

Особливості фармакоterapiї неалкогольної жирової хвороби печінки у хворих із надлишковою масою тіла та ожирінням

К. В. Півторак

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна

Ключові слова:

неалкогольна
жирова хвороба
печінки,
неалкогольний
стеатогепатит,
лікування, клінічні
випробування.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 4(103). – С. 520–524

DOI:
10.14739/2310-1210.
2017.4.105301

E-mail:
ek3727@gmail.com

Мета роботи – аналіз спеціалізованої наукової літератури для узагальнення даних про сучасні погляди на лікування НАЖХП. Головною метою лікування НАЖХП є запобігання прогресуванню процесу до цирозу печінки та печінкової недостатності. Дані про вплив медикаментозного лікування на втрату маси тіла хворих на НАЖХП є недостатніми. Відсутність ефективної фармакологічної терапії НАЖХП – основний стимул для досліджень у царині нових терапевтичних підходів. Робляться спроби використання препаратів із різними механізмами дії, акцент – на зменшенні лабораторних і морфологічних ознак активності НАЖХП. В основі більшості патогенетичних механізмів ураження гепатоцитів, зокрема при НАЖХП, – пошкодження мембранних структур, що робить обґрунтованим застосування засобів, які відновлюють структуру та функції клітинних мембран і гальмують деструкцію гепатоцитів.

В огляді представлені сучасні рекомендації щодо фармакологічної терапії НАЖХП. Звертається увага на те, що під час НАЖХП саме кардіоваскулярні, а не печінкові ускладнення є головною причиною смерті пацієнтів. Дані, що отримані у рандомізованих клінічних дослідженнях, показують: необхідність подальшої розробки методів фармакоterapiї є все актуальнішою.

Нині здійснюються активні розробки нових препаратів для терапії НАЖХП, серед них кілька інгібіторів апоптозу, що спрямовані на збільшення тривалості життя гепатоцитів, нейронів і кардіомиоцитів.

Висновки. Першочерговим завданням лікування хворих на НАЖХП із надлишковою масою тіла та ожирінням є зниження маси тіла пацієнтів. Засобів для патогенетичної терапії НАЖХП, які мають переконливу доказову базу, на сьогодні немає. Патогенетичне лікування НАЖХП полягає у зниженні інсулінорезистентності, оксидативного та цитокін-опосередкованого стресу, зниженні рівня вільних жирних кислот і зупиненні фіброгенезу.

Ключевые слова:

неалкогольная
жировая
болезнь печени,
неалкогольный
стеатогепатит,
лечение,
клинические
испытания.

Запорожский
медицинский
журнал. – 2017. –
Т. 19, № 4(103). –
С. 520–524

Особенности фармакоterapiи неалкогольной жировой болезни печени у больных с избыточной массой тела и ожирением

Е. В. Пивторак

Цель работы – анализ специализированной научной литературы для обобщения данных о современных взглядах на лечение НАЖБП. Главной целью лечения НАЖБП является предупреждение прогрессирования процесса к циррозу печени и печёночной недостаточности. Данные о влиянии медикаментозного лечения на потерю массы тела больных НАЖБП недостаточны. Отсутствие эффективной фармакологической терапии НАЖБП является основным стимулом для исследований в области новых терапевтических подходов. Делаются попытки использования препаратов с различными механизмами действия, акцент ставят на уменьшение лабораторных и морфологических признаков активности НАЖБП. В основе большинства патогенетических механизмов поражения гепатоцитов, в том числе при НАЖБП, лежит повреждение мембранных структур, что делает обоснованным применение средств, восстанавливающих структуру и функции клеточных мембран и тормозящих деструкцию гепатоцитов.

В обзоре представлены современные рекомендации по фармакологической терапии НАЖХП. Обращается внимание, что при НАЖБП именно кардиоваскулярные, а не печёночные осложнения являются главной причиной смерти пациентов. Данные, полученные в ходе рандомизированных клинических исследований, показывают, что необходимость дальнейшей разработки методов фармакоterapiи является всё более актуальной.

На сегодняшний день проводятся активные разработки новых препаратов для терапии НАЖБП. Среди них – несколько ингибиторов апоптоза, направленных на увеличение продолжительности жизни гепатоцитов, нейронов и кардиомиоцитов.

