

М.Б. Щербинина, д.м.н., профессор, ГУ «Інститут гастроентерології АМН України», г. Днепропетровськ; Н.Я. Доценко, д.м.н., профессор, Л.В. Герасименко, к.м.н., Запорозька медичинська академія післядипломного образования

## Урсофальк: акцент на гиполипидемический эффект

**Наиболее частой причиной смертности и инвалидизации населения развитых стран мира являются сердечно-сосудистые заболевания, ассоциированные с атеросклерозом. Одним из важных факторов риска развития атеросклероза коронарных артерий, который в большинстве случаев представляется морфологическим субстратом ишемической болезни сердца (ИБС), считают нарушения липидного обмена.**



М.Б. Щербинина

Выделяют первичные дислипидемии, которые формируются в результате аномалий генов, регулирующих функции рецепторов, ферментов или транспортных белков, участвующих в липидном обмене, и вторичные нарушения липидного обмена, сопровождающие ряд заболеваний (гипотиреоз, сахарный диабет, патологию почек, ожирение) или возникающие на фоне приема лекарственных препаратов (тиазидов, тиазидоподобного диуретика хлорталидона, неселективных β-блокаторов, иммунодепрессантов, половых стероидов и др.).

В настоящее время активно обсуждается гипотеза о том, что дисфункции органов пищеварения, в частности печени и кишечника, могут являться пусковым фактором в развитии дислипидемии. Угнетение активности ретикулоэндотелиальной системы печени, энтерогепатической циркуляции желчных кислот (ЖК) и нарушение кооперации в системе приводят к качественным и количественным изменениям липидов крови. В этой связи заслуживает внимания возможность коррекции дислипидемии с помощью урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), в частности, с помощью препарата УДХК Урсофальк (Dr. Falk Pharma GmbH, Германия).

Выделяют несколько механизмов положительного влияния приема Урсофалька на гепатобилиарную систему, наиболее важными из которых считают следующие: уменьшение концентрации ЖК с выраженными гидрофобными свойствами; гепатопротекторное действие; стимуляцию желчевыделения; влияние на сигнальную трансдукцию и транспортеры ЖК; иммуномодуляторные свойства и др. В организме человека эффекты УДХК

в физиологических концентрациях как естественного компонента желчи и как фармакологического препарата отличаются. Так, нам не удалось обнаружить в литературе данных о влиянии естественно синтезированной УДХК на обмен липидов. В физиологических условиях содержание УДХК составляет около 1% общего пула ЖК. При регулярном приеме УДХК в суточной дозе 10-15 мг/кг ее доля возрастает до 40-50%.

Впервые способность Урсофалька (УДХК) снижать уровень общего холестерина (ОХС) была обнаружена R. Poupon и соавт. (1987) при применении УДХК (Урсофалька) в течение 2 лет у пациентов с первичным билиарным циррозом (ПБЦ). В канадском многоцентровом рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании показано, что прием УДХК в суточной дозе 13-15 мг/кг у 222 пациентов с ПБЦ способствовал нормализации уровней трансаминаз, щелочной фосфатазы, иммуноглобулина М, а также общего холестерина (ОХС) в сыворотке (E.J. Heathcote et al., 1994).

Гиполипидемический эффект Урсофалька (УДХК) был отмечен в дозе 10-15 мг/кг/сут у пациентов с желчнокаменной болезнью и гиперхолестеринемией; нормализация уровня ОХС отмечалась к концу 2-3-го месяца лечения (Н.А. Власова, 2007; Ю.В. Дрожжина, А.А. Ильченко, 2007). Кроме того, при лечении пациентов с токсическими гепатитами с включением УДХК в течение 1 мес было также отмечено достоверное влияние на динамику ОХС: с  $13,2 \pm 0,43$  ммоль/л до  $8,0 \pm 1,2$  ммоль/л наряду с уменьшением билирубинемии (С.А. Алексеенко и соавт., 2008).

