

Дополнительные терапевтические эффекты урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями

Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) хорошо известны гастроэнтерологам и давно применяются в качестве гепатопротекторной, антифибротической, антихолестатической терапии у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей. Продолжают изучаться и другие эффекты УДХК: гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, антиоксидантный и антиапоптотический. Эти свойства открывают новые перспективы использования УДХК в терапии не только гастроэнтерологической, но и сердечно-сосудистой патологии. Включение препарата УДХК в комплекс лечения пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС), атеросклерозом и даже сердечной недостаточностью может не только способствовать предупреждению последствий лекарственной нагрузки на гепатоциты, но и иметь значение в коррекции гиперлипидемии, эндотелиальной дисфункции и других патогенетических механизмов сердечно-сосудистых заболеваний.

Гиполипидемический и гепатопротекторный эффекты УДХК у пациентов с атеросклерозом и ИБС в сочетании с патологией печени

Известно, что нарушения липидного обмена являются одним из важных факторов риска развития атеросклероза коронарных артерий — морфологического субстрата ИБС. Гиперлипидемию (гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию или их сочетание) часто выявляют у больных хроническим стеатогепатитом. Метаболический синдром, неалкогольный стеатогепатит, атеросклероз и ИБС можно рассматривать как вариант коморбидной патологии с общими звеньями патогенеза.

Общие механизмы развития, опосредованные нарушениями метаболизма холестерина и липопротеидов, также прослеживаются при таких заболеваниях, как атеросклероз и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Характер поражения крупных внутри- и внепеченочных желчных протоков при ПСХ (воспаление, фиброз, облитерирующий склероз) напоминает стадии формирования атеросклероза крупных сосудов. Основываясь на общих моментах патогенеза ПСХ и атеросклероза, P. Fickert и соавт. из медицинского университета г. Грац (Австрия) в 2007 г. предложили рассматривать ПСХ в качестве так называемого атеросклероза желчевыводящих путей, инициированного токсичными липидными компонентами желчи.

В лечении указанных сочетанных состояний логичным представляется использовать средства, влияющие на общие звенья патогенеза. Кандидатом на роль такого средства у пациентов с атеросклерозом, ИБС и хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы является УДХК. Печень — основной орган метаболизма липидов и липопротеидов. При токсическом повреждении гепатоцитов в плазме крови повышается уровень триглицеридов (ТГ), а также увеличивается содержание общего и свободного холестерина вследствие его заброса из желчи в кровотоки, повышения его образования в печени и снижения активности фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы, что способствует переходу в плазму тканевого холестерина. УДХК снижает адсорбцию жиров в кишечнике, способствует их адекватному метаболизму в печени, ингибирует синтез эндогенного холестерина и его экскрецию в желчь (Г.Д. Фадеенко, 2010). Таким образом, УДХК обладает собственным гиполипидемическим эффектом.

Стандартом гиполипидемической терапии у пациентов кардиологического профиля на протяжении длительного времени остаются статины. Дополнение статинотерапии препаратом УДХК у пациентов с ИБС в сочетании с хроническим стеатогепатитом или ПСХ оправдано не только с точки зрения усиления гиполипидемического эффекта, но и с позиции гепатопротекторного влияния (длительный прием статинов может вызывать ухудшение функции и прогрессирование морфологических изменений печени). Результаты ряда клинических

исследований у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями с сопутствующей патологией печени показали положительное потенцирующее действие УДХК в комбинации со статинами как на степень снижения гиперлипидемии, так и на улучшение функции гепатоцитов.

В исследовании итальянских авторов (G. Mazzella et al., 1992) у пациентов с гиперхолестеринемией 4-недельная терапия УДХК (500 мг/сут) в комбинации с симвастатином (40 мг/сут) снижала индекс сатурации желчи холестерином в большей степени, чем терапия только УДХК или только симвастатином.