Выводы. Первоочередной задачей лечения больных НАЖБП с избыточной массой тела и ожирением является снижение массы тела пациентов. Средств для патогенетической терапии НАЖБП, которые имеют убедительную доказательную базу, на сегодня нет. Патогенетическое лечение НАЖХП заключается в снижении инсулинорезистентности, оксидативного и цитокін-опосредованного стресса, снижении уровня свободных жирных кислот и остановке фіброгенеза.

Key words:

non-alcoholic
fatty liver disease,
steatohepatitis,
treatment,
clinical trials.

Запорожье
medical journal
2017; 19 (4), 520–524

Features of nonalcoholic fatty liver disease pharmacotherapy in patients with overweight and obesity

K. V. Pivtorak

The aim of the work is to analyze the specialized scientific literature for summarizing data on modern views on the NAFLD treatment. The main goal of treatment is to prevent the progression of NAFLD process with cirrhosis and liver failure development. The lack of effective pharmacological treatment of NAFLD is the main stimulus for research of new therapeutic approaches. Some attempts are made to use drugs with different mechanisms of action and emphasize the reduction of laboratory and morphological signs of NAFLD activity. The majority of the hepatocytes destruction pathogenic mechanisms, including in NAFLD,

is the membrane structures damage, and it justifies the reasonable use of drugs with repairing effect on cell membranes structure and function and inhibiting effect on hepatocytes destruction.

The review presents modern recommendations on pharmacological therapy of NAFLD. Attention is drawn to the fact that cardiovascular complications rather than hepatic are the main cause of NAFLD patients' death. Data from randomized clinical trials indicate that the need for further development of pharmacotherapy methods is becoming increasingly important.

Today, active development of new drugs for the therapy of NAFLD is being carried out. There are several inhibitors of apoptosis among them aimed at increasing the lifespan of hepatocytes, neurons and cardiomyocytes.

Conclusions. The primary goal of NAFLD, overweight and obesity patients' treatment is to reduce their body weight. Pharmacological agents for pathogenetic therapy of NAFLD, which have a convincing evidence base, have not been found yet. NAFLD pathogenetic treatment is to reduce insulin resistance, oxidative and cytokine-mediated stress, reducing the levels of free fatty acid and fibrogenesis inhibition.

За останні кілька десятиліть спостерігається різке зростання темпів ожиріння та пов'язаних із ним захворювань, як-от діабет і метаболічний синдром. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) – найпоширенше хронічне захворювання печінки. За прогнозами протягом наступного десятиліття НАЖХП буде найчастішим показанням для трансплантації печінки [1].

Мета роботи

Аналіз спеціалізованої наукової літератури для узагальнення даних про сучасні погляди на лікування НАЖХП.

Головна мета лікування НАЖХП – запобігання прогресуванню процесу до цирозу печінки та печінкової недостатності. Лікувальні стратегії мають спиратися, по-перше, на терапію асоційованих метаболічних порушень, як-от діабет і гіперліпідемія; по-друге, на поліпшення чутливості тканин до інсуліну шляхом втрати надлишкової маси тіла; по-третє, на використання гепатопротекторів та антиоксидантів для захисту печінки від другого удару [2].

Дані про вплив медикаментозного лікування на втрату маси тіла хворих на НАЖХП є недостатніми. Відсутність ефективної фармакологічної терапії НАЖХП є основним стимулом для досліджень в царині нових терапевтичних підходів. Дотепер етіопатогенетична терапія детально не розроблена. За відсутності затверджених стандартів терапії НАЖХП складність вибору необхідних щодо ефективності й доказовості лікувальних заходів значно збільшується [3]. Ще й досі немає специфічного фармакологічного засобу для лікування НАЖХП, що затверджений Американським федеральним управлінням із нагляду за якістю харчових і лікарських препаратів (FDA) або Європейським агентством із лікарських засобів (EMA).

Робляться спроби використання препаратів із різними механізмами дії, акцент – на зменшенні лабораторних і морфологічних ознак активності НАЖХП. Але вибір препаратів для лікування НАЖХП потрібно зробити з тих, які отримали підтвердження своєї ефективності даними рандомізованих клінічних досліджень або даними мета-аналізів, що опубліковані в сучасній науковій літературі [4]. Ознаки метаболічного синдрому та кардіоваскулярних факторів ризику вельми характерні для НАЖХП, тому всі пацієнти мають обстежуватися та отримувати відповідне лікування [5].

