

# КОРРЕКЦИЯ АТЕРОГЕННОЙ ДИСЛИПИДЕМИИ У БОЛЬНЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ

*М. Е. Стаценко, С. В. Туркина*

**Кафедра внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов**

Несмотря на достигнутые к первой половине XXI века успехи в лечении социально-значимых патологий, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются причиной более 50 % летальных исходов. Число больных, страдающих ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью возрастает пропорционально увеличению распространенности метаболического синдрома (МС), сахарного диабета 2-го типа (СД), а в последние годы большое внимание клиницистов привлекает неалкогольная болезнь печени (НАЖБП), которая выступает в этой клинической ситуации не только как орган-мишень при МС и СД 2-го типа, но и как ранний маркер атеросклероза [58]. В ряде масштабных исследований было продемонстрировано, что НАЖБП является итогом нарушений обмена веществ при СД с одной стороны, с другой – независимым маркером инсулинорезистентности [22, 47]. Частота встречаемости этого патологического состояния высока: среди людей с нормальным весом частота стеатоза печени достигает 35 %, неалкогольного стеатогепатита – 2,7 %. У больных диабетом и ожирением НАЖБП диагностируют в 75 %, а фиброз печени – в 25 % случаев [22, 30].

Наличие атерогенной дислипидемии является одним из важнейших факторов развития и прогрессирования ССЗ у больных СД, при этом патологически измененная печень играет важнейшую роль в ее развитии. Доказана достоверная взаимосвязь структурных и функциональных нарушений печени и дислипидемий у больных СД 2-го типа [22]. При этом печень выступает не только как источник нарушений липидного обмена, но и как орган-мишень поражения, что приводит к прогрессированию неалкогольной жировой болезни печени.

Особенностью изменений в ткани печени, возникающих при СД 2-го типа, НАЖБП и дислипидемии является участие в их формировании нескольких различных механизмов: аккумуляции цитотоксических свободных жирных кислот (СЖК); снижения содержания в гепатоцитах субстанции, которая предохраняет печень от жировой инфильтрации S-аденозилметионина; активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) под влиянием СЖК; снижения скорости  $\beta$ -окисления этих кислот в печени; повышения выработки провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли – ФНО, интерлейкина – ИЛ-1 и 6) и экспрессии рецепторов к провоспалительным цитокинам [15, 20, 64].

Это опосредует формирование у этой категории пациентов *атерогенной гиперлипидемии* в виде специфического «липидного квартета», который характеризуется увеличением содержания в плазме ремнантных хиломикрон, триглицеридов (ТГ), липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и уменьшением содержания липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [59]. Изменение любого показателя липидного спектра ведет к увеличению сердечно-сосудистого риска у пациентов с СД 2-го типа (табл. 1), он значительно возрастает при комбинированной дислипидемии [10].

Терапия дислипидемии у больных с СД и НАЖБП, безусловно, начинается с рекомендаций по изменению образа жизни, предполагает отказ от курения, расширение физической активности, модификацию питания. Однако у пациентов с СД 2-го типа немедикаментозные мероприятия не позволяют рассчитывать на полную коррекцию нарушений липидного спектра у большинства пациентов. Поэтому назначение медикаментозной коррекции необходимо начинать в максимально ранние сроки у всех больных СД 2-го типа при наличии сопутствующего ССЗ, а также для первичной профилактики ССЗ у лиц старше 40 лет, в сочетании с одним или более факторов риска развития ССЗ, достигая целевые уровни показателей липидного спектра (табл. 2) [55].

Особенностью фармакологической коррекции атерогенной дислипидемии у пациентов

с СД 2-го типа является то, что ни один из известных представителей гиполипидемических средств не позволяет добиться системной коррекции «липидного квартета», поэтому чаще всего встает вопрос об использовании комбинированного лечения выявленных липидных нарушений. Более того, воздействуя на отдельные ключевые этапы метаболизма липидов, препараты могут увеличивать риск развития лекарственных поражений печени [5], а также неблагоприятно влиять на показатели углеводного и пуринового обмена, что, безусловно, недопустимо у больных с МС и СД. Поэтому, «идеальное» гиполипидемическое средство, назначаемое пациентам, СД в сочетании с НАЖБП должно не только эффективно воздействовать на степень выраженности дислипидемии, но и рассматриваться с позиций безопасности их применения в этой клинически сложной ситуации. К липидкорректирующим медикаментозным средствам относятся ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины), фибраты, никотиновая кислота, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, антиоксиданты [1].

**Фармакологическая коррекция метаболизма триглицеридов.** При сахарном диабете 2-го типа и НАЖБП коррекция уровня ТГ в плазме является ключом к нормализации метаболизма липидов, поскольку уменьшение триглицеридемии приводит к пропорциональному уменьшению титров ЛПНОП и атерогенности, обусловленной как высоким содержанием ремнантных

Таблица 1

**Показатели липидного спектра и сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом (ADA, 2002)**

Показатель в сыворотке крови	Низкий риск	Средний риск	Высокий риск
ХС ЛПНП, ммоль/л	< 2,6	2,6–3,4	> 3,4
ХС ЛПВП, ммоль/л	> 1,15	0,9–1,15	< 0,9
ТГ, ммоль/л	< 2,2	2,2–4,4	> 4,4

