

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

Звенигородская Л. А., Самсонова Н. Г., Мельникова Н. В., Черкашова Е. А.

Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии, Москва

Самсонова Наталья Геннадьевна

111123, Москва, шоссе Энтузиастов, д. 86

Тел.: 8 (495) 304 3072

E-mail: samsonof@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день общепризнано, что одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и атеросклероза является дислипидемия. Несомненным является тот факт, что печень играет важную роль в развитии атерогенной дислипидемии, одновременно являясь и органом-мишенью, что приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). В настоящее время НАЖБП является основным фактором риска ССЗ, это ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии, увеличивая сердечно-сосудистые риски. В связи с этим при лечении атерогенной дислипидемии статинами и фибратами целесообразно назначение гепатопротекторов. Выбор гепатопротекторов зависит от стадии НАЖБП. При НАЖБП в стадии стеатоза целесообразен прием статинов в комбинации с эссенциальными фосфолипидами. При НАЖБП в стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) необходимо прием статина сочетать с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). У больных с высоким уровнем гиперхолестеринемии в достижении целевых уровней холестерина — липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и снижении побочных эффектов лучшей является комбинация статинов с ингибитором абсорбции холестерина. В комплекс гиполипидемической терапии у больных с НАЖБП необходимо включать препараты, нормализующие кишечную микрофлору (кишечные антисептики, пре- и пробиотики).

Ключевые слова: атерогенная дислипидемия; неалкогольная жировая болезнь печени; гиполипидемическая терапия.

SUMMARY

To date generally accepted that one of the major risk factors for cardiovascular disease (CVD) and atherosclerosis is dyslipidemia. The undoubted fact is that the liver plays an important role in the development of atherogenic dyslipidemia, and simultaneously being the target organs, which leads to the development of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD). NAFLD is a major risk factor for CVD, it limits the possibilities for adequate lipid-lowering therapy, increasing cardiovascular risk. In this regard, the treatment of atherogenic dyslipidemia with statins and fibrates appropriate to hepatoprotectors disposal. Hepatoprotectors choice depends on the stage of NAFLD. At the steatosis stage of the NAFLD expedient method of statins in combination with essential phospholipids. At the non-alcoholic steatohepatitis (NASH) stage of NAFLD patient should receive statin therapy combined with ursodeoxycholic acid (UDCA). Patients with high levels of hypercholesterolemia in achieving target levels of cholesterol — low lipoprotein density (LDL-cholesterol) and decrease the side effects is the best combination of statins with the cholesterol absorption inhibitor. The complex lipid-lowering therapy in patients with NAFLD should include drugs that normalize the intestinal microflora (intestinal antiseptic, pre-and probiotics).

Keywords: atherogenic dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease; hypolipidaemic therapy.

Вопросы профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний — ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертонии — и осложнений, связанных с этими заболеваниями, неизменно сохраняют свою актуальность, поскольку, несмотря на проводимую современную гипوليцидемическую терапию, осложнения атеросклероза лидируют среди других нозологических причин в структуре смертности населения во всем мире. На сегодняшний день общепризнано, что одним из основных факторов риска развития ССЗ и атеросклероза является дислипидемия [1–3]. Несомненным является тот факт, что печень играет важную роль в развитии атерогенной дислипидемии, одновременно являясь и органом-мишенью, что приводит к развитию неалкогольной жировой болезни печени. В настоящее время НАЖБП является основным фактором риска ССЗ, это ограничивает возможности проведения адекватной гипوليцидемической терапии, увеличивая сердечно-сосудистые риски (схема 1). В связи с этим при лечении атерогенной дислипидемии статинами и фибратами целесообразно назначение гепатопротекторов. Выбор гепатопротекторов зависит от стадии НАЖБП.

Атерогенные дислипидемии могут развиваться в результате аномалий генов, которые регулируют функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене. В этих случаях они проявляются как семейные (наследственные) нарушения липидного метаболизма и относятся к первичным [1]. Нарушения липидного обмена, сопровождающие некоторые заболевания, гормональные нарушения или возникающие при приеме лекарственных препаратов (тиазиды, оксодолин, неселективные β -блокаторы — пропранолол, иммунодепрессанты, половые стероиды, барбитураты и циметидин) классифицируются как вторичные.

В настоящее время в качестве стандартной номенклатуры гиперлипидемии используется классификация Фредриксена 1967 года, утвержденная ВОЗ в качестве международной в 1970 году (табл. 1). В повседневной практике врач чаще имеет дело с дислипидемией IIa, IIb и IV типа [2].