В основі більшості патогенетичних механізмів ураження гепатоцитів, зокрема при НАЖХП, лежить пошкодження мембранних структур, що робить обґрунтованим застосування засобів, які відновлюють і регенерують

структуру та функції клітинних мембран і гальмують деструкцію гепатоцитів [6].

Пошук нових засобів для фармакотерапії патології печінки реалізується в декількох напрямках: пошук препаратів, що надають гепатозахисну дію, стимуляція ними регенераторних процесів, виявлення механізмів впливу найактивішних гепатопротекторів. Порівняно нову групу препаратів становлять гепатопротектори – засоби, що підвищують стійкість печінкових тканин (мембран гепатоцитів) до тих або інших пошкоджувальних чинників. До цих агентів привертається нині підвищена увага, що частково зумовлено недостатньою ефективністю інших засобів лікування хвороб печінки [7].

У 2012 році нові рекомендації Американської асоціації з вивчення захворювань печінки (AASLD) вивели на перший план застосування вітаміну Е та піоглітазону в пацієнтів із НАЖХП відповідно до отриманих даних двох рандомізованих контрольованих клінічних досліджень PIVENS [8] і TONIC [9]. Дослідження PIVENS – це велике багатоцентрове рандомізоване плацебо контрольоване клінічне дослідження, котре тривало 24 місяці й включало 247 пацієнтів із НАЖХП без супутньої діабетичної патології. Порівнювали ефекти вітаміну Е в добовій дозі 800 МО, піоглітазону в добовій дозі 30 мг із плацебо. Терапія вітаміном Е досягла первинної кінцевої точки (зниження рівня АЛТ), відзначалось також гістологічне поліпшення на тлі терапії піоглітазоном. Зауважимо, що застосування піоглітазону супроводжувалось підвищенням маси тіла пацієнтів на 4,7 кг порівняно з групою «плацебо». Мета-аналіз 5 рандомізованих клінічних досліджень [10] показав: піоглітазон зменшує ознаки запалення та ступінь стеатозу, зовсім не впливаючи на процес фіброгенезу. Інші дослідження [11] засвідчили, що піоглітазон поліпшує кардіо-метаболічні кінцеві точки в пацієнтів, які не мають поліпшення від зміни способу життя.

В іншому дослідженні TONIC [9], де порівнювалась терапія вітаміном Е, метформіном і плацебо в дітей і підлітків віком від 8 до 17 років, не виявили різниці між 3 групами за первинною кінцевою точкою (зниження рівня АЛТ), але було відзначено чимале гістологічне поліпшення (вторинна кінцева точка) у групі дітей, які вживали вітамін Е порівняно з плацебо після 96 тижнів лікування. У цьому дослідженні метформін у дозі 500 мг двічі на день не мав значущого впливу на рівень АЛТ і гістологічну структуру печінки. Тому метформін не рекомендується для лікування дорослих із НАЖХП (клас рекомендацій 1, рівень вірогідності А) [12].

Застосування вітаміну Е запропоновано й спільними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення пе-

чінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD), Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO) у 2016 році [13].

Різноманітні механізми дії урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) зумовлюють різноманітність показань до її призначення. Нині призначення УДХК вважається виправданим при захворюваннях печінки, що супроводжуються або викликані холестазом незалежно від етіології. Водночас, за даними рандомізованих досліджень, результати лікування НАЖХП доволі скромні. УДХК терапія ефективна в поєднанні з іншими лікарськими засобами [14]. При цьому переконливо показано, що тільки високодозована терапія УДХК (30 мг/кг) здатна зменшити ступінь морфологічних ознак запалення при неалкогольному стеатогепатиті (НАСГ) [15].

Згідно з рекомендаціями AASLD (2012), урсодезоксихолеві кислота не використовується для лікування НАЖХП (клас рекомендацій 1; сильна рекомендація), рівень вірогідності В (середній) [16].

