

Ессенціалє® форте Н

є джерелом есенціальних фосфоліпідів
для відновлення клітин печінки*



ПО **2** капсули під час їди** **3** рази на добу **3** місяці¹



www.essentiale.ua

* Доведено в експериментальних дослідженнях.² ** Не розжовувати, запивати невеликою кількістю води. ¹ Інструкція для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Наказ МОЗ України № 684 від 02.08.13. Р.П. № UA/8682/01/01. ² Gundermann KJ, Kuenker A, Kuntz E, Drozdziak M. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep 2011; 63; 643–659.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів та для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Інформація подана скорочено. З повною інформацією можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препарату Ессенціалє® форте Н. Зберігати в недоступному для дітей місці. ТОВ «Санofi-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жилиняська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01. www.sanofi.ua

Место эссенциальных фосфолипидов

По материалам конгресса EASL,

Международный конгресс, посвященный вопросам гепатологии (ILC), является ведущим научным и образовательным мероприятием, которое проводит Европейская ассоциация по изучению печени (EASL). Конгресс посещают тысячи специалистов со всего мира, интересующихся новейшими исследованиями в области гепатологии, в т. ч. гастроэнтерологи, терапевты, инфекционисты, микробиологи, фармакологи, патологоанатомы, трансплантологи, специалисты в области клеточной биологии, радиологии и т. д.

Программа ILC-2016 была разделена на несколько основных блоков: курс последилового образования, базовый семинар, лекции, симпозиумы и мастер-классы. Область вопросов, рассмотренных на конгрессе, была чрезвычайно широкой и включала лечение хронического вирусного гепатита В, способы предотвращения прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), механизмы возникновения и лечение гепатоцеллюлярной карциномы и других печеночных новообразований, сравнительная характеристика неинвазивной и инвазивной диагностики болезней печени, влияние на печень кишечной микробиоты, трансплантация печени и посттрансплантационная медицинская помощь. В рамках конгресса также проводился курс абдоминальной сонографии и круглые столы более 10 медицинских обществ и ассоциаций, занимающихся вопросами гепатологии.



Среди научных докладов, посвященных проблеме НАЖБП, особое внимание привлек доклад профессора Асада Даджани, председателя научного комитета Школы гастроэнтерологии Объединенных Арабских Эмиратов, вице-президента Ассоциации гастроэнтерологии и эндоскопии стран Среднего Востока и Африки. В докладе профессора Даджани были детально описаны точки приложения

и механизм действия всех групп препаратов, используемых в лечении НАЖБП. Далее представлен сокращенный обзор вышеупомянутого доклада.

Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» (НАЖБП) используется для описания широкого спектра жировых изменений печени от стеатоза до неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который является прогрессирующим заболеванием и в дальнейшем ведет к фиброзу и циррозу печени. В конечном итоге, НАСГ может привести к развитию гепатоцеллюлярной карциномы. Ключевые элементы патогенеза НАСГ включают воспаление жировой ткани и ткани печени, изменение кишечной микробиоты, оксидативный стресс и апоптоз гепатоцитов (L. Castera, 2013), поэтому терапевтический подход к НАСГ должен включать влияние именно на эти патогенетические звенья.

Кроме непосредственного неблагоприятного воздействия на печень, НАЖБП является дополнительным фактором сердечно-сосудистого риска, повышающим опасность развития артериальной гипертензии и атеросклеротических изменений. Это подтверждено исследованием J.F. Dufour (2014), включившим пациентов с выявленной болезнью печени (n=5671), которые употребляли менее 50 г алкоголя в сутки и подвергались влиянию более 2 факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) без предыдущих случаев ССЗ. Было

установлено, что у пациентов с НАЖБП чаще выявлялись каротидные бляшки, чем у пациентов, не страдающих НАЖБП (44% против 37%). У пациентов с НАЖБП наблюдалась также большая толщина комплекса интима-медиа ($0,64 \pm 0,14$ мм против $0,61 \pm 0,13$ мм, $p < 0,001$), что является сонографическим маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки.

К тому же НАЖБП повышает риск развития сахарного диабета (СД), что доказывает японское исследование, включившее более 3000 человек, из которых у 728 была диагностирована НАЖБП. В группе пациентов с НАЖБП СД был обнаружен у 16,1%, а в группе без НАЖБП – у 3,1%. Среди пациентов с СД 2 типа наличие НАЖБП значительно ассоциировалось с повышенным летальным риском. Летальность, связанная с болезнями печени, наблюдалась у 20% пациентов с НАЖБП и СД 2 типа (N. Sattar et al., 2014).