Целью исследования украинских авторов (М.Н. Долженко, А.Я. Базилевич, 2010) было изучить возможности комбинированной гиполипидемической терапии статином и УДХК по сравнению с монотерапией статином у больных ИБС в сочетании с хроническим стеатогепатитом. 35 больных с ИБС и хроническим стеатогепатитом (средний возраст 54 года) были распределены в две группы. Первая группа (20 человек) наряду с базисной антиангинальной, антиапоптотической терапией получала аторвастатин в дозе 10 мг и УДХК (Урсофальк, «Доктор Фальк Фарма ГмбХ») в дозе 13–14 мг/кг массы тела в сутки. Вторую группу составили 15 больных, которые в дополнение к базисной терапии получали монотерапию аторвастатином в дозе 20 мг. В крови больных определяли основные показатели обмена липидов и липопротеидов, а также маркеры функции печени: содержание общего холестерина (ОХС), ТГ, липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), билирубина, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы (ГГТ). Наличие и активность системного воспаления определяли по уровню С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови.

Анализ биохимических показателей после проведенного лечения выявил снижение уровня ОХС на 12%, ТГ — на 36,8%, ЛПНП — на 31,6%, ЛПОНП — на 17–19% в каждой группе, повышение ЛПВП на 18,8% в первой группе и на 10,8% — во второй. Индекс атерогенности снизился на 15,5% в обеих группах. Таким образом, доза аторвастатина 20 мг и комбинация 10 мг аторвастатина с препаратом УДХК оказывали сопоставимый гиполипидемический эффект. Наиболее выражено уровень СРБ снизился во второй группе при применении во второй группе большей дозы аторвастатина, который обладает выраженными плейотропными противовоспалительными свойствами. Снижение активности АЛТ на 51,2% наблюдалось у больных первой группы, которые получали одновременно с аторвастатином УДХК, по сравнению с больными второй группы и показателями до лечения. Подобная тенденция наблюдалась и в отношении ЩФ, активность которой была меньше на 27,6% по сравнению с больными, получавшими только

аторвастатин. Содержание общего билирубина на фоне приема аторвастатина и Урсофалька снизилось на 14,3% по сравнению с показателями до лечения и на 15,3% — по сравнению с больными, которые не получали Урсофальк, а только аторвастатин в дозе 20 мг. Уровень ГГТ был на 27% ниже, чем у больных, которые не получали дополнительно Урсофальк.

На основании полученных результатов авторы исследования заключили, что сочетанное назначение Урсофалька со статином позволяет уменьшить дозу статина при сохранении выраженного гиполипидемического эффекта. Кроме того, УДХК улучшает функциональное состояние печени, оказывает гепатопротекторное и антихолестатическое действие у больных ИБС на фоне хронического стеатогепатита.

В исследовании Н.В.Харченко и соавт. (2006) Урсофальк в дозе 7,5 мг/кг массы тела назначали 70 пациентам с метаболическим синдромом и ожирением разной степени в рамках комплексной терапии длительностью 6 мес. Еще 66 пациентов составили контрольную группу, они получали комплексную терапию без препаратов УДХК. В обеих группах применялась диета с ограничением энергетической ценности за счет уменьшения в рационе количества жиров до 80–90 г/сут и углеводов до 200–250 г/сут. На фоне приема препарата Урсофальк отмечено достоверное снижение в плазме крови уровней ОХС, холестерина ЛПНП, ТГ, повышение антиатерогенного холестерина ЛПВП, а также отмечалась тенденция к снижению индекса массы тела больных.

За рубежом и в Украине подобных исследований выполнено немало. Таким образом, уже можно говорить о существовании положительного клинического опыта применения препаратов УДХК для нормализации обмена холестерина и липопротеидов, а также предупреждения прогрессирования поражения печени под влиянием лекарственной политерапии у пациентов с сочетанной патологией.