Створений новий препарат – обетихолева кислота (ОХК), агоніст фарнезоїдного X-рецептора (FXR). Цей препарат здатний зменшувати інсулінорезистентність, нормалізувати показники печінкового запалення та фіброзу у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та НАЖХП. Подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження [17] встановило, що застосування ОХК протягом 6 тижнів підвищує чутливість до інсуліну, зменшує запалення та сповільнює процес фіброзування в пацієнтів із НАЖХП і діабетом 2 типу. Хоча часта небажана медикаментозна реакція (свербіж шкіри) обмежує довготривале застосування. У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у двох паралельних групах порівнювали ОХК у добовій дозі 25 мг із групою плацебо протягом 72 тижнів у пацієнтів із НАЖХП [18]. Первинною кінцевою точкою було гістологічне поліпшення, а саме: зменшення гістологічного індексу активності на 2 бали без змін маркерів фіброзуючого процесу через 72 тижні. Зниження рівня аспартатамінотрансферази відбувалось уже через 24 тижні лікування. Поряд із тим виявили підвищення рівнів загального холестерину та холестерину ЛПНЩ і зниження холестерину ЛПВЩ у групи пацієнтів наприкінці лікування ОХК порівняно з вихідними даними та групою плацебо. Такий ліпідний профіль – головна проблема використання засобу при НАЖХП, оскільки саме кардіоваскулярні, а не печінкові ускладнення є головною причиною смерті цих пацієнтів [19–22].

Також були запропоновані для застосування при стеатозі та стеатогепатиті антиоксиданти та цитопротектори, включаючи вітаміни Е, С, Д, пентоксифілін, глутатіон, бетаїн, N-ацетилцистеїн, S-аденозил-L-метіонін. Кохранівський аналіз не показав суттєвих позитивних результатів антиоксидантів у валідизованих рандомізованих дослідженнях. Останніми роками дефіцит вітаміну Д розглядається як один із компонентів патогенезу неалкогольного стеатозу та пропонується його застосування для лікування НАЖХП [23,24].

Ґрунтуючись на гіпотезі про те, що вогнищеве запалення в НАСГ сприяє гепатоцелюлярній травмі та фіброгенезу [25], були досліджені відомі засоби, зокрема пентоксифілін, який першочергово використовувався як засіб лікування порушень периферичного кровообігу,

але виявилось, що він інгібує продукцію ряду цитокінів, як-от ФНП α , ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8 [26]. Механізм дії зумовлений пригніченням фосфодіестерази й накопиченням циклічної аденозин-монофосфорної кислоти. Дані, що одержані в рандомізованих клінічних дослідженнях [27], дають можливість зробити висновок: пентоксифілін має вплив на перебіг НАЖХП, зниження маси тіла пацієнтів, але потрібно здійснити більш масштабні дослідження для винесення остаточного рішення, оскільки випробування ефективного протизапального інгібітора фосфодіестерази-4, що показала потенційні протизапальні та антифіброзуючі властивості в доклінічних дослідженнях, було негативним [28].

Доволі поширені в гепатології препарати розторопші (силімарин), але сьогодні вони не отримали переконливих доказів своєї ефективності при НАЖХП, хоча роботи в цьому напрямі активно проводяться. Питання доведеної ефективності есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ) при НАЖХП надзвичайно дискусійні, незважаючи на наявність обґрунтованих механізмів у цих препаратів щодо потенційної здатності впливати на основні ланки в патогенезі захворювання. Добре вивчені численні сприятливі патофізіологічні ефекти ЕФЛ. Поєднання багатокомпонентного фосфоліпідного складу з вітамінами призводить до біохімічних реакцій фосфоліпідів, що відповідає нагальним потребам клітин печінки.

Омега-3 жирні кислоти можуть розглядатись як перша лінія терапії для гіпертригліцеридемії в пацієнтів із НАЖХП, але передчасно рекомендувати їх для специфічного лікування НАЖХП (клас рекомендацій 1, рівень вірогідності В) [12]. Виконане проспективне подвійне сліпе плацебо контрольоване дослідження 2b фази [8] у 37 клінічних центрах Північної Америки, що досліджувало ефективність різних доз етил-ейкозапентаєнної кислоти, однієї з омега-3 жирних кислот, яка відома ефектами зниження інсулінорезистентності, ліпогенезу та запалення на показники активності НАЖХП. Дослідження не виявило вірогідного зменшення запалення, зниження вмісту жиру у тканині печінки, маркерів фіброзу та зниження рівня печінкових ферментів у крові протягом 12-місячної терапії.