Хотя НАЖБП является ведущей причиной хронических заболеваний печени, на протяжении последней декады выяснилось, что большинство смертей при НАЖБП ассоциированы с сердечно-сосудистыми патологическими состояниями и раком. Это открытие привело к стимуляции дальнейшего поиска связи НАЖБП с внепеченочными болезнями. В результате была доказана прочная ассоциация НАЖБП с хронической болезнью почек, колоректальным раком, эндокринопатиями (включая СД 2 типа и дисфункцию щитовидной железы), остеопорозом (M.J. Armstrong, 2014). На данный момент ведутся исследования связи НАЖБП с воспалительными заболеваниями кишечника и поджелудочной железы. Уже известно, что НАЖБП ассоциируется с плохим прогнозом у больных с острым панкреатитом (S. Jasanwala, 2014).

Учитывая прогрессирование НАСГ до фиброза и цирроза печени, а также широкий спектр внепеченочных негативных влияний НАЖБП, потребность в своевременном адекватном лечении этих патологических состояний является крайне высокой.

Базовый подход к лечению НАЖБП включает снижение веса посредством диеты, физических нагрузок, медикаментозных средств и бариатрических операций. Помимо этого, на различные звенья патогенеза НАЖБП следует влиять с помощью современных фармакологических препаратов. В частности, на окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума можно воздействовать с помощью гипополипидемических медикаментов, антиоксидантов и цитопротекторов; на синтез триглицеридов – с помощью орлистата; на резистентность к инсулину – с помощью метформина и тиазолидиндионов. Позитивное влияние на звездчатые клетки печени (клетки Ито) оказывают лекарства, модулирующие онкобелок RAS, а на микробиоту кишечника (в случае дисбиоза) – пре- и пробиотики. Также исключительно важным является применение гепатопротекторов: эссенциальных фосфолипидов (ЭФЛ), препаратов растительного и синтетического происхождения, некоторых витаминов.

Все существующие методы лечения НАЖБП можно назвать экспериментальными, так как на сегодняшний день не существует полноценной доказательной базы ни для одного из методов. Поэтому следует прислушиваться к мнениям отдельно взятых специалистов и тщательно рассматривать каждый случай применения медикаментозных препаратов, учитывая коморбидные состояния.

Безусловной основой терапии НАЖБП является модификация образа жизни, в которой ключевую роль играют физические нагрузки. На данный момент, единое мнение в отношении интенсивности, продолжительности и видов физических упражнений отсутствует, однако, существует несколько исследований на эту тему. Например, Sullivan et al. (2012) выявили, что физические упражнения на выносливость умеренной интенсивности 150-300 мин/нед в течение 16 нед приводили к слабому, но статистически значимому снижению содержания внутрипеченочных триглицеридов независимо от снижения массы тела. Исследование Vacchi et al. (2014) показало, что аэробные упражнения по сравнению с анаэробными тренировками с отягощением (силовыми тренировками) на протяжении 4 мес привели к более значительному снижению степени жировой инфильтрации печени, улучшению чувствительности к инсулину, уменьшению индекса массы тела и объема жировой ткани. Безусловно, пациентам следует подбирать программу тренировок в зависимости от их текущего уровня активности и физической подготовки.

Снижение массы тела является значительным позитивным фактором независимо от способа достижения: ограничение калорий, регулярное выполнение физических упражнений, бариатрическая хирургия или комбинация этих методов. Руководство Американской ассоциации исследований заболеваний печени (AASLD) рекомендует снижать массу тела на 3-5%. Существуют и более строгие рекомендации, так как доказано, что уменьшение массы тела на 7-10% связано с позитивной динамикой стеатоза печени, угнетением некровоспалительного процесса и улучшением гистологической картины печени. Что касается хирургического лечения, то после бариатрических оперативных вмешательств у 91% больных улучшается течение НАСГ, а у 70% отмечается уменьшение степени фиброза печени (J. Dixon et al., 2004).

Стандартные подходы к медикаментозному лечению НАЖБП включают такие препараты и группы препаратов: метформин, агонисты рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR) типа α и γ , статины и эзетимиб, витамин Е, ингибиторы дипептидилпептидазы-4, агонисты глюкагоноподобного пептида-1, гепатопротекторы (ЭФЛ, растительные и синтетические препараты).

Одно из необходимых условий лечения НАЖБП – преодоление инсулинорезистентности. В экспериментальном исследовании на мышцах было показано, что симптомы стеатоза печени уменьшаются по мере ее снижения (Ding Xiakun et al., 2006). Основным инсулиновым сенситайзером, доказавшим свою эффективность при НАЖБП, является метформин. Большинство исследований применения данного препарата продолжительностью от 4 до 12 мес продемонстрировали его эффективность в снижении уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ). Гистологическая структура печени в этих исследованиях не изучалась, поэтому невозможно однозначно подтвердить роль



В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

г. Барселона, Испания, 13-17 апреля

метформина в улучшении течения НАЖБП, однако, снижение показателей трансаминаз является косвенным признаком изменения состояния печени (M. Pearlman, 2014).

Еще более эффективными при НАЖБП оказались тиазолидиндионы (PPAR-γ агонисты, ТЗД). ТЗД увеличивают чувствительность к инсулину, снижают АЛТ, улучшают динамику стеатоза и уменьшают воспаление. Это было подтверждено более чем 10 исследованиями, изучавшими применение пиоглитазона и росиглитазона. Под влиянием пиоглитазона также существенно улучшается гистологическая структура печени (S.E. Mahady, 2011). Тем не менее, ТЗД имеют ряд существенных недостатков: высокая стоимость, стимуляция увеличения массы тела, потенциал развития кардиотоксичности, переломов, рака простаты и мочевого пузыря.

Более новыми препаратами в сфере воздействия на инсулиночувствительность являются глюкагономиметики, подразделяющиеся на две группы:

- ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4):
 - ✓ ситаглиптин;
 - ✓ вилдаглиптин;
 - ✓ саксаглиптин;
- агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1):
 - ✓ эксенатид;
 - ✓ лираглутид;
 - ✓ эксендин-4.

Угнетение ДПП-4 ведет к снижению уровня гликированного гемоглобина, улучшению контроля гликемии и снижению уровня триглицеридов сыворотки крови. Ингибиторы ДПП-4 также уменьшают воспалительные явления и стеатоз печени (T. Ideta et al., 2015). ГПП-1 купирует прогрессирование НАЖБП благодаря инкретиновому эффекту, а также прямому влиянию на жировой метаболизм гепатоцитов и воспаление в печени (J. Liu et al., 2014). Агонисты ГПП-1 уменьшают стеатоз гепатоцитов и увеличивают их выживаемость путем стимуляции макрофагии, а также ведут к сокращению количества внутрипеченочных липидов и позитивным изменениям гликемического контроля и состава тела (масса тела, вес и процент жировой ткани) (D.J. Cuthbertson et al., 2013).

Для коррекции следующего звена патогенеза НАЖБП, гиперлипидемии, — используются фибраты, гемфиброзил, статины и эзетимиб. Фибраты (агонисты PPAR-γ) дают дополнительную пользу при лечении СД 2 типа, оказывая противовоспалительное и антифиброзное действие. Гемфиброзил улучшает биохимические показатели работы печени, но для рекомендаций недостаточно гистологических данных по этому препарату. В отличие от гемфиброзила, эзетимиб ведет к гистологическому улучшению (снижение фиброза, стеатоза, воспаления и баллонной дегенерации), а также улучшает липидный профиль и биохимические показатели крови (M. Yoneda et al., 2010). H. Park et al. (2011) доказали позитивное влияние эзетимиба на индекс инсулинорезистентности НОМА, уровень триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов низкой плотности, АЛТ, С-реактивного белка и степень стеатоза. Подобные результаты были получены также при использовании комбинации эзетимиба с орлистатом (E.S. Nakou, 2010). Что касается статинов, значительное количество исследований подтверждает позитивное их влияние на уровень трансаминаз, но очень малая доля из них демонстрирует действие препаратов на гистологическую структуру печени.

Терапия НАЖБП также должна включать воздействие на оксидативный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума. Наиболее известным антиоксидантом, который используется в данном контексте, является витамин Е, данные насчет которого несколько противоречивы.

Кроме препаратов с доказанной эффективностью, существуют также лекарственные средства, применение которых при НАЖБП находится на стадии исследования. Среди этих препаратов пентоксифиллин, блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), S-аденозилметионин, этил-эйкозапентаеновая кислота, пробиотики. Пентоксифиллин (ингибитор фосфоэстеразы-4) обладает противомембранными и антиоксидантными свойствами, является ингибитором фактора некроза опухолей α, снижает АЛТ, способен улучшать микроциркуляцию. В исследовании S.K. Satapathy (2007) было доказано значительное уменьшение уровней трансаминаз после 12 мес терапии пентоксифиллином в дозе 400 мг 3 р/сут. Пентоксифиллин снижает индекс активности НАЖБП и является безопасным препаратом, способным замедлять процесс фиброза печени (C.O. Zein, 2011).

Ингибирование ренин-ангиотензиновой системы ведет к улучшению внутриклеточных сигнальных путей инсулина, обеспечению контроля над пролиферацией жировой ткани и производством адипокина, предотвращению фиброза. БРА замедляют порочный круг, связывающий стеатоз с воспалением; помогают сохранять адекватную секрецию инсулина и улучшить инсулиночувствительность, обеспечивая метаболический баланс, снижают фиброз. Особо актуальным является применение БРА у пациентов с НАЖБП, сочетанной с артериальной гипертензией (E.F. Georgesku et al., 2008). Однако, не все исследования подтверждают позитивный эффект БРА в замедлении фиброза печени (Abu Dayueh et al., 2011).