Таблица 2

**Цели липидснижающей терапии у больных СД 2-го типа**

Показатель	Значение
Холестерин ЛПНП <ul style="list-style-type: none"> <li>• Есть сопутствующее ССЗ</li> <li>• Возраст старше 40 лет, при наличии хотя бы одного фактора риска ССЗ</li> </ul>	< 1,8 ммоль/л < 2,6 ммоль/л
Триглицериды	< 1,7 ммоль/л
Холестерин ЛПВП <ul style="list-style-type: none"> <li>• Мужчины</li> <li>• Женщины</li> </ul>	> 1,0 ммоль/л > 1,3 ммоль/л

частиц, так и ЛПНП. Основной причиной гипертриглицеридемии при СД 2-го типа является низкая чувствительность висцеральной жировой ткани к антилиполитическому действию инсулина, что ведет к повышенному липолизу, поступлению большого количества свободных жирных кислот в портальный кровоток и, в сочетании с гиперинсулинемией, повышению синтеза триглицеридов и ЛПОНП печенью. Кроме этого, у больных СД 2-го типа при гипергликемии снижена активность эндотелиальной липопротеинлипазы, ответственной за катаболизм триглицеридов и ЛПОНП, что усугубляет данное нарушение.

Для фармакологического снижения уровня ТГ применяют фибраты, производные никотиновой кислоты и препараты, содержащие полиненасыщенные жирные кислоты класса омега-3 [11].

**Фибраты** являются агонистами PPAR-ядерных рецепторов – пролифераторов пироксисом: органелл гепатоцитов и адипоцитов, в которых происходит окисление жирных кислот. Фибраты стимулируют резервный путь липолиза посредством активации липопротеинлипазы печени и крови и ингибирования синтеза жирных кислот в печени и жировой ткани (рис. 1). Этот путь окисления в норме является «запасным» и включается при диете, богатой жирами.

Согласно результатам крупного исследования VA-HIT, включавшем около 30 % больных с сахарным диабетом, трехлетняя терапия гемифиброзилом при проведении вторичной профилактики ССЗ привела к снижению уровня ТГ на 31 % и уменьшению частоты коронарных осложнений на 22 % [52]. В этом исследовании снижение риска коронарной смерти (на 71 %) и смерти от всех причин (на 33 %) было наибо-

лее впечатляющим именно у больных с выраженным ожирением и гипертриглицеридемией. Полученные клинические эффекты могут быть связаны с тем, что фибраты меняют качественный состав ХС ЛПНП путем уменьшения соотношения мелких плотных частиц ХС ЛПНП и крупных частиц ХС ЛПНП. Последние лучше распознаются апо-В/Е-рецепторами в гепатоцитах и клетках периферических тканей. Катаболизм ХС ЛПНП именно по этому механизму считается менее атерогенным и способствует снижению коронарного риска [42].

Фенофибрат в исследовании FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) также продемонстрировал способность на 30–50 % снижать уровень ТГ плазмы и на 10 % – уровень ЛПНП, на 10–20 % увеличивая содержание ЛПВП, демонстрируя наибольшую эффективность именно у пациентов с МС и СД 2-го типа [40]. Снижение темпа прогрессирования коронарного атеросклероза у больных сахарным диабетом 2-го типа, отмеченное в исследовании DAIS, обосновывает целесообразность применения микронизированного фенофибрата у больных сахарным диабетом 2-го типа с документированными стенозирующими изменениями в коронарных артериях. Привлекательным аспектом при использовании фенофибрата является его доказанное в исследовании FIELD высокодоверное положительное влияние на течение микроваскулярных осложнений у больных с СД: снижение потребности в проведении лазерокоагуляции у больных с диабетической ретинопатией на 30 %, уменьшение степени выраженности микроальбуминурии на 15 %, прогрессирование степени выраженности диабетической нефропатии на 14 %, снижение потребности в нетравматических ампутациях нижних конечностей на 38 % [40]. Назначение фенофибрата сопровождается положительным влиянием и на течение НАЖБП: показано снижение содержания внутрипеченочного отложения ТГ и положительное влияние на кинетику ЛПНП [29], а также клиническое течение и лабораторные маркеры НАЖБП [32]. Однако, назначая фибраты у пациентов с СД, следует помнить, что есть и определенные ограничения применения препаратов из этой группы: клофибрат у больных, получающих производные сульфонилмочевины, может способствовать возникновению гипогликемий [29].

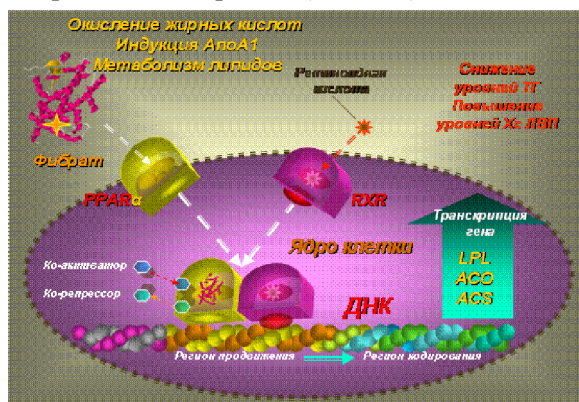


Рис. 1. Схема активации фибратами ядерных рецепторов экспрессии и транскрипции геномов, ответственных за метаболизм липидов [9].

Фибраты назначаются сразу в полной терапевтической дозе, за исключением комбинированной терапии со статинами (исключение составляет фенофибрат – исследование SAFARI) или случаев, когда у пациента имеются нарушения функции почек.

