

И.Н. Скрипник, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и медицины неотложных состояний, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Избыточный вес как основа НАСГ и актуальная медико-социальная проблема

XXI век характеризуется пандемией ожирения. По данным ВОЗ, до 30% жителей планеты имеют избыточную массу тела и каждые 10 лет численность таких лиц увеличивается приблизительно на 10%. Основная опасность ожирения связана с утяжелением сопряженных заболеваний и осложнениями, которые являются основными причинами смертности. Более 90% пациентов с сахарным диабетом (СД) страдают ожирением. Известно, что у лиц с повышенной массой тела вероятность развития артериальной гипертензии на 50% выше, чем при его нормальной массе (С.Н. Мамаев, 2008).



И.Н. Скрипник

Ожирение является огромной медико-социальной проблемой индустриально развитых стран мира. Так, в 1999 г. 61% населения США имели массу тела выше нормы, из них у 35% индекс массы тела (ИМТ) составлял 25-29,5, а у 26% – более 30. В 1960-1962 гг. в США избыточную массу тела имели 43% населения. Известно, что распространенность ожирения увеличивается с возрастом, а после 50-60 лет масса тела обычно стабилизируется (R. Kushner, 2004). Эпидемия ожирения в США явилась одной из наиболее важных причин увеличения заболеваемости и смертности населения и расходов на здравоохранение.

Какова эпидемиология ожирения в других странах мира? Так, в России ожирением страдает 54% населения, в Великобритании – 51%, в Германии – 50%, тогда как в Китае – всего 15% взрослого населения. В докладе экспертов Комитета ВОЗ по ожирению (2005) указано, что избыточная масса тела и ожирение в настоящее время столь распространены, что влияют на здоровье населения больше, чем традиционные проблемы здравоохранения, в частности голодание и инфекционные заболевания. 2/3 случаев всех заболеваний связаны с ожирением (E. Logue et al., 2000).

Основными причинами эпидемии ожирения являются чрезмерное потребление высококалорийной пищи и недостаток спонтанной и трудовой физической активности.

В настоящее время достаточно глубоко изучены проблемы регуляции обмена в жировой ткани. Так, лептин, специфический регулятор запасов энергии в организме, структурно сходен с IL-6, IL-12, IL-15. Показано, что уровень свободного лептина коррелирует с подкожным отложением жира и не зависит от висцерального, а уровень лептина в крови в 2-7 раз выше при ожирении. Установлено, что в жировой ткани вырабатывается адипонектин и описаны 2 типа рецепторов: адипо-P1 – в скелетной мускулатуре и адипо-P2 – в печени. При СД 2 типа и ИБС уровень адипонектина снижается.

Висцеральная жировая ткань является источником свободных жирных кислот (СЖК), поступающих напрямую в печень. В печени они непосредственно влияют на продукцию глюкозы, прокоагулянтов, факторов воспаления и синтез липидов.

По определению IDF, принятом на 1-м Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому (МС) (г. Берлин, 2005), для установления диагноза «МС» необходимо наличие центрального ожирения и двух других лабораторных критериев (табл. 1).

Рассматривая механизмы формирования инсулинорезистентности у лиц с ожирением, следует отметить важную роль избытка висцеральной жировой ткани. В организме человека с ожирением увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (IL-6, TNFα), уровень СЖК и лептина на фоне снижения синтеза адипонектина, что приводит к развитию инсулинорезистентности (рис. 1).

Ожирение приводит к формированию инсулинорезистентности – ключевого патогенетического механизма развития НАСГ, которая, в свою очередь, обуславливает развитие неалкогольного стеатогепатита и стеатогепатита. Инсулин активирует синтез СЖК и триглицеридов, снижает скорость β-окисления СЖК в печени, что приводит к отложению в ней триглицеридов. Важная мишень для TNFα – инсулиновые рецепторы (IRS-1). TNFα угнетает синтез липопротеинкиназы, приводя к мобилизации запасов жира и потере массы тела, что способствует накоплению жира в печени.

Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – заболевание печени неалкогольной этиологии с признаками жировой дистрофии и лобулярным гепатитом. В европейских странах почти у 11% пациентов НАСГ диагностируют путем проведения биопсии печени в связи с повышением активности трансаминаз. Среди лиц с повышенной массой тела распространенность НАСГ составляет 19%, при нормальной массе тела – 2,7%. Чаще НАСГ болеют женщины в возрасте 50 лет, хотя заболевание встречается и в других возрастных группах; соотношение мужчин и женщин 1:3.

Факторы, определяющие развитие НАСГ:

- ожирение;
- СД 2 типа и гипергликемия;
- гиперлипидемия;
- стремительное похудение;
- острое голодание;
- полное парентеральное питание;
- синдром мальабсорбции (в результате наложения еюноилаеального анастомоза, гастропластики по поводу патологического ожирения, наложения билиарно-панкреатической стомы, расширенной резекции толстой кишки);
- медикаментозные средства (тетрациклин, амиодарон, нифедипин, дилтиазем, глюкокортикостероиды, синтетические эстрогены, тамоксифен);
- дивертикулез кишечника с синдромом чрезмерного бактериального роста;
- региональная липодистрофия;
- абеталипопротеинемия;
- болезнь Вебера-Крисчена;
- болезнь Вильсона-Коновалова.

Первичный НАСГ ассоциирован с эндогенными нарушениями липидного и углеводного обмена (ожирение, СД 2 типа, гиперлипидемия). Вторичный НАСГ индуцируется внешними факторами и развивается в результате приобретенных метаболических расстройств, приема препаратов, синдрома мальабсорбции, длительного парентерального питания, синдрома избыточного бактериального роста в кишечнике.

Существующая модель патогенеза НАСГ идентична концепции «двух ударов» при метаболическом синдроме. «Первичный удар» заключается в том, что при нарастании ожирения увеличивается поступление в печень (СЖК), что приводит к накоплению липидов внутри гепатоцитов, формируется стеатоз. Под «вторичным ударом» понимают реакцию окисления СЖК и образования

продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивных форм кислорода, так называемый оксидативный стресс, сопровождающийся реакцией воспаления, реализующейся в стеатогепатит.

Сочетание стеатоза печени с чрезмерным бактериальным ростом в кишечнике нарушает процессы ферментативного гидролиза белков и синтеза витаминов, обуславливая дефицит белков, ферментов и коферментов, участвующих в синтезе липопротеидов, вследствие чего липидные капли накапливаются внутри гепатоцитов.

Присоединение воспалительно-некротической реакции приводит к развитию стеатогепатита. Некроз гепатоцитов активирует клетки Ито, продуцирующие компоненты соединительной ткани в просвете синусоида, что приводит к формированию внутридолькового фиброза. Трансформация фиброза в цирроз возникает при капилляризации синусоидов (рис. 2).



Рис. 2

Гистологическая картина НАСГ характеризуется крупнокапельной жировой дистрофией гепатоцитов в 3-й зоне ацинуса (крупные одиночные липидные капли в цитоплазме со смещением ядра к периферии клетки). Воспалительная реакция представлена внутридольковыми инфильтрациями, состоящими из полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ), лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов.

Механизм трансформации стеатоза в стеатогепатит включает несколько патогенетических звеньев, являющихся идентичными как при неалкогольном, так и при алкогольном поражении печени.

Стеатогепатит – «мост» между алкогольной жировой дистрофией и алкогольным циррозом печени, который составляет до 50% всех случаев цирроза печени (ЦП). Открыт возможный маркер хронической интоксикации алкоголем у больных гепатопатиями – углеводно-дефицитный трансферрин. Прием 60 г этанола ежедневно в течение недели вызывает у 85-90% лиц повышение концентрации изотрансферрина сыворотки крови.

Различные токсины, включая кишечный эндотоксин, в реакциях окисления индуцируют чрезмерную продукцию и накопление в печеночной клетке свободных радикалов и других токсических метаболитов. Свободные радикалы запускают реакции ПОЛ и развитие оксидативного стресса, что индуцирует секрецию цитокинов, таких как TNFα, IL-1, 2, 6, и реализуется некрозом гепатоцитов, развитием воспалительной клеточной инфильтрации с последующим фиброзом, а при длительном прогрессировании процесса возможна трансформация НАСГ в цирроз печени. НАСГ также может приводить к печеночно-клеточной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциноме.

