



Г. Д. Фадеєнко, Я. В. Нікіфорова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої
НАМН України», Харків

Сучасні можливості корекції дисліпідемії у хворих з коморбідним перебігом неалкогольної жирової хвороби печінки та гіпертонічної хвороби на тлі вісцерального ожиріння шляхом комплексного лікування з призначенням полікозанолу

Дисліпідемія — важливий чинник у патогенезі численних хронічних неінфекційних захворювань та невід’ємний компонент метаболічного синдрому. Висвітлено значення порушень ліпідного обміну у розвитку процесів атерогенезу, які є основними патогенетичними механізмами для виникнення та прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки, гіпертонічної хвороби та вісцерального ожиріння. Встановлено позитивний вплив комбінованої терапії з призначенням полікозанолу на основні етіопатогенетичні ланки розвитку зазначених нозологій.

Ключові слова: дисліпідемія, атеросклероз, вісцеральне ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіпертонічна хвороба, полікозанол.

Відомо, що дисліпідемія — важливий чинник у патогенезі численних хронічних неінфекційних захворювань (ХНЗ) та невід’ємний компонент метаболічного синдрому (МС). З розвитком і прогресуванням гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії та дисліпідемії пов’язаний розвиток і прогресування не лише ішемічної хвороби серця (ІХС), а і гіпертонічної хвороби (ГХ), неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП), цукрового діабету 2 типу (ЦД-2) тощо [14]. Поширеність НАЖХП, ГХ, ожиріння та їх коморбідності досягла масштабів пандемії, що зумовлює необхідність пошуку нових ефективних етіопатогенетичних схем профілактики та лікування. Один з основних напрямів лікування хворих з коморбідним перебігом кількох компонентів МС — корекція порушень ліпідного та вуглеводного обміну.

Особливу роль у регуляції ліпемії та глікемії відіграє вісцеральна жирова тканина (ВЖТ) — метаболічно активний орган, який виконує функцію регулятора обмінних процесів в організмі. Вона є джерелом не лише ліпідів, а і гормонів та цитокінів, які безпосередньо впливають на процеси атерогенезу та атеросклерозу в організмі [13]. Саме від функціонального стану ВЖТ залежить наявність або відсутність ризику розвитку метаболічних порушень, наслідком яких є розвиток та прогресування ХНЗ. Тривалий час вважали, що вісцеральне та абдомінальне ожиріння є синонімами, які характеризують підвищені серцево-судинні ризики (ССР). Однак дослідження останніх років довели, що вісцеральне ожиріння та дисфункція ВЖТ є більш ранніми та інформативними маркерами можливих кардіометаболічних порушень [13].

Гіпертригліцеридемія, яка визначається при вісцеральному ожирінні, — спільний механізм

формування жирової інфільтрації печінки — розвитку НАЖХП та інсулінорезистентності (ІР). Високий рівень тригліцеридів (ТГ) спричиняє утворення модифікованих багатих на ТГ ліпопротеїдів низької (ЛПНГ) та високої (ЛПВГ) густини, а також порушенню вуглеводного обміну та активації тромбоутворення — підвищенню ССР [3].