Оптимальные значения липидных параметров, которые были приняты секцией атеросклероза ВНОК в соответствии с Европейскими рекомендациями по профилактике ССЗ, представлены в табл. 2. Эти значения оптимальны для взрослых, практически здоровых людей.

У больных с ИБС, облитерирующими заболеваниями артерий нижних конечностей, а также сонных артерий, аневризмой брюшного отдела аорты, сахарным диабетом оптимальными уровнями ОХС, ХС-ЛПНП являются значения: ОХС $\leq 4,5$ ммоль/л (175 мг/дл) и ХС-ЛПНП 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) [4].

В клинической практике нарушение липидного обмена диагностируется на основании оценки липидного профиля: общего ХС, триглицеридов

(ТГ), ХС-ЛПНП и ХС — липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП) [5].

К липидным факторам риска развития атеросклероза относятся:

- гиперхолестеринемия (общий ХС $> 5,0$ ммоль/л);
- ХС-ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л;
- ХС-ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л у мужчин и $< 1,2$ ммоль/л у женщин;
- гипертриглицеридемия (ТГ $> 1,7$ ммоль/л);
- отношение общего ХС/ХС-ЛПВП > 5 — индекс атерогенности.

По уровню значения общего ХС гиперхолестеринемии подразделяются на оптимальный, умеренно повышенный, высокий (табл. 3).

Пациентам с дислипидемиями показано наблюдение и, возможно, специфическая гипوليцидемическая терапия. Однако проблемным фактором в терапии дислипидемии остается поражение печени.

По современным представлениям, нарушения функции печени при дислипидемии проявляются в виде НАЖБП [6–10].

Понятие НАЖБП четко очерчено и представляет собой патогенетически связанную группу поражений печени, включающую:

- жировую дистрофию печени (стеатоз);
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов — НАСГ;
- НАСГ с фиброзом (с возможностью прогрессии и исходом в цирроз печени (ЦП)). НАСГ как вторая стадия развития заболевания опасна своим переходом в ряде случаев в ЦП и рак печени (в 60–80% наблюдений ЦП неясной этиологии развивается из нераспознанного НАСГ).

Неалкогольный стеатогепатит разделяют на первичный и вторичный.

Основные причины развития первичного НАСГ: висцеральное ожирение, сахарный диабет типа 2, дислипидемия [6; 9; 11; 12]. Причины развития вторичного НАСГ: лекарственные препараты (глюкокортикоиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, аспирин, индометацин, бруфен), другие противовоспалительные средства; недостаточное питание, в особенности недостаток белка (при обширных операциях на желудке и тонкой кишке, при резком — более 1,5 кг в неделю — снижении веса, при некоторых врожденных аномалиях обмена: болезнь Вильсона — Коновалова, болезнь Вебера — Крисчена).

Патогенез НАСГ до конца не изучен. Существующая модель патогенеза НАСГ — теория «двух толчков» — объединяет известные факторы риска стеатогепатита. При нарастании ожирения увеличивается поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени — теория «первичного толчка». Во время этого процесса происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (РФК) — оксидативный стресс — теория «второго толчка». Теория «второго толчка» несет ответственность



Схема 1. НАЖБП — фактор риска ССЗ

Таблица 1

КЛАССИФИКАЦИЯ ПЕРВИЧНЫХ ГИПЕРЛИПИДЕМИЙ ПО ФРЕДРИКСЕНУ (1967 г.)				
Фенотипы	Липопротеины, содержание которых увеличено	Уровень ХС	Уровень триглицеридов	Атерогенность
I	Хиломикроны	В норме или ↑	↑↑↑↑	Не установлено
II а	ЛПНП	↑↑	В норме	+++
II б	ЛПНП и ЛПОНП	↑↑	↑↑	+++
III	ЛППП	↑↑	↑↑↑	+++
IV	ЛПОНП	В норме или ↑	↑↑	+
V	ЛПОНП и хиломикроны	↑↑	↑↑↑↑	+

Таблица 2

ОПТИМАЛЬНЫЕ ЗНАЧЕНИЯ ЛИПИДНЫХ ПАРАМЕТРОВ ПЛАЗМЫ КРОВИ У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ, ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВНОК (2007, 2008 г.)		
Липидные параметры	ммоль/л	мг/дл
ОХС	< 5,0	< 190
ХС ЛПНП	< 3,0	< 115
ХС ЛПВП	≥ 1,0 (муж.); 1,2 (жен.)	≥ 40 (муж.); 46 (жен.)