После применения УДХК курсом 3 мес у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) наблюдалось снижение уровня ОХС на 18,6%, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – на 26,7%, триглицеридов (ТГ) – на 15,5%; уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) существенно не изменился (Н.В. Мельникова и соавт., 2008). У пациентов с кардиальной патологией, ожирением и НАЖБП часто диагностируется холестероз желчного пузыря, сопровождающийся нарушениями липидного профиля (О.Н. Овсянникова и соавт., 2006; М.Б. Щербинина и соавт., 2006). Лечение больных с холестерозом желчного пузыря с применением УДХК в течение 3 мес сопровождается клиническим регрессом, исчезновением ультразвуковых признаков патологии, восстановлением функциональной активности желчного пузыря и нормализацией показателей липидного спектра крови (уровень ОХС снизился с  $6,08 \pm 0,31$  до  $5,18 \pm 0,32$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП – с  $3,99 \pm 0,47$  до  $3,38 \pm 0,28$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ); уровни ХС ЛПВП и ТГ имели тенденцию к нормализации). Подобные результаты назначения УДХК пациентам с холестерозом желчного пузыря были продемонстрированы и в работах других авторов (Е.В. Колесникова, 2008).

Подтверждено положительное влияние УДХК на липидный профиль пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С: в результате терапии с применением УДХК на протяжении 3 мес снизился уровень печеночных ферментов, ХС ЛПНП – на 9,8%, уровень ХС ЛПВП повысился на 20,3% (А.С. Топорков, 2004).

Применение УДХК (Урсофалька) в дозе 7,5 мг/кг/сут на протяжении 6 мес в терапии пациентов с метаболическим синдромом способствовало снижению уровня ОХС с  $7,87 \pm 0,31$  до  $5,83 \pm 0,16$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ХС ЛПНП – с  $5,71 \pm 0,23$  до  $3,11 \pm 0,12$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), ТГ – с  $3,91 \pm 0,24$  до  $1,84 \pm 0,12$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ), повышению уровня ХС ЛПВП с  $0,98 \pm 0,03$  до  $1,43 \pm 0,03$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) (Н.В. Харченко и соавт., 2006).

Считается, что основные механизмы реализации влияния УДХК на липидный обмен состоят из подавления синтеза ХС в печени путем торможения ГМК-КоА-редуктазы, уменьшения кишечной абсорбции ХС и повышения экскреции ХС в желчь.

Урсофальк является гепатопротектором, эффективность которого подтверждена с позиций доказательной медицины в рандомизированных клинических исследованиях в отношении ПБЦ, холестеринового холецистолитиаза. Что касается гиполипидемического действия УДХК, то в настоящее время исследователи не располагают достаточно убедительными данными для однозначных выводов. Опубликованные работы имеют существенные различия в том, что касается числа пациентов, доз препарата, продолжительности лечения, стадий заболеваний, подтверждений влияния лечения на состояние сосудистого русла, выживаемость пациентов и др.

В то же время применение Урсофалька в составе комплексной терапии целесообразно при сочетании сердечно-сосудистой патологии и хронических заболеваний печени. Такая фармакологическая комбинация оправдана и с позиций безопасности: УДХК не является индуктором цитохрома Р450, поэтому у нее отсутствуют антагонистические взаимодействия со средствами базисной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, при назначении совместно со статинами пул УДХК в желчи возрастает по сравнению с монотерапией УДХК. На наш взгляд, **сочетание статинов и УДХК (Урсофалька) в будущем может стать одной из стандартных схем гиполипидемической терапии.**

Высокая эффективность статинов в отношении снижения уровней ОХС и ЛПНП, риска общей и сердечно-сосудистой смертности была доказана в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях. Статины характеризуются хорошим профилем безопасности, однако на фоне их применения часто наблюдается повышение уровня печеночных трансаминаз, которое коррелирует с повышением

дозы препаратов. Помимо этого, у многих пациентов дислипидемия сочетается с НАЖБП, которая исходно сопровождается цитолитическим синдромом, ограничивающим применение статинов, особенно высокодозовое, даже при наличии показаний и явном эффекте в плане снижения сердечно-сосудистого риска. Поэтому гепатопротекция Урсофальком и потенцирование гиполипидемического влияния низкодозовой терапии статинами приобретают особое значение.

Существенное улучшение показателей липидного спектра параллельно со снижением насыщения желчи ХС и растворением холестериновых камней у пациентов с желчнокаменной болезнью, принимавших симвастатин с УДХК, было отмечено в исследовании, проведенном Р.О. Bonetti и соавт. в 2006 г.