Основным диагностическим признаком стеатогепатита в настоящее время является увеличение активности аминотрансфераз.

Таблица 1. Метаболический синдром (определение IDF)	
Центральное ожирение (окружность талии)	
мужчины ≥94 см; женщины ≥80 см	
плюс любые два признака:	
Триглицериды	≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или гиполипидемическая терапия
Холестерин ЛПВП	<40 мг/дл (0,9 ммоль/л) для мужчин или <50 мг/дл (1,1 ммоль/л) для женщин или гиполипидемическая терапия
Артериальное давление	систолическое ≥130 мм рт. ст. или диастолическое ≥85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия
Глюкоза крови натощак	≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или диагноз СД 2 типа
1st International Congress on Prediabetes and the Metabolic Syndrome, Berlin, April 2005	



Рис. 1

Следует учитывать, что у 48-100% пациентов с НАСГ могут отсутствовать симптомы, характерные для заболевания.

Для оценки степени активности НАСГ и стадии фиброза печени применяют классификацию E. Brunt (табл. 2, 3).

Дифференциальный диагноз

Программа обследования пациента должна быть направлена на исключение других заболеваний печени:

- вирусной инфекции (определение маркеров HBV, HCV и других вирусных гепатитов);
- болезни Коновалова-Вильсона (исследование уровня церулоплазмينا крови);
- идиопатического гемохроматоза (исследование обмена железа, оценка состояния других органов);
- аутоиммунного гепатита (оценка титров антинуклеарных антител, антител к гладкой мускулатуре, антимитохондриальных антител);
- врожденной недостаточности α_1 -антитрипсина.

Прогноз зависит от степени прогрессирования заболевания.

Лечение

Строгие схемы ведения больных НАСГ не разработаны. При выборе метода лечения учитывают основные этиологические и патогенетические факторы и фоновые заболевания. Основные принципы терапии – снижение массы тела, отмена потенциально гепатотоксических препаратов, коррекция гиперлипидемии и гипергликемии.

В случае развития НАСГ на фоне ожирения и СД наиболее эффективно постепенное снижение массы тела при помощи диеты и адекватных физических нагрузок. Физические упражнения (не менее 1 ч в день) в сочетании с диетой более значимо улучшают биохимические и гистологические параметры, чем только снижение калорийности рациона.

Уменьшение массы тела (на 0,5-1 кг в неделю) и нормализация углеводного обмена сопровождаются положительной динамикой клинико-лабораторных показателей и снижением индекса гистологической активности. Резкое похудение может привести к ухудшению течения заболевания.

Фармакотерапия

Лечебный эффект препаратов группы бигуанидов при СД 2 типа обусловлен угнетением глюконеогенеза и синтеза липидов в печени, реализуемого посредством активации цАМФ-зависимой протеинкиназы печени. Это сопровождается снижением синтеза триглицеридов из жирных кислот и подавлением митохондриального β -окисления, снижением экспрессии TNF α и транскрипционных факторов, ответственных за синтез холестерина из ацетил-коэнзима А. Метформин оказывает также центральное аноректическое действие. Уменьшение инсулинорезистентности на

фоне применения метформина обуславливает его эффект при НАСГ. Метформин в дозе 1500 мг/сут или 20 мг/кг/сут в течение 12 мес на фоне снижения массы тела (около 1,5 кг/мес) нормализует активность трансаминаз, снижает гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, приводит к уменьшению размеров печени, снижению гистологической активности НАСГ.