Сьогодні в гепатології також є рекомендації і щодо використання комбінацій гепатотропних препаратів із різними механізмами дії, що забезпечують адитивний ефект у лікуванні НАЖХП зокрема. Новий клас інсуліносенситайзерів, що активують PPAR γ , прискорюють окислення глюкози та інгібують глікогеноліз.

Враховуючи необхідність фармакологічної корекції ендотеліальної дисфункції у хворих на НАЖХП із підвищеною масою тіла та ожирінням, призначення в схему лікування хворих тіотриазоліну сприяє зниженню підвищеного рівня ендотеліну-1, показників перекисного окислення ліпідів, що робить тіотриазолін патогенетично виправданим компонентом у лікуванні цього захворювання [29]. Ґрунтуючись на даних доказової медицини про те, що використання пробіотиків, які містять *Lactobacillus*, сприяє вірогідному зниженню маси тіла, логічно припустити, що приймання пробіотиків при НАЖХП сприятиме профілактиці не тільки метаболічних ефектів, а й метаболічних порушень, котрі пов'язані з накопиченням абдомінального жиру [30].

Нині активно розробляються нові препарати для те-

рапії НАЖХП, серед них – кілька інгібіторів апоптозу, що спрямовані на збільшення тривалості життя гепатоцитів, нейронів і кардіомиоцитів.

Висновки

1. Першочерговим завданням лікування хворих на НАЖХП із надлишковою масою тіла та ожирінням є зниження маси тіла пацієнтів.

2. Патогенетичне лікування НАЖХП полягає у зниженні інсулінорезистентності, оксидативного та цитокін-опосередкованого стресу, зниженні рівня вільних жирних кислот і зупиненні процесу фіброгенезу.

Перспективи подальших досліджень. Багатообіцяючим методом лікування НАЖХП є розроблення препаратів для модифікації кишкової мікробіоти.

Список літератури

- Musso G. Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies / G. Musso, M. Cassader, R. Gambino // *Nat Rev Drug Discov.* – 2016. – Vol. 15. – №4. – P. 249–274.
- Неалкогольна жирова хвороба печінки в дітей: сучасний погляд на можливості діагностики та лікування (II частина) / Ю.М. Степанов, О.Є. Абатуров, Н.Ю. Завгородня, І.Ю. Сирда // *Гастроентерологія.* – 2015. – №3. – С. 122–131.
- Матвеев А.В. Гепатопротекторы. Анализ международных исследований по препаратам группы лекарств для печени / А.В. Матвеев. – Симферополь: АРИАЛ, 2013. – 384 с.
- Neuschwander-Tetri B.A. Non-alcoholic fatty liver disease / B.A. Neuschwander-Tetri // *BMC Medicine.* – 2017. – Vol. 15. – P. 45.
- Ткач С.М. Неалкогольна жирова хвороба печінки: поширеність, природний перебіг, сучасні підходи до діагностики та лікування / С.М. Ткач, Т.Л. Чеверда // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія* – 2016. – №1(53). – С. 60–71.
- Harrison A.G. Fragmentation reactions of methionine-containing protonated octapeptides and fragment ions therefrom: an energy-resolved study / A.G. Harrison // *J Am Soc Mass Spectrom.* – 2013. – Vol. 24. – №10. – P. 1555–1564.
- Яковлева О.О. Клінічна фармакологія лікарських засобів для лікування захворювань органів травлення / О.О. Яковлева, К.В. Півторак, І.В. Феджага – Вінниця: Нова Книга, 2014. – 240 с.
- No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial / A.J. Sanyal, M.F. Abdelmalek, A. Suzuki et al. // *Gastroenterology.* – 2014. – Vol. 147. – №2. – P. 377–384.
- Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial / J.E. Lavine, J.B. Schwimmer, M.L. Van Natta et al. // *JAMA.* – 2011. – Vol. 305. – №16. – P. 1659–1668.
- Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis / E. Boettcher, G. Csako, F. Pucino, et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2012. – Vol. 35. – №1. – P. 66–75.
- Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine, et al. // *Am J Gastroenterol.* – 2012. – Vol. 107. – №6. – P. 811–826.
- Пиманов С.И. Американские рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени: кое-что проясняется / С.И. Пиманов // *Гастроентерологія. Приложение к журналу Consilium Medicum.* – 2012. – №2. – С. 92–96.
- EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J Hepatol.* – 2016. – Vol. 64. – №6. – P. 1388–1402.
- The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review / Z. Xiang, Yi. Chen, K. Ma, et al. // *BMC Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 13. – P. 140.
- High-dose ursodeoxycholic acid therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / U.F. Leuschner, B. Lindenthal, G. Herrmann et al. // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 52. – №2. – P. 472–479.
- The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American

