

ЭССЕНЦИАЛЬНЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ – ЭФФЕКТИВНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

При поддержке компании Санофи в Алматы побывал известный ученый Карл Йозеф Гундерман – доктор химических, медицинских наук, адъюнкт-профессор кафедры клинической фармакологии Померанского медицинского университета (Pomeranian Medical University) в Щецине, Польша.

На счету у автора более 63 публикаций, среди них 3 книги, 15 обзорных статей, 31 экспериментальная и клиническая работа, 3 мета-анализа, посвященные трансплантологии и диализу, кардиологии, гастроэнтерологии, гепатологии, хирургии, фармакологии. Сфера профессиональных интересов – трансплантология печени, применение эссенциальных фосфолипидов при различных заболеваниях, участие в клинических исследованиях, преподавательская деятельность, организация семинаров и научно-клинических конференций.

Лекция, с которой профессор выступил в роли эксперта, была посвящена эффективности терапии неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) эссенциальными фосфолипидами.



Прогрессирование НАЖБП приводит к циррозу, который, в свою очередь, вызывает печеночную недостаточность (30-40%) и печеночно-клеточный рак (0-10%). Многие считают простой стеатоз не болезнью, рассматривая его как функциональное поражение клеток печени. Простая жирная печень свидетельствует о воспалении печени, которая очень чувствительна к подобным поражениям, нежели к другим. По результатам мета-анализа становится ясно, что НАЖБП ассоциируется вкпе с диабетом 2 типа и в 93% случаев – с ожирением. Известно, что жирная печень означает высокий уровень триглицеридов в гепатоцитах, при этом часто идет снижение уровня фосфатидилхолина (даже у лиц с нормальной и сниженной массой тела). Поэтому необходимо корректировать эти два состояния. Исключение вторичных причин, которые могут привести к жировой дистрофии печени (например, вирусный гепатит В или С, генетические заболевания, наркотики). Цитокератин-18 фрагмент (СК-18) в настоящее время является наиболее точным биомаркером для НАЖБП и НАСГ. Это белок в цитоскелете гепатоцита, он отражает апоптоз при НАЖБП и НАСГ. На данный момент наилучшей шкалой оценки фиброза среди неинвазивных методов является NFS (NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) Fibrosis Score, шкала фиброза при НАЖБП). Она включает анализ шести показателей: возраст, индекс массы тела, гипергликемия, количество тромбоцитов, уровень альбумина, отношение аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы (коэффициент АСТ/АЛТ).

Факторами риска являются:

- Возраст >45/50 лет и пол (особенно мужчины)
- Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 28 кг/м²
- Окружающая среда, образ жизни и предпочтения в питании, например, напитки на фруктозе
- Висцеральное ожирение, повышение уровня триглицеридов и снижение уровня ЛПВП
- Резистентность к инсулину и сахарный диабет
- Генетические и эпигенетические факторы, например, пациенты с полиморфизмом гена PNPLA3, который отвечает за выработку триглицеридлипазы
- Повышение уровня печеночных ферментов (особенно АЛТ)
- Диагностированное воспаление при первичной биопсии
- Подтвержденная баллонная дистрофия, тельца Мэллори или фиброз при биопсии печени.

Согласно рекомендациям некатастрофично употребление не более 30 г алкоголя для мужчин и не более 20 г для женщин.

В реальности часто встречаются смешанный вид заболеваний – неалкогольное и алкогольное поражение печени. Многие специалисты утверждают, что более 30% людей страдают смешанными формами заболеваний печени.

Существуют стандартные схемы лечения НАЖБП. Это касается, в первую очередь, снижения массы тела и физические упражнения. Однако до сих пор неизвестно, насколько интенсивными должны быть эти физические упражнения, и на протяжении какого периода их нужно выполнять. Кроме того, неизвестно, какой должна быть оптимальная диета для снижения веса. Единственное, что является достоверным, – это важная роль снижения веса и физических упражнений.

Что касается медикаментозного лечения, то известно, что тиазолидиндионы улучшают АЛТ, стеатоз, уменьшают воспаление печени. Но есть и неприятные моменты – это кардиотоксичность. Поэтому тиазолидиндионы не рекомендованы для длительного лечения НАЖБП. Кроме того, при прекращении такого рода лечения возникает рецидив. И наконец, тиазолидиндионы являются дорогими в плане цены.

Что касается урсодезоксихолевой кислоты, то вначале исследования показали ее эффективность, но после более обширного анализа ее полезность при НАЖБП не подтвердилась. Поэтому Американской ассоциацией по исследованию болезней печени и Американской коллегией гастроэнтерологии урсодезоксихолевая кислота не рекомендована при лечении НАЖБП и НАСГ.