Эффективность терапии с применением УДХК и статинов у пациентов с первичной и вторичной дислипидемиями изучалась в многоцентровом рандомизированном плацебо контролируемом исследовании (R. Cabezas Gelabert, 2004). Результаты исследования свидетельствуют, что низкодозовая статинотерапия в сочетании с УДХК более эффективна в отношении нормализации липидного профиля, чем монотерапия статинами. Заслуживает внимания тот факт, что в данное исследование были включены пациенты, не ответившие на монотерапию симвастатином или аторвастатином, а добавление УДХК позволило достичь нормализации липидного профиля даже при снижении дозы статинов в 2 раза. Подобные данные получены при наблюдении пациентов с ИБС и НАЖБП. Показаны сопоставимые результаты лечения в группе комбинированной терапии (аторвастатин в дозе 10 мг/сут и УДХК в дозе 13-14 мг/кг в течение 3 мес) и монотерапии (аторвастатин в дозе 20 мг/сут); наблюдалось снижение уровня ОХС на 23-24%, ТГ – на 40-41%, ХС ЛПНП – на 35-36%, ХС липопротеинов очень низкой плотности – на 25-28,5%, повышение уровня ХС ЛПВП на 42-47%. Это исследование подтвердило возможность сохранения высокого гиполипидемического эффекта терапии при снижении дозы статинов и дополнительном назначении Урсофалька (М.Н. Долженко, 2007).

Проведена сравнительная оценка коррекции липидного профиля пациентов с ИБС и хроническим холециститом, получавших в течение 3 мес симвастатин в дозе 20 мг/сут либо его сочетание с УДХК (Урсофальком) в дозе 10 мг/кг. Более выраженный гиполипидемический эффект наблюдался в группе пациентов, принимавших 2 препарата (Г.В. Невоит, 2007): у пациентов группы монотерапии симвастатином наблюдалось достоверное снижение только уровня ОХС – с  $8,6 \pm 2,2$  до  $3,9 \pm 0,8$  ммоль/л, тогда как в группе статина и УДХК отмечено снижение уровней ОХС (с  $7,2 \pm 1,8$  до  $3,1 \pm 0,9$  ммоль/л) и ХС ЛПНП (с  $5,1 \pm 0,6$  до  $2,2 \pm 0,6$  ммоль/л). Преимущества сочетанного применения УДХК и статинов по сравнению с монотерапией статинами у пациентов с ИБС и НАЖБП отмечены и в другой работе (Т.Л. Трисветова, Т.А. Нехайчик, 2008).

Во всех исследованиях, посвященных изучению совместного применения статинов и УДХК (Урсофалька), отмечена хорошая переносимость и безопасность указанной комбинации (М.Н. Долженко, 2007; О.Н. Корнеева, О.М. Драпкина, 2007; Г.В. Невоит, 2007; Т.Л. Трисветова, Т.А. Нехайчик, 2008).

Существующие научные данные и собственные наблюдения позволяют сделать вывод, что Урсофальк оказывает многогранное воздействие на гепатобилиарную систему и при этом хорошо сочетается с препаратами группы статинов. Применение комбинации Урсофалька и статинов позволяет нормализовать липидный профиль при использовании более низких доз статинов. Целесообразно назначение Урсофалька и статинов в качестве гиполипидемической терапии пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями в сочетании с гепатобилиарной патологией.

урсодезоксихолевая кислота

# Урсофальк®

Золотой стандарт гепатологии

Снятие симптоматики, выздоровление<sup>1</sup>  
Профилактика осложнений<sup>2</sup>  
Увеличение выживаемости<sup>3</sup>

2009 клиническое исследование НАСГ

- оригинальный препарат УДХК
- микрокристаллическая структура
- разнообразие форм выпуска
- немецкое качество

www.dr.falkpharma.com.ua

DR. FALK PHARMA GmbH Представительство в Украине:  
Львівський проспект, 5 • Львів, 01033  
телефон: +380 (0) 322 922 922  
ул. Николая Гоголя, 4  
Роздольна Роща, Бульвар Свободи (станція МТ)  
телефон: +380 (044) 499 59 58  
e-mail: sales@dr.falkpharma.com.ua

1) Pares A et al. J. Hepatol. 2000; 32:561-66.  
2) Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc. 1997; 72:1137-40.  
3) Pares A et al. Gastroenterology. 2006; 130(3):715-20.  
Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7): 1529-38.