**Производные никотиновой кислоты** (НК) уменьшают содержание не только ТГ, ЛПОНП, но и холестерина. Механизм их действия связан с блокированием катаболизма апропротеина А1 и блокадой в печени ключевого фермента синтеза ТГ – DGAT2, что приводит к уменьшению образования ЛПОНП. По данным литературы НК уменьшает липолиз в жировой ткани [34]. По данным исследования CDP (Coronary Drug Project) терапия НК в дозе 3–5 г в сутки, используемого для вторичной профилактики ИБС, сопровождалась снижением ЛПНП на 10–20 %, ТГ – на 20–40 % и повышением ЛПВП на 15–30 %, что ассоциировалось со снижением коронарных событий и коронарной смерти на 11 % [21]. Однако терапия НК не может быть рекомендована больным с СД2-го типа и НАЖБП, поскольку у 10–15 % больных отмечается развитие декомпенсации сахарного диабета, подагры и нарушение печеночно-клеточной функции [46].

**Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega$ -3 ПНЖК).** В настоящее время убедительно доказана способность  $\omega$ -3 ПНЖК снижать концентрацию триглицеридов [63], что связано с активацией PPAR-рецепторов и снижением внутрипеченочного липогенеза, частично снижения секреции ЛОНП печеночными клетками и усиления катаболизма хиломикрон в плазме крови [35]. Американская ассоциация FDA одобрила применение  $\omega$ -3 ПНЖК в виде препарата Lovaza\* в дозе 4 г в день в качестве средства для лечения очень высокой гипертриглицеридемии (более 500 мг/дл).

По мере накопления данных терапевтическое применение  $\omega$ -3 ПНЖК становится все более привлекательным в первичной и вторичной профилактике ССЗ. Результаты исследований GISSI-Prevenzione [26], JELIS (*Japan Eicosapentaenoic acid (EPA) Lipid Intervention Study*) [50] отметили достоверное снижение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин, и, прежде всего, за счет уменьшения случаев внезапной (коронарной) смерти.

В последние годы большое количество работ было посвящено изучению эффективности

омега-3 ПНЖК в лечении НАЖБП [53, 54, 56, 57, 62, 65]. Отмечена не только возможность снижения содержания ТГ при приеме омега-3 ПНЖК в крови, но и в гепатоцитах, а также положительное их влияние на уровень провоспалительных маркеров, гистологическую картину печени [62].

В настоящее время получены убедительные данные об отсутствии отрицательного влияния эфиров омега-3 ПНЖК на метаболизм глюкозы у пациентов с нарушением гликемического контроля, что исключает какие-либо опасения по поводу назначения этих препаратов лицам с СД [44, 51]. Однако фактором, ограничивающим использование этой группы препаратов в лечении атерогенной дислипидемии у больных с СД 2-го типа и НАЖБП может быть то, что для достижения целевых уровней ТГ и ЛПОНП необходимо применение очень высоких доз омега-3 ПНЖК – 2–4 г в сутки, что требует регулярного контроля за уровнем печеночных ферментов – АСТ и АЛТ, а также временем кровотечения у лиц, получающих антикоагулянтную терапию [1]. Поэтому, пока с точки зрения первичной профилактики ССЗ у больных с СД и НАЖБП, можно рекомендовать употреблять 2–3 раза в неделю рыбу желательно из холодных морей.

**Фармакологическая коррекция метаболизма холестерина.** Терапия статинами, ингибирующими конечный этап синтеза холестерина, остается единственным эффективным методом снижения уровня ЛПНП и является «золотым стандартом» лечения атерогенной дислипидемии [1]. Статины полностью подавляют редуктазу HMG-CoA - фермент, который катализирует этап, ограничивающий скорость биосинтеза холестерина (рис. 2). В результате

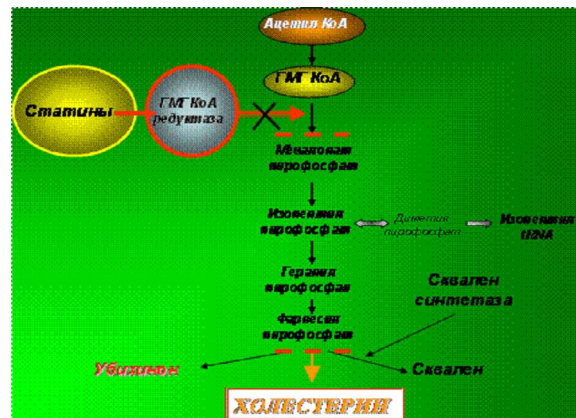


Рис. 2. Механизмы гиполипидемического действия статинов [9]

чего снижается его концентрация в гепатоцитах, повышается экспрессия рецепторов к ЛПНП в печени, которые удаляют ЛПНП и их предшественников из циркулирующей крови. Статины снижают печеночный синтез и секрецию апо-В и липопротеидов с высоким содержанием ТГ, кроме того, они снижают уровни общего холестерина, ЛПНП и повышают уровень ЛПВП.

В многочисленных исследованиях (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS) доказана высокая эффективность статинов в снижении частоты развития сердечно-сосудистых осложнений, в том числе снижения риска преждевременной смерти при атерогенной дислипидемии, у больных с клиническими проявлениями атеросклероза. Результаты и CARE, и 4S показывают, что, благодаря применению статинов, снижение абсолютного риска выражено больше у диабетиков, чем у недиабетиков и терапию статинами следует проводить у большинства пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, у которых ЛПНП > 100 мг/дл.