Таблица 3

КЛАССИФИКАЦИЯ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЙ		
Характеристика уровня	ОХС (ммоль/л)	ХС-ЛПНП (ммоль/л)
Оптимальный	< 5,0	< 3,0
Умеренно повышенный	≥ 5,0 – 5,9	≥ 3,0 – 3,9
Высокий	≥ 6,0	≥ 4,0

за появление стеатогепатита, в связи с чем имеет более важное клиническое и прогностическое значение. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, считаются нарушенные функции внутриклеточных структур (митохондрий),

а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, — ПОЛ, секреция цитокинов [6; 9].

Одной из возможных причин, способствующих развитию воспалительного компонента при НАСГ,

является эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника.

Считается, что возникновение эндотоксемии при стеатогепатите характеризуется повышенной выработкой провоспалительных цитокинов (TNF- α , IL-6, IL-8) и повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам.

Диагностика НАСГ у больных с дислипидемией принципиально важна в связи с тем, что назначение гиполипидемических препаратов при отсутствии объективной информации о клинических, функциональных и морфологических изменениях в печени увеличивает риск развития лекарственных поражений печени [8].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

Как и в случаях многих хронических заболеваний печени другой этиологии, у большинства пациентов НАЖБП протекает бессимптомно. Вследствие этого НАСГ часто диагностируется благодаря выявлению патологических отклонений показателей крови при рутинном обследовании. Привлекают внимание и неспецифические клинические симптомы у этих больных (общая слабость, повышенная утомляемость и неопределенное ощущение дискомфорта в верхнем правом квадранте живота). По данным литературы, в 75% случаев при осмотре пациента с НАСГ выявляется гепатомегалия [6; 9; 10; 12; 13].

При лабораторном исследовании наиболее часто выявляется 2–3-кратное повышение активности аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) в сыворотке крови.

Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) и γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) до 2–3 норм при НАСГ также наблюдается достаточно часто.

Гипербилирубинемия, увеличение протромбинового времени и гипоальбуминемия имеют место лишь у некоторых больных.

Основные клинические, лабораторные и инструментальные признаки НАСГ приведены в *табл. 4*.

С целью ранней диагностики поражения печени у больных с атерогенной дислипидемией рекомендуется проведение комплексного клинко-лабораторного и инструментального обследования. При наличии гипертансаминаземии до 2 норм и /или повышении ГГТП и ЩФ до 2–3 норм показано проведение пункционной биопсии печени.

Несмотря на несомненный риск при биопсии печени, целесообразность ее проведения бесспорна: во-первых, прогноз НАСГ зависит от выраженности гистологических изменений, а развитие цирроза сопровождается высокой опасностью нарастания печеночной недостаточности; во-вторых, при наличии существенных жировых изменений в печени оценка степени выраженности воспаления и фиброза с помощью ультразвукового метода ненадежна, а применение гиполипидемической терапии увеличивает риск развития лекарственных поражений.

Ниже представлены морфологические характеристики поражения печени у больных с атерогенной дислипидемией (*табл. 5, рис. 1 см. на цветной вклейке*).

КОРРЕКЦИЯ ДИСЛИПИДЕМИИ

Терапия дислипидемии включает немедикаментозные мероприятия по профилактике атеросклероза и медикаментозную терапию [1; 2; 4; 14].

Немедикаментозные меры профилактики атеросклероза предусматривают диету (ограничение жиров животного происхождения), коррекцию массы тела, увеличение физической активности, прекращение курения. В проспективных исследованиях было показано, что комплексные меры по изменению образа жизни способствуют снижению смертности от ССЗ на 40%, что сопоставимо с эффективностью медикаментозной коррекции [15].

Медикаментозная терапия нарушений липидного обмена:

- Ингибиторы ГМК-Ко А-редуктазы (статины);
- Комбинированная терапия: статины + ингибитор абсорбции холестерина (эзетимиб), статины + фибраты;
- Производные фиброевой кислоты (фибраты);
- Никотиновая кислота (ниацин);
- Секвестранты желчных кислот (ионообменные смолы);
- Омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты;
- Кишечные антисептики, пре- и пробиотики.

В настоящее время наиболее распространенными препаратами в лечении дислипидемии являются статины [5; 16]. В рандомизированных, клинических исследованиях была показана высокая эффективность статинов по снижению общего ХС и ХС-ЛПНП: 4S, 1994; WOSCOP, 1995; CARE, 1996; Post-CABG, 1997; LIPID, 1998; AFCAPS/TexCAPS, 1998; HPS, 2002. В этих же исследованиях наблюдали снижение ССЗ, а в некоторых — общей смертности. В современных исследованиях с использованием аторвастатина и розувастатина была продемонстрирована возможность стабилизации (REVERSAL) и обратного развития (ASTEROID) атеросклеротических бляшек в коронарных артериях [16]. Традиционно статины считают безопасными препаратами, учитывая опыт применения у большого числа пациентов [7; 17]. Тем не менее одним из побочных действий этой группы препаратов является повышение уровня трансаминаз (гепатотоксический эффект). В связи с этим статины противопоказаны при болезнях печени. Учитывая распространенность хронических заболеваний печени, можно предположить, что значительное число пациентов не сможет принимать статины даже при наличии показаний к их применению и явном профилактическом эффекте. Кроме того, наличие самой атерогенной дислипидемии также приводит к изменениям функционального состояния печени

