

Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний

Г.Е. Гендлин, А.В. Стародубова, М.Э. Туршева

В статье рассматриваются проблемы диагностики и лечения метаболического синдрома и ассоциированных с ним состояний. Особое внимание уделяется вопросу о возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении пациентов, имеющих несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе пациентов с метаболическим синдромом, дислипидемией, неалкогольным стеатогепатитом. Обсуждаются результаты монотерапии и комбинированного лечения препаратами урсодезоксихолевой кислоты в сочетании со статинами и витамином Е.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, метаболический синдром, дислипидемия, неалкогольный стеатогепатит, неалкогольная жировая болезнь печени, лечение, Урсосан.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются одной из наиболее актуальных проблем современного здравоохранения и ведущей причиной смерти населения. Экспертами Всемирной организации здравоохранения прогнозируется дальнейший рост сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в развитых, так и в развивающихся странах, обусловленный старением населения и особенностями образа жизни [1]. Показатели смертности от ССЗ в Российской Федерации являются одними из самых высоких в мире. Коэффициент смертности от болезней системы кровообращения (стандартизованный показатель смертности населения от болезней системы кровообращения по субъектам Российской Федерации) составил в 2007 г. 834 случая, в 2009 г. – 801 случай, в 2010 г. – 681,5 случая (число умерших на 100 тыс. населения соответствующего пола). Несмотря на наметившиеся положительные тенденции, сердечно-сосудистая смертность в Российской Федерации превышает соответствующие значения в других европейских странах в 3,5–4 раза [2].

Сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклерозом, начинают развиваться задолго до появления первых клинических симптомов. Развитие ССЗ тесно связано с наличием факторов риска, таких как курение, неправильное питание, низкая физическая активность, наличие избыточной массы тела, артериальная гипертония, не-

благоприятные психосоциальные и другие факторы. В проспективных эпидемиологических исследованиях обнаружено более 200 факторов – средовых, наследственных, метаболических, – которые в той или иной степени способствуют развитию атеросклероза как морфологической основы ССЗ [1, 3]. К настоящему времени накоплено достаточно доказательств того, что сочетание у одного человека нескольких факторов резко увеличивает суммарный риск. Одной из таких комбинаций является синдром, описанный G. Reaven в 1988 г. как синдром X, или метаболический синдром (МС), представляющий собой единую метаболическую цепь, связывающую несколько факторов риска, в основе которой лежит инсулинорезистентность [4].

Метаболический синдром представляет собой клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий нарушения углеводного обмена (инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак, гиперинсулинемия), нарушения жирового обмена (дислипидемия, повышение уровня общего холестерина (ХС), снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), гипертриглицеридемия), артериальную гипертензию, гипертрофию миокарда левого желудочка, микроальбуминурию, эндотелиальную дисфункцию, повышение уровней фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 и др. [5]. Существуют различные диагностические критерии и подходы к определению этого состояния. Всероссийским научным обществом кардиологов были изданы отечественные рекомендации по диагностике и лечению МС, в соответствии с которыми МС характеризуется увеличением массы висцерального жира, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальной гипертонии. Для постановки диагноза МС необходимо на-

Геннадий Ефимович Гендлин – профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета (РНИМУ) им. Н.И. Пирогова, Москва.

Антонина Владимировна Стародубова – канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Марина Эдуардовна Туршева – зав. отделением общей кардиологии городской клинической больницы № 12 г. Москвы.

личие основного признака: центрального (абдоминально-го) типа ожирения (окружность талии более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) и двух дополнительных критериев.

Дополнительные критерии:

- артериальная гипертензия (артериальное давление $\geq 130/85$ мм рт. ст.);
- повышение уровня триглицеридов ($\geq 1,7$ ммоль/л);
- снижение уровня ХС ЛПВП ($< 1,0$ ммоль/л у мужчин, $< 1,2$ ммоль/л у женщин);
- повышение уровня ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) $> 3,0$ ммоль/л;
- гипергликемия натощак (уровень глюкозы в плазме крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л);
- нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в пределах $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л) [5].

Метаболический синдром сопровождается более высоким риском развития ССЗ, чем в общей популяции. По данным метаанализа установлено, что у пациентов с МС атеросклероз прогрессирует быстрее, чем у лиц без МС, причем в наибольшей степени это обусловлено наличием ожирения и высоким уровнем триглицеридов [6]. У больных МС в 2 раза повышен риск развития сердечно-сосудистой патологии, а смертность от любых причин выше в 1,5 раза. Вопрос оценки дополнительного риска помимо традиционных факторов риска в клинической практике остается открытым [7].