- Gastroenterological Association / N. Chalasani, Z. Younossi, J. E. Lavine et al. // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – №6. – P. 2005–2023.
- Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease / S. Mudaliar, R.R. Henry, A.J. Sanyal et al. // *Gastroenterology.* – 2013. – Vol. 145. – №3. – P. 574–582.
- Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial / B.A. Neuschwander-Tetri, R. Loomba, A.J. Sanyal et al. // *Lancet.* – 2015. – Vol. 385. – №9972. – P. 956–965.
- Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study / P. Pisto, M. Santaniemi, R. Bloigu et al. // *BMJ Open.* – 2014. – Vol. 4. – №3. – e004973.
- NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients / S. Treeprasertuk, E. Björnsson, F. Enders et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19. – №8. – P. 1219–1229.
- Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease / S. Hafidaddotir, J.G. Jonasson, H. Norland et al. // *BMC Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 14. – P. 166.
- Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States / D. Kim, W.R. Kim, H.J. Kim, T.M. Therneau // *Hepatology.* – 2013. – Vol. 57. – №4. – P. 1357–1365.
- Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus / I. Barchetta, S. Carotti, G. Labbadia et al. // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 56. – №6. – P. 2180–2187.
- Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation / C.L. Roth, C.T. Elfers, D.P. Flegiewicz et al. // *Hepatology.* – 2012. – Vol. 55. – №4. – P. 1103–1111.
- Wree A. Targeting cell death and sterile inflammation loop for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis / A. Wree, W.Z. Mehal, A.E. Feldstein // *Semin Liver Dis.* 2016. – Vol. 36. – №1. – P. 27–36.
- Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis / H. Parker, M.G. Armstrong, C. Corbett et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2013. – Vol. 37. – №9. – P. 845–854.
- Zein C.O. Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial / C.O. Zein, L.M. Yerian, P. Gogate // *Hepatology.* – 2011. – Vol. 54. – №5. – P. 1610–1619.
- Lack of efficacy of an inhibitor of PDE4 in phase 1 and 2 trials of patients with nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratziu, P. Bedossa, S.M. Franque et al. // *Clin. Gastroenterol Hepatol.* – 2014. – Vol. 12. – №10. – P. 1724–1730.
- Півторак К.В. Ендотеліопротекторна дія тіотриазоліну при лікуванні хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки / К.В. Півторак // *Матеріали VI Конгресу Південно-Східно Європейського Медичного Форуму (ПССМФ) та XIV З'їзду Всеукраїнського Лікарського Товариства (ВУЛТ) (м. Одеса, 9–12 вересня 2015 р.).* – Одеса: Видавництво Бартенева, 2015. – С. 263.
- Колеснікова О.В. Кишкова мікробіота і метаболічний синдром: що їх об'єднує? / О.В. Колеснікова // *Сучасна гастроентерологія.* – 2016. – №2(88) – С. 61–70.

References

- Musso, G., Cassader, M., & Gambino, R. (2016) Non-alcoholic steatohepatitis: emerging molecular targets and therapeutic strategies. *Nat Rev Drug Discov.*, 15(4), 249–274. doi: 10.1038/nrd.2015.3.
- Stepanov, Y. M., Abatur, O. Ye., Zavorodnya, N. Y., & Sirda, I. Yu. (2015) Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky v ditei: suchasnyi pohliad na mozhyvosti diahnostryky ta likuvannya (II chastyna) [Nonalcoholic fatty liver disease in children: a modern view on the diagnosis and treatment (II part)]. *Hastroenterolohia*, 3, 122–131. [in Ukrainian].
- Matveev, A. V. (2013) Gepatoprotektory. Analiz mezhdunarodnykh issledovaniy po preparatam grupy lekarstv dlya pecheni [Hepatoprotectors. Analysis of international studies on drugs of the group of drugs for the liver]. Simferopol: ARIAL [in Russian].
- Neuschwander-Tetri, B. A. (2017) Non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Medicine.*, 15, 45. doi: 10.1186/s12916-017-0806-8.
- Tkach, S., & Cheverda, T. (2016) Nealkoholna zhyrova khvoroba pechinky: poshyrenist, pryrodnyi perebih, suchasni pidkhody do diahnostryky ta likuvannya [Non-alcoholic fatty liver disease: incidence, natural history, new approaches to diagnostic and treatment]. *Klinichna endokrynolohia ta endokrynna khirurgiia*, 1(53), 60–71. [in Ukrainian].
- Harrison, A. G. (2013) Fragmentation reactions of methionine-containing protonated octapeptides and fragment ions therefrom: an energy-resolved study. *J Am Soc Mass Spectrom*, 24(10), 1555–1564. doi: 10.1007/s13361-013-0706-x.

- [7] Yakovlieva, O. O., Pivtorak, K. V., & Fedzhaha, I. V. (2014) Klinichna farmakologhiia likarskykh zasobiv dlia likuvannyaia zakhvoriuvan orhaniv travlennia [Clinical pharmacology of drugs for the treatment of digestive diseases]. Vinnytsia: Nova Knyha. [in Ukrainian].
- [8] Sanyal, A. J., Abdelmalek, M. F., Suzuki, A., Cummings, O. W., & Chojkier, M. (2014) No significant effects of ethyl-eicosapentanoic acid on histologic features of nonalcoholic steatohepatitis in a phase 2 trial. *Gastroenterology*, 147(2), 377–384. doi: 10.1053/j.gastro.2014.04.046.
- [9] Lavine, J. E., Schwimmer, J. B., Van Natta, M. L., Molleston, J. P., Murray, K. F., Rosenthal, P. et al. (2011) Effect of Vitamin E or Metformin for Treatment of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: The TONIC Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 305(16), 1659–1668. doi: 10.1001/jama.2011.520.
- [10] Boettcher, E., Csako, G., Pucino, F., Wesley, R., & Loomba, R. (2012) Meta-analysis: pioglitazone improves liver histology and fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 35(1), 66–75. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04912.x.
- [11] Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K. et al. (2012) The Diagnosis and Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Am J Gastroenterol*, 107(6), 811–826.
- [12] Pimanov, S. I. (2012) Amerikanskije rekomendacii po diagnostike i lecheniyu nealkogol'noj zhirovoj bolezni pecheni: koe-cto proyasnyaetsya [American recommendations for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease: something clears up]. *Gastroenterologiya. Prilozhenie k zhurnalul Consilium Medicum*, 2, 92–96. [in Russian].
- [13] EASL–EASD–EASO (2016) Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 64(6), 1388–1402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004.
- [14] Xiang, Z., Chen, Yi., Ma, K., Ye, Yu., Zheng, L., Yang, Yi. et al. (2013) The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterology*, 13, 140. doi: 10.1186/1471-230X-13-140.
- [15] Leuschner, U. F., Lindenthal, B., Herrmann, G., Arnold, J. C., Rössle, M., Cordes, H. J. et al. (2010) High-dose ursodeoxycholic acid therapy for non-alcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology*, 52(2), 472–479. doi: 10.1002/hep.23727.
- [16] Chalasani, N., Younossi, Z., Lavine, J. E., Diehl, A. M., Brunt, E. M., Cusi, K. et al. (2012) The Diagnosis and Management of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology*, 55(6), 2005–2023. doi: 10.1002/hep.25762.
- [17] Mudaliar, S., Henry, R. R., Sanyal, A. J., Morrow, L., Marschall, H. U., Kirpes, M. et al. (2013) Efficacy and safety of the farnesoid X receptor agonist obeticholic acid in patients with type 2 diabetes and nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*, 145(3), 574–582. doi: 10.1053/j.gastro.2013.05.042.
- [18] Neuschwander-Tetri, B. A., Loomba, R., Sanyal, A. J., Lavine, J. E., Van Natta, M. L., Abdelmalek, M. F., et al. (2015) Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*, 385(9972), 956–965. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61933-4.
- [19] Pisto, P., Santaniemi, M., Bloigu, R., Ukkola, O., & Kesäniemi, Y. A. (2014) Fatty liver predicts the risk for cardiovascular events in middle-aged population: a population-based cohort study. *BMJ Open*, 4(3), doi: 10.1136/bmjopen-2014-004973.
- [20] Treeprasertsuk, S., Björnsson, E., Enders, F., Suwanwalaikorn, S., & Lindor, K. D. (2013) NAFLD fibrosis score: a prognostic predictor for mortality and liver complications among NAFLD patients. *World J Gastroenterol*, 19(8), 1219–1229. doi: 10.3748/wjg.v19.i8.1219.
- [21] Hafliadottir, S., Jonasson, J. G., Norland, H., Einarsdottir, S. O., Kleiner, D. E., Lund, S. H., & Björnsson, E. S. (2014) Long-term follow-up and liver-related death rate in patients with non-alcoholic and alcoholic related fatty liver disease. *BMC Gastroenterol*, 14, 166. doi: 10.1186/1471-230X-14-166.
- [22] Kim, D., Kim, W. R., Kim, H. J., & Therneau, T. M. (2013) Association between noninvasive fibrosis markers and mortality among adults with nonalcoholic fatty liver disease in the United States. *Hepatology*, 57(4), 1357–1365. doi: 10.1002/hep.26156.
- [23] Barchetta, I., Carotti, S., Labbadia, G., Gentilucci, U. V., Muda, A. O., Angelico, F. et al. (2012) Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. *Hepatology*, 56(6), 2180–2187. doi: 10.1002/hep.25930.
- [24] Roth, C. L., Elfers, C. T., Figlewicz, D. P., Melhorn, S. J., Morton, G. J., Hoofnagle, A. et al. (2012) Vitamin D deficiency in obese rats exacerbates nonalcoholic fatty liver disease and increases hepatic resistin and Toll-like receptor activation. *Hepatology*, 55(4), 1103–1111. doi: 10.1002/hep.24737.
- [25] Wree, A., Mehal, W. Z., & Feldstein, A. E. (2016) Targeting cell death and sterile inflammation loop for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Semin Liver Dis*, 36(1), 27–36. doi: 10.1055/s-0035-1571272.
- [26] Parker, H., Armstrong, M. G., Corbett, C., Rowe, I. A., & Houlihan, D. D. (2013) Systematic review: pentoxifylline for the treatment of severe alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 37(9), 845–854. doi: 10.1111/apt.12279.
- [27] Zein, C. O., Yerian, L. M., Gogate, P., Lopez, R., Kirwan, J. P., Feldstein, A. E., & McCullough, A. J. (2011) Pentoxifylline improves nonalcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology*, 54(5), 1610–1619. doi: 10.1002/hep.24544.
- [28] Ratzl, V., Bedossa, P., Francque, S. M., Larrey, D., Aithal, G. P., Serfaty, L., et al. (2014) Lack of efficacy of an inhibitor of PDE4 in phase 1 and 2 trials of patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 12(10), 1724–1730. doi: 10.1016/j.cgh.2014.01.040.
- [29] Pivtorak, K. V. (2015) Endoteliooprotektorna diia tiotriazolinu pry likuvanni khvorykh na nealkoholnu zhirovu khvorobu pechinky [Endothelioprotective Thiotriazolin effect in patients with nonalcoholic fatty liver disease] Proceedings of the VI Congress of South-East European Medical Forum and XIV Congress of Ukrainian Medical Association. Odessa: Vydavnytstvo Bartienieva [in Ukrainian].
- [30] Kolesnikova, O. V. (2016) Kyshkova mikrobiota i metabolichnyi syndrom: shcho iikh obiednuie? [The intestinal microbiota and metabolic syndrome: the unifying factors]. *Suchasna gastroenterologhiia*, 2(88), 61–70. [in Ukrainian].

Відомості про автора:

Півторак К. В., канд. мед. наук, доцент каф. клінічної фармації та клінічної фармакології, Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Україна.

Сведения об авторе:

Пивторак Е. В., канд. мед. наук, доцент каф. клинической фармации и клинической фармакологии, Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Украина.

Information about author:

Pivtorak K. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Clinical Pharmacy and Clinical Pharmacology, National M. I. Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 14.03.2017

Після доопрацювання / Revised: 17.03.2017

Прийнято до друку / Accepted: 24.03.2017