

Урсодезоксихолевая кислота и статины при лечении метаболического синдрома

Драпкина О.М. Корнеева О.Н.

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Московской Медицинской Академии имени И.М. Сеченова

Резюме. Актуальность проблемы метаболического синдрома (МС) связана с тем, что МС играет значимую роль в развитии и прогрессирования различных заболеваний: в первую очередь, сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и др. По данным собственного исследования, представленного авторами в статье, различные формы НАЖБП встречается у 100% лиц с МС. Наличие множественной патологии у пациентов с МС диктует назначение комплексной терапии, которая должна быть одновременно и безопасной и эффективной. Многим больным с МС требуется коррекция атерогенной дислипидемии и параллельная терапия НАЖБП. Совместное применение статинов и урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) обосновано в качестве гиполипидемической терапии и терапии, направленной на улучшение функции печени, при НАЖБП и дислипидемии у лиц с МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, статины, гиполипидемическая терапия, неалкогольный стеатогепатит, урсодезоксихолевая кислота (урсосан).

Врачи общей практики довольно часто сталкиваются с метаболическим синдромом (МС), что обусловлено высокой распространенностью МС в общей популяции, составляющей до 14–24% [13,14]. Актуальность проблемы МС в настоящий момент связана с тем, что МС играет значимую роль в развитии и прогрессирования различных заболеваний: в первую очередь, сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, сахарного диабета, неалкогольной жировой болезни печени и др. [15, 17].

Компонентами МС являются абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ), нарушение толерантности к глюкозе, ранний атеросклероз. Кроме того, при МС часто нарушается пуриновый обмен, возникает синдром ночного

апноэ, поликистоз яичников, развивается стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит [13, 16]. Медико-социальная значимость МС привела к тому, что в апреле 2005 г. на Международном конгрессе по предиабету и метаболическому синдрому в Берлине были приняты новые критерии МС. Важность роли абдоминального ожирения в развитии МС привела к определению абдоминального ожирения как главного критерия диагностики МС с изменением следующих параметров: Обхват талии (> 94 см для мужчин, > 80 см для женщин), ХС ЛПВП ($< 0,9$ ммоль/л для мужчин, $< 1,1$ ммоль/л для женщин) и гипергликемии натощак ($> 5,6$ ммоль/л); показатели артериального давления ($> 130/85$ мм рт.ст. и уровня триглицеридов ($> 1,7$ ммоль/л) остались прежними.

Помимо общепринятых критериев МС одним из компонентов метаболического синдрома может служить неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП), протекающая в двух основных формах - стеатоза печени (или жировой дистрофии печени) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Первое описание НАСГ принадлежит Ludwig и соавт. (1980 г.), которые изучали характер изменений печени у больных ожирением и сахарным диабетом II типа без указаний на прием алкоголя в гепатотоксичных дозах. НАЖБП является наиболее частой причиной лабораторных признаков цитолиза у взрослого населения США, на долю которой приходится 69 % больных с патологией печени [12]. В большинстве случаев НАЖБП ассоциируется с ожирением, сахарным диабетом II типа, гиперлипидемией – основными компонентами метаболического синдрома. Стеатоз печени в 95-100% и в 20-47% НАСГ развивается у лиц с патологическим ожирением (ИМТ > 30 кг/м²). Сахарный диабет II типа или нарушение толерантности к глюкозе сочетается с НАЖБП в примерно 75% случаев, при этом у 60% больных верифицируется ЖД, у 15% - НАСГ. Гиперлипидемия выявляется у 20-80% больных НАСГ [7].

В связи с этим, можно утверждать, что пациент с метаболическим синдромом – это больной с сочетанной патологией, который наряду с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеет патологию со стороны печени и желчевыводящих путей. Так, нами на Кафедре пропедевтики внутренних болезней ММА им. И.М. Сеченова было проведено исследование «Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом», целью которого было выявление наличия и распространенности НАЖБП у больных МС. В исследование были включены 38 пациентов с метаболическим синдромом в возрасте от 22 до 65 лет, из них 20 мужчин и 18 женщин. Средняя окружность талии (ОТ) у женщин составила $109,07 \pm 21,17$ см, у мужчин — $114,0 \pm 10,1$ см. Средний индекс массы