В основі патогенезу НАЖХП лежить накопичення ТГ та інших складових холестерину у гепатоцитах унаслідок порушення балансу між синтезом та утилізацією цих органічних молекул. В умовах підвищеного надходження в організм їжі, багатой на жири та легкі вуглеводи, стимулюється секреція інсуліну (одного з головних гормонів — регуляторів апетиту), який активує ліпогенез та відкладення вільних жирних кислот (ВЖК) у жировій тканині. Однак є генетично детермінована межа здатності накопичувати ліпіди, тому коли обсяг ВЖТ сягає максимуму, надлишок ВЖК починає надходити в печінку (підвищується синтез ТГ, накопичення яких понад 5% маси органа трактують як стеатоз печінки). Результатом підвищеного вмісту ВЖК у печінці є запуск перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), унаслідок цього у великій кількості продукуються активні форми кисню, виникає оксидативний стрес, який спричиняє трансформування стеатозу печінки у стеатогепатит. Ці чинники призводять до фосфорилування субстрату інсулінового рецептора, що спричиняє печінкову резистентність до інсуліну, тобто виникає хибне коло [7, 13]. Інсулін регулює швидкість синтезу ліпопротеїдів дуже низької густини (ЛПДНГ). У разі підвищення його концентрації відбувається посилення синтезу ЛПДНГ. У разі ІР ліпопротеїдліпаза виявляється резистентною до впливу інсуліну, що призводить до підвищення концентрації ЛПДНГ і ТГ у плазмі крові та зниженню вмісту ЛПВГ, оскільки вони утворюються в організмі в процесі гідролізу ЛПДНГ. Гіперінсулінемія спричиняє розвиток атерогенної дисліпідемії, посилює проліферацію гладеньком'язових клітин і фібробластів, збільшує активність ЛПНГ та синтез ендogenous холестерину в клітинах судинної стінки, а також колагену — однієї з основних складових пошкодження печінки [13, 14].

Підвищення рівня ВЖК у печінці призводить до дисліпідемії та атерогенезу, стимулюючи утворення тригліцеридів АпоВ та холестерину (ХС) ЛПДНГ:

1) з печінки ХС ЛПДНГ у великій кількості виділяється у плазму, де у процесі ліполізу з ХС ЛПДНГ утворюються ВЖК та високоатерогенні ремнантні (залишкові) частинки ліпопротеїдів, багатих на ТГ;

2) з плазми ВЖК і ремнантні частинки знову поглинаються печінкою, що ще більше підвищує рівень ВЖК у гепатоцитах і стимулює синтез ХС ЛПДНГ;

3) у печінці у разі високого рівня ХС ЛПДНГ та нормального вмісту білка СЕТР (cholesterol ester transfer protein) — переносника ефіру холестерину, ТГ з ХС ЛПДНГ переходять у ХС ЛПВГ, а ХС з ЛПВГ переходить у ХС ЛПДНГ. У результаті утворюються багаті на холестерин високоатерогенні ремнантні частинки ХС ЛПДНГ і ХС ЛПВГ, які містять велику кількість ТГ і ХС;

4) такі частинки ХС ЛПВГ втрачають ТГ (під дією печінкової ліпази) та Апо А1. У результаті рівень антиатерогенного ХС ЛПВГ знижується;