Иммуномодулирующий эффект УДХК у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Эндотелиальная дисфункция всегда присутствует у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и является одним из факторов снижения периферического кровотока. Это существенно ограничивает физическую активность больных и снижает качество их жизни. Возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, в свою очередь, связывают с активацией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF α) и интерлейкин-6. По одной из гипотез активация провоспалительных цитокинов является следствием нарушения барьерной функции слизистой оболочки кишечника (S.D. Anker, 1997; A. Sandek, 2007). Бактериальный эндотоксин — липополисахаридный компонент клеточной стенки некоторых грамотрицательных бактерий — способен проникать

через поврежденную кишечную стенку в кровотоки и активировать синтез провоспалительных цитокинов. Согласно этой гипотезе ингибирование липополисахаридного токсина может иметь более важное значение для клиники, чем подавление уже поступивших в кровотоки цитокинов.

Вазодилатирующий эффект желчных кислот известен давно (A. Bomzon, 1995).

Исследования у пациентов с ИБС позволили определить, что вазодилатация на фоне приема УДХК не связана со стимуляцией синтеза оксида азота, но является эндотелийзависимой (J. Sinisalo, 1999). Результаты нескольких экспериментальных работ свидетельствуют о том, что УДХК вызывает периферическую вазодилатацию посредством подавления синтеза TNF α . В других исследованиях показано, что УДХК образует мицеллы вокруг бактериальных липополисахаридов и таким образом способствует их детоксикации (U. Leuschner, 1985; K. Aouad, 1996). Эффект улучшения периферического кровотока при приеме УДХК может быть обусловлен свойством этой желчной кислоты обезвреживать липополисахаридный токсин, который запускает каскад цитокинопосредованной эндотелиальной дисфункции.

Выдвинув гипотезу о том, что данное свойство УДХК может помочь уменьшить выраженность эндотелиальной дисфункции и улучшить периферический кровоток у пациентов с ХСН, международная группа ученых под руководством Stephan von Haehling провела проспективное рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с назначением 2 таблеток Урсофалька по 500 мг 2 раза в день в течение 4 нед в дополнение к базисной терапии ХСН. Результаты этого исследования были опубликованы в журнале Американской коллегии кардиологов в феврале 2012 г. В нем приняли участие 17 клинически стабильных мужчин II–III функционального класса по NYHA с фракцией выброса левого желудочка <45%. Первичным критерием эффективности служила динамика пиковой постшемической скорости кровотока по артерии руки, которая измерялась методом плетизмографии.

16 из 17 пациентов завершили исследование. УДХК хорошо переносился всеми больными. Гипотеза о влиянии УДХК на эндотелиальную дисфункцию подтвердилась. Даже столь короткий курс лечения привел к статистически достоверному повышению пиковой скорости кровотока в артерии руки на 18% (p=0,038). Отмечалась также тенденция к повышению аналогичного показателя скорости кровотока в артериях нижних конечностей. Кроме того, у пациентов, которые в рамках исследования получали УДХК, отмечалось улучшение функции печени: по сравнению с группой плацебо у них достоверно снизились уровни ГГТ, АСТ и рецептора I типа к TNF α (по данным M.S. Rauchhaus (2000), уровень TNFR-1 лучше отражает длительность негативного воздействия TNF α на организм больных ХСН, чем собственно уровень TNF α).

По результатам данного исследования невозможно точно определить, какие механизмы действия УДХК обусловили улучшение периферического кровотока у пациентов с ХСН. Одно из свойств этой желчной кислоты — стабилизировать клеточные мембраны и предотвращать их механическое и химическое повреждение (S. Guldutuna, 1997). Также УДХК обладает универсальным антиапоптотическим эффектом, который распространяется не только на гепатоциты (G. Paumgartner, 2006). УДХК защищает митохондриальный аппарат клетки от повреждения, уменьшает окислительный стресс и ингибирует токсининдуцированный апоптоз. Помимо ингибирования провоспалительных цитокинов, эти свойства УДХК также могут объяснять улучшение кровотока.

Таким образом, УДХК (Урсофальк) — не просто желчная кислота, это молекула с удивительными и еще не полностью раскрытыми свойствами.

Подготовил **Дмитрий Молчанов**