Для практического врача важно – существует ли риск гепатотоксичности статинов при лечении дислипидемии у пациентов с НАЖБП? Хотя заболевания печени включены в перечень противопоказаний к применению статинов, до сих пор не описаны случаи ухудшения течения заболеваний печени на фоне приема этих лекарственных препаратов. Применение любых статинов может сопровождаться бессимптомным повышением уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) крови в 3 раза и более по сравнению с верхней границей нормы [14, 23], носит дозозависимый характер, и не является поводом для отмены препарата [1]. Аналогичный эффект наблюдается в отношении других печеночных ферментов – щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы и билирубина. Считается, что это происходит в результате изменения липидных компонентов мембраны гепатоцитов, приводящего к повышению ее проницаемости с последующей «утечкой» печеночных ферментов и проникновением в кровь. Этот эффект присущ не только статинам, но и другим эффективно снижающим липиды препаратам [16, 17, 27]. Для более полного определения феномена отклонения печеночных ферментов в отсутствие гепатотоксичности адаптирован термин «трансаминит» [27]. В большинстве случаев

трансаминит спонтанно исчезает без необходимости отмены статина, вероятно, вследствие адаптации или толерантности. Согласно полученным данным, риск гепатотоксичности при назначении статинов у пациентов с повышенным базальным уровнем трансаминаз не увеличивается, а частота побочных эффектов оказалась низкой и не превышала таковую у пациентов с нормальным уровнем ферментов. Более того, эволюция взглядов на применение статинов при НАЖБП привели к пониманию, что статины для печени полезны и необходимы. В ходе *The Asia-Pacific Working Party on NAFLD* были сформулированы общие подходы к лечению НАЖБП, и статины были признаны как безопасные и рекомендованные, а частый мониторинг АЛТ – как нетребуемый [19]. Последнее наиболее крупное исследование применения аторвастатина, включавшее пациентов с НАЖБП (GREACE, 2010), позволило сделать следующие выводы о том, что статины не только улучшают лабораторные показатели у пациентов с НАЖБП, но и их эффект более выражен у пациентов с отклонениями тестов [12]. Показано, что статины могут уменьшать содержание внутривнутрипеченочного жира у пациентов с гиперлипидемией и стеатогепатитом [38, 60].

Стандарты оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом позиционируют назначение статинов всем больным СД 2-го типа при наличии ССЗ, лицам старше 40 лет – наличием одного или более факторов риска развития ССЗ, а также пациентам моложе 40 лет без факторов риска ССЗ с ХС ЛПНП > 2,6 ммоль/л. Для поддержания концентрации липидов крови на нужном уровне в первую очередь применяются статины, эффективность которых неоднократно доказана в крупных клинических исследованиях (табл. 3). Однако при выборе конкретного препарата следует стартовать с препаратов с доказанной эффективностью и наибольшей безопасностью (например, в июне 2011 FDA сообщило о повышении риска развития рабдомиолиза при приеме 80 мг симвастатина и ограничило прием высоких доз этого средства на старте гиполипидемической терапии). Перспективы хорошей переносимости и безопасности длительного приема продемонстрировал в исследованиях CORONA и JUPITER синтетический статин IV генерации розувастатин.

Таблица 3

**Снижение 10-летнего риска больших сердечно-сосудистых событий (кардиальная смерть и/или инфаркт миокарда) у пациентов с СД 2-го типа на фоне терапии статинами (по С. Williams)**

Исследование	Профилактика ССЗ	Доза статина	Снижение относительного/ абсолютного риска	Снижение ХС ЛПНП
4S-DM	Вторичная	Симвастатин 20–40 мг	С 87,5 до 43,2 % (50 %)/42,5 %	36 %
ASPEN	Вторичная	Аторвастатин 10 мг	С 39,5 до 24,5 % (34 %)/12,7 %	29 %
HPS -DM	Вторичная	Симвастатин 40 мг	С 43,8 до 36,3 % (17 %)/7,5 %	31 %
CARE- DM	Вторичная	Правастатин 40 мг	С 40,8 до 35,4 % (13 %)/5,4 %	27 %
TNT-DM	Вторичная	Аторвастатин 80 мг	С 26,3 до 21,6 % (18 %)/42,5 %	22 %
HPS-DM	Вторичная	Симвастатин 40 мг	С 17,5 до 11,5 % (34 %)/6,0 %	31 %
CARDS	Первичная	Аторвастатин 40 мг	С 11,5 до 7,5 % (35 %)/4 %	40 %
ASPEN	Первичная	Аторвастатин 40 мг	С 11,0 до 7,9 % (19 %)/1,9 %	30 %
ASCOT-DM	Первичная	Аторвастатин 40 мг	С 11,1 до 10,2 % (8 %)/0,9 %	34 %

В практической деятельности при назначении конкретной статина можно пользоваться таблицей их терапевтической эквивалентности: *Rosuvastatin (Crestor®) 2.5 mg Atorvastatin (Lipitor®) 5 mg = Simvastatin (Zocor®) 10 mg = Lovastatin (Altoprev®, Mevacor®) 20mg = Pravastatin (Pravachol®) 20 mg = Fluvastatin (Lescol®, Lescol® XL) 40 mg = Pitavastatin (Livalo®) 1 mg* [33].