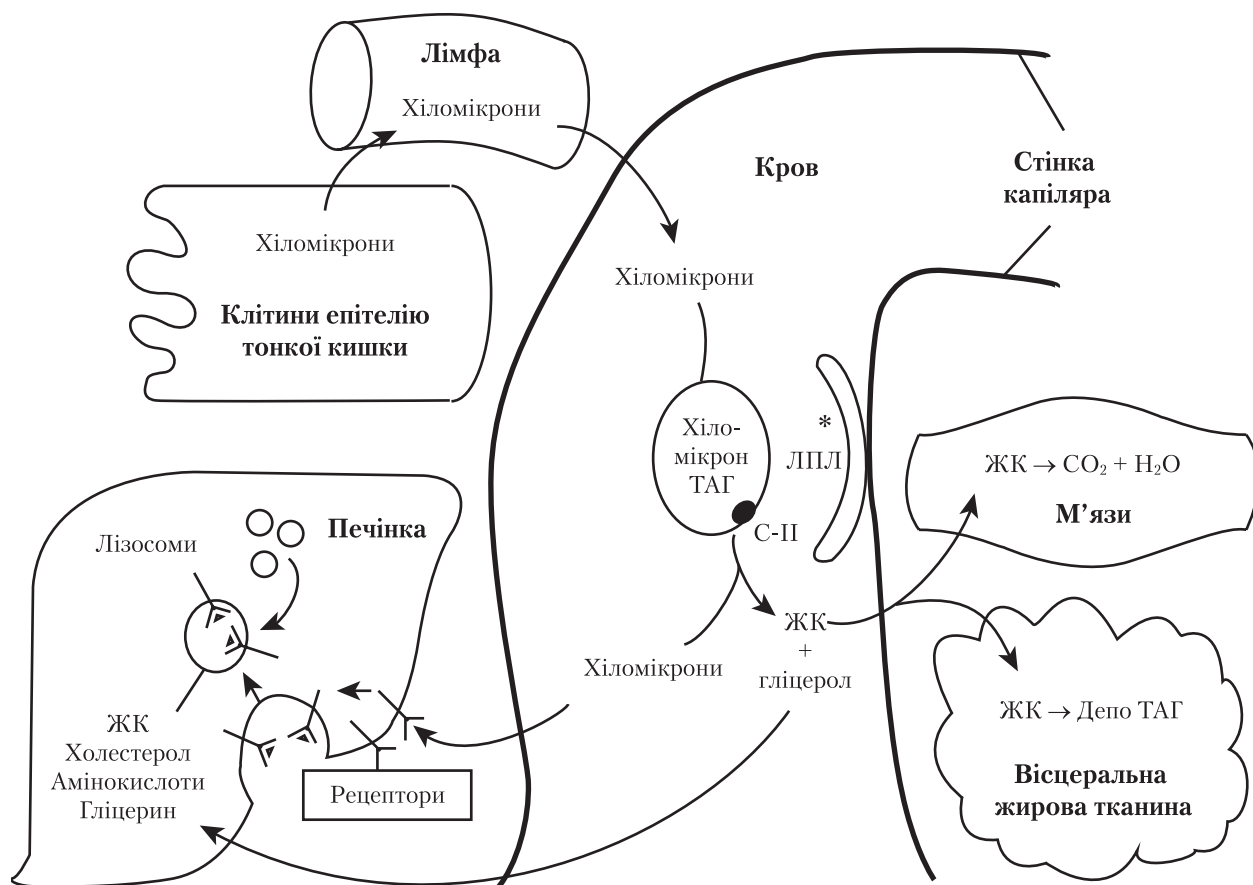
5) за високого рівня ХС ЛПДНГ (багатих на ТГ) СЕТР переносить ТГ з ХС ЛПДНГ у ХС ЛПНГ, а холестерин — з ЛПНГ у ХС ЛПДНГ;

6) багаті на ТГ ХС ЛПНГ через активність печінкової або ліпопротеїнової ліпази втрачають ТГ, зменшуються в розмірах і стають дуже атерогенними дрібними твердими частинками ХС ЛПНГ. Таким чином, підвищений рівень ВЖК призводить до зниження вмісту антиатерогенного ХС ЛПВГ, утворення високоатерогенних дрібних щільних частинок ХС ЛПНГ і підвищення плазмової концентрації ТГ.

Печінка є місцем синтезу ЛПДНГ та одним із провідних органів регулювання вуглеводного та ліпідного обміну, а також депо глікогену. Синтез ЛПДНГ призводить до збільшення дисліпідемії та атерогенності крові, розвитку (прогресування) надлишкової маси тіла та ожиріння. Розвиток вісцерального ожиріння спричиняє гіперпродукцію численних адипокінів та адипоцитокінів, зокрема ангіотензину II, що призводить до виникнення ГХ.

Порушення ентерогепатичної циркуляції жовчних кислот (ЖК) при вісцеральному ожирінні залучає до патологічного процесу кишечника, що призводить до розвитку дисбіотичних порушень зі збільшенням частки мікробіоти, яка здатна при вживанні продуктів, багатих на четвертинні аміни, синтезувати триметил-N-оксид (ТМАО) — речовину з прямою атерогенною дією (рис. 1) [7].

Поєднання гіпертригліцеридемії зі зниженням рівня ЛПВГ розглядають також як предиктор ЦД (такий механізм є більш значущим у жінок, ніж у чоловіків), а постпрандіальна ліпемія може бути провідною причиною розвитку атеросклерозу в хворих з нормальним рівнем ліпідів натще. Їх висока концентрація в крові після їди навіть є сильнішим предиктором серцево-судинних захворювань (ССЗ), ніж рівень ТГ натще [2, 6].



ЖК — жирні кислоти; ЛПЛ — ліпопротеїніпаза; ТАГ — триацилгліцерол

Рис. 1. Схематичне зображення циркуляції жирних кислот та синтезу ХС ([1] з доповненнями)

Підвищений рівень ВЖК при ІР спричиняє в мітохондріях макросудинних ендотеліальних клітин підвищений синтез активних форм кисню, що призводить до окиснення ХС ЛПНГ і модифікації ХС ЛПВГ, які спричиняють запальний процес у стінках судин, утворення та накопичення холестеринових бляшок з розвитком ССЗ [14].

Спільність етіопатогенетичних механізмів розвитку НАЖХП, ГХ та висцерального ожиріння зумовлює необхідність пошуку ефективних схем профілактики та лікування цих нозологій. Лікування хворих із зазначеною коморбідною патологією спрямоване на ліквідацію ризику розвитку і прогресування ССЗ та НАЖХП — поліпшення ліпідного профілю, нормалізацію показників глікемії, профілактику тромбоутворення [5, 13].

Основними напрямками корекції дисліпідемії є призначення гіполіпідемічної дієти та медикаментозної гіполіпідемічної терапії. Незважаючи на те, що корекція харчування — це першочерговий захід, призначення гіпохолестеринової дієти не завжди сприяє нормалізації обміну ХС, особливо при спадкових формах дисліпідемій [12].

Корекція дисліпідемії у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП і ГХ та висцеральним ожирінням потребує особливої уваги, особливо коли йдеться про призначення медикаментозного лікування. Групи препаратів гіполіпідемічної терапії (статини і фібрати) мають деякі обмеження у хворих на НАЖХП та потребують моніторингу функціональних проб печінки. Препарати з групи статинів метаболізуються через систему цитохромів Р450 печінки, що нерідко супроводжується підвищенням рівня трансаміназ, особливо у разі підвищення дози статинів [14]. Іноді рівень гіпертрансфераземії потребує припинення прийому статинів та не дає змоги досягти цільових доз статину і, як наслідок, цільового рівня ліпідемії. У деяких дослідженнях доведено вплив статинів на розвиток та прогресування ІР [11, 13]. За даними досліджень J. F. Fu зі співавт. (2011) і С. D. Gibson зі співавт. (2010), призначення хворим на НАЖХП статинів є безпечним, не збільшує ризик гепатотоксичності та може сприяти значному зниженню рівня трансаміназ [8, 15]. Дані щодо безпечності статинів у хворих

на НАЖХП було отримано також у дослідженні E. K. Speliotes зі співавт. (2010), в якому встановлено захисний ефект статинів щодо ризику розвитку НАСГ лише у пацієнтів без PNPLA3/148M варіанта поліморфізму. Саме у цієї категорії пацієнтів призначення статинів було високоефективним ($p < 0,001$) на відміну від носіїв зазначеного поліморфізму, що обмежувало ефективність статинотерапії [9].

У препаратів з групи фібрів також є побічні ефекти, які обмежують їх використання у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП та ГХ: транзиторне збільшення активності печінкових трансаміназ, можливий розвиток або посилення внутрішньопечінкового холестаза, холелітіаза та ризик розвитку аритмій [4]. Тому триває активний пошук ефективних і безпечних засобів лікування дисліпідемій у хворих із зазначеною коморбідною патологією.

В Україні з'явився новий лікарський засіб, який поліпшує ліпідний спектр крові, — полікозанол. Фармакологічна дія препарату ґрунтується на зниженні синтезу ХС в печінці і прискоренні катаболізму ЛПНГ. Це запатентований продукт, який містить природну суміш вищих первинних аліфатичних спиртів, виділених та очищених з воскової маси цукрової тростини (*Saccharum officinarum*). До його складу входять 1-октакозанол, 1-дитріаконтанол, 1-тріаконтанол, 1-тетракозанол, 1-тетратріаконтанол, 1-гексакозанол, 1-гептакозанол і 1-нонакозанол. Вміст кожного компонента в полікозанолі в кожній партії стандартизовано у вузькому діапазоні і є стабільним при зберіганні. Таблетка покрита оболонкою, містить 10 мг полікозанолу.

За призначенням полікозанол є допоміжним засобом, який додають до рекомендацій про харчування і здоровий спосіб життя, що сприятиме зниженню вмісту загального ХС та рівня ХС ЛПНГ. Рекомендується починати лікування з дози 10 мг 1 раз на добу під час вечере, оскільки біосинтез ХС активується вночі. За потреби дозу можна подвоїти через 2 міс до 20 мг/добу (залежно від рівня ХС, який перевіряють кожних 8 тиж). Курс лікування — 6 міс та більше. Лікування в дозі 10 мг знижує рівень ХС ЛПНГ на 20–25% упродовж перших 6 міс, у дозі 20 мг — на 25–30%. При цьому значно поліпшується величина співвідношення ХС ЛПНГ/ХС ЛПВГ. Це свідчить про дозозалежний ефект препарату [14].

Важливе значення для використання у хворих з коморбідним перебігом НАЖХП і ГХ та вісцеральним ожирінням має ефективність полікозанолу щодо корекції гіперхолестеринемії II типу, зокрема підтипу Іа (характерним є підвищення

вмісту загального ХС та ХС ЛПНГ) і підтипу ІЬ (комбінована гіперхолестеринемія, для якої характерні підвищення рівня ЗХС, ХС ЛПНГ і ТГ), які часто діагностують у цієї категорії хворих.

Гіполіпідемічний ефект досягається за рахунок пригнічення синтезу холестерину в момент між синтезом мевалонату із ацетату та стимуляцією розпаду холестерину ЛПНГ в гепатоцитах шляхом активації ліпаз (рис. 2). Вазопротекторний ефект забезпечується за рахунок підвищення рівня «захисного» холестерину ЛПВГ. Також полікозанол запобігає окисненню холестерину ЛПНГ. Антитромбоцитарний ефект досягається за рахунок запобігання агрегації тромбоцитів шляхом впливу на синтез простагландинів (полікозанол знижує у сироватці крові рівень тромбоксану А₂ і підвищує вміст простацикліну) і зниження ризику тромбоутворення. При цьому полікозанол не впливає на показники коагуляції.

Полікозанол значно підвищує рецептор-залежний процесинг ЛПНГ, що підтверджується поглинанням їх гепатоцитами і стимуляцією їх катаболізму, які запобігають накопиченню ТГ у печінці (профілактика розвитку та прогресування НАЖХП). Препарат не лише знижує рівень ХС у крові та тканинах (печінка, серце і жирова тканина), а й запобігає потовщенню інтими судин, проліферації гладеньких міоцитів та утворенню атеросклеротичних бляшок і тромбозу.

За результатами порівняльних досліджень полікозанолу з фібратами (безафібратом і гемфіброзил) і препаратами ніотинової кислоти (аципімокс), полікозанол у дозуванні 10 мг/добу виявився ефективнішим за гемфіброзил (1200 мг/добу), безафібрат (400 мг/добу), пробуцол (1000 мг/добу), аципімокс (750 мг/добу) [6, 14]. На відміну від статинів полікозанол сприяє підвищенню кількості ЛПВГ на 10–25% та не змінює рівень печінкових трансаміназ.

Препарат також може бути використаний як альтернатива цетилсаліцилової кислоти (за потреби, тобто може використовуватись як антитромбоцитарний засіб у хворих на ГХ та інші ССЗ).

Доказова база ефективності та безчності застосування полікозанолу достатня (за участю близько 30 тис. пацієнтів). Клінічні дослідження включали короткотривалі і довготривалі рандомізовані, плацебоконтрольовані і порівняльні дослідження ефективності препарату зі статинами (ловастатин, правастатин та симвастатин), фібратами (безафібрат і гемфіброзил), аципімоксом і пробуцолом. Результати показали, що призначення 10 мг полікозанолу за ефективністю не лише було еквівалентне 20 мг ловастатину, 10 мг правастатину і 10 мг симвастатину, а і значущо підвищувало

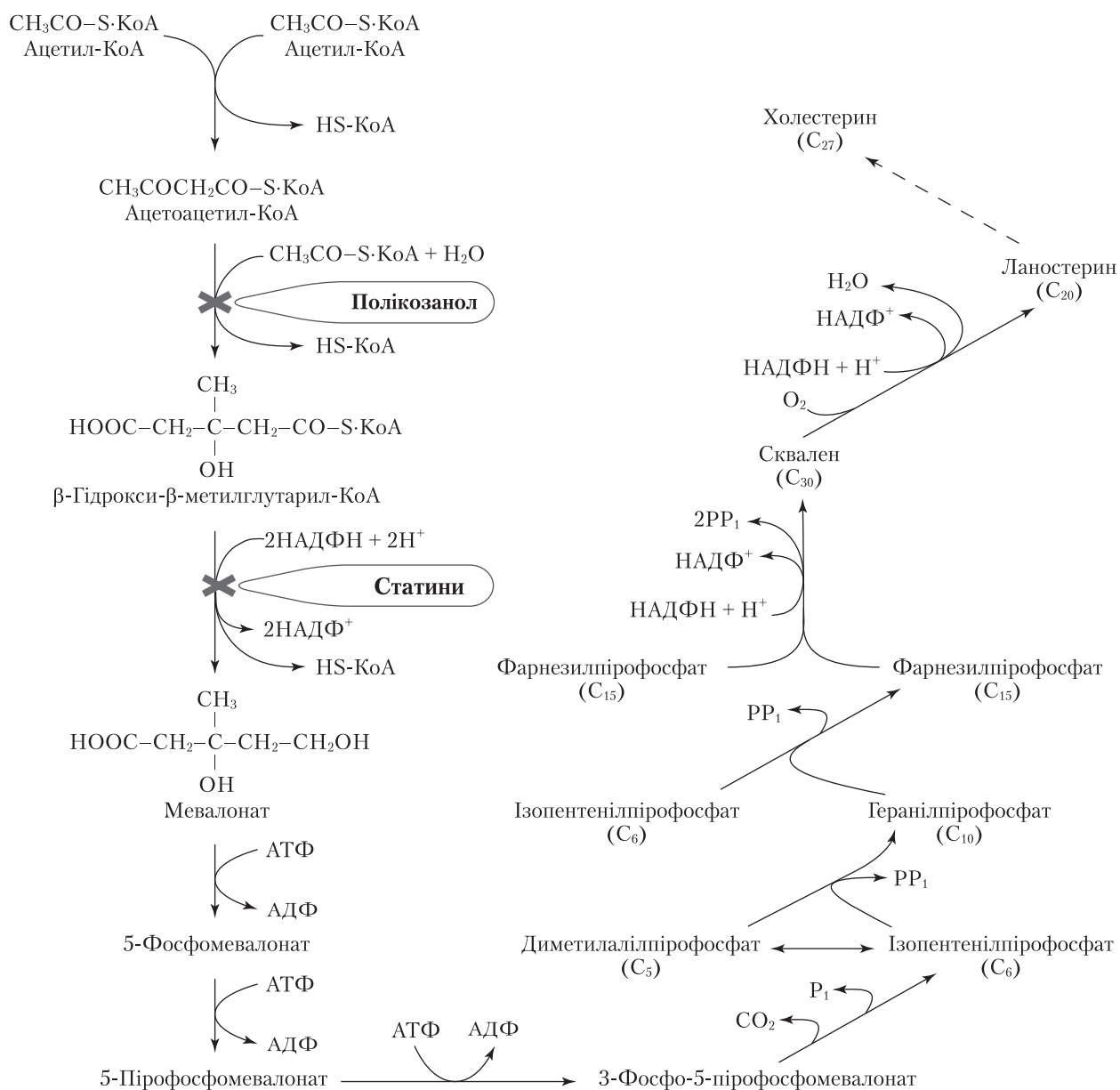


Рис. 2. Вплив полікозанолу на печінковий етап біосинтезу холестерину ([1] з доповненнями)

вміст ХС ЛПВГ (на 17%). Полікозанол не мав такої кількості побічних ефектів, як статини [2, 6], особливо гепатотоксичної дії, тоді як ловастатин і правастатин значно підвищували рівень трансаміназ та креатинфосфокінази. При порівняльному дослідженні дії полікозанолу і симвастатину у дозі 10 мг/добу впродовж 8 тиж у пацієнтів із гіперхолестеринемією II типу [10] і супутнім ЦД 2 типу [3] полікозанол значно підвищував рівень ХС ЛПВГ і не спричиняв виникнення побічних ефектів. У подвійному сліпому плацебоконтрольованому дослідженні використання 10 мг полікозанолу у пацієнтів з ЦД 2 типу асоціювалося зі зниженням рівня ЗХС на 16,9%, ХС ЛПНГ — на 21,7% і менше вираженим (10,5%) підвищенням

концентрацій ХС ЛПВГ; при цьому показники вуглеводного обміну (рівень глюкози і глікозилюваного гемоглобіну) залишалися стабільними. Поряд з високою гіполіпідемічною активністю були продемонстровані гарна переносність і безпечність полікозанолу у жінок з менопаузальним МС і пацієнтів старших вікових груп [2].

На сучасному етапі безпечність застосування полікозанолу доведена серед особливих категорій пацієнтів:

- літнього віку (понад 60 років);
- з постменопаузою;
- із цукровим діабетом;
- із високим коронарним ризиком (високий ризик гострого інфаркту міокарда);

- з двома додатковими неліпідними чинниками ризику та більше;
- із супутньою ГХ;
- при порушенні функції печінки і нирок (з підвищеним вмістом печінкових ферментів);
- при прийомі додатково 2 лікарських засобів та більше [14].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція написання, редагування — Г.Ф.; збір та опрацювання матеріалу, аналіз та написання тексту — Я.Н.

