



¹ Сургутский
государственный
университет

² Чувашский
государственный
университет
им. И.Н. Ульянова

Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: обновленные данные

Л.В. Тарасова, д.м.н.^{1,2}, Ю.В. Цыганова², И.В. Опалинская²,
Т.Е. Степашина²

Адрес для переписки: Лариса Владимировна Тарасова, tlarisagast18@mail.ru

Для цитирования: Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Опалинская И.В., Степашина Т.Е. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: обновленные данные // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 70–73.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-1-70-73

В статье перечислены основные группы препаратов, применяемых у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Особое внимание уделено новым методам лечения и препаратам, находящимся в стадии клинических испытаний. Представлены соединения, способные эффективно воздействовать на течение и исход НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, стеатогепатит, фиброз печени, ингибиторы апоптоза, Frizzled-белки

Согласно данным Института метрики и оценки состояния здоровья (Institute for Health Metrics and Evaluation) Университета Вашингтона, в топ-8 причин всех заболеваний (бремени болезней) россиян входят:

- 1) нарушение диеты;
- 2) злоупотребление алкоголем;
- 3) артериальная гипертензия;
- 4) курение;
- 5) высокий индекс массы тела;
- 6) гиперхолестеринемия;
- 7) недостаток физической активности;
- 8) гипергликемия натощак.

Шесть из восьми указанных причин приводят к развитию метаболического синдрома.

Метаболический синдром – симптомокомплекс, основным звеном патогенеза которого является инсулинорезистентность. Метаболический синдром – фактор риска развития заболеваний не только сердечно-сосудистой, но и других систем и органов [1]. В частности, печеночным компонентом метаболического синдрома является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) [2].

Диагностика НАЖБП несовершенна. Как правило, заболевание

протекает незаметно, особенно на ранних стадиях, какие-либо патогномичные клинико-лабораторные симптомы отсутствуют.

Регламентированных алгоритмов лечения НАЖБП не существует. Эффективность при НАЖБП, подтвержденную результатами ряда исследований, продемонстрировали только немедикаментозные методы, связанные с модификацией образа жизни: снижение массы тела, увеличение физической нагрузки, строгое соблюдение диеты [3–7]. Пациенты с НАЖБП должны выполнять рекомендации по режиму питания (постепенное снижение массы тела и содержания сахара в суточном пищевом рационе – менее 10% общего потребления калорий, минимизация фруктозосодержащих продуктов питания) и физической активности [8].

Следует отметить, что на ранней стадии развития НАЖБП (печеночный стеатоз) лекарственной



коррекции состояния не требуется. Необходимо устранить воздействие факторов риска прогрессирования патологии. Но при развитии стеатогепатита с фиброзом печени, подтвержденного данными биопсии печени, назначается адекватная фармакотерапия.

В практической гастроэнтерологии и гепатологии используется ряд препаратов, способных влиять на патогенез НАЖБП (таблица).

В ряде экспериментов потенциальную эффективность при неалкогольном стеатогепатите продемонстрировали только пиоглитазон – препарат из группы тиазолидиндионов и витамин E, характеризующийся антиоксидантными свойствами (в комбинации с другими препаратами или в монорежиме) [9, 10]. Соответствующая информация отражена в Клинических рекомендациях по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации [11].

Большинство пациентов с НАЖБП имеют избыточную массу тела или ожирение [12–14]. В данном аспекте лекарственные препараты, способствующие снижению массы тела, приобретают особое значение. Если на фоне диеты и увеличения физической активности снизить массу тела не удастся, решается вопрос о назначении лекарственных

средств. В качестве препаратов выбора рассматривают орлистат и сибутрамин [15]. Орлистат, будучи ингибитором липаз, предотвращает всасывание жира в кишечнике, способствуя снижению веса [16]. Сибутрамин – ингибитор обратного захвата серотонина подавляет аппетит. Оба препарата ассоциированы с улучшением биохимических показателей, но к препаратам первого выбора при НАЖБП не относятся.

В качестве симптоматической терапии используются и другие препараты: антагонисты ангиотензина II, синбиотики и метабобиотики, контролируемые вторичные изменения, ассоциированные с НАЖБП. Применение таких препаратов оправданно, поскольку сопровождается повышением качества жизни пациентов.

Вместе с тем ни в одном двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании не доказано влияние лекарственных средств на течение и исход НАЖБП [17, 18]. Сказанное означает, что подход к фармакотерапии НАЖБП должен быть пересмотрен. В настоящее время ряд препаратов с потенциальной эффективностью при НАЖБП находятся в стадии клинических испытаний. Перечислим некоторые из этих препаратов.

В ряде публикаций указывается на нецелесообразность использования при НАЖБП обетихолево-й кислоты. Обетихоле-

вая кислота является ядерным рецептором желчных кислот, ингибирующим дальнейшую продукцию желчных кислот при активации через лимитирующий скорость фермент холестерин 7-альфа-гидроксилазу (СYP7A1) [19]. С учетом метаболических эффектов желчных кислот и их особенностей при НАЖБП [20] применение обетихолево-й кислоты может быть оправданно. Существенное ограничение для ее рутинного применения – ответное увеличение уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности с одновременным снижением уровня липопротеинов высокой плотности.

Элафибранор – агонист рецепторов пероксисом PPAR-альфа/бета воздействует на метаболизм глюкозы и жира, иммунный ответ, воспаление, апоптоз и пролиферацию клеток [21]. В исследованиях положительно влиял на клинико-лабораторные показатели, в том числе гистологическую картину, сывороточные печеночные ферменты, липидный профиль, маркеры воспаления и чувствительность к инсулину у больных сахарным диабетом.

Селонсертиб – селективный ингибитор сигнально-регулирующей киназы 1 апоптоза (ASK1), обладающий противовоспалительными и антифибротическими свойствами, продемонстрировал потенциальную эффективность в уменьшении выраженности фиброза при неалкогольном стеато-

гастроэнтерология

Препараты, используемые в качестве патогенетической терапии НАЖБП

Группа	Представители
Гиполипидемические средства	Статины (розувастатин), эзетимиб
Сенсибилизаторы инсулина	Тиазолидиндионы (пиоглитазон), бигуаниды (метформин)
Гепатопротекторы	Урсодезоксихолевая кислота, эссенциальные фосфолипиды
Антиоксиданты	Витамин E, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты
Инкретины	Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (дулаглутид), глиптины (вилдаглиптин)
Противовоспалительные средства	Пентоксифиллин
S-аденозил-L-метионин	Адеметионин



Эффективность при НАЖБП, подтвержденную результатами ряда исследований, продемонстрировали только немедикаментозные методы, связанные с модификацией образа жизни: снижение массы тела, увеличение физической нагрузки, строгое соблюдение диеты. Пациенты с НАЖБП должны выполнять рекомендации по режиму питания и физической активности

гепатите и фиброзе второй-третьей стадии [22].

Противовоспалительной и антифибротической активностью характеризуется также антагонист хемокинового рецептора СС-мотив 2/5 (CCR2 и CCR5) сенекри-вирок [23].

Арамхол – конъюгат холевой и арахидоновой кислот ингибирует печеночную стеарил-КоА-десатуразу, эффективен в отношении биохимических показателей крови, гликемического профиля, гистологической активности при неалкогольном стеатозе [24].

Последнее время из звеньев патогенеза особое внимание привлекает стимулированный апоптоз гепатоцитов. Выделен отдельный класс препаратов, влияющих на запрограммированную гибель клеток, – ингибиторы каспаз. В недавнем рандомизированном клини-

ческом исследовании эмикасан, пероральный ингибитор панкаспазы, модулирующий апоптоз, существенно снижал активность сывороточных трансаминаз и каспаз у пациентов с НАЖБП и повышенным уровнем сывороточной аминотрансферазы [25].

По ряду других препаратов, таких как ингибиторы P38 MAPK, ингибиторы NOX-1/4, антагонисты галектина-3, аналоги ФГФ-21 и ФГФ-19, ингибиторы лизилоксидазоподобного фермента-2, сиртуин, экспериментальные результаты еще не получены.

Сегодня известно, что в регуляции процесса апоптоза также задействован канонический (бета-катенин-зависимый) Wnt-сигнальный путь [26]. Роль активаторов пути играют представители семейства трансмембранных белков Frizzled [27]. Тропность к тканям пече-

ни выявлена у Secreted Frizzled Related Protein-4 (SFRP4) [28]. Пусковым фактором, влияющим на уровень SFRP4, в данном случае служит интерлейкин (ИЛ)-1-бета [29]. Следовательно, как антитела к SFRP4, так и антагонист рецепторов ИЛ-1 (Анакинра) потенциально способны влиять на течение и исход НАЖБП.

В настоящее время в качестве потенциальной мишени терапии НАЖБП и профилактики диабета рассматриваются гепатокины [30].



Патогенез НАЖБП сложный и многофакторный. В развитии заболевания задействованы генетические, экологические и метаболические факторы. Клинические проявления заболевания наблюдаются на поздних стадиях, что ограничивает возможности лекарственной терапии. Необходимы дальнейшие исследования, которые позволят не только расширить знания о патогенезе, течении и прогрессировании НАЖБП, но и лучше идентифицировать больных НАЖБП с высоким риском метаболических, сердечно-сосудистых и неопластических осложнений. ●

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Fotbolcu H., Zorlu E. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease // World J. Gastroenterol. 2016. Vol. 22. № 16. P. 4079–4090.
2. Бабенко А.Ю., Лаевская М.Ю. Неалкогольная жировая болезнь печени – взаимосвязи с метаболическим синдромом // РМЖ. 2018. Т. 26. № 1-1. С. 34–40.
3. Tarantino G., Citro V., Finelli C. Hype or reality: should patients with metabolic syndrome-related NAFLD be on the hunter-gatherer (Paleo) diet to decrease morbidity? // J. Gastrointestin. Liver Dis. 2015. Vol. 24. № 3. P. 359–368.
4. Hassan K., Bhalla V., El Regal M.E., A-Kader H.H. Non-alcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 34. P. 12082–12101.
5. Boers I., Muskiet F.A., Berkelaar E. et al. Favourable effects of consuming a Palaeolithic-type diet on characteristics of the metabolic syndrome: a randomized controlled pilot-study // Lipids Health Dis. 2014. Vol. 13. ID 160.
6. Chiavaroli L., Ha V., Kendall C.W., Sievenpiper J.L. Is industrial fructose just a marker of an unhealthy dietary pattern? // J. Hepatol. 2014. Vol. 61. № 1. P. 172–173.
7. Oh S., Tanaka K., Tsujimoto T. et al. Regular exercise coupled to diet regimen accelerates reduction of hepatic steatosis and associated pathological conditions in non-alcoholic fatty liver disease // Metab. Syndr. Relat. Disord. 2014. Vol. 12. № 5. P. 290–298.
8. Singh S., Osna N.A., Kharbada K.K. Treatment options for alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease: a review // World J. Gastroenterol. 2017. Vol. 23. № 36. P. 6549–6570.



9. Тарасова Л.В., Цыганова Ю.В., Бусалаева Е.И., Арямкина О.Л. Анализ способов лечения неалкогольной жировой болезни печени: фокус на инновации // Фарматека. 2019. Т. 26. № 2. С. 37–41.
10. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2016. Vol. 64. № 6. P. 1388–1402.
11. Лазебник Л.Б., Радченко В.Г., Голованова Е.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника, диагностика, лечение (рекомендации для терапевтов, 2-я версия) // Терапия. 2017. № 3 (13). С. 6–23.
12. Wang L., Guo J., Lu J. Risk factor compositions of non-alcoholic fatty liver disease change with body mass index in males and females // Oncotarget. 2016. Vol. 7. № 24. P. 35632–35642.
13. Sattar N., Forrest E., Preiss D. Non-alcoholic fatty liver disease // BMJ. 2014. Vol. 349. P. g4596.
14. Dietrich P., Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome // Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2014. Vol. 28. № 4. P. 637–653.
15. Milić S., Lulić D., Štimac D. Non-alcoholic fatty liver disease and obesity: biochemical, metabolic and clinical presentations // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20. № 28. P. 9330–9337.
16. Wang H., Wang L., Cheng Y. et al. Efficacy of orlistat in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // Biomed. Rep. 2018. Vol. 9. № 1. P. 90–96.
17. Benedict M., Zhang X. Non-alcoholic fatty liver disease: an expanded review // World J. Hepatol. 2017. Vol. 9. № 16. P. 715–732.
18. Lombardi R., Onali S., Thorburn D. et al. Pharmacological interventions for non-alcohol related fatty liver disease (NAFLD) // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 3. CD011640.
19. Albhaisi S., Sanyal A. Recent advances in understanding and managing non-alcoholic fatty liver disease (version 1; peer review: 2 approved) // F1000Res. 2018.
20. Puri P., Daita K., Joyce A. et al. The presence and severity of nonalcoholic steatohepatitis is associated with specific changes in circulating bile acids // Hepatology. 2018. Vol. 67. № 2. P. 534–548.
21. Sookoian S., Pirola C.J. Elafibranor for the treatment of NAFLD: one pill, two molecular targets and multiple effects in a complex phenotype // Ann. Hepatol. 2016. Vol. 15. № 4. P. 604–609.
22. Loomba R., Lawitz E., Mantry P.S. et al. The ASK1 inhibitor selonsertib in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a randomized, phase 2 trial // Hepatology. 2018. Vol. 67. № 2. P. 549–559.
23. Friedman S.L., Ratziu V., Harrison S.A. et al. A randomized, placebo-controlled trial of cenicriviroc for treatment of nonalcoholic steatohepatitis with fibrosis // Hepatology. 2018. Vol. 67. № 5. P. 1754–1767.
24. Ratziu V., Ladron-De-Guevara L., Safadi R. et al. One-year results of the global phase 2b randomized placebo-controlled arrest trial of aramchol, a stearyl CoA desaturase inhibitor, in patients with NASH. AASLD Liver Meeting; San Francisco, USA, 2018.
25. Shiffman M., Freilich B., Vuppalanchi R. et al. Randomised clinical trial: emricasan versus placebo significantly decreases ALT and caspase 3/7 activation in subjects with non-alcoholic fatty liver disease // Aliment. Pharmacol. Ther. 2019. Vol. 49. № 1. P. 64–73.
26. Van Amerongen R., Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development // Development. 2009. Vol. 136. № 19. P. 3205–3214.
27. Li V.S.W., Ng S.S., Boersema P.J. et al. Wnt signaling through inhibition of β -catenin degradation in an intact Axin1 Complex // Cell. 2012. Vol. 149. P. 1245–1256.
28. Singh S., Loomba R., Venkatesh S.K., Wang Z. Magnetic resonance elastography for staging liver fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a diagnostic accuracy systematic review and individual participant data pooled analysis // Eur. Radiol. 2016. Vol. 26. № 5. P. 1431–1440.
29. Niehrs C., Acebron S.P. Mitotic and mitogenic Wnt signaling // EMBO J. 2012. Vol. 31. № 12. P. 2705–2713.
30. Lonardo A., Lugari S., Ballestri S. et al. A round trip from nonalcoholic fatty liver disease to diabetes: molecular targets to the rescue? // Acta Diabetol. 2019. Vol. 56. № 4. P. 385–396.

гастроэнтерология

Pharmacotherapy of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Updated Data

L.V. Tarasova, MD, PhD^{1,2}, Yu.V. Tsyganova², I.V. Opalinskaya², T.Ye. Stepashina²

¹ Surgut State University

² I.N. Ulyanov Chuvash State University

Contact person: Larisa V. Tarasova, tlarisagast18@mail.ru

The article highlights the main groups of drugs used to treat non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Most attention is paid to new methods of treatment of pathology and drugs undergoing clinical trials at the moment. Compounds with the potential to have a significant effect on the development, course, and outcome of NAFLD have been noted.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, steatohepatitis, liver fibrosis, apoptosis inhibitors, Frizzled-proteins