Тиазолидиндионы – новый класс препаратов, селективно повышающих чувствительность инсулиновых рецепторов. Посредством связывания с рецепторами PPAR γ они индуцируют пероксисомальные ферменты, окисляющие СЖК, подавляют синтез жирных кислот в печени, повышают активность клеточного транспортера глюкозы GLUT-4. Вследствие этого улучшается усвоение глюкозы периферическими тканями, снижается концентрация глюкозы, инсулина, триглицеридов и СЖК в крови. Применение глитазонов II поколения (пиоглитазон, розиглитазон) у больных НАСГ в течение 3-12 мес приводит к достоверному улучшению биохимических показателей крови, уменьшению стеатоза и выраженности некровоспалительных изменений печени.

Среди гепатопротекторов предпочтение необходимо отдать оригинальным препаратам с высокой доказательной базой. Патогенетически оправдано назначение больным НАСГ эссенциальных фосфолипидов, основное действующее вещество которых – 1,2-диглицерил-фосфатидилхолин (ДЛФХ), участвующий в регуляции липидного обмена в гепатоцитах, – обладает антифибротической и антиоксидантной активностью. Фосфатидилхолин обладает способностью повышать текучесть биомембран и ферментативную активность фосфолипидзависимых ферментов, что приводит к нормализации проницаемости мембран и улучшению в них обменных процессов.

Особый интерес представляют вновь открытые свойства ДЛФХ: подавление трансформации клеток Ито в фибробласты; повышение активности коллагеназы; значительное уменьшение образования *in vivo* F2-изопростанов (маркеры ПОЛ).

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) оказывают прямой цитопротекторный, антиапоптотический и мембраностабилизирующий эффекты. Получены новые данные о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза (матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы). Прием препарата в дозе 10-15 мг/кг/сут в течение 12 мес позволяет значительно улучшить печеночные тесты без существенно снижения массы тела.

Препараты, содержащие бетаин, применяются при НАСГ сроком до 12 мес. Суточная доза бетаина составляет 20 г, что повышает содержание S-аденозилметионина в гепатоцитах и приводит к улучшению биохимических показателей.

Адеметионин (Гептрал) является универсальным субстратом, уступающим в разнообразии реакций только АТФ, и главным донатором метильных групп более чем в 100 реакциях трансметилирования. Адеметионин играет центральную роль в межклеточном обмене, участвуя в трех ключевых метаболических реакциях: трансметилировании (синтез фосфатидилхолина, повышающего текучесть и пластичность мембран), транссульфурировании (синтез глутатиона и таурина) и аминопропилировании (синтез полиаминов).

Препарат восстанавливает не только структуру мембраны гепатоцита в реакции метилирования фосфолипидов, усиливая их поляризацию и обеспечивая непрерывный переход с внутреннего слоя мембраны на внешний, но и ее функции путем регулирования текучести и проницаемости мембран, процессов желчеобразования; восстановления целостности канальцевых структур и реингибироваия Na^+ , K^+ -АТФазы.

Препарат обладает антиоксидантным, детоксическим, холеретическим, регенераторным, антифибротическим, нейропротекторным, иммуномодулирующим, противовоспалительным, антидепрессивным и антиноцицептивным эффектами. В результате двухнедельного приема Гептрала отмечается снижение индекса насыщения желчи холестерином* до нормальных значений (M. Frezza et al., 1988).

Назначают Гептрал сначала парентерально по 400-800 мг внутривенно в первые 5-10 дней, затем перорально по 1 таблетке (400 мг) 2 раза в день в утренние и дневные часы. Антидепрессивный эффект препарата развивается уже к 5-7-му дню терапии. В среднем курс лечения составляет 1,5-2 мес. При такой длительности применения холеретический и гепатопротекторный эффект сохраняется до 3 мес после окончания терапии.

Продолжение на стр. 22.



ГЕПТРАЛ®

С заботой о жизни



7

Семь доказанных эффектов для лечения заболеваний печени¹⁻³

Краткая информация по медицинскому применению препарата Гептрал®.