Практически все так называемые “метаболические” факторы риска ССЗ, такие как ожирение, МС и сахарный диабет, характеризуются выраженными нарушениями липидного обмена, которые имеют свои особенности диагностики и лечения [8]. До недавнего времени повышенный уровень триглицеридов плазмы крови не рассматривался в качестве опасного фактора развития атеросклероза, основное внимание уделялось ХС ЛПНП как главному атерогенному фактору. Однако результаты исследований последних лет способствовали появлению новых подходов в оценке уровня липидов у больных с метаболическими нарушениями. В клинической практике всё шире предлагается оценивать такие липидные параметры, как уровень ХС, не связанного с ЛПВП, уровень аполипопротеина В (апоВ), отношение апоВ/апоА, количество липопротеиновых частиц, содержащих апоВ. Перечисленные параметры более точно отражают уровень атерогенных частиц в плазме крови, который может быть высоким, несмотря на формально нормальные значения уровней общего ХС и ХС ЛПНП [9].

Часто неблагоприятные изменения липидного профиля предшествуют развитию сахарного диабета и наблюдаются у пациентов с центральным ожирением, МС. В целом можно говорить о том, что дислипидемия при МС на фоне инсулинорезистентности и дислипидемия при сахарном диабете 2-го типа имеют общие специфические черты. Диабетическая дислипидемия представляет собой сочетание нарушений содержания в плазме липидов и липопротеинов. Повышенный уровень триглицеридов, или сниженный уровень ХС ЛПВП, или оба этих нарушения встречаются

примерно у половины пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Увеличение концентрации крупных частиц липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) при сахарном диабете 2-го типа запускает каскад метаболических нарушений, приводящих к повышению в циркулирующей крови уровня ремнантов хиломикрон и ЛПОНП, мелких и плотных частиц ЛПОНП и мелких частиц ЛПВП, которые функционально неполноценны [8, 10].

Описанные аномалии не являются изолированными нарушениями, они метаболически тесно связаны друг с другом. Все вместе эти компоненты составляют атерогенную липидную триаду, которая также характеризуется увеличением концентрации апоВ в связи с повышенным содержанием частиц, в формировании которых участвует апоВ. Важен тот факт, что богатые триглицеридами липопротеины (включая хиломикроны) и их остатки несут по одной молекуле апоВ, как и частицы ЛПНП. Таким образом, злокачественный характер диабетической дислипидемии не всегда удается выявить при проведении анализа уровня липидов, используемого в клинической практике, так как уровень ХС ЛПНП остается в нормальных пределах [8].

Довольно распространенным проявлением МС со стороны печени является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Рост распространенности НАЖБП связывают с эпидемией ожирения и сахарного диабета 2-го типа. Кроме того, НАЖБП может расцениваться как раннее проявление метаболических нарушений, даже у людей с нормальной массой тела. Неалкогольная жировая болезнь печени заслуживает внимания не только как компонент МС, но и как независимый фактор и маркер повышенного риска развития ССЗ. Неалкогольная жировая болезнь печени связана с повышенным риском летальных исходов в результате различных причин и является прогностическим признаком повышенного риска возникновения заболеваний сердечно-сосудистой системы вне зависимости от возраста, пола, уровня ХС ЛПНП и проявлений МС [11].

Неалкогольная жировая болезнь печени представляет собой патогенетически связанную группу поражений печени, включающую:

- жировую дистрофию печени (стеатоз);
- жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – неалкогольный стеатогепатит (НАСГ);
- НАСГ с фиброзом (с возможностью прогрессирования и исхода в цирроз печени). Неалкогольный стеатогепатит как II стадия развития заболевания опасен своим переходом в ряде случаев в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному.

Неалкогольный стеатогепатит разделяют на первичный и вторичный. Основные причины развития первичного НАСГ: висцеральное ожирение, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемии. Причины развития вторичного НАСГ: прием лекарственных препаратов (глюкокортикостероиды, амиодарон, эстрогены, тамоксифен, тетрациклин, ацетилсалициловая кислота, индометацин, бруфен), других противовоспалительных средств; недостаточное питание,

особенно недостаток белка (при обширных операциях на желудке и тонкой кишке, при резком – более 1,5 кг в неделю снижении массы тела, при некоторых врожденных anomalies обмена – болезни Вильсона–Коновалова, болезни Вебера–Крисчена) [12].