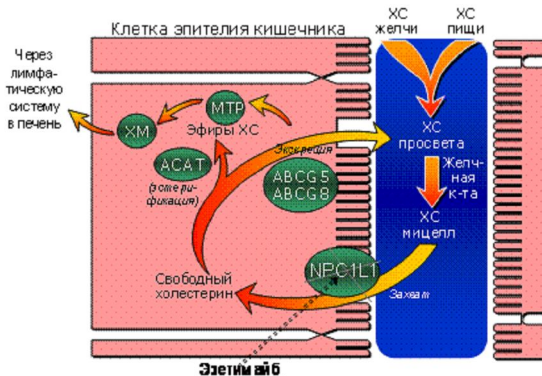
По рекомендации Национальной Липидной Ассоциации США по вопросам безопасности лечения статинов пациентам с хроническими заболеваниями печени, неалкогольным жировым гепатозом или неалкогольным стеатогепатитом терапия статинами не противопоказана в том случае если уровень аланиновой (АЛТ) и аспарагиновой (АСТ) трансаминаз не превышает 3 ВПН.

**Блокаторы всасывания холестерина** уменьшают абсорбцию холестерина в тонкой кишке (рис. 3). В России зарегистрирован один ингибитор абсорбции холестерина в кишечнике – эзетимиб. Эзетимиб блокирует белок-транспортёр, переносящий холестерин с поверхности слизистой оболочки тонкой кишки в энтероциты [28] и аналогичных ему фитостеролов, что приводит к компенсаторному повышению активности ГМГ-Ко-А редуктазы, снижению уровня ЛПНП, ТГ и повышению концентрации ЛПВП в плазме крови.

При назначении эзетимиба в виде монотерапии в минимальной дозе 5 мг в сутки уро-

вень ХС ЛПНП снижается на 15, 7 %, а при назначении обычной терапевтической дозы 10 мг в сутки – на 18,5 %. Влияние эзетимиба на другие липидные параметры незначительно. Контроль за безопасностью терапии эзетимибом осуществляется по активности АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназы, повышение которых встречается редко и не различается с плацебо.

Эзетимиб изучался в двух исследованиях на мышках с моделью НАЖБП. В обоих исследованиях он снижал активность АЛТ,



по Vays H et al. *Expert Opin Pharmacother* 2003; 4:719 (с изменениями)

Рис. 3. Абсорбция холестерина в кишечнике и вероятное действие эзетимиба (по H. Vays и соавт. с изменениями):

МТР – микросомальный протеин, переносящий (транспортирующий) триглицериды. ХМ – хиломикроны. АСАТ – ацетилкоэнзим А ацилтрансфераза. NPC1L1 – протеин, подобный протеину Ниманн-Пика С1. ABCG5, ABCG8 – АТФ связывающие кассетные переносчики, ответственные за выведение станолов

а в одном исследовании также уменьшал стеатоз и фиброз [25, 66]. Клинические исследования эзетимиба у пациентов с НАЖБ не проводились.

Современные руководства по предупреждению и лечению атеросклеротических заболеваний предлагают в качестве целевых довольно низкие уровни липопротеинов низкой плотности, что в «реальной клинической практике» трудно сделать у больных с очень высокими исходными уровнями липидов, комбинированными дислипидемиями, с сопутствующими заболеваниями, признаками изменений функции печени, людей, по тем или иным причинам не переносящих статины. Поэтому сегодня препарат эзетимиб интересен и тем, что его комбинация со статином рассматривается как альтернатива повышению дозы статина или применению новых высокоактивных, но недостаточно изученных препаратов этой группы, а при наиболее выраженных гиперлипидемиях – и как дополнение к максимально переносимому другому гиполипидемическому лечению [49]. Результаты большого количества рандомизированных исследований свидетельствуют о том, что эзетимиб безусловно усиливает гипохолестеринемическое действие симвастатина, аторвастатина, ловастатина, правастатина и розувастатина [13, 24, 31, 41, 43, 48]. Добавление эзетимиба к симвастатину повышает возможность достижения целевых уровней ХС ЛПНП с 15 % до 91 %. К настоящему времени закончены исследования ENHANCE и SEAS фиксированной комбинации эзетимиб 10 мг/симвастатин 80 и 40 мг соответственно, которые продемонстрировали хорошую переносимость (исследование ENHANCE) и эффективность (снижение ХС ЛПНП на 61 % – 2 ммоль/л) (исследование SEAS) проводимой терапии.

**Секвестранты желчных кислот.** На всем протяжении кишечника реабсорбируется около 98 % желчных кислот, около 50 % экскретированного в желчь и до 90 % экзогенного холестерина. Кишечно-печеночная циркуляция солей желчных кислот протекает настолько эффективно, что суточная потеря желчных кислот с фекалиями составляет не более 500–1000 мг, которые синтезируются из холестерина заново, что делает этот путь утилизации холестерина очень существенным [45]. Установлено, что высокая реабсорбция желчных кислот из кишечника, приводит к уменьшению синтеза жел-

чи и накоплению в гепатоците ЛПНП, при одновременном уменьшении содержания ТГ и ЛПВП. Напротив, уменьшение всасывания желчных кислот увеличивает их синтез, уменьшает содержание ЛПНП и увеличивает содержание ЛПВП, ЛПОНП и ТГ в печени [37]. Секвестранты желчных кислот способны на 40 % уменьшать всасывание желчных кислот и на 15–26 % снижать уровень ЛПНП [39].

Однако применение этих препаратов у больных СД, к сожалению, ограничено тем, что они увеличивают гипертриглицеридемию при НАЖБП [39].