Таблица 4

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ, ЛАБОРАТОРНЫЕ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПРИЗНАКИ НАСГ	
Симптомы	Неспецифические (общая слабость, повышенная утомляемость, неопределенное ощущение дискомфорта, боли в правом подреберье, диспепсические явления) или отсутствуют
Изменения, выявляемые при физикальном исследовании	Гепатомегалия 50% больных
Лабораторные признаки	Повышение активности: АсАТ, АлАТ в 1,5–2 раза; ГГТП, ЩФ до 2–3 норм
Данные инструментальных методов (УЗИ и компьютерная томография)	Признаки стеатоза печени Изменение желчевыводящих путей: холестероз желчного пузыря; ЖКБ; хронический холецистит

Таблица 5

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ С АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИЕЙ	
Морфологические критерии	Крупнокапельная жировая дистрофия в центрлобулярной зоне средней либо низкой степени выраженности. Внутридольковые инфильтраты, реже портальное воспаление. Перисунисоидальный и перигепатоцеллюлярный фиброз. Перипортальный фиброз (чаще при IV типе ДЛП). Изменения мелких желчных протоков: перидуктулярная лимфоцитарная инфильтрация, перидуктулярный фиброз и пролиферация дуктулов (чаще при IIa типе ДЛП). Полиморфозм ядер гепатоцитов в периферической зоне печеночной дольки с увеличением количества крупных ядер и доли деформированных ядер.

[11; 17; 18]. Таким образом, терапия статинами должна применяться с учетом не только индивидуальной переносимости препаратов, но и стадии НАЖБП.

Больным с дислипидемией и НАЖБП в стадии стеатоза возможно использование препаратов из группы статинов (ловастатин, симвастатин, правастатин, аторвастатин, розувастатин, флувастатин). В настоящее время наиболее распространенными препаратами являются ловастатин 20–40 мг в сутки, симвастатин 20–40 мг в сутки (максимальная доза до 80 мг), аторвастатин 20–40 мг в сутки (максимальная доза до 80 мг), флувастатин 40–80 мг в сутки. Наибольший гиполипидемический эффект наступает через 2–3 недели от начала лечения, следовательно, повышать дозу любого статина следует с интервалом в 2–3 недели [16]. Плейотропные эффекты статинов и результаты терапии по снижению сердечно-сосудистых осложнений начинают проявляться не ранее 6–9 месяцев от начала терапии.

Необходимость длительной терапии диктует тщательный контроль уровня активности печеночных ферментов. Для предотвращения проявления гепатотоксического эффекта статинов у больных с НАЖБП целесообразно проводить курсы гепатопротективной терапии эссенциальными фосфолипидами и препаратами УДХК — урсосан. Применение эссенциальных фосфолипидов (эссливер-форте, эссенциале, фофоглив) курсами,

по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 месяцев, 2–3 раза в год, способствует нормализации липидного спектра крови, показателей перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты. Длительное применение эссенциальных фосфолипидов предотвращает развитие фиброза печени и дальнейшее прогрессирование заболевания.

Относительно использования препаратов УДХК следует сказать, что они могут применяться не только как гепатопротекторы, но и использоваться в качестве альтернативной гиполипидемической терапии у больных с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита в стандартной дозировке 15 мг/кг. Широкий спектр применения препаратов УДХК основывается на многочисленных механизмах, обуславливающих разносторонность его действия [8; 19; 20]. УДХК не только изменяет липидный обмен, но обладает и прямым гепатопротективным, желчегонным, холелитическим и некоторым иммуномодулирующим действием. Обладая высокими полярными свойствами, УДХК образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите. Кроме того, УДХК образует двойные молекулы, способные включаться в состав клеточных мембран гепатоцитов, холангиоцитов,

эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта, стабилизировать их и делать невосприимчивыми к действию токсичных мицелл.

Уменьшая концентрацию токсичных для гепатоцитов желчных кислот и стимулируя холестерез, богатый бикарбонатами, УДХК эффективно способствует разрешению внутрпеченочного холестаза, уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы; уменьшает литогенный индекс желчи. Результатом является растворение холестериновых желчных камней и предупреждение образования новых конкрементов. Иммуномодулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 на холангиоцитах, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов и др. Достоверно задерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом; уменьшает риск развития варикозного расширения вен пищевода. Также УДХК замедляет процессы преждевременного старения и гибели клеток (гепатоцитов, холангиоцитов). Минимальный курс терапии — 3 месяца (2–3 раза в год) или длительно (в течение 6–12 месяцев).

Пациентам с НАЖБП в стадии стеатогепатита (гипертрансаминаземия до 3 норм), которые относятся к высокой категории риска развития атеросклероза и /или имеющим высокие уровни общего ХС и ХС-ЛПНП, назначается комбинированная терапия: статины 20 мг + УДХК 15 мг/кг, курсом от 3 до 6 месяцев до нормализации уровня трансаминаз. В последующем переходят на монотерапию статинами, контролируя уровень активности печеночных ферментов раз в месяц. При необходимости проводят курсы гепатопротективной терапии эссенциальными фосфолипидами (эссливер-форте, эссенциале, фосфоглив) 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 месяцев, 2–3 раза в год, либо препаратами УДКХ в стандартной дозировке в течение 3–6 месяцев.

Возможные принципы коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП представлены на *схемах 2, 3.*

У многих пациентов при монотерапии статинами не удается достичь целевых уровней общего ХС и ХС-ЛПНП, и у этих пациентов по-прежнему повышен риск развития ССЗ и их осложнений. Последние исследования характеризуются более агрессивным подходом к гиполипидемической терапии и основываются на принципе «чем ниже, тем лучше». Для решения этой проблемы раньше шли по пути увеличения дозы статина. Однако известно, что большую часть эффекта снижения статинами уровня ХС-ЛПНП обеспечивает начальная доза, а повышение дозы любого статина

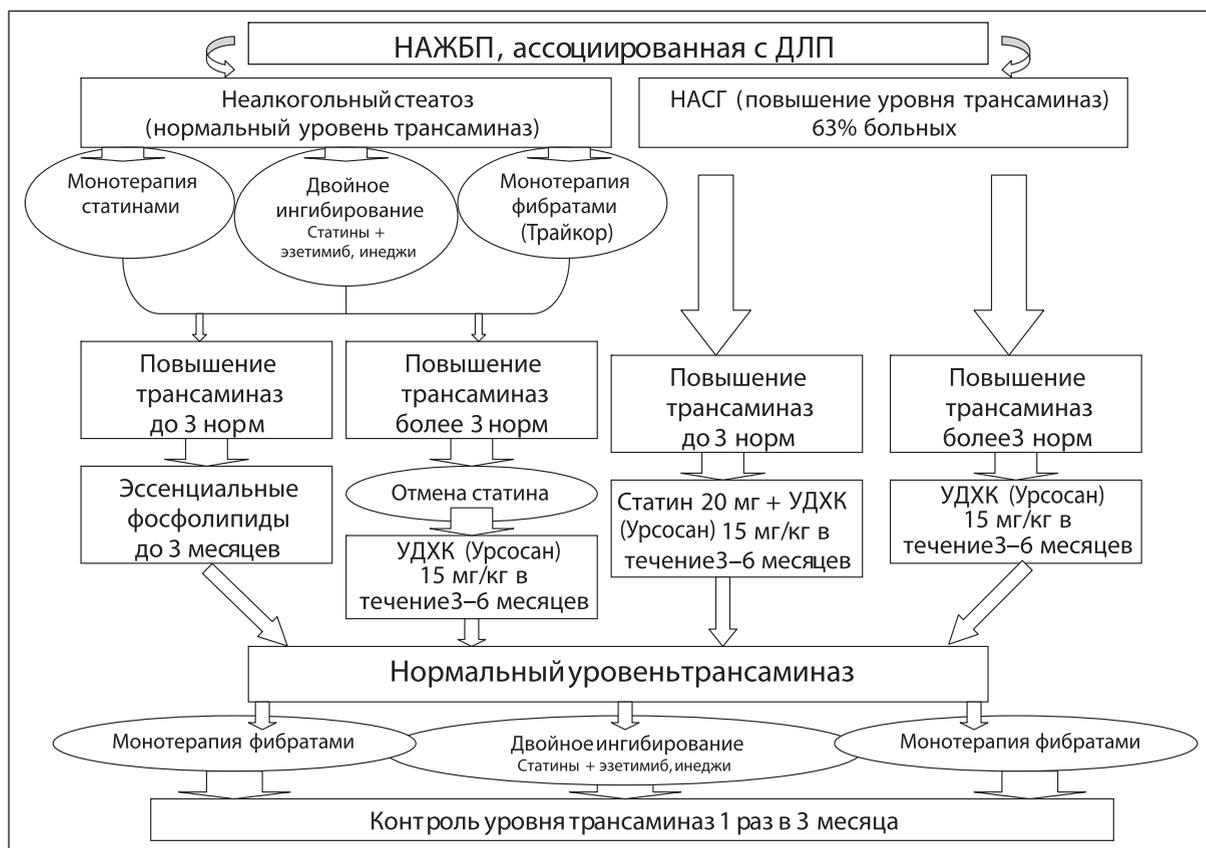


Схема 2. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП в стадии стеатоза

увеличивает снижение уровня ХС-ЛПНП примерно на 6% («правило 6»). Также увеличение дозы статина повышает риск развития побочных эффектов, в том числе и гипертрансаминазему. Интенсификация терапии статинами сопровождается увеличением частоты токсических поражений печени. В частности, в исследовании TNT в группе пациентов, получавших 80 мг аторвастатина, в 6 раз чаще регистрировалось более чем 3-кратное повышение уровня трансаминаз по сравнению с группой больных, принимавших 10 мг препарата. Следует также отметить, что усиление гепатотоксического эффекта статинов может быть связано с недиагностируемой НАЖБП.

Современные положения лечения атерогенной ДЛП основываются на двойном ингибировании

синтеза ХС и его абсорбции, применении селективного ингибитора кишечной абсорбции ХС — эзетимиба (Эзетрол). Использование комбинации эзетимиб — статин увеличивает снижение уровня ХС-ЛПНП на 40% (рис. 2), не вызывая повышения уровня трансаминаз (рис. 3). Поэтому у больных с высоким риском развития ССЗ в достижении целевых уровней ХС-ЛПНП и снижении побочных эффектов наиболее перспективным и обеспечивающим высокую эффективность является комбинация статина (симгал 10 мг) с ингибитором абсорбции ХС (эзетрол 10 мг). При проведении двойной терапии уже в течение 2 недель удается достичь целевых значений ХС-ЛПНП. Учитывая финансовую

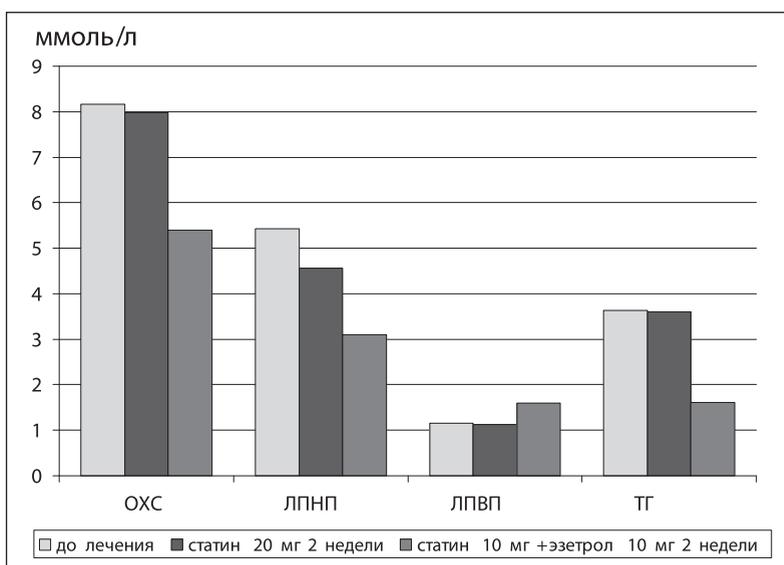


Рис. 2. Динамика показателей липидного спектра крови на фоне монотерапии статином 20 мг в течение двух недель и при комбинированной терапии статином 10 мг + эзетролом 10 мг в течение двух недель

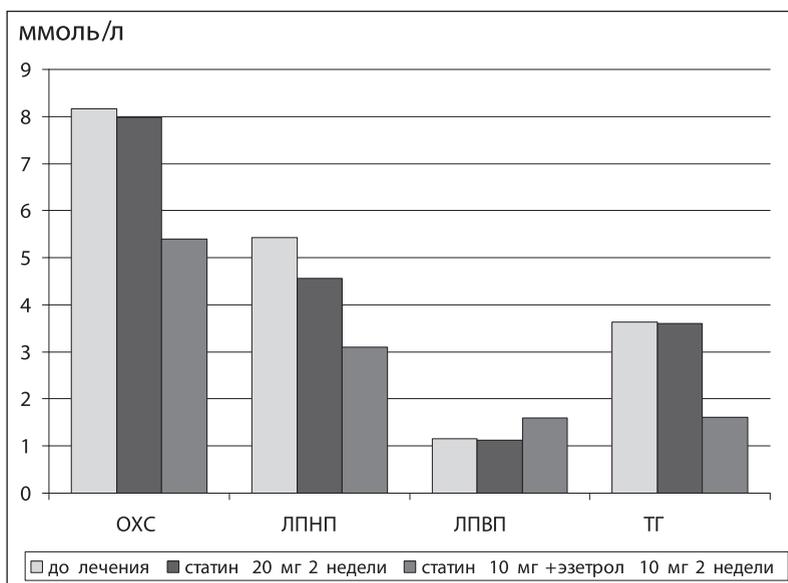


Рис. 3. Динамика б/х анализа крови на фоне монотерапии статином 20 мг в течение двух недель и при комбинированной терапии статином 10 мг + эзетролом 10 мг в течение двух недель

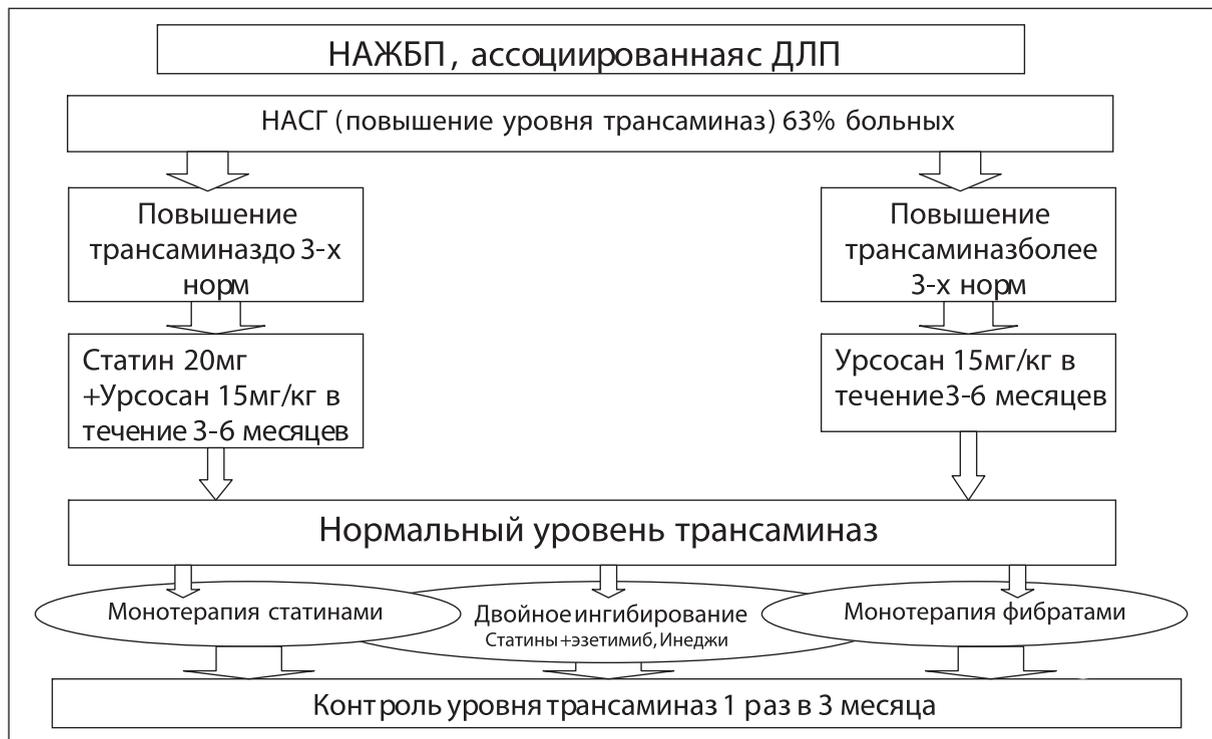


Схема 3. Алгоритм коррекции дислипидемии у больных с НАЖБП в стадии стеатогепатита

сторону вопроса, при достижении целевых уровней ХС-ЛПНП возможен переход на поддерживающую терапию эзетимибом (эзетрол 10 мг) через день. В настоящее время в продаже появился комбинированный препарат Инеджи, одна таблетка которого содержит эзетимиб в дозе 10 мг и симвастатин в дозе 10, 20, 40 или 80 мг. В настоящее время в России доступен только Инеджи 10/20 мг.

При изолированной гипертриглицеридемии предпочтительно назначение фибратов: трайкор 145 мг, при достижении целевых уровней ТГ переход на поддерживающую дозу — 145 мг через день.

С целью коррекции кишечной микрофлоры, учитывая патогенетические аспекты развития НАСГ, необходимо проводить санацию толстой кишки (метронидазол 250 мг 4 раза в сутки, альфа-нормикс 200 мг 2 таб. x 2 раза в сутки) в течение 7–10 дней с последующим назначением пробиотиков (бифиформ комплекс по 2 капсулы утром, пробифор по 25–30 доз 3 раза в сутки, линекс 2 капсулы 3 раза в сутки) и пребиотиков (хилак-форте 40–60 капель три раза в сутки, споробактерин 2–4 мл, дюфалак в дозе 5–10 мл в сутки), длительность приема 3–4 недели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Неалкогольная жировая болезнь печени является основным фактором риска ССЗ. С целью ранней диагностики поражения печени у больных с атерогенной дислипидемией рекомендуется проведение комплексного клинко-инструментального обследования для уточнения стадии НАЖБП. Гиполипидемическую терапию следует проводить с учетом стадии НАЖБП в комплексе с гепатопротекторами. При НАЖБП в стадии стеатоза целесообразна комбинация гиполипидемической терапии с эссенциальными фосфолипидами. При НАЖБП в стадии НАСГ необходимо сочетать прием препаратов, снижающих ХС, с препаратами УДХК. У больных с высоким уровнем гиперхолестеринемии в достижении целевых уровней ХС-ЛПНП и снижении побочных эффектов лучшей является комбинация статинов с ингибитором абсорбции ХС. При изолированной гипертриглицеридемии препаратами выбора являются фибраты. В комплекс гиполипидемической терапии у больных с НАЖБП необходимо включать препараты, нормализующие кишечную микрофлору (кишечные антисептики, пре- и пробиотики).

ЛИТЕРАТУРА

1. Аронов Д. М. Лечение и профилактика атеросклероза. — М.: Триада, — 2000.
2. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Российские рекомендации, III пересмотр 2007. Кардиоваск. тер. и профилак. (приложение).
3. Кардиология. Национальное руководство/Под ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Диагностика и лечение стабильной стенокардии // Российские рекомендации, II пересмотр 2008. Кардиоваск. тер. и профилак. (приложение 4).
5. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца/Под ред. Е. И. Чазова, В. В. Кухарчука, С. А. Бойцова. — М.: Медиа Медика, 2007.
6. Богомолов П. О., Шульпекова Ю. О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей. Изд. 2-е./Под ред. В. Т. Ивашкина. — 2005. — С. 205–216.
7. Исаков В. А. Статины и печень: друзья или враги? // Клинико-гастроэнтерол. и гепатол. Рус. изд. — 2008. — Т. 1, № 5. — С. 372–374.
8. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. — М.: Анахарсис, 2009. — 184 с.
9. Подымова С. Д. Болезни печени. — М.: Медицина, 2005.
10. Dixon J. V. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of non-alcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // Gastroenterology. — 2001. — Vol. 121. — P. 91–100.
11. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Мельникова Н. В. и др. Атерогенная дислипидемия и инсулинорезистентность, ассоциированные с неалкогольной жировой болезнью печени (сходства и различия), дифференцированный подход к терапии // Кардиоваск. тер. и профилак. — 2009. — № 3. — С. 69–77.
12. Burt A. D., Mutton A., Day C. P. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // Semin. Diagn. Pathol. — 1998. — Vol. 4. — P. 246–258.
13. Garcia-Monzon C. et al. A wider view of diagnostic criteria of nonalcoholic steatohepatitis // Gastroenterology. — 2002. — Vol. 11. — P. 560–565.
14. Аронов Д. М. Каскад терапевтических эффектов статинов. // Кардиология. — 2004. — Т. 10. — С. 85–92.
15. Мамедов М. Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемии. — М.: Медиа Медика, 2006. — С. 4–7.
16. Оганов Р. Г., Аронов Д. М., Бубнова М. Г. Применение статинов — парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин) // Кардиоваск. тер. и профилак. — 2006. — Т. 5, № 6.
17. Звенигородская Л. А., Лазебник Л. Б., Черкашова Е. А. и др. Статиновый гепатит // Трудный пациент. — 2009. — Т. 7, № 4. — С. 44–49.
18. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Морозов И. А. и др. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами // Тер. арх. — 2003. — Т. 8. — С. 51–5.
19. Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю., Голованова Е. В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения // Consilium medicum. — 2002. — № 2. — С. 10–14.
20. Hofmann A. F. Bile acid hepatotoxicity and the rationale of UDCA therapy in chronic cholestatic liver disease: some hypotheses // Gastroenterology. — 1993. — Vol. 75. — P. 22–26.