Состав: 1 флакон с лиофилизированным порошком или таблетка содержит 760 мг адеметионина 1,4-бутандисульфата, что соответствует 400 мг катиона адеметионина. **Лекарственная форма.** Порошок лиофилизированный для приготовления раствора для инъекций. Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, влияющие на систему пищеварения и процессы метаболизма. Код АТС А16А А02. **Показания.** Хронический гепатит; внутрипеченочный холестаз; цирроз печени; печеночная энцефалопатия; депрессивные синдромы; абстинентный синдром. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к какому-либо компоненту препарата. **Способ применения и дозы.** Порошок лиофилизированный после растворения прилагаемым растворителем, применяют по 400 мг в сутки внутривенно или внутримышечно в течение 15-20 дней. Таблетки. Принимают по 2-3 таблетки в сутки, внутрь. **Побочные реакции.** В течение длительного применения препарата в высоких дозах серьезных побочных реакций не зафиксировано. Зависимости при применении препарата не развивалось. Очень редко у некоторых пациентов Гептрал может привести к нарушению суточного ритма (засыпание/пробуждение). В таких случаях может быть необходимым применение седативных средств на ночь. У некоторых пациентов после применения таблеток возникали изжога и неприятные ощущения в эпигастральной области, носящие несерьезный характер и не требующие прекращения лечения. **Дети.** Опыт применения у детей отсутствует. **Особенности применения.** Не следует применять препарат в случае изменения его цвета. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.** Взаимодействие с другими лекарственными средствами не описано. Препарат можно применять с другими антидепрессантами, такими как ингибиторы МАО, трициклические ингибиторы. Взаимодействия с алкоголем не наблюдались. **Условия отпуска.** По рецепту. Подробная информация о препарате в инструкции по медицинскому применению.

Информация для специалистов

P.C. № UA/6993/01/01
P.C. № UA/6993/02/01

1. Губергриц Н.Б. Адеметионин от фармакологии к клинической эффективности (обзор литературы). Сучасна гастроентерологія, 2004, №4(18), стр. 74-82.
2. Подымова С.Д. Внутрипеченочный холестаз: патогенез и лечение с современных позиций. Гастроэнтерология, 2004, том 06, №2.
3. Буевров О.В., Маевская М.В., Мишушкин О.Н. Метаболическая терапия больных с патологией печени. Здоровье Украины, 2007, №20/1, стр. 19-21.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании "Абботт Лабораториз С.А." в Украине: 01032, Киев, ул. Жилинская, 110, 2 этаж тел.: 044 498-60-80, факс: 044 498-60-81



A Promise for Life

Таблица 2. Критерии оценки гистологической активности НАСГ (E. Brunt, 2002)

Степень активности	Стеатоз	Баллонная дистрофия	Воспаление
I (легкая)	<33-66%; крупнокапельный	Минимальная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – рассеянная или минимальная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами; портальное – отсутствует или минимальное
II (умеренная)	>33-66%; крупно- и мелкокапельный	Умеренная, в 3-й зоне ацинуса	Лобулярное – умеренная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами*; портальное – отсутствует или мягкое (умеренное)
III (тяжелая)	>66% (3-я зона или панацинарно); крупно- и мелкокапельный	Доминирует в 3-й зоне ацинуса, представлена панацинарно	Лобулярное – выраженная диффузная инфильтрация ПЯЛ и мононуклеарами**; портальное – мягкое (умеренное)

Примечание:

* может не сочетаться с баллонной дистрофией гепатоцитов и/или перипортальным фиброзом;
** максимально выражено в 3-й зоне ацинуса наряду с баллонной дистрофией и перисинуоидальным фиброзом.

Таблица 3. Стадии фиброза при НАСГ (E. Brunt, 2002)

Стадии	Гистологические изменения
I	Перисинуоидальный (перипортальный) фиброз в 3-й зоне ацинуса, очаговый или распространенный
II	Очаговый или распространенный перипортальный фиброз
III	Портоцентральные септы
IV	Цирротическая трансформация (образование ложных долек)

*Показатель литогенных свойств желчи.