тела (ИМТ) составлял $33,5 \pm 5,2$ кг/м². Первоначальное АД составило $156,3 \pm 9,5$ мм рт. ст. и $98,6 \pm 6,2$ мм рт. ст. Клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза, физикальный осмотр с исследованием антропометрических показателей, ИМТ, измерение АД. Лабораторно определялся развернутый биохимический анализ крови, липидный спектр, уровень С-пептида и иммунореактивного инсулина, оценивался индекс инсулинорезистентности НОМА, проводилось УЗИ органов брюшной полости. При оценке результатов НАЖБП регистрировалась у 100 % пациентов с МС. Наличие неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в виде умеренного повышения уровней сывороточных трансаминаз (АСТ $60,4 \pm 29,8$ ед/л и АЛТ $50,3 \pm 22,2$ ед/л) отмечалось у 39,4% больных. Поражение желчевыводящих путей у лиц с метаболическим синдромом представлено в виде билиарного сладжа (у 18%), камней и холестерина в желчном пузыре (у 7,8%), а также холецистэктомией в анамнезе (у 10,5% лиц с метаболическим синдромом). У 92,8% обследованных пациентов на основании повышенных показателей НОМА-теста (6,7 Ме) была выявлена инсулинорезистентность, что подтверждало патогенетическую роль инсулинорезистентности в формировании НАЖБП. Таким образом, НАЖБП является обязательной составляющей МС [6].

Наличие множественной патологии у пациентов с МС диктует назначение комплексной терапии. МС у большинства больных сопровождается развитием атерогенной дислипидемии. Увеличение уровня общего холестерина (ХС) сопровождается возрастанием риска сердечно-сосудистой смертности. Так, в исследовании UKPDS (UK Prospective Diabetes Study) было показано, что повышение концентрации ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) на каждый 1 ммоль/л увеличивает риск развития ИБС в 1,57 раза [1, 11].

При МС у пациентов с сочетанием нескольких факторов риска (артериальная гипертензия, сахарный диабет и дислипидемия) особенно актуально проведение профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Крупнейшие многоцентровые плацебо-контролируемые исследования (4S, CARE, LIPID, WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS, HPS, CARDS), в которые были включены тысячи пациентов, убедительно доказали, что ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы - статины эффективно снижают смертность и заболеваемость от сердечно-сосудистых заболеваний в ходе первичной и вторичной профилактики, в том числе у пациентов с сахарным диабетом 2 типа [10].

Гиполипидемическое действие статинов связано со снижением уровня общего ХС за счет ХС-ЛНП. В зависимости от дозы статины снижают уровень этого

липопротеина до 55%. По данным рандомизированных клинических исследований, статины могут снижать уровень триглицеридов в среднем на 20–30% в зависимости от их исходного уровня. Воздействие статинов на уровень ТГ вторично и происходит опосредовано через их основные эффекты по снижению уровня ХС-ЛНП [3, 8].

Пациенты с МС представляют собой группу больных с очень высоким суммарным риском сердечно-сосудистых осложнений. Как известно при суммарном риске сердечно-сосудистых осложнений более 20 %, уровне общего холестерина выше 5 ммоль/л и ЛПНП выше 3 ммоль/л пациенту необходимо рекомендовать применение гиполипидемических средств [3, 4]. Пациентам группы высокого риска с дислипидемией на фоне липидснижающей терапии следует поддерживать уровень ЛПВП более 40 мг/дл (для женщин более 50 мг/дл), уровень ЛПНП менее 100 мг/дл, уровень общего холестерина менее 175 мг/дл триглицеридов менее 150 мг/дл. Применение хорошо зарекомендовавших себя липидснижающих средств - статинов целесообразно у пациентов МС. При проведении коррекции дислипидемии статинами необходимо достижение оптимальных параметров липидного обмена. Однако нередко при наличии у больного с МС дислипидемии выявляется и признаки НАСГ в виде жировой инфильтрации печени и повышения уровня сывороточных трансаминаз: аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ). Как поступить в такой ситуации? Казалось бы, проще отказаться от применения статинов, которые у некоторых больных могут повышать уровень трансаминаз. Данное мнение чрезвычайно широко распространено среди врачей. По данным Московского Исследования по Стадинам (MSS) можно назвать целый ряд причин плохого лечения статинами в РФ, причем стоимость этих препаратов имеет далеко не самое главное значение. К причинам низкой назначаемости и плохой приверженности к терапии статинами можно причислить большую занятость врачей, концентрирование внимания медицинских работников на самых острых проблемах, недостаток времени на первичную консультацию, недостаточное знание основ клинической липидологии, боязнь побочных эффектов, отсутствие компенсации от страховых компаний и т.д. В Российской Федерации статины применяются чаще всего в начальных дозах, процент их отмены из-за побочных эффектов редко превышает 1% [9].

При более подробном анализе конкретной клинической ситуации, дифференцированном подходе к терапии данное упрощенное решение отказа от

приема статинов у лиц с НАЖБП и дислипидемией оказывается неверным. Следует отметить, что в клинической практике уровни трансаминаз при НАСГ повышаются не более чем в 1,5-2 раза, что не является противопоказанием к назначению статинов. К тому же при подключении немедикаментозных методов коррекции НