

<https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-07>

Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени

П. Селиверстов, кандидат медицинских наук,
С. Ситкин, кандидат медицинских наук,
В. Радченко, доктор медицинских наук, профессор,
Д. Цурцумия, кандидат медицинских наук,
С. Джадхав

Северо-Западный государственный медицинский университет
им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

E-mail: seliverstov-pv@yandex.ru

Приводятся результаты исследования по оценке клинической эффективности препарата Хофитол (экстракт листьев артишока полевого) у пациентов с дислипидемией. Отмечается нормализация липидного профиля у больных на фоне неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) как при монотерапии Хофитолом, так и в комбинации со статинами. Кроме того, комбинированная схема коррекции дислипидемии способствовала профилактике прогрессирования НАЖБП с нормализацией показателей липидного профиля за счет использования низких доз статинов.

Ключевые слова: гепатология, терапия, неалкогольная жировая болезнь печени, дислипидемия, экстракт листьев артишока полевого, статины, Хофитол.

Для цитирования: Селиверстов П., Ситкин С., Радченко В. и др. Комбинированная гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Врач. – 2018; 29 (11): 36–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-07>

На сегодняшний день тема неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) не утратила свою актуальность, а напротив, стала социально значимой, поскольку заболевание с наибольшей частотой выявляется среди лиц трудоспособного возраста. В настоящее время НАЖБП заняла лидирующие позиции среди хронической патологии печени, потеснив вирусные и алкогольные поражения.

Неправильное питание, избыточное потребление высококалорийной пищи и продуктов фастфуда, снижение физической активности способствовало возникновению эпидемии ожирения в последние годы во всем мире и, как следствие, росту распространенности НАЖБП [1]. Зачастую прогноз течения заболевания у таких пациентов неблагоприятный. Как правило, улучшение состояния наблюдается лишь в 5% случаев, а стабильное течение – у 50% пациентов. В 10% случаев стеатоз печени прогрессирует в неал-

когальный стеатогепатит (НАСГ), а у 40% пациентов формируется цирроз печени, смерть от печеночно-клеточной недостаточности наступает в среднем у 8% больных, а развитие гепатоцеллюлярной карциномы в течение 10 лет наблюдается у 10% пациентов с цирротической стадией НАСГ [2–5]. В связи с этим своевременная диагностика начальных клинических проявлений НАЖБП принципиально важна, поскольку зачастую носит потенциально обратимый характер [6].

В среднем частота встречаемости НАЖБП в развитых странах составляет 10–45% [7–10]. При этом число пациентов с подозрением на НАЖБП за последние 20 лет возросло более чем в 2 раза [11, 12]. Распространенность хронических болезней печени за период с 1988 по 2008 гг. была изучена в рамках исследовательской программы National Health and Nutrition Examination Surveys (США). Так, частота вирусных гепатитов В, С и алкогольного гепатита практически не изменилась, в то время как доля НАЖБП среди хронических болезней печени выросла с 46,8 до 75,1% [13]. В РФ также было проведено масштабное эпидемиологическое исследование с оценкой распространенности НАЖБП и определением факторов риска развития заболевания. Так, численность пациентов с установленным диагнозом НАЖБП за 7 лет увеличилась с 27,0 до 37,3%, доля НАСГ в структуре НАЖБП также возросла с 16,8 до 24,4% [14].

Важно отметить, что у лиц, страдающих ожирением, НАЖБП выявляется заметно чаще, нежели в общей популяции, а при морбидном ожирении возрастает более чем на 95%. Тем не менее в 9% случаев НАЖБП встречается у лиц с нормальным индексом массы тела [1].

Основной причиной смерти больных с НАЖБП являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), в связи с чем НАЖБП не только становится основным фактором риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, но и в большей степени определяет их исход по сравнению с таковым при заболеваниях печени [15].

В ряде работ отечественных исследователей продемонстрирована высокая распространенность сердечно-сосудистых факторов риска в российской популяции больных НАЖБП, среди которых оказались дислипидемия (ДЛ) – 75,9%, артериальная гипертензия (АГ) – 69,9%, гиперхолестеринемия – 68,8% и т.д. Подобное многообразие клинических проявлений НАЖБП является определяющим фактором коморбидности пациентов, что способствует поздней диагностике заболевания [16].

У пациентов с НАЖБП наряду с традиционными факторами риска развития ССЗ, таких как ожирение, сахарный диабет, метаболический синдром и др. встречаются новые, или замещающие факторы, к которым относят увеличение толщины перикарди-

ального жира, эндотелиальную и митохондриальную дисфункции, утолщение комплекса интима–медиа, С-реактивный белок, а также факторы риска, объединенные Фремингемской шкалой: пол, возраст, АГ, гиперлипидемия и курение. По современным представлениям, упомянутые факторы ассоциированы с риском развития ССЗ не меньше, а в некоторых случаях даже больше, чем традиционные, в связи с чем НАЖБП служит предиктором ССЗ независимо от других факторов риска и, бесспорно, способствует более тяжелому течению хронической сердечной недостаточности (ХСН). Так, основной причиной смерти в течение 21 года у лиц НАЖБП были ССЗ в анамнезе [15].

Установлено, что риск возникновения ССЗ у пациентов с умеренно повышенной массой тела и наличием НАЖБП выше, чем у лиц с избыточной массой тела, но без НАЖБП. Таким образом, наличие у пациентов НАЖБП играет более значимую роль в формировании ССЗ, чем только лишь избыточная масса тела. В настоящее время ведется активный поиск возможных патогенетических механизмов, лежащих в основе данного феномена. Известно, что НАЖБП сопровождается образованием эктопического жира в ткани печени. Как оказалось, эпикардиальный жир, который является классическим эктопическим жиром, связан с повышенным риском формирования ССЗ. Таким образом, эктопическое накопление жировой ткани может являться ключевым патогенетическим элементом формирования ССЗ, и, следовательно, пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск их развития [17–20].

Независимо от массы тела, у больных НАЖБП увеличивается синтез холестерина (ХС), а его всасывание в кишечнике снижается в результате нарушения микробиоценоза кишечника, который, в свою очередь, встречается практически у всех больных хроническими заболеваниями печени различной этиологии и степени тяжести [21–25]. Таким образом, формирование и прогрессирование ДЛ у больных НАЖБП необходимо рассматривать в тесной взаимосвязи с состоянием кишечного микробиоценоза. При этом значению микробной экологии пищеварительного тракта в реализации физиологических функций и патологических нарушений при ДЛ до настоящего времени уделяется необоснованно мало внимания. Предположение, что кишечная микрофлора участвует в обмене ХС, было выдвинуто еще в 1935 г.; с тех пор накопилось достаточно доказательств того, что кишечная микрофлора в организме человека активно участвует в метаболизме липидов (синтез, трансформация или разрушение экзогенных и эндогенных стероидов). В 2001 г. М. Карнейро де Мура предложил теорию, согласно которой дисбаланс микробного сообщества в толстой кишке способствует нарушению липидного метаболизма у больных с НАЖБП [24, 26, 28]. В свою очередь,

общеизвестно, что ДЛ является одним из основных факторов риска развития ССЗ и атеросклероза. Вопросы профилактики и лечения ССЗ, ИБС, АГ и осложнений, связанных с этими заболеваниями, сохраняют свою актуальность, поскольку несмотря на проводимую гиполипидемическую терапию современными препаратами, среди других нозологических причин в структуре смертности населения во всем мире лидируют осложнения атеросклероза [29, 30].

Сегодня под термином «дислипидемия» понимают различные изменения спектра липидов в плазме крови – повышение, снижение или почти полное отсутствие отдельных фракций, появление необычных или патологических фенотипов. Нарушения липидного спектра крови являются одним из важнейших факторов риска сердечно-сосудистой патологии – атеросклероза и ИБС и в значительной мере определяют вероятность развития осложнений и прогноз жизни больных с кардиальной патологией [31, 32]. По данным крупных эпидемиологических исследований обнаружена отчетливая корреляция между концентрацией ХС в крови и уровнем смертности от ИБС [33]. Это обстоятельство делает необходимым выделение категории пациентов, у которых диагностированы нарушения липидного спектра крови, для проведения адекватной липидснижающей терапии. При ДЛ изменения метаболизма липидов носят системный характер и сопровождаются нарушением синтеза желчи в гепатоцитах и ее выведения из печени, активацией перекисного окисления липидов, угнетением активности ретикулоэндотелиальной системы печени. Таким образом, в основе развития ДЛ лежит нарушение функционального состояния печени с изменением липидного обмена на уровне гепатоцита [34, 35]. Морфологические изменения в печени при ДЛ большинство авторов описывают как жировую дистрофию или жировую гепатоз у людей, не употребляющих спиртные напитки в гепатотоксичных дозах. Так, в основе патогенеза НАЖБП, равно как и ДЛ, лежит нарушение баланса между синтезом и утилизацией производных ХС [22, 36–41].

Однако на сегодняшний день встречаются лица с нормальными показателями ХС, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой (ЛПВП) плотности, но с повышенными показателями липидного обмена. Независимо от показателей липидного спектра крови, у всех пациентов имеется одинаковый риск развития атеросклеротических поражений, стеатогепатитов, холестероза желчного пузыря, желчнокаменной болезни, липогенного панкреатита и других заболеваний, связанных с липидным дистресс-синдромом [42].

Тем не менее атерогенная ДЛ при НАЖБП характеризуется повышением уровня липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и триглицеридов (ТГ), снижением ЛПВП, АпоА1, повышением АпоВ100, по-

вышением мелких плотных ЛПНП, высоким уровнем свободных жирных кислот плазмы. Отмечено, что наименьший размер частиц ЛПНП отмечается непосредственно при наличии НАЖБП [43].

Таким образом, круг заболеваний, который формирует НАЖБП, заметно расширяется и включает не только стеатогепатит, фиброз, цирроз печени, но и АГ, ИБС, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. По крайней мере если прямые связи этих состояний требуют дальнейшего углубленного изучения, то их взаимноеотягощающее влияние друг на друга не вызывает сомнений [44], в связи с чем диагностика НАЖБП у лиц с проявлениями ССЗ принципиально важна, поскольку эта форма поражения печени часто сочетается с ДЛ, а наличие сопутствующих ССЗ требует адекватной медикаментозной коррекции, в том числе с использованием гиполипидемических препаратов [42, 45].

Однако наличие НАЖБП требует дифференцированного подхода к назначению гиполипидемических препаратов и поиска альтернативных методов лечения [45, 46]. Несмотря на то, что статины – наиболее популярная группа липидснижающих препаратов, в отношении их применения существует ряд ограничений, поскольку они могут способствовать прогрессированию заболевания печени [47–54].

В данных условиях клиницисты вынуждены учитывать сложные механизмы взаимодействия статинов с метаболизмом печени у больных НАЖБП, поскольку на сегодняшний день проведено ограниченное число исследований, демонстрирующих эффективность и безопасность использования статинов в лечении больных этой категории. С одной стороны, по мнению G. Anfossi и соавт. (2004), положительный эффект статинов преодолевает риск побочных печеночных эффектов при сопровождающейся ДЛ НАЖБП у пациентов с инсулинорезистентностью [24]. К тому же статины могут оказаться эффективными при стеатозе благодаря способности уменьшать доставку свободных жирных кислот в печень или воздействию на сигнальную систему инсулина через изменение обмена адипонектина. Однако действие статинов на клетку при НАЖБП до конца не изучено. Например, существует вероятность взаимодействия статинов с основными факторами, включенными в метаболизм жиров, такими как рецепторы, активируемые пероксисомальным пролифератором (PPAR) [25, 26]. Описаны и другие мишени для статинов на молекулярном уровне, влияя на которые, они могут оказывать направленное действие на активность НАЖБП. С другой стороны, установлено, что статины могут вызывать дозозависимое повышение уровня аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) с 3-кратным превышением верхней границы нормы [27, 28]. Повышение уровня трансаминаз, как правило, бессимптомное и наблюдается при терапии

статины в терапевтических дозах у <1%, в максимальных дозах — у 2,3% больных [29–30]. По данным S. deDenus, S. Spinier (2004), повышение уровня трансаминаз наблюдается при лечении любыми дозами всех разрешенных к применению статинов [31]. Как следствие, повышение дозы статинов приводит к прогрессированию НАЖБП, что в свою очередь является одной из причин развития атерогенной ДЛ [24].

Таким образом, наличие НАЖБП у пациентов с ССЗ ограничивает возможности проведения адекватной гиполипидемической терапии и диктует необходимость поиска альтернативных методов лечения ДЛ у больных данной категории [55–62].

На сегодняшний день в качестве самостоятельного направления может рассматриваться терапия гепатопротекторами, выбор которых зависит от эффектов, оказываемых ими и стадии НАЖБП.

В настоящее время не существует общепринятой классификации гепатопротекторов. В зависимости от химической структуры и происхождения выделяют несколько групп гепатотропных веществ:

- препараты, содержащие естественные или полусинтетические флавоноиды;
- органопрепараты животного происхождения;
- препараты, содержащие эссенциальные фосфолипиды;
- препараты различных групп;
- препараты, содержащие растительные пентациклические тритерпеноиды [32, 63].

Кроме того, гепатотропные препараты должны тормозить развитие стеатоза печени и препятствовать прогрессированию патологического процесса и трансформации его в стеатогепатит, фиброз и цирроз, а также снижать риски развития сердечно-сосудистых осложнений. Что же касается вопроса эффективности гепатотропных препаратов в коррекции липидного спектра крови, то он недостаточно освещен в современной литературе. Данный подход имеет не только существенное медицинское, но и социальное значение, учитывая широкую распространенность патологии и неблагоприятные прогнозы при ее прогрессировании, в связи с чем особое значение в комплексе лечебно-профилактических мероприятий, помимо контроля массы тела, соблюдения диетических рекомендаций, активного образа жизни, отказа от вредных привычек, контроля уровня глюкозы в крови и липидного профиля, нормализации кишечного микробиоценоза, отмены гепатотоксичных препаратов и адекватной терапии сопутствующих заболеваний, приобретает использование препаратов с гепатопротективным действием, а также обладающих доказанными гиполипидемическим, антиоксидантным, нормогликемическим и пребиотическим эффектами [14, 64]. Исходя из собственного опыта, мы полагаем, что подобным действием обладает препарат Хофитол («Майоли Спиндлер», Франция).

Известно, что экстракт артишока — действующее вещество препарата Хофитол, оказывает ряд положительных эффектов — гепатопротективный, гиполипидемический, антиоксидантный, дезинтоксикационный, холеретический, холекинетический, диуретический, гипоазотемический, пребиотический и др., определяющих его плейотропное действие, которое было продемонстрировано в работе W. Englisch, C. Beckers и соавт. в 2000 г. В исследовании приняли участие 143 пациента с начальным уровнем общего ХС (ОХС) >7,3 ммоль/л, в течение 6 нед принимавшие 1800 мг сухого экстракта артишока или плацебо. Уменьшение ОХС в группе комбинированной терапии составило 19% по сравнению с 8,6% в группе плацебо. Уровень ХС ЛПНП в группе артишока снизился на 22,9%, в группе плацебо — на 6,3%. Соотношение ЛПНП/ЛПВП уменьшилось на 20,2% в группе артишока и на 7,2% — в группе плацебо. Позднее в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании R. Bundy с участием 131 пациента с уровнем ХС 6–8 ммоль/л экстракт листьев артишока также показал свою эффективность. Основная группа получала суточную дозу артишока 1280 мг в течение 12 нед, в результате чего уровень ХС плазмы в основной группе снизился в среднем на 4,2% по сравнению с группой плацебо, в которой уровень ХС увеличился на 1,9% [65].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании В. Рангбу 60 пациентов с НАСГ принимали артишок (*Cynara scolymus*) по 6 таблеток в день в течение 12 нед. На фоне терапии наблюдалось значимое снижение избыточной массы тела, АД и активности ферментов АЛТ и АСТ, а также сахара крови, ОХС, ЛПНП и ТГ по сравнению с группой плацебо. Полученные результаты согласуются с данными других исследователей [66, 67].

Таким образом, клинический опыт свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения роли артишока в лечении ДЛ, профилактике атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений у больных НАЖБП.

В нашем исследовании, целью которого была оценка клинической эффективности препарата Хофитол у больных ДЛ, отмечалась нормализация липидного профиля у пациентов на фоне НАЖБП как при монотерапии Хофитолом, так и в комбинации со статинами. Кроме того, комбинированная схема коррекции ДЛ способствовала профилактике прогрессирования НАЖБП с нормализацией показателей липидного профиля за счет использования низких доз статинов. Исследование выполняли в 2 этапа. На 1-м этапе все обследуемые, в зависимости от проводимой терапии, были разделены на 2 группы по 20 человек в каждой. Пациенты 1-й (основной) группы получали Хофитол (по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 мес), 2-й (группа сравнения) — статины (по 10 мг 1 раз в день в течение 3 мес). На 2-м этапе оценивали эффективность терапии и проводили ее коррекцию.

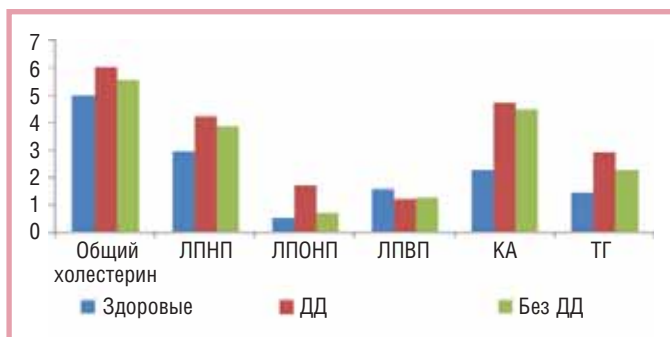


Рис. 1. Липидограмма

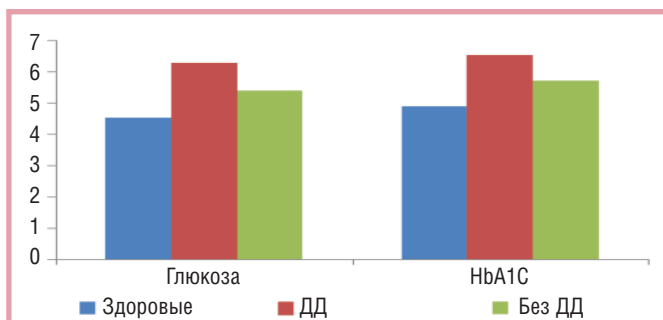


Рис. 2. Гликемический контроль

При обследовании пациентов с высоким уровнем ХС ($6,00 \pm 1,63$ ммоль/л), ЛПНП ($4,20 \pm 1,15$ ммоль/л), ЛПОНП ($1,68 \pm 0,49$ ммоль/л), ТГ ($1,68 \pm 0,49$ ммоль/л) и коэффициента атерогенности – КА ($4,68 \pm 2,22$) проявления диастолической дисфункции (ДД) левого желудочка (ЛЖ) отмечались в большей степени, чем

у больных с нормальными показателями ХС. Подобные изменения липидов являются предвестником формирования ДД у больных НАЖБП (рис. 1).

Также у больных с ДДЛЖ выявлялся более высокий уровень глюкозы ($6,30 \pm 1,91$ ммоль/л), HbA1C ($6,54 \pm 3,37$ %), чем у лиц с нормальной диастолической функцией ЛЖ ($p=0,015$); рис. 2.

Подобные изменения вносят существенный вклад в формирование повышенного риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

На фоне лечения в обеих группах отмечалась положительная динамика по снижению липидов крови без статистически значимых различий между группами (табл. 1).

Однако у 4 (20%) больных 2-й группы на фоне приема статинов отмечалось повышение активности ферментов АЛТ и АСТ, в связи с чем они были исключены из дальнейшего исследования; у 1 больного произошла нормализация показателей ОХС и ЛПНП (табл. 2).

У 14 (70%) больных группы сравнения не достигнуто желаемых результатов по снижению уровня ОХС и ЛПНП, поэтому на 2-м этапе терапия была скорректирована. Так, 14 больных группы сравнения были разделены на 2 подгруппы по 7 человек в зависимости от проводимой терапии. В 1-й подгруппе доза статинов была увеличена до 20 мг/сут, во 2-й – к 10 мг статинов был добавлен Хофитол по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 мес.

Через 3 мес в обеих подгруппах у больных отмечалось снижение уровня ОХС и ЛПНП. В 1-й подгруппе у 5 (71,4%) пациентов повысилась активность АЛТ и АСТ, во 2-й активность ферментов была в пределах нормы (табл. 3, 4).

Динамика липидов сыворотки крови у больных 2 групп на фоне терапии; ммоль/л ($M \pm m$)

Таблица 1

Показатель, ммоль/л	1-я группа, n=20		2-я группа, n=20	
	до лечения	через 3 мес	до лечения	через 3 мес
ОХС	6,40±0,92	5,95±0,21	6,41±0,89	5,23±0,23
ЛПНП	4,51±0,71	2,28±0,11	4,47±0,35	2,15±0,17
ЛПВП	0,87±0,16	1,58±0,07	0,89±0,17	1,54±0,11
ТГ	2,07±0,21	1,57±0,15	2,19±0,22	1,53±0,18

Динамика активности трансаминаз у больных обеих групп на фоне терапии; Ед/л ($M \pm m$)

Таблица 2

Показатель, Ед/л	1-я группа, n=20		2-я группа, n=20	
	до лечения	через 3 мес	до лечения	через 3 мес
АСТ	35,7±4,0	35,6±3,3	34,2±4,2	42,3±3,9
АЛТ	35,2±3,9	33,1±4,3,9	35,5±2,4	47,9±6,0

Динамика липидов сыворотки крови в 2 подгруппах больных группы сравнения на фоне терапии; ммоль/л ($M \pm m$)

Таблица 3

Показатель, ммоль/л	2-я группа, n=24			
	1-я подгруппа (статины 20 мг)		2-я подгруппа (статины 10 мг + Хофитол)	
	до лечения	через 3 мес	до лечения	через 3 мес
ОХ	6,32±0,95	5,98±0,21	6,37±0,90	5,23±0,23
ЛПНП	4,51±0,70	2,24±0,14	4,42±0,39	2,14±0,18
ЛПВП	0,86±0,17	1,57±0,01	0,89±0,15	1,54±0,05
ТГ	2,07±0,21	1,56±0,12	2,16±0,25	1,53±0,21

Таблица 4
Динамика активности трансаминаз у больных исследуемых подгрупп на фоне терапии; Ед/л (M±m)

Показатель, Ед/л	2-я группа, n=24			
	1-я подгруппа (статины 20 мг)		2-я подгруппа (статины 10 мг + Хофитол)	
	до лечения	через 3 мес	до лечения	через 3 мес
АСТ	36,7±3,5	44,40±6,65	33,3±5,5	35,0±4,4
АЛТ	35,4±3,7	46,1±7,6	35,7±3,5	37,9±2,6

В результате исследования было отмечено снижение уровня ОХС в обеих подгруппах по сравнению с исходными значениями. Таким образом, повышение дозы статинов до 20 мг по эффективности сопоставимо с комбинированной терапией статинами в дозе 10 мг в сочетании с Хофитолом по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 мес. Важно отметить, что в подгруппе пациентов, получавших комбинированную терапию, не отмечалось повышения уровня печеночных трансаминаз, что свидетельствует об отсутствии токсической нагрузки на печень.

Таким образом, препарат Хофитол на основе артишока может быть показан для достижения целевых

уровней ХС и ТГ на фоне лечения низкими дозами статинов у пациентов с НАЖБП. Подобная комбинированная гиполипидемическая терапия позволяет обойтись без повышения дозы статинов, что предотвращает прогрессирование НАЖБП, ДЛ, а также способствует снижению рисков развития сердечно-сосудистых осложнений.

Литература

1. Лазебник Л.Б. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. – 2017; 138 (2): 22–37.
2. Ермолова Т.В., Ермолов С.Ю., Беляева Е.Л. Неалкогольная жировая болезнь печени: современный взгляд на проблему // Эффективная фармако-тер. – 2016; 37: 26–35.
3. Niederau C. NAFLD and NASH. Hepatology: clinical textbook. Ed. S. Mauss, T. Berg, J. Rockstroh et al. 2015.
4. Leuschner U., James O., Dancycyger H. Steatohepatitis. NASH and ASH / Springer, 2004; p. 35.
5. Zheng L., Lv G., Sheng J. et al. Effect of miRNA-10b in regulating cellular steatosis level by targeting PPAR- α expression, a novel mechanism for the pathogenesis of NAFLD // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010; 25: 156–63.

ХОФИТОЛ®

Made in France

Способствует избавлению от симптомов ФРБТ/билиарного сладжа¹

- ГЕПАТОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ²
- ХОЛЕРЕТИЧЕСКОЕ И ХОЛЕКИНЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ²
- НОРМАЛИЗАЦИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ²

Раствор применяется у детей
ЛЮБОГО ВОЗРАСТА!³

1. И.В. Маев, Д.Т. Дичева Т.А. Бурагина Диагностика и лечение билиарного сладжа к больных язвенной болезнью. РЖГН №4 20007 стр. 68-72
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Хофитол (таблетки)
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Хофитол (раствор)



Хофитол® таблетки – РУ: П N013320/01
Хофитол® раствор – РУ: П N013320/02

На правах рекламы

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

15-Хофитол-2018 от 21.05.2018

ООО "Майоли Спидлер", 127051, Москва,
ул. Садовая-Самотечная, д.24/27
Тел.: +7 (495) 664-83-03
E-mail: vopros@mayoly-spindler.ru

MAYOLY
SPINDLER
LABORATOIRES

6. Драпкина О.М., Деева Т.А., Волкова Н.П. и др. Современные подходы к диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени // Тер. арх. – 2014; 10: 116–23.
7. Трухан Д.И., Иванова Д.С. Неалкогольная жировая болезнь печени, ассоциированная с ожирением: терапевтические возможности // Consilium Medicum. – 2016; 18 (8): 54–60.
8. Мехтиева С.Н., Мехтиева О.А. Современный взгляд на перспективы терапии неалкогольной жировой болезни печени // Эффективная фармако-тер. – 2011; 2: 50–7.
9. Балукова Е.В., Барышникова Н.В., Белоусова Л.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. – 2016; 2: 63–8.
10. Clark J. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults // J. Clin. Gastroenterol. – 2006; 40: 5–10.
11. Mishra A., Younossi Z. Epidemiology and natural history of nonalcoholic fatty liver disease // J. Clin. Exp. Hepatol. – 2012; 2: 135–44.
12. Welsh J., Karpen S., Vos M. Increasing prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among United States adolescents, 1988–1994 to 2007–2010 // J. Pediatrics. – 2013; 162 (3): 496–500.
13. Younossi Z., Stepanova M., Affendy M. et al. Изменение распространенности основных хронических болезней печени в США с 1998 по 2008 год // Клини. гастроэнтерол., гепатол. – 2011; 5: 261–7.
14. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2015; 6: 31–41.
15. Dam-Larsen S., Becker U., Franzmann M. et al. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients // Scand. J. Gastroenterol. – 2009; 44 (10): 1236–43.
16. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014; 24 (4): 32–8.
17. Yoshitaka H., Hamaguchi M., Kojima T. et al. Nonoverweight nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiovascular disease. A post hoc analysis of a cohort study // Medicine. – 2017; 96: 18.
18. Byrne C. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease // Proc. Nutr. Soc. – 2013; 72: 412–9.
19. Mahabadi A., Berg M., Lehmann N. et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013; 61: 1388–95.
20. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // World J. Gastroenterol. – 2007; 13: 1579–84.
21. Оганов Р.Г., Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Применение статинов – парадигма профилактики и лечения атеросклеротических заболеваний (фокус на аторвастатин) // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2006; 5 (6): 95–107.
22. Подымова С.Д. Болезни печени / М.: Медицина, 2005; 768 с.
23. Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Е.И. Чазова, В.В. Кухарчука, С.А. Бойцова / М.: Медиа Медика, 2007.
24. Ткаченко Е.И., Суворов А.Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / СПб: СпецЛит, 2007; 238 с.
25. Wigg A., Roberts-Thomson I., Dymock R. et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth, intestinal permeability, endotoxaemia, and tumour necrosis factor alpha in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis // Gut. – 2001; 48 (2): 206–11.
26. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // Клини. перспективы в гастроэнтерол., гепатол. – 2001; 3: 12–5.
27. Burt A., Mutton A., Day C. Diagnosis and interpretation of steatosis and steatohepatitis // Semin. Diagn. Pathol. – 1998; 15 (4): 246–58.
28. Cherbut C., Aube A., Blottiere H. et al. Effects of short-chain fatty acids on gastrointestinal motility // Scand. J. Gastroenterol. – 1997; Suppl. 222: 58–61.
29. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Рекомендации. ВНОК // Кардиоваск. тер. и профилактик. – 2007; 6 (6): Прил. 3.
30. Кардиология. Национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова / М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 416 с.
31. Аронов Д.М. Лечение атеросклеротической дислипидемии и атеросклероза // Трудный пациент. – 2003; 1 (4): 31–4.
32. Климов А.Н., Никульчева Н.П. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / СПб: Питер Пресс, 1995.
33. Аронов Д.М. Лечение атеросклеротической дислипидемии и атеросклероза // Трудный пациент. – 2003; 1 (4): 31–4.
34. Джанашия П.Х., Назаренко В.А., Николаенко С.А. Дислипидемии: клиника, диагностика, лечение. Учеб. пособ. / М.: Изд-во Рос. гос. мед. ун-та, 2000.
35. Щербакова М.Ю. Дислипидемии // Кардиология. – 2000; 2: 4–7.
36. 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; 8: 51–5.
37. Подымова С.Д. Жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит. Клинико-морфологические особенности. Прогноз. Лечение // РМЖ. – 2005; 7 (2): 61–5.
38. 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. 205–16.
39. Исаков В.А. Статины и печень: друзья или враги? // Клини. гастроэнтерол. и гепатол. – 2008; 1 (5): 372–4.
40. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А. Метаболический синдром и органы пищеварения / М.: Анахарсис, 2009; 184 с.
41. Dixon J., Bhathal P., O'Brien P. Nonalcoholic fatty liver disease: predictors of nonalcoholic steatohepatitis and liver fibrosis in the severely obese // Gastroenterology. – 2001; 121 (1): 91–100.
42. Шипулин В.П., Долженко М.Н. Хронический стеатогепатоз: проспективное исследование функционального состояния сердечно-сосудистой системы // Крым. мед. журн. – 2006; 3: 12–6.
43. Драпкина О.М., Ивашкин В.Т. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования наблюдения DIREGL 01903) // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2014; 24 (4): 32–8.
44. Драпкина О.М., Корнеева О.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: влияние женского пола // Фарматека. – 2010; 15: 28–33.
45. Мельникова Н.В., Звенигородская Л.А., Хомерики С.Г. и др. Методы коррекции атерогенной дислипидемии у больных неалкогольным стеатогепатитом // РМЖ. Болезни органов пищеварения. – 2006; 8 (2): 69–73.
46. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // РМЖ. – 2002; 9: 56–62.
47. Anfossi G., Massucco P., Bonomo K. et al. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2004; 14: 215–24.
48. Argo C., Loria P., Caldwell S. et al. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? // Hepatology. – 2008; 48 (2): 662–9.
49. Cohen L. Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P 450 enzymes // L.H. Cohen, R.E. van Leeuwen, G.C. van Thiel // Biopharm. Drug Dispos. – 2000; 21: 353–64.
50. Souza O., Tadeu S., Cavaleiro A. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2010; 25: 357–61.
51. Gotto A. The case for over the counter statins // Am. J. Cardiol. – 2004; 94: 753–6.
52. Parra J., Reddy K. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs // Clin. Liver Dis. – 2003; 7 (2): 415–33.
53. Pasternak R., Smith S. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins // JACC. – 2002; 40: 567–72.
54. De Denus S., Spinier S., Miller K. Statins and liver toxicity: a meta-analysis // Pharmacotherapy. – 2004; 24 (5): 584–91.
55. Anfossi G., Massucco P., Bonomo K. et al. Prescription of statins to dyslipidemic patients affected by liver diseases: a subtle balance between risks and benefits // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2004; 14: 215–24.
56. Argo C., Loria P., Caldwell S. et al. Statins in liver disease: a molehill, an iceberg, or neither? // Hepatology. – 2008; 48 (2): 662–9.
57. Cohen L., van Leeuwen R., van Thiel G. Equally potent inhibitors of cholesterol synthesis in human hepatocytes have distinguishable effects on different cytochrome P 450 enzymes // Biopharm. Drug Dispos. – 2000; 21: 353–64.

58. Souza O., Tadeu S., Cavaleiro A. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2010; 25: 357–61.
59. Gotto A. The case for over the counter statins // *Am. J. Cardiol.* – 2004; 94: 753–6.
60. Parra J., Reddy K. Hepatotoxicity of hypolipidemic drugs // *Clin. Liver Dis.* 2003; 7 (2): 415–33.
61. Pasternak R., Smith S. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins // *JACC.* – 2002; 40: 567–72.
62. De Denus S., Spinier S., Miller K. Statins and liver toxicity: a meta-analysis // *Pharmacotherapy.* – 2004; 24 (5): 584–91.
63. Lindor K., Kowdley R., Heathcote E. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of non-alcoholic steatohepatitis. Results of randomized trial // *Hepatology.* – 2004; 39: 770–8.
64. Кучерявый Ю.А., Стукова Н.Ю., Ахтаева М.Л. Хронический гепатит, цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома – звенья одной цепи // *Клин. перспективы гастроэнтерол., гепатол.* – 2012; 5: 3–12.
65. Englisch W., Beckers C., Unkauf M. et al. Efficacy of Artichoke dry extract in patients with hyperlipoproteinemia // *Arzneimittelforschun.* – 2000; 50: 3: 260–5.
66. Safaa M., Hanaa A., Abdel F. et al. Cynarascolymus for relieving on nonalcoholic steatohepatitis induced in rat // *Int. J. Pharmacy and Pharmaceutical Sci.* – 2013; 5 (1): 57–66.
67. Pittler M., Thompson C., Ernst E. Artichoke leaf extract for treating hypercholesterolaemia // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009; 4: CD003335.
68. Lu Y., Zhu Y., Zhang L. et al. Ilexgenin A enhances the effects of simvastatin on non-alcoholic fatty liver disease without changes in simvastatin pharmacokinetics // *Chin. J. Nat. Med.* – 2018; 16 (6): 436–45. DOI: 10.1016/S1875-5364(18)30077-3.

COMBINED LIPID-LOWERING THERAPY IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

P. Seliverstov, Candidate of Medical Sciences; *S. Sitkin*, Candidate of Medical Sciences; Professor *V. Radchenko*, MD; *D. Tsursumia*, Candidate of Medical Sciences; *S. Dzhadzhav*

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg

The paper gives the results of an investigation evaluating the clinical efficacy of Chophytol (globe artichoke (Cynara scolymus) leaf extract) in patients with dyslipidemia. In patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), the lipid profile has been noted to be normalized with Chophytol used alone and in combination with statins. In addition, the combined dyslipidemia correction regimen has contributed to the prevention of NAFLD progression with lipid profile normalization using low-dose statins.

Key words: *hepatology, therapy, nonalcoholic fatty liver disease, dyslipidemia, globe artichoke (Cynara scolymus) leaf extract, statins, Chophytol.*

For citation: *Seliverstov P., Sitkin S., Radchenko V. et al. Combined lipid-lowering therapy in patients with nonalcoholic fatty liver disease // Vrach. – 2018; 29 (11): 36–43. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-11-07>*