- Меридиа ускоряет наступление сытости¹
- Меридиа снижает количество потребляемой пищи на ~20%^{2,3}
- Меридиа способствует коррекции пищевого поведения⁴

Краткая информация по медицинскому применению препарата Меридиа®. Действующее вещество: 1 капсула содержит 10 или 15 мг сибутрамина гидрохлорида моногидрата, что эквивалентно 8,37 или 12,55 мг сибутрамина соответственно. Препарат Меридиа® показан как дополнительная терапия в рамках комплексной программы по уменьшению массы тела у пациентов с алиментарным ожирением с индексом массы тела (ИМТ) от 30 кг/м² и выше; пациентов с избыточной массой тела с ИМТ от 27 кг/м² и выше, если есть другие факторы риска, обусловленные ожирением, такие как сахарный диабет II типа или дислипидемия. Препарат противопоказан при повышенной чувствительности к сибутрамину или какому-либо другому компоненту препарата; при наличии органических причин ожирения; при известных или установленных серьезных нарушениях питания - Анохедия nervosa (анорексия) или Bulimia nervosa (булимия); при психических заболеваниях; при синдроме Жиль де ла Туретта; при одновременном применении (или приеме последние 2 недели) ингибиторов МАО или других препаратов центрального действия для лечения психических расстройств (например, антидепрессантов, антипсихотиков), нарушенной сна (триптофан) или для уменьшения массы тела; при ишемической болезни сердца в анамнезе, хронической сердечной недостаточности, окклюзивных заболеваниях периферических артерий, тахикардии, аритмии, цереброваскулярных заболеваниях (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения); при наличии неадекватно контролируемой артериальной гипертензии (АД > 145/90 мм рт.ст.) (см. также раздел "Особенности применения"); при гипертиреозе; при тяжелых нарушениях функции печени; при тяжелых нарушениях функции почек и у пациентов с терминальной стадией заболевания почек, находящихся на диализе; при доброкачественной гиперплазии простаты с задержкой мочи; при феохромоцитоме; при закрытоугольной глаукоме; при установленной медикаментозной, наркотической или алкогольной зависимости; при беременности и в период кормления грудью; детям в возрасте до 18 лет и пациентам, старше 65 лет из-за отсутствия достаточного клинического опыта. Начальная доза составляет 10 мг препарата Меридиа® в сутки (1 капсула). Капсулу следует принимать один раз в сутки, утром, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (стакан воды). У пациентов не достигших клинического эффекта при применении препарата Меридиа® в дозе 10 мг (критерий: снижение массы тела менее чем на 2 кг за 4 недели) при условии хорошей переносимости лечения суточная доза может быть увеличена до 15 мг один раз в сутки. У пациентов, не достигших клинического эффекта при применении 15 мг препарата Меридиа® (критерий: снижение массы тела менее чем на 2 кг за 4 недели), последующее лечение этим препаратом следует прекратить. Длительность терапии препаратом Меридиа® не должна превышать 2 года. Число всех нежелательных эффектов возникали в начале лечения (первые 4 недели). Их тяжесть и частота со временем уменьшились. Нежелательные эффекты, в целом, имели незначительный и обратимый характер и не требовали прекращения лечения. Нежелательные эффекты, наблюдавшиеся с частотой до 10%: тахикардия, сердцебиение, повышение артериального давления, покраснение кожи с ощущением тепла, тошнота, обострение геморроя, головная боль, головокружение и др. Меридиа® следует принимать только в тех случаях, когда все другие мероприятия относительно уменьшения массы тела были малоэффективными, т.е. если уменьшение массы тела (или ее стабилизация) в течение трех месяцев составляла менее 5%. У всех больных, принимающих Меридиа®, необходимо контролировать уровень артериального давления и пульса. Отпускается по рецепту. Подробная информация о препарате и инструкции по медицинскому применению.

Информация предназначена для специалистов

PC № UA7817/01/01
PC № UA7817/01/02

[1] Merlumi AM, Bieroova E. В. Meridia – эффективное средство для снижения веса и нормализации метаболических нарушений при ожирении и сахарном диабете 2 типа. Эффективная фармакология в эндокринологии. 2007, №2, с.1-4. [2] Borkeling B, Ethag K, et al. Short-term effects of sibutramine (Reduce) on appetite and eating behaviour and the long-term therapeutic outcome. International Journal of Obesity. 2003, 27, pp. 693-700. [3] Rols B et al. Sibutramine reduces food intake in non-dieting women with obesity. Obesity research, 1998, v. 6, №1, pp. 1-11. [4] With A Sustained weight reduction after cessation of obesity treatment with Sibutramine. Dtsch Med Wochenschr. 2004 Apr 30, v. 129 №18, pp.1002-5.