**Урсодезоксихолиевая кислота (УДХК).** Возможность использования с липидснижающей целью урсодезоксихолевой кислоты опосредуется снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в печени и уменьшением экскреции холестерина в желчь. В проведенных клинических исследованиях было отмечено снижение общего холестерина на 23–24 %, триглицеридов на 40–41 %, ЛПНП на 35–36 %, липопротеидов очень низкой плотности на 25 %, индекса атерогенности на 13–14 %, повышение ЛПВП на 42 %. При комбинированной терапии симвастатином 20 мг/сутки и УДХК 300 мг/сут в течение 4 месяцев, по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг/сут, было достигнуто более выраженное снижение уровня ХС-ЛПНП. Привлекательным является и то, что при совместном назначении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина при сохранении выраженного гиполипидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне стеатогепатита [4, 18]. УДХК конкурирует с токсичными желчными кислотами в процессе абсорбции в тонкой кишке и на мембране гепатоцита. При пероральном приеме в общем пуле желчных кислот доля УДХК увеличивается до 60 %. Это приводит к уменьшению всасывания токсичных желчных кислот и поступлению их в печень, что объясняет цитопротективные свойства УДХК. Продемонстрировано значительное снижение активности АЛТ (на 56 %) у больных, получавших статины и УДХК [2]. При сравнении УДХК с клофибратом отмечено, что применение УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут в течение года приводит к снижению показателей ферментов цитолиза и холестаза, а также к уменьшению выраженности стеатоза по данным гистологии печени [6, 36]. В литерату-

ре также имеются данные о том, что эффективность комбинации малых доз статинов и урсодезоксихолевой кислоты выше, чем использование удвоенной дозы статинов [6]. Очевидно, что данное направление в лечении атерогенной дислипидемии у больных с СД и НАЖБП имеет большие перспективы.

Использование других групп лекарственных препаратов – **антиоксидантов** – также позволяет в целом ряде случаев улучшить нарушенные показатели липидного обмена. Интересные данные, свидетельствующие о достоверном липидснижающем действии препарата мексикор у больных сахарным диабетом, получены Е. М. Клебановой с соавторами (2006), продемонстрировавшими достоверное снижение уровней общего холестерина и триглицеридов у больных с СД 2-го типа [3]. Отмеченый эффект препарата опосредуется тем, что производные 3-оксипиридина ингибируют свободнорадикальное окисление липидов биомембран, активно реагируют с перекисными радикалами липидов, первичными и гидроксильными радикалами пептидов и белков, повышают активность антиоксидантных ферментов, ответственных за образование и расщепление перекисей липидов и активных форм кислорода, стабилизируют мембранные структуры клеток, включая мембраны тромбоцитов и эритроцитов, ингибируют свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой, обладают регулирующими липиды свойствами, нормализуя соотношения липидов в клеточных мембранах [7].

А в работе М. Е. Стаценко с соавт. (2011) отмечено, что дополнительное назначение 400 мг мексикора к терапии хронической сердечной недостаточности у больных СД 2-го типа в течение 16 недель терапии, не только способствует дополнительному снижению атерогенных липидов сыворотки крови – триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (все пациенты в качестве липидснижающей терапии принимали аторвастатин 20 мг), но и благоприятно влияет на активность аланиновой и аспарагиновой трансаминаз [8].

Однако до настоящего времени не получены данные о влиянии препаратов антиоксидантного действия на общую смертность, смертность от сердечно-сосудистых заболеваний, развитие сердечно-сосудистых осложнений, необходимость в хирургических методах лечения, частоту госпитализаций и т. д. Ведущиеся в последнее время крупномасштабные исследования по применению антиоксидантов, возможно, позволят более точно определить их роль и место в лечении дислипидемий у широкого контингента пациентов.

Таким образом, несмотря на то, что самостоятельное клиническое значение неалкогольная жировая болезнь печени у больных сахарным диабетом 2-го типа приобретает только в случаях симптомного или прогрессирующего течения с формированием фиброза печени, для терапевта, семейного врача это означает, что имеет место высокий риск ССЗ, который на любом этапе сосудистого континуума можно уменьшить посредством направленного фармакологического лечения атерогенной дислипидемии.

Выбор гиполипидемического средства этой категории пациентов является сложной задачей и должно носить индивидуализированный характер: при изолированной гипертриглицеридемии препаратами выбора являются фибраты (фенофибрат 145 мг в сутки), ХС ЛПНП-статинов. При необходимости комбинации фибратов и статинов следует помнить, что фенофибрат является наиболее оптимальным в этой комбинации в связи с отсутствием необходимости уменьшения дозы фибрата. У больных с высоким уровнем гиперхолестеринемии для достижения целевых уровней ХС ЛПНП и снижения побочных эффектов лучшей является комбинация статинов с ингибитором абсорбции холестерина (эзетимиб 10/симвастатин 40 мг). Кроме того, при неалкогольной жировой болезни печени и дислипидемии у лиц с сахарным диабетом 2-го типа в качестве липидснижающей терапии и терапии, направленной на улучшение функции печени обоснованным является совместное применение статинов и УДХК, а перспективным направлением – совместное применение статинов и мексикора.