Препараты, снижающие уровень печеночных липидов (фибраты, гемфиброзил, статины) показали хорошие результаты при биохимическом исследовании пациентов. Но при гистологических исследованиях информации пока недостаточно. Поэтому такие препараты рекомендуются использовать при лечении НАЖБП и при наличии липидемии.

Декада клинических исследований не раскрыла определенно какого-либо единственного лечения, которое бы однозначно улучшило результат у пациентов с НАЖБ. В 2017 г. не было препарата, который бы в клинической практике был рекомендован для обычного применения пациентам. Снижение веса и физические нагрузки – единственное доказанное стандартное лечение. Или все-таки есть выход?

В этой связи хотелось бы остановиться на эссенциальных фосфолипидах (ЭФЛ). В США это вещество известно как полиенилфосфатидилхолин, в Китае – полиенфосфатидилхолин, в Японии – фосфатидилхолин. При поиске в базах данных информации эти названия важно учитывать, а не ограничиваться лишь известным термином.

Эссенциальные фосфолипиды подразумевают собой экстракцию из соевых бобов с высокой степенью очистки. Этот термин не защищен патентом, поэтому различные фармкомпании могут под его названием скрывать менее высокую степень очистки.

Приведу пример о проценте содержания фосфатидилхолина в препаратах Эссенциале® форте Н и Эссливер форте согласно результатам тонкослойной хроматографии сравниваемых препаратов (Vasilenko IA et al: Gastroenterologija 2013; #13). Так, степень очистки фосфатидилхолина у Эссенциале® форте Н 76%, Эссливер форте – 29%, суточный объем чистых эссенциальных фосфолипидов, получаемых пациентом от приема Эссенциале® форте Н, будет 1368 мг, от Эссливер форте – 522 мг. Естественно, препарат Эссливер форте будет дешевле, но и эффект от него будет соответствующий (следует принять во внимание, что препарат с торговым названием Эссливер форте зарегистрирован в Республике Казахстан под торговым наименованием Эссливер Н).

Хочется отметить, что яичный экстракт эссенциальных фосфолипидов также менее эффективен и мал по количеству, чем из соевых бобов. Также ошибочно мнение, что если есть достаточно яиц, то получишь достаточное количество эссенциальных фосфолипидов. Экстракт из яичного желтка содержит много насыщенных связанных жирных кислот, что является отрицательным фактором. Было выдвинуто предположение, что насыщенные и трансжирные кислоты наиболее активно влияют на накопление свободных жирных кислот в гепатоцитах, что, в свою очередь, вызывает апоптоз.

Что касается токсичности, то препарат Эссенциале® форте Н признан малотоксичным. Большинство пациентов переносят дозы в объеме 40 граммов фосфатидилхолина (85%) в сутки без каких-либо побочных эффектов, кроме иногда очень редкой легкой диареи. Чистый экстракт ФХ из сои, которая не является ГМО и не содержит соевый белок (или его количество находится ниже предела обнаружения 0,4 мг/кг), следовательно, нет аллергического потенциала в отношении соевого белка.

В составе эссенциальных фосфолипидов есть 7 видов молекул фосфатидилхолина. Одним из ключевых молекул является дилинолеил (18:2-18:2) ФХ, который доминирует (40-52%). Почему так важна эта молекула? В первую очередь, она важна по отношению к мембране всех клеток организма, но особенно к мембране гепатоцитов. При воздействии ФХ мембрана становится мягкой и подвижной, функциональность белков повышается.

Эссенциальные фосфолипиды являются наиболее изученными веществами в плане их цитопротекторного действия. Известно об около 165 исследованиях и экспериментах на 46 типах моделей 8 видах животных. Что касается непосредственно НАЖБП, то известно о 33 фармакологических и 72 клинических исследованиях на эту тему и количество таких исследований неуклонно растет.

В сентябре этого года было опубликовано исследование, которое проводилось в США. Подопытным мышам была предусмотрена диета с высоким содержанием жиров, в результате у них образовывалась НАЖБП. Наряду с диетой мыши получали ЭФЛ, и все результаты их анализов улучшались. Исследования стали убедительным доказательством противовоспалительной активности ЭФЛ при НАЖБП. На сегодняшний день известно о более 277 клинических исследованиях, 49 из которых – это простые слепые исследования, и 21 двойном слепом исследовании. 19 исследований было проведено с новорожденными и детьми.