За дополнительной информацией обращайтесь в представительство компании
Абботт Лабораториз СА* в Украине:
01032, Киев, ул. Жилинская, 110, 2 этаж
тел: 044 498-60-80, факс: 044 498-60-81



И.Н. Скрыпник, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней и медицины неотложных состояний, Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

Избыточный вес как основа НАСГ и актуальная медико-социальная проблема

Продолжение. Начало на стр. 20.

α-липовая кислота – кофермент энзимного комплекса митохондрий – принимает активное участие в окислительном декарбоксилировании пировиноградной, α-кетоглутаровой и других кетокислот; снижает глюконеогенез и кетогенез, ингибирует гликозилирование белков, активизирует процессы окисления глюкозы, снижает инсулинорезистентность, оказывая положительное корректирующее влияние на углеводный обмен.

Статины – препараты, снижающие уровень холестерина. В большинстве случаев они не оказывают положительного действия на биохимические и гистологические признаки НАСГ, однако могут и должны применяться в составе комплексной терапии с целью предотвращения осложнений МС.

Ловастатин принимают по 10-20 мг, симвастатин – по 10-40 мг 1 раз в сутки вечером во время еды (под контролем активности трансаминаз – не реже 1 раза в месяц).

Лактулоза – пребиотик, назначаемый для коррекции эндотоксемии, уменьшает всасывание ксенобиотиков из кишечника и продукцию TNFα макрофагами печени.

Одной из самых сложных задач для врача в ведении больных с избыточной массой тела является назначение эффективной диетотерапии и выбор адекватного фармакологического средства коррекции массы тела.

В существующих унифицированных диетах углеводы составляют 55-60%, белки – 15-20%, жиры – менее 30% (M.R. Lowe, 1999).

Даже при минимальной физической активности диета, содержащая 1400-1500 ккал/сут, независимо от состава пищи обеспечивает снижение массы тела (R.J. Deckelbaum et al., 1999). Основное значение в уменьшении массы тела имеет снижение калорийности пищи.

Очень низкокалорийные диеты (ОНКД) отвечают следующим критериям: калорийность <800 ккал/сут; содержание белков 0,8-1,5 г/кг /сут; обогащение витаминами, минералами; необходимость медицинского наблюдения в течение 12-16 нед. В среднем редукция массы тела при соблюдении очень низкокалорийной диеты составляет у женщин 1,2-2,0 кг/нед, у мужчин – 2-2,5 кг/нед.

Показаниями к назначению ОНКД являются: значительная мотивация, умеренное или выраженное ожирение (ИМТ>30), неэффективность консервативного лечения, лечение СД 2 типа с торпидной гипертриглицеридемией, периферическими отеками.

Противопоказания к назначению ОНКД: генерализованные инфекции, отрицательный азотистый баланс, заболевания сердца и сосудов в фазе обострения, острая почечная и печеночная недостаточность, тяжелые и терминальные заболевания, психические расстройства.

ОНКД имеет достаточно широкий спектр побочных эффектов: слабость, утомляемость, запор или диарею, выпадение волос, сухость кожи, тошноту, дисменорею и аменорею, непереносимость холода, желчно-каменную болезнь, подагру. При подагре и гиперурикемии показано назначение соответственно аллопуринола и колхицина.

При снижении массы тела более чем на 1,5 кг в неделю значительно увеличивается риск образования камней в желчном пузыре, что обуславливает необходимость назначения адеметионина (Гептрала) 800 мг/сут и УДХК в дозе 15 мг/кг/сут.

В случаях когда диета и увеличение физической нагрузки не приводят к желаемому эффекту, т. е. пациенту не удается достичь устойчивого снижения массы, появляется необходимость фармакологической коррекции веса. Это особенно актуально для пациентов с так называемой пищевой зависимостью, когда есть необходимость в коррекции уже сложившихся пищевых привычек.