Весьма эффективными в лечении НАЖБП оказались полиненасыщенные жирные кислоты, при приеме которых в течение 12 мес существенно уменьшался уровень АЛТ (M. Capanni et al., 2006).

Еще одна область исследований — это дисбиоз, который считается очень важным фактором риска развития НАЖБП, так как ассоциируется с жировой инфильтрацией печени и митохондриальной дисфункцией вследствие накопления продуктов жизнедеятельности бактерий (K. Begriche et al., 2006; N. Sato, 2007).

Некоторые лекарственные препараты для лечения НАЖБП на данный момент находятся на разных стадиях разработки и будут введены в практическое использование в ближайшем будущем, например, обетиновая кислота, элафибранор (GFT-505), антилизилоксидаза, метрелептин, рофлумиласт.

Исключительно важное место в лечении НАЖБП и всех хронических заболеваний печени принадлежит гепатопротекторам: эссенциальным фосфолипидам, N-ацетилцистеину, α-липоевой кислоте, холина битартрату, экстракту артишока и молочного чертополоха, корню одуванчика, куркуме, урсодезоксихолевой кислоте (УДХК), витамину Е и т. д.

УДХК в дозе 28-35 мг/кг массы тела ведет к уменьшению АЛТ на 25% и незначительным улучшениям в гистологической картине печени (Ratziu et al., 2010). Однако положительное влияние УДХК не было подтверждено Кокрановским обзором, поэтому, согласно большинству мировых рекомендаций, УДХК не рекомендуется применять при

НАЖБП или НАСГ (Американская ассоциация исследования заболеваний печени, Европейская ассоциация по изучению болезней печени, Азиатско-Тихоокеанская ассоциация по изучению заболеваний печени, Американская коллегия гастроэнтерологов).

Лидирующая позиция среди гепатопротекторов традиционно принадлежит эссенциальным фосфолипидам. Доказано, что их применение ведет к существенному улучшению не только уровней трансаминаз, но и ультразвуковой картины, а также данных эластографии печени. В собственном исследовании профессором Даджани было выявлено значительное уменьшение АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ) под влиянием ЭФЛ у всех групп пациентов: только с НАЖБП, с сочетанием НАЖБП и СД 2 типа, с сочетанием НАЖБП и гиперлипидемии. Также во всех группах исследуемых больных отмечалось улучшение ультразвуковой структуры печени, что сопровождалось нормализацией данных ультразвукового осмотра у некоторых пациентов или переходом больных на более низкую стадию заболевания. Проведенная эластография подтвердила уменьшение степени фиброза печени после применения ЭФЛ во всех группах исследования.

Профессор А. Даджани заключил, что лечение НАЖБП является комплексным, включающим диету, физические упражнения, антифибротическую терапию, лечение сопутствующих заболеваний (направленная терапия гиперлипидемий и резистентности к инсулину) и активное поддержание работы печени (ЭФЛ, токоферол, силимарин).

Эссенциале форте Н является наиболее изученным и распространенным представителем группы ЭФЛ, который успешно применяется на протяжении многих десятилетий. С целью выяснения эффективности ЭФЛ было проведено свыше 250 различных клинических исследований, в том числе масштабных рандомизированных плацебо-контролируемых. В ходе этих исследований было продемонстрировано, что ЭФЛ являются препаратами с высоким профилем безопасности, которые модифицируют течение заболеваний печени, улучшают прогноз и общее состояние пациентов. В отличие от большинства генерических препаратов, Эссенциале форте Н содержит высокую долю фосфатидилхолина, являющегося основным фосфолипидом, который обеспечивает так называемую текучесть мембраны гепатоцита. Кроме мембраностабилизирующего эффекта, фосфолипидам присуща синергическая антиоксидантная активность и гипохолестеринемический эффект (С.А. Скатков, 2001). Применение ЭФЛ позволяет увеличить выживаемость у пациентов с алкогольным гепатитом и замедлить дальнейшее развитие цирротических процессов благодаря выраженному антифибротическому действию (В.В. Чернявский, 2013).

Эссенциале форте Н не содержит в своем составе витаминных добавок, что позволяет применять его в полной терапевтической дозе с низким риском развития гипервитаминоза, а также у пациентов с реакциями гиперчувствительности к витаминам (А.В. Калинин, 2001).

Вышперечисленные данные обосновывают необходимость использования Эссенциале форте Н в лечении НАЖБП и других хронических заболеваний печени.

Подготовила Лариса Стрельчук