Только у пациентов с НАЖБП, подтвержденной данными биопсии (среди населения США распространенность НАЖБП, подтвержденной данными биопсии, составляет около 3–5%), была продемонстрирована возможность прогрессирования заболевания вплоть до развития цирроза печени, печеночной недостаточности и гепатоцеллюлярной карциномы. Клинические проявления НАЖБП, как правило, отсутствуют или неярко выражены, с повышенными значениями аминотрансфераз или случайно выявленными признаками жировой дистрофии печени по данным визуализирующих методик. В основе патогенеза НАЖБП лежит множество взаимосвязанных процессов, включая инсулинорезистентность, окислительный стресс, апоптоз, повышенную выработку и активацию адипоцитокинов. В настоящее время нет единого подхода к лечению НАЖБП. В программу терапии традиционно включают снижение массы тела, лечение, направленное на коррекцию каждого из компонентов МС по отдельности [13]. При наличии факторов риска терапевтические вмешательства должны оказывать комплексное воздействие на все эти факторы и на компоненты МС. Целью терапии является предотвращение перехода от факторов риска к манифестации ССЗ и сахарного диабета 2-го типа.

Изменение образа жизни, включающее диетические ограничения и физическую активность, занимает важное место в коррекции имеющихся нарушений [14]. Проведено несколько проспективных контролируемых исследований, в которых анализировали эффективность изменения образа жизни в профилактике сахарного диабета и ССЗ у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе и ожирением. У большинства пациентов удалось снизить массу тела и уменьшить риск развития сахарного диабета. Однако после прекращения активного периода наблюдения за пациентами было отмечено возвращение к исходному состоянию: повышалась масса тела, появлялись нарушения углеводного обмена [15, 16]. Поэтому у пациентов из группы высокого риска, в том числе при наличии МС, наряду с изменением образа жизни необходимо использовать лекарственные препараты, которые оказывали бы положительное влияние на разнообразные факторы риска. Несмотря на имеющийся в арсенале терапевтов широкий выбор средств воздействия на разные факторы патогенеза, постоянно идет поиск эффективных биологически активных веществ и рассматриваются возможности оптимизации существующих схем терапии. Одним из дискуссионных вопросов является применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) как для профилактики, так и в рамках комплексного лечения пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Урсодезоксихолевая кислота была обнаружена в желчи бурого медведя 100 лет назад. На протяжении многих веков

желчь бурого медведя традиционно применялась в китайской и японской медицине для лечения различных заболеваний. В 1954 г. Т. Kanasawa представил метод синтеза УДХК, а в 1975 г. японские исследователи описали действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней). С этого времени препарат применяется для лечения больных с желчнокаменной болезнью. В процессе лечения таких пациентов было обращено внимание на улучшение биохимических показателей печени, что положило начало активному изучению терапевтических эффектов УДХК при различной патологии печени [17].

В норме содержание УДХК и литохолевой кислоты в желчи человека составляет не более 5% (0,5–5,0%) от общего пула желчных кислот. Урсодезоксихолевая кислота – это третичная нетоксичная желчная кислота, которая образуется в организме человека эндогенным путем: синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодесоксихолевой кислоты. Более высокая полярность УДХК коррелирует с меньшей тенденцией к образованию мицелл, что, видимо, является причиной низкой токсичности данного соединения. При назначении в дозе 13–15 мг/кг/сут УДХК становится основным компонентом желчи (до 48%), в то же время содержание токсичных желчных кислот снижается. Урсодезоксихолевая кислота всасывается посредством неионной пассивной диффузии в основном в проксимальном отделе тощей кишки и с помощью активного транспорта в подвздошной кишке. До 96–99% препарата связывается с белками сыворотки крови. Эффективность УДХК зависит от ее концентрации в желчи, а не в плазме. Уровень всасывания препарата по мере увеличения дозы снижается. Содержание препарата в плазме, несмотря на хорошее всасывание в кишечнике, остается довольно низким из-за быстрого печеночного клиренса. В печени УДХК активно конъюгируется с глицерином, таурином, N-ацетилглюкозаминном, глюкуроновой кислотой и сульфатом. В конъюгированной форме УДХК выделяется в желчь, в тощей кишке и терминальном отделе подвздошной кишки происходит активное всасывание конъюгатов, которые метаболизируются бактериями. Урсодезоксихолевая кислота и ее конъюгаты, не всосавшиеся в тощей кишке, в дистальных отделах тонкой кишки и в толстой кишке вновь метаболизируются с помощью бактерий с образованием свободных кислот (литохолевой). Препарат выводится преимущественно с фекалиями (около 37% принятой дозы). В почках желчные кислоты реабсорбируются, поэтому не выводятся с мочой. Биологический период полураспада после применения УДХК составляет от 3,5 до 5,8 дня [17].