## Литература

1. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Национальные клинические рекомендации, Москва 2009.
2. Долженко М. Н. Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполипидемическую коррекцию? // Укр. Мед. Ж., 2007;1(57): 18–24.
3. Клебанова Е. М., Балаболкин М. И., Креминская В. М., Смирнов Л. Д. Липидснижающее и антиоксидантное действие мексикора у больных сахарным диабетом. Терапевтический архив, 2006;78(8):67–70.
4. Корнеева О. Н., Драпкина О. М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2007; 29 (1) XVII: 65–68.
5. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А., Морозов И. А., Шепелева С. Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии и при лечении статинами. Тер. архив, 2003; 8: 51–55.
6. Надинская М. Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. Consilium medicum 2003;6:318–322.
7. Смирнов Л. Д., Столяров Л. Г. и др. Лекарственные препараты на основе синтетических антиоксидантов: Фармакология, химия, технология. Рос. хим. журн., 1998; 6: 114–119.
8. Стаценко М. Е., Туркина С. В., Фабрицкая С. В., Дудченко Г. П. Возможности сочетанной терапии с мексикором больных с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2-го типа. Российский кардиологический журнал, 2011; 6(92):52–60.
9. Шилов А. М., Авшалумов А. Ш., Марковский В. Б., с соавт. Тактика лечения дислипидемий при метаболическом синдроме: статины или фибраты? Фарматека, 2009; 6: 2–9.
10. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes (position statement). Diabetes Care. 2002, 25: 74–77.
11. Angelico F., Burattin M., Alessandri C., Del Ben M., Lirussi F. Drugs improving insulin resistance for non-alcoholic fatty liver disease and/or non-alcoholic steatohepatitis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 1. Art. No.: CD005166. DOI: 10.1002/14651858.CD005166.pub2.
12. Athyros V. G., Tziomales K., Gossios T. D. et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Lancet 2010; 376: 1916–1922.
13. Ballantyne C. M., Hourii J., Notarbartolo A., et al. Ezetimibe Study Group. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolaemia: a prospective, randomized, double-blind trial. Circulation 2003;107: 2409–2415.
14. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data 2005. Am. J. Cardiol. 2006; 97: 6–26.
15. Biddinger S. B., Hernandez-Ono A., Rask-Madsen C., et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. Cell Metab. 2008; 7: 125–134.
16. Bhardwaj S. S., Chalasani N. Lipid-lowering agents that cause drug-induced hepatotoxicity. Clin. Liver. Dis. 2007;11:597–613.
17. Browning J. D. Statins and hepatic steatosis: Perspectives from the Dallas Heart Study Hepatology 2006; 44:466–471.
18. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. Rev Clin Esp. 2004 Dec;204(12):632–5.
19. Calderon R. M., Cubeddu L. X., Goldberg R. B., Schiff E. R. Statins in the treatment of dyslipidemia in the presence of elevated liver aminotransferase levels: a therapeutic dilemma. Mayo Clin Proc. 2010;85(4):349–356.
20. Cali A. M., Zern T. L., Taksali S. E., et al. Intrahepatic fat accumulation and alterations in lipoprotein composition in obese adolescents: a perfect proatherogenic state. Diabetes Care. 2007;30: 3093–3098.
21. Canner P. L., Furberg C. D., McGovern M. E. Benefits of niacin in patients with versus without the metabolic syndrome and healed myocardial infarction (from the Coronary DrugProject). Am J Cardiol, 2006, 97: 477–479.
22. Clark J. M. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J Clin Gastroenterol 2006; (40): 5–10
23. Cohen L. H., Anania F. A. An assessment of statin safety by hepatologists Am. J. Cardiol. 2006; 97 (Suppl.):77–81.
24. Davidson M. H., McGarry T., Bettis R., et al. Ezetimibe coadministered with simvastatin in patients with primary hypercholesterolaemia. J Am Coll Cardiol 2002;40:2125–2134.
25. Deushi, M., Nomura, M., Kawakami, A., et al. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese model of metabolic syndrome, FEBS Lett 2007;581: 5664–5670.
26. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico. Lancet 1999;354:447–55
27. Dujovne C. A. Side effects of statins: hepatitis versus 'transaminitis': myositis versus 'CPKitis'. Am. J. Cardiol. 2002; 89:1411–1413.
28. Evozkaya Toth P. P., Davidson M. H. Cholesterol absorption blockade with ezetimibe. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2005, 5: 455–462.
29. Fabbrini E, Mohammed B. S, Korenblat K. M, et al. Effect of fenofibrate and niacin on intrahepatic triglyceride content, very low-density lipoprotein kinetics, and insulin action in obese subjects with nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Endocrinol Metab. 2010 95(6):2727–2735.
30. Farrell G. C., Larter C. Z. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. Hepatology 2006; b; 43 (2): 99–112.
31. Feldman T, Koren M, Insull W, et al. Treatment of high-risk patients with ezetimibe plus simvastatin co-administration versus simvastatin alone to attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III low-density lipoprotein goals. Am. J. Cardiol 2004;93:1481–1486.
32. Fernández-Miranda C., Pérez-Carreras M., Colina F., et al. A pilot trial of fenofibrate for the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Dig Liver Dis. 2008 ;40(3):200–205.
33. Fryhofer Sandra A. Switching From Simvastatin 80 mg: How to Shop for Statins Posted: 08/12/2011; www.medscape.com.
34. Ganji S. H., Tavintharan S., Zhu D. et al. Niacin noncompetitively inhibits DGAT2 but not DGAT1 activity in HepG2 cells. J Lipid Res 2004; 45: 1835–1845.