В арсенале современного врача есть два средства: сибутрамин (Меридиа) и ингибитор кишечной липазы – орлистат. Сибутрамин – селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина

в синапсах ЦНС – ускоряет наступление сытости, затраты энергии, способствует снижению массы тела в основном за счет висцеральной жировой ткани.

Результаты рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что применение сибутрамина в дозе 10-15 мг/сут приводит к снижению массы тела на 10-15% от исходной. При этом наблюдается нормализация таких показателей метаболизма, как концентрация триглицеридов, коэффициент «холестерин/холестерин липопротеидов высокой плотности», уровень инсулина, С-пептида, мочевой кислоты и уменьшение массы левого желудочка – на 10,9 г (vs контрольная группа, находившаяся на диете в сочетании с физической нагрузкой, – на 3,6 г; W.P. James et al., 2000).

В исследовании STORM доказано, что применение сибутрамина (Меридии) в течение двух лет приводит к снижению массы тела на 10,2 кг (плацебо – на 4,7 кг), окружности талии – на 9,2 см (плацебо – на 4,5 см), уменьшению уровня триглицеридов крови на 19% и повышению ХС ЛПВП на 21% (максимально к 24-му мес) (D. Hansen et al., 2002).

Весьма важным моментом в лечении пациентов с НАСГ с использованием Меридии является снижение количества висцерального жира – ключевого фактора развития МС. В исследовании, проводившемся группой под руководством Van Gaal и изучавшем влияние Меридии на распределение жировой ткани (с помощью компьютерной томографии), было продемонстрировано, что сибутрамин обладает способностью оказывать преимущественное влияние на клетки висцеральной жировой ткани, количество которой снизилось в результате терапии на 22%, в то время как уменьшение подкожного жира произошло на 17% (Van Gaal et al. 1998).

Выводы данного исследования о преимущественном влиянии сибутрамина на клетки висцеральной жировой ткани нашли свое клиническое подтверждение и в заключении исследовательской группы под руководством R. Sari, оценивавшей эффективность сибутрамина (Меридии) и орлистата, а также целесообразность их сочетанного применения.

В данном исследовании наряду с оценкой массы тела изучалась динамика такого показателя, как окружность талии. Были получены следующие результаты: средняя потеря веса в группе орлистата 5,5 кг vs 10,1 в группе Меридии и 10,8 у пациенток, применявших комбинацию обоих средств. Уменьшение окружности талии в результате 6 месяцев терапии: в группе, получавшей орлистат -4,5 см vs 10,7 в группе, получавшей Меридию; в группе, получавшей комбинацию препаратов, окружность талии уменьшилась на 11,7 см. По мнению исследователей, полученные результаты не продемонстрировали статистических преимуществ сочетания обоих средств перед монотерапией Меридией.

В текущем году наряду с несколькими разочарованиями, связанными с развитием фармакологической коррекции веса (закрытие всей группы блокаторов канабионидных рецепторов), были и позитивные открытия – завершилось исследование SCOUT (2003-2009 гг.), проходившее в 300 центрах, в котором приняли участие 9 тыс. пациентов высокой группы риска с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Все пациенты, включенные в данное исследование, получали сибутрамин (Меридию) в дозе 10 мг один раз в день в комбинации с диетой и рекомендациями по физической активности. По предварительным данным, установлен высокий профиль безопасности препарата даже для категории пациентов с высоким риском кардиоваскулярной патологии и сопутствующим СД.

Таким образом, избыточный вес, являющийся основой метаболического синдрома, требует комплексного подхода и предполагает коррекцию с применением препаратов, доказавших свою эффективность и возможность влиять на механизмы развития данной патологии, в частности сибутрамин (оригинальный препарат – Меридиа, производства компании «Абботт Лабораториз С.А.»); кроме того, целесообразно рекомендовать применение гепатопротекторов, обладающих убедительной доказательной базой, – адеметионин (Гептрал), EPL, УДХК.