Урсодезоксихолевая кислота представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии холеретического, цитопротекторного, иммуномодулирующего, антиапоптотического, гипохолестеринемического и литолитического механизмов действия. Урсодезоксихолевая кислота – это гепатопротекторное средство, оказывающее желчегонное действие. Она умень-

шает синтез ХС в печени, всасывание его в кишечнике и концентрацию в желчи, повышает растворимость ХС в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выделение желчи. Снижает литогенность желчи, увеличивает содержание в ней желчных кислот; вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. Вызывает частичное или полное растворение холестериновых камней при энтеральном применении, уменьшает насыщенность желчи ХС, что способствует мобилизации ХС из желчных камней. Оказывает иммуномодулирующее действие, влияет на иммунологические реакции в печени: уменьшает экспрессию некоторых антигенов на мембране гепатоцитов; влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина-2, уменьшает количество эозинофилов [18].

Урсодезоксихолевая кислота – лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не вызывающее побочных эффектов. При передозировке либо при длительном приеме может возникнуть диарея (около 2% случаев). Более серьезных побочных эффектов не описано [17, 18].

Область применения препаратов УДХК весьма обширна. Широкий спектр показаний основывается на многочисленных механизмах, обуславливающих разносторонность действия УДХК. Традиционными показаниями к назначению УДХК являются наличие желчнокаменной болезни (холестериновых камней в желчном пузыре), дисфункции желчного пузыря, полипозных образований желчного пузыря, холестероза желчного пузыря, аутоиммунных заболеваний печени, холестатических заболеваний (первичного билиарного цирроза, первичного склерозирующего холангита), вирусных гепатитов, алкогольного поражения печени, холестаза после трансплантации печени или других органов, муковисцидоза, гемобластоза, рефлюкс-эзофагита и др., а также НАЖБП (в том числе НАСГ) [19].

В последнее время предлагается расширить показания к применению этого препарата, включив в них не только лечение НАЖБП (НАСГ), но и применение УДХК как дополнение к статинам при проведении гиполлипидемической терапии. Так, в литературе широко обсуждаются возможности применения УДХК для предотвращения проявления гепатотоксического эффекта статинов у больных НАЖБП и в качестве альтернативной гиполлипидемической терапии у пациентов с сопутствующей НАЖБП в стадии стеатогепатита [20–22].

Существует мнение, что дислипидемия, ожирение, инсулинорезистентность тесно связаны с повышенным риском образования холестериновых желчных камней, а также с повышенным сосудистым риском. Образование холестериновых камней в желчном пузыре возможно в тех случаях, когда желчь перенасыщена ХС. Было продемонстрировано, что как монотерапия статинами (например, правастатином, симвастатином, флувастатином и ловастатином), так и сочетание статинов с УДХК позволяют снизить содержание ХС в желчи, предотвращая образование желчных

камней, и в некоторых случаях способствуют растворению уже существующих камней [23]. Однако имеются и такие исследования, в которых не удавалось добиться указанного эффекта. Это связывают с тем, что статины снижают уровень ХС ЛПНП, но не влияют на концентрацию ХС в желчи, поддерживая концепцию, в соответствии с которой вновь синтезированный ХС не является главным, преимущественным источником ХС желчи [24]. Поэтому в настоящее время считается, что существует необходимость в проведении дополнительных исследований по изучению совместного влияния этих препаратов на течение желчнокаменной болезни и на сердечно-сосудистый риск [25].

В исследовании по изучению эффективности и безопасности применения УДХК у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa или IIb, не имеющих заболеваний печени, препарат хорошо переносился больными, был безопасным, но в качестве монотерапии не позволил достичь значимого снижения уровня липидов по сравнению с показателями в группе плацебо [26]. В то же время в испанском проспективном рандомизированном клиническом исследовании была показана эффективность применения УДХК в комбинации с низкими дозами статинов при лечении пациентов с первичной, семейной гиперхолестеринемией, у которых первоначально не было ответа на лечение симвастатином или аторвастатином. Совместный прием симвастатина 20 мг/сут и УДХК 300 мг/сут в течение 4 мес оказался более эффективным в снижении уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг/сут ($118,8 \pm 8,6$ против $154,8 \pm 12,2$ мг/дл соответственно; $p = 0,0034$). Кроме того, следует отметить, что добавление УДХК в дозе 300 мг/сут к аторвастатину в дозе 20 мг/сут привело к значительно более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови, чем прием аторвастатина в дозе 40 мг/сут ($94,6 \pm 6,1$ против $138,7 \pm 9,0$ мг/дл соответственно; $p = 0,0037$). Таким образом, добавление УДХК в дозе 300 мг/сут позволило снизить дозу статинов в 2 раза и при этом добиться выраженного гиполлипидемического эффекта [27].

Лечение НАСГ/НАЖБП до настоящего времени остается трудной задачей. До сих пор четко не сформулированы принципы ведения таких пациентов, нет одобренных схем и общепризнанных лекарственных препаратов для лечения НАЖБП/НАСГ. Диета, физические упражнения и контроль метаболических нарушений по-прежнему являются основными методами лечения пациентов с НАЖБП/НАСГ. Сенсибилизаторы инсулина и гепатопротекторы рассматриваются как наиболее перспективные препараты [28].

В программу лечения НАСГ/НАЖБП традиционно включают снижение массы тела. Успешное снижение массы тела, достигнутое либо с помощью бариатрической хирургии ожирения, либо после модификации образа жизни/поведенческой терапии, позволило улучшить и метаболические параметры, и гистологическую картину, включая уменьшение выраженности воспалительных изменений в печени. Так, снижение массы тела на 7–10% в течение 1 года на

фоне изменения образа жизни (но не приема орлистата) позволило добиться значительного улучшения гистологической картины у пациентов с НАСГ. Коррекция инсулинорезистентности является одной из целей лечения. Но терапевтические подходы, направленные на снижение инсулинорезистентности, например такие, как использование тиазолидинионов, не позволили достичь желаемого эффекта и не влияли на гистологическую картину печени при НАСГ [29].

В экспериментальных моделях у животных УДХК повышала чувствительность к инсулину и уменьшала выраженность проявлений НАСГ, способствуя ускоренному выделению печеночных липидов, у мышей КК-Ау, получавших пищу с высоким содержанием жиров [30]. Примечательно, что применение УДХК также способствовало уменьшению жировой инфильтрации печени и проявлений атеросклероза у ароЕ-негативных мышей, получавших “западную” диету с высоким содержанием насыщенных жиров и легкоусвояемых углеводов [31]. Кроме того, несколько новых производных УДХК также были эффективны при лечении НАСГ в доклинических моделях и ждут испытаний в клинических исследованиях [32, 33].

В целом можно говорить о том, что применение УДХК и ее модификаций и воздействие на их рецепторы и сигнальные пути при лечении НАЖБП и ассоциированных с ним МС, ожирения, сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза патогенетически обоснованно. Помимо хорошо изученной роли желчных кислот во всасывании жиров пищи и обмене ХС, они также являются метаболически активными сигнальными молекулами. Реабсорбированные желчные кислоты через систему кишечно-печеночного кровотока поступают в печень, обеспечивая доставку абсорбированных нутриентов (глюкозы, липидов и др.), одновременно обеспечивая координацию обмена триглицеридов, глюкозы и энергетический гомеостаз. В качестве сигнальных молекул с системными эндокринными функциями желчные кислоты могут активировать протеинкиназы А и С, а также митогенактивируемые протеинкиназы. Кроме того, они являются лигандами рецептора, сопряженного с G-белком (TGR5/Gpbar-1), и способны активировать ядерные рецепторы мембраны клеток печени, например фарнезоидные X-рецепторы (FXR, NR1H4), которые, в свою очередь, играют ключевую роль в регуляции липогенеза *de novo* в печени, экспорта ЛПОНП-триглицеридов и обмена триглицеридов. Активированные УДХК FXR и их сигнальные пути также участвуют в регуляции глюконеогенеза в печени, синтеза гликогена и чувствительности к инсулину. Через TGR5 желчные кислоты способны стимулировать секрецию глюкагонподобного пептида-1 в тонкой кишке и выработку энергии в бурой жировой ткани и скелетных мышцах. Нарушение транспорта желчных кислот и нарушение передачи сигналов через рецепторы желчных кислот играют определенную роль в патогенезе НАЖБП [31]. Урсодезоксихолевая кислота способна улучшать нарушенную работу эндоплазматического ретикулума (снижать стресс эндоплазматического ретикулума) в печени и повы-

шать чувствительность к инсулину. В совокупности все эти данные свидетельствуют о том, что применение УДХК (Урсосан) у пациентов с “метаболическими” факторами риска является перспективным и многообещающим.

По данным J. Laurin et al. (1996), применение УДХК при НАСГ в дозе 10–15 мг/кг/сут длительностью 6 мес и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности трансаминаз (аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), щелочной фосфатазы, γ -глутаматтрансферазы и уменьшению выраженности стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени [34].

Если говорить о крупных клинических испытаниях, то в последнее время было проведено несколько исследований, включающих пациентов с НАСГ, по изучению лекарственных веществ с антипопторотическими, инсулинсенсбилизирующими и противовоспалительными свойствами, среди которых была и УДХК. В период с 1994 по 2008 г. было проведено четыре проспективных рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследования, посвященных лечению НАСГ с помощью УДХК. В первом исследовании, проведенном K.D. Lindor et al., сравнивались результаты воздействия 13–15 мг/кг/сут УДХК в сравнении с плацебо. Во втором исследовании, проведенном J.F. Dufour et al., помимо вышеперечисленного также изучали комбинированную терапию УДХК и витамином Е. В третьем и четвертом исследованиях, проведенных Leuschner и V. Ratziu et al., с помощью биопсии печени и определения содержания печеночных ферментов в сыворотке крови оценивали влияние высоких доз УДХК – 25–35 мг/кг/сут. В трех из этих исследований не было выявлено существенных различий в результатах лечения НАСГ между группами УДХК и плацебо, в то время как в исследовании V. Ratziu et al. было продемонстрировано, что лечение УДХК не только было безопасным, но и позволило добиться снижения уровней аминотрансфераз, маркеров фиброза в сыворотке и некоторых метаболических показателей – маркеров контроля гликемии и инсулинорезистентности, хотя повторная биопсия печени после окончания курса терапии не проводилась. Кроме того, в работе, J.F. Dufour et al. наблюдалось значительное улучшение течения НАСГ у пациентов, получавших комбинированную терапию УДХК и витамином Е, по сравнению с группой плацебо, в то время как монотерапия не была столь эффективной [32–36]. На фоне приема УДХК и витамина Е отмечалось не только снижение уровня аминотрансфераз и улучшение гистологической картины печени у пациентов с НАСГ, но и уменьшение гепатоцеллюлярного апоптоза и нормализация уровней циркулирующего адипонектина [35].

Доказано, что лечение гиперлипидемии приводит к улучшению биохимической и гистологической картины печени у пациентов с НАЖБП. В ряде исследований было выявлено, что статины значительно снижают уровень ХС, а также содержание жира в печени [37, 38]. По мнению экспертов, применение статинов, являющихся наиболее эффективными препаратами для коррекции дислипидемий,

безопасно у пациентов с НАЖБП/НАСГ [39]. Но у некоторых больных статины могут вызывать прогрессирование морфологических изменений печени, а также медикаментозное поражение печени, что является нередкой причиной их отмены [40]. В таких случаях возможно назначение препаратов УДХК для профилактики и устранения побочных эф-

фектов без отмены статинов или после нормализации активности трансаминаз. У этих препаратов отмечается синергизм действия, что дает возможность использовать минимально эффективные дозы статинов в лечении больных данной группы [27, 41]. В ряде работ применение УДХК у пациентов с дислипидемией, МС и НАСГ оказывало поло-

жительное влияние как на состояние печени, так и на уровень липидов [22, 42].

Также представляют интерес возможности применения УДХК не только у пациентов из группы повышенного риска, но и у людей, уже имеющих ССЗ. Недавно были опубликованы результаты двойного слепого рандомизированного плацебоконтролируемого перекрестного исследования по изучению применения УДХК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Это исследование ставило целью оценить влияние УДХК на функцию эндотелия и маркеры воспаления у больных с ХСН. Известно, что эндотелиальная дисфункция часто наблюдается у больных с ХСН и вносит определенный вклад в ограничение физической нагрузки. Также установлено, что бактериальные липополисахариды могут запускать высвобождение провоспалительных цитокинов и способствовать дальнейшему прогрессированию эндотелиальной дисфункции. Урсодезоксихолевая кислота, используемая в лечении холестатических заболеваний печени, обладает противовоспалительным и цитопротекторным свойствами и может способствовать формированию смешанных мицелл вокруг липополисахаридов. Было сделано предположение, что эти особенности УДХК должны способство-

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

ГЕПАТОПРОТЕКТОР
С ДОКАЗАННЫМ
ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИМ
ЭФФЕКТОМ



Реклама. П. № 016302/01 от 26.02.2010

*Единственный препарат УДХК, имеющий в показаниях неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБ)**

Благодаря комбинированной гиполипидемической терапии статинами с УДХК (Урсосаном) можно добиться:

- повышения эффективности гиполипидемической терапии за счет дополнительного снижения уровня ОХС и ХС ЛНП
- усиления эффекта по снижению уровня триглицеридов у лиц с комбинированной ГАП и выраженной гипертриглицеридемией I, IV и V типов
- устранения или уменьшения выраженности побочных эффектов, возникающих при монотерапии гиполипидемическими препаратами в высоких дозах

15 ЛЕТ В РОССИИ
БОЛЬШАЯ ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА
БЕЗУПРЕЧНАЯ РЕПУТАЦИЯ

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

* - по состоянию на 03.09.2012 г.

PRO.MED.CS
Praha a.s.

www.ursosan.ru

Представительство в Москве. Тел./факс: (495) 665 61 03

вать улучшению периферического кровотока у больных с ХСН. Оказалось, что прием 500 мг УДХК 2 раза в день в течение 4 нед хорошо переносится пациентами с ХСН. А также было установлено, что на фоне приема УДХК достоверно улучшается периферическое кровообращение и наблюдается снижение уровней γ -глутамилтрансферазы, аспаратаминотрансминазы и растворимого рецептора типа 1 фактора некроза опухоли α по сравнению с показателями при приеме плацебо [43]. Таким образом, применение УДХК может оказаться перспективным и у пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Накопленные данные позволили отечественным специалистам разработать возможный алгоритм применения УДХК [38, 42]. Предлагается первоначально оценивать у пациента сердечно-сосудистый риск, показатели липидного спектра и уровень трансаминаз. Если уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, то рекомендуется начинать лечение УДХК в рекомендуемой дозировке (15 мг/кг массы тела). При этом пациенту необходимо дать строгие диетологические рекомендации (исключить алкоголь, жирную и жареную пищу и т.п.). После снижения уровня трансаминаз (в среднем через 3 мес применения УДХК) рекомендуется присоединить к терапии статины. Причем отмечается, что в данном случае доза статинов может быть меньше рекомендуемой. А совместное применение статинов и препаратов УДХК позволяет добиться нормализации показателей липидного спектра без повышения уровня трансаминаз. Если уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с НАЖБП (в том числе с НАСГ) с высокими уровнями общего ХС и ХС ЛПНП можно сразу назначать комбинированную терапию: статин + УДХК 15 мг/кг курсом от 3 до 6 мес или до нормализации уровня трансаминаз. В последующем рекомендуется переходить на монотерапию статинами, контролируя уровень аминотрансфераз и билирубина в плазме крови. При необходимости могут проводиться повторные курсы гепатопротективной терапии препаратами УДХК в стандартной дозировке в течение 3–6 мес [38].

Заключение

Препараты УДХК хорошо зарекомендовали себя при многочисленных и разнообразных заболеваниях печени и желчевыводящих путей, а также дислипидемии, ожирении и МС, сопутствующих НАСГ/НАЖБП [44]. Урсодезоксиголевая кислота (Урсосан) представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия с хорошим профилем безопасности. У нее безупречная репутация по цитопротекции, продемонстрированная как *in vitro*, так и *in vivo*. Гепатопротекторные свойства УДХК, выявленные в экспериментальных условиях, заключаются в способности противостоять патологическим процессам, происходящим при прогрессировании от жировой дистрофии (стеатоза) к стеатогепатиту, а в ранних клинических исследованиях продемонстрировано наличие потенциального положительно клинического эффекта и у больных с НАЖБП/НАСГ.

Список литературы

1. Оганов Р.Г. и др. // Профил. заболев. и укр. здоровья. 2002. № 2. С. 3.
2. Заболеваемость населения России в 2010 году. Статистические материалы. М., 2011 // <http://www.mednet.ru>
3. Castelli W. // *Atherosclerosis*. 1996. V. 124. Suppl. P. S1.
4. Кисляк О.А. и др. // Леч. дело. 2007. № 1. С. 52.
5. Национальные рекомендации по диагностике и лечению метаболического синдрома // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2007. Т. 6. № 6. Прилож. 2.
6. Bayturan O. et al. // *Arch. Intern. Med.* 2010. V. 170. P. 478.
7. Рекомендации Европейского общества кардиологов (ЕОК) и Европейского общества атеросклероза (ЕОА) по лечению дислипидемий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012. № 8(1). Прилож.
8. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации (IV пересмотр) // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2009. Т. 8. № 6. Прилож. 3.
9. Saito Y. et al. // *Atherosclerosis*. 2008. V. 200. P. 135.
10. Adiels M. et al. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2008. V. 28. P. 1225.
11. Chavez-Tapia N.C. et al. // *Ann. Intern. Med.* 2006. V. 144. P. 379.
12. Подымова С.Д. // Справ. поликлин. врача. 2008. № 3. С. 67.
13. Younossi Z.M. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. V. 28. № 1. P. 2.
14. Стародубова А. и др. // *Врач*. 2011. № 11. С. 30.
15. Li G. et al. // *Lancet*. 2008. V. 371. № 9626. P. 1783.
16. Schernthaner G. // *Wien. Med. Wochenschr.* 2010. V. 160. № 1–2. P. 8.
17. Лазебник Л.Б. и др. // *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология. 2002. Т. 4. № 6. С. 324.
18. Регистр лекарственных средств России // <http://www.rlsnet.ru>
19. Клиническая фармакология / Под ред. Ю.Б. Белоусова и др. М., 2009.
20. Драпкина О.М. // Справ. поликлин. врача. 2008. № 3. С. 77.
21. Драпкина О.М., Костюкевич М.В. // *Consilium Medicum*. 2012. Т. 14. № 8. С. 5.
22. Трисветова Е.Л., Нехайчик Т.А. // *Здравоохранение*. 2008. № 1. С. 54.
23. Lioudaki E. et al. // *Curr. Pharm. Des.* 2011. V. 17. № 33. P. 3622.
24. Lanzarotto F. et al. // *Gut*. 1999. V. 44. № 4. P. 552.
25. Hillebrand C.G. et al. // *Eur. J. Clin. Invest.* 2002. V. 32. № 7. P. 528.
26. Braga M.F. et al. // *Atherosclerosis*. 2009. V. 203. № 2. P. 479.
27. Cabezas Gelabert R. // *Rev. Clin. Esp.* 2004. V. 204. № 12. P. 632.
28. Lemoine M., Serfaty L. // *Presse Med.* 2012. V. 41. № 2. P. 169.
29. Tilg H., Moschen A. // *Minerva Gastroenterol. Dietol.* 2010. V. 56. № 2. P. 159.
30. Tsuchida T. et al. // *Metabolism*. 2012. V. 61. № 7. P. 944.
31. Trauner M. et al. // *Dig. Dis.* 2010. V. 28. № 1. P. 220.
32. Leuschner U.F. et al.; NASH Study Group // *Hepatology*. 2010. V. 52. № 2. P. 472.
33. Liechti F., Dufour J.F. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2012. V. 36. Suppl. 1. P. S46.
34. Lindor K.D. et al. // *Hepatology*. 2004. V. 39. P. 770.
35. Dufour J.F. et al.; Swiss Association for the Study of the Liver // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. V. 4. № 12. P. 1537.
36. Ratziu V. et al. // *J. Hepatol.* 2011. V. 54. № 5. P. 1011.
37. Лазебник Л.Б. и др. // Кардиоваск. тер. и профилактик. 2009. № 3. С. 69.
38. Звенигородская Л.А. и др. // *Consilium Medicum*. Гастроэнтерология. 2011. № 1. С. 22.
39. Newman C. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2006. V. 97. P. 61.
40. McKenney J.M. et al. // *Am. J. Cardiol.* 2006. V. 97. P. 89C.
41. Звенигородская Л.А. и др. // *Фарматека*. 2011. № 15. С. 58.
42. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 2007. Т. 17. № 1. Прилож. 29. С. 65.
43. Von Haehling S. et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. V. 59. № 6. P. 585.
44. Ratziu V. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2012. V. 36. Suppl. 1. P. S41. ●