35. Harris W. S., Bulchandani D. Why do omega-3 fatty acids lower serum triglycerides? *Curr Opin Lipidol* 2006;17:387–93.
36. Holoman J., Glasa J., Kasar J. et al. Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Correlation to morphology and effect of therapy. *J Hepatol* 2000;32:210
37. Houten S. M., Watanabe M., Auwerx J. New EMBO Member's Review. Endocrine functions of bile acids. *The EMBO Journal*, 2006, 25, 1419–1425.
38. Horlander J., Kwo P., Cummings O.: Atorvastatin for the treatment of NASH (Abstract). *Gastroenterology* 2001;5:A-544.
39. Insull W. Jr. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *South Med J*, 2006, 99: 257–259.
40. Keech A. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Atherosclerosis Supplements* 2006;7: 342.
41. Kerzner B, Corbelli J, Sharp S, et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with lovastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2003;91:418–424.
42. Kiortsis D. N. et al. Efficacy of combination of atorvastatin and micronised fenofibrate in the treatment of severe mixed hyperlipidemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56: 631–635.
43. Kosoglou T., Stakovich P., Yang B., et al. Pharmacodynamic interaction between ezetimibe and rosuvastatin. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1185–1195.
44. MacLean C. H., Mojica W. A., Morton S. C. et al. Effects of omega-3 fatty acids on lipids and glycemic control in type II diabetes and the metabolic syndrome and on inflammatory bowel disease, rheumatoid arthritis, renal disease, systemic lupus erythematosus, and osteoporosis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*2004:1–4.
45. Marschall H. U., Einarsson C. Gallstone disease. *Journal of Internal Medicine* 2007; 261:529–542.
46. McCormack P. L., Keating G. M. Prolonged-release nicotinic acid: a review of its use in the treatment of dyslipidaemia. *Drugs* 2005; 65: 2719–2740.
47. McLaughlin T., Reaven G., Abbasi F., et al. Is there a simple way to identify insulin-resistant individuals at increased risk of cardiovascular disease? *Am J Cardiol.* 2005;96:399–404.
48. Melani L., Mills R., Hassman D., et al. Ezetimibe Study Group. Efficacy and safety of ezetimibe co-administered with pravastatin in patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2003;24:717–728.
49. Mikhailidis D. P., Wierzbicki A. S., Daskalopoulou S. S., et al. The use of ezetimibe in achieving low density lipoprotein lowering goals in clinical practice: position statement of a United Kingdom consensus panel. *Curr Med Res Opin* 2005; 21: 959–969.
50. Mitsuhiro Yokoyama, Hideki Origasa, Masunori Matsuzaki, Yuji Matsuzawa et al. for the Japan EPA lipid intervention study (JELIS) Investigators. Effects of eicosapentaenoic acid on major coronary events in hypercholesterolaemic patients (JELIS): a randomised open-label, blinded endpoint analysis. *The Lancet* 2007; 369 (9567): 1090–1098.
51. Montori V. M., Farmer A., Wollan P. C., Dinneen S. F. Fish oil supplementation in type 2 diabetes: a quantitative systematic review. *Diabetes Care* 2000;23:1407–15.
52. Rubins H. B., Robins S. J., Collins D. et al. Diabetes, plasma insulin, and cardiovascular disease: subgroup analysis from the Department of Veterans Affairs high-density lipoprotein intervention trial (VA-HIT). *Arch Intern Med.* 2002, 162: 2597–2604.
53. Singer P. Omega-3 fatty acids as an option in the treatment of NAFLD. *MMW Fortschr Med.* 2011; 6 (153 Suppl 3):90–94.
54. Spadaro L., Magliocco O., Spampinato D., et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Dig Liver Dis* 2008;40: 194–9.
55. Standards of Medical Care in Diabetes – 2012. *Diabetes care* 2012; 35(1):11–63.
56. Sumida Y., Nakashima T., Yoh T., et al. Serum thioredoxin levels as a predictor of steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2003; 38: 32–38.
57. Tanaka N., Sano K., Horiuchi A., et al. Highly purified eicosapentaenoic acid treatment improves nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2008, 42, 413–418.
58. Targher G., Bertolini L., Rodella S., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular events in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2007;30:2119–2121.
59. Tenenbaum A., Fisman E. Z., Motro M., Adler Y. Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes: therapeutic options beyond statins. *Cardiovascular Diabetology* 2006, 5: 20–25.
60. Tolman K. G.: The liver and lovastatin. *Am J Cardiol* 2002; 89:1374–1380.
61. Tunaru S., Kero J., Schaub A. et al. PUMA-G and HM74 are receptors for nicotinic acid and mediate its anti-lipolytic effect. *Nat Med* 2003; 9: 352–355.
62. Vega G. L., Chandalia M., Szczepaniak L. S., Grundy S. M. Effects of N-3 fatty acids on hepatic triglyceride content in humans. *J Invest Med* 2008; 56: 780–785.
63. Von Schacky C., Harris W. S. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res* 2007;73:310–315.
64. Wieckowska A., Papouchado B. G., Li Z., et al. Increased hepatic and circulating interleukin-6 levels in human nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol.*2008;103:1372–1379.
65. Yavuz Beyazit, Tugrul Purnak and Murat Kekilli. Omega-3 Fatty Acids: A Promising Alternative Treatment Approach for Patients with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Digestive Diseases and Sciences* 2010; 55 (8):2422–2423.
66. Zheng S., Hoos L., Cook, J., et al. Ezetimibe improves high fat and cholesterol diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in mice, *Eur J Pharmacol* 2008; 584: 118–124.