Был обследован 16 691 пациент с 5 видами поражений печени, среди которых ключевым показанием для применения ЭФЛ является жировая инфильтрация печени. Это данные экспериментального исследования Кембриджского университета с участием макаков-резус. Животные были на диете с высоким содержанием холестерина (120 мг/100 ккал) в течение 10 лет, затем 7 недель они получали эссенциальные фосфолипиды, после чего диета с высоким содержанием холестерина была продолжена уже без ЭФЛ. В результате 7-недельного курса ЭФЛ уровень триглицеридов и холестерина низкой плотности был существенно снижен, холестерин высокой плотности, наоборот, увеличился. После прекращения приема ЭФЛ картина отрицательного воздействия жирной диеты и патологического состояния снова повысилась, как до лечения.

Китайский журнал по гепатологии в 2015 году опубликовал исследование. Диета с высоким содержанием жиров значительно увеличила уровень ЛПНП, повлияв на уровень глюкозы натощак, уровень инсулина натощак, на уровень инсулиновой резистентности. Все перечисленные параметры значительно улучшились при применении эссенциальных фосфолипидов.

Исследование, проведенное в Украине, рассматривало различные субъективные симптомы у пациентов с НАСГ, которые значительно уменьшились или исчезли вообще после применения ЭФЛ.

Но наиболее интересны двойные слепые исследования. Одно из них проведено в Санкт-Петербурге, где обследовались пациенты со II типом сахарного диабета без осложнений и одновременно с НАСГ. Все пациенты получали базовое лечение, состоящее из диеты и Метформина. Одна группа вдобавок к этому лечению получала эссенциальные фосфолипиды. Лечение продолжалось минимум 2 года. Не было улучшения по жировому гепатиту у группы, которая не принимала ЭФЛ. У другой группы, которая принимала ЭФЛ, процент стеатоза значительно снизился.

Таким образом, можно привести много данных исследований, подтвержденных документально и опубликованных в медицинских научных журналах, которые свидетельствуют о доказанной эффективности эссенциальных фосфолипидов при лечении не только НАЖБП и НАСГ, но и других поражений печени.

Еще одно интересное исследование коснулось африканских детей с детской пелагрой. Гистологически наблюдалось большое скопление липидных капель в гепатоцитах. После курса лечения Эссенциале внутривенно и перорально гистологически наблюдалось почти полное их исчезновение.

Часто задают вопрос: насколько быстро действуют эссенциальные фосфолипиды? В Индии проведено исследование, где пациентов разделили на группы с легким, умеренным и тяжелым стеатозом. Через месяц лечения низкими дозами ЭФЛ у 13% пациентов с легкой формой стеатоза улучшалось состояние, у умеренной формы – 36% случаев и при тяжелой форме спустя 6 месяцев лечения у 85% пациентов отмечалась положительная динамика. Другими словами, чтобы ЭФЛ начал действовать, необходимо некоторое время.

Повреждение мембран гепатоцитов, характерное для всех заболеваний печени, представляет собой распространенный и поддающийся терапии процесс. ЭФЛ – это научно-доказательный медицинский подход к терапии заболеваний печени. ЭФЛ обладает мембраностабилизирующим эффектом, воздействует на проницаемость мембран гепатоцитов, снижает оксидативный стресс. Предпосылками для стабильной эффективности является достаточно высокая дозировка (1,0 г ЭФЛ внутривенно/сутки 5-10 дней), целесообразно продолжить терапию капсульной формой выпуска (1,8 г ЭФЛ перорально/сутки от 3-х месяцев).

На основании данных, имеющихся фармакологических и клинических исследований, ЭФЛ представляются препаратом выбора для значительного снижения проявлений или устранения жировой болезни печени различной этиологии, например, развившейся вследствие употребления алкоголя или ожирения, даже если причину не удастся устранить, как в случае стеатоза, ассоциированного с диабетом.

Профессор Гундерман любезно ответил на некоторые вопросы относительно препарата Эссенциале® форте Н. На вопрос, применяется ли препарат Эссенциале® форте Н в Германии, доктор Карл Йозеф Гундерман ответил:

– Препарат Эссенциале® форте Н активно и широко применяется в Германии и в остальных странах Евросоюза, странах СНГ. Препарат доказал свою эффективность многочисленными исследованиями, он малотоксичен, у него нет побочных эффектов.

А что касается вопроса: можно ли применять препарат Эссенциале® форте Н в качестве профилактики заболеваний печени, доктор подчеркнул, что препарат малотоксичен. Спектр его применения весьма широк. Это касается подавляющего количества заболеваний печени. Препарат можно применять в качестве профилактики при погрешностях в диете, после употребления алкоголя в качестве защиты гепатоцитов от его вредного воздействия. Надо помнить, что от здоровья такого ценного и важного органа, как печень, зависят нормальное функционирование всего нашего организма, наше самочувствие и долголетие.

Агия Беркимбаева