Список літератури

1. Губський Ю.І. Біологічна хімія. — Київ—Тернопіль: Укрмедкнига. — 2001. — С. 190—233.
2. Митченко О.И., Романов В.У. Возможности оптимизации стандартной гиполипидемической терапии у пациентов с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом // Здоров'я України. — 2012. — № 2. — С. 2—3.
3. Сергієнко О.О., Сергієнко В.О., Гоцько М.Е. та ін. Порівняльний аналіз ефективності полікозанолу та симвастатину в корекції порушень ліпідного обміну, параметрів інсулінової резистентності у хворих на цукровий діабет 2-го типу з дисліпідемією // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. — 2013. — № 2 (43). — С. 21—29.
4. Чернышов В.А., Богун Л.В. Постпищевая липидемия и воспаление: взаимосвязь с образом жизни и метаболическим синдромом // Сучасна гастроентерол. — 2013. — № 2 (70). — С. 130—137.
5. Berthold H.K., Unverdorben S., Degenhardt R. et al. Effect of policosanols on lipid levels among patients with hypercholesterolemia or combined hyperlipidemia: a randomized controlled trial // JAMA. — 2006. — Vol. 295, N 19. — P. 2262—2269.
6. Castano G., Fernandez L., Mas R. et al. Effects of addition of policosanols to omega-3 fatty acid therapy on the lipid profile of patients with type II hypercholesterolemia // Drugs. — 2005. — Vol. 6, N 4. — P. 207—219.
7. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L. et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials // Lancet. — 2012. — Vol. 380 (9841). — P. 581—590.
8. Fu J.F., Shi H. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: An early mediator predicting metabolic syndrome in obese? // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17. — P. 735—742.
9. Ghouri N., Preiss D., Sattar N. Liver enzymes, nonalcoholic fatty liver disease, and incident cardiovascular disease: a narrative review and clinical perspective of prospective data // Hepatol. — 2010. — Vol. 52 (3). — P. 1156—1161.
10. Gouni-Berthold I., Berthold H. Policosanol: Clinical pharmacology and therapeutic significance of a new lipid-lowering agent // Eur Heart J. — 2002. — Vol. 143, N 2. — P. 356—365.
11. Johansen C.T., Hegele R.A. Genetic bases of hypertriglyceridemic phenotypes // Curr. Opin. Lipidol. — 2011. — Vol. 22. — P. 247—253.
12. Koh K., Quon M., Han S. et al. Atorvastatin causes insulin resistance and increases ambient glycemia in hypercholesterolemic patients // J. Am. Coll. Cardiol. — 2010. — Vol. 55. — P. 1209—1216.
13. Mahdy A.K., Wonnerth A., Huber K., Wojta J. Cardiovascular disease risk reduction by raising HDL cholesterol — current therapies and future opportunities // Br. J. Pharmacol. — 2012. — Vol. 167 (6). — P. 1177—1194.
14. Marinangeli C.P., Jones P.J., Kassis A.N., Eskin M.N. Policosanols nutraceuticals: fact or fiction // Crit. Rev. FoodSci. Nutr. — 2010. — Vol. 50, N 3. — P. 259—267.
15. Souza O., Tadeu S., Cavaleiro A. et al. Association of polymorphisms of glutamate-cystein ligase and microsomal triglyceride transfer protein genes in non-alcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. — 2010. — Vol. 25. — P. 357—361.
16. Speliotes E.K., Massaro J.M., Hoffmann U. et al. Fatty liver is associated with dyslipidemia and dysglycemia independent of visceral fat: the Framingham Heart Study // Hepatol. — 2010. — Vol. 51. — P. 1979—1987.

Г.Д. Фадєєнко, Я.В. Никифорова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л. Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Современные возможности коррекции дислипидемии у больных с коморбидным течением неалкогольной жировой болезни печени и гипертонической болезнью на фоне висцерального ожирения путем комплексного лечения с назначением поликозанола

Дислипидемия — важный фактор патогенеза многочисленных хронических неинфекционных заболеваний и неотъемлемый компонент метаболического синдрома. Освещено значение нарушений липидного обмена в развитии процессов атерогенеза, которые также являются основными патогенетическими механизмами для возникновения и прогрессирования неалкогольной жировой болезни печени, гипертонической болезни и висцерального ожирения. Установлено положительное влияние комбинации

рованной терапии с назначением поликозанола на основные этиопатогенетические звенья развития упомянутых нозологий.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз, висцеральное ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, гипертоническая болезнь, поликозанол.

G. D. Fadieienko, Ya. V. Nikiforova

SI «L. T. Mala National Therapy Institute of NAMS of Ukraine», Kharkiv

Modern possibilities of dyslipidemia correction in patients with comorbid course of nonalcoholic fatty liver disease and hypertension against the background of visceral obesity with the use of policosanol

Dyslipidemia is a significant factor in the pathogenesis of numerous chronic non-communicable diseases and is an integral component of the metabolic syndrome. The authors elucidate the importance of the lipid metabolism disturbances in the development of atherogenesis, which are major pathogenetic mechanisms of the occurrence and progression of nonalcoholic fatty liver disease, hypertension and visceral obesity. The positive impact of the combined therapy with Policosanol inclusion on the main etiopathogenetical stages of the development of these diseases has been established.

Key words: dyslipidemia, atherosclerosis, visceral obesity, nonalcoholic fatty liver disease, hypertension, Policosanol.

Контактна інформація

Фадееенко Галина Дмитрівна, д. мед. н., проф., директор Національного інституту терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України 61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а. Тел.: (57) 373-90-32; 370-37-37
E-mail: info@therapy.gov.ua

Стаття надійшла до редакції 29 серпня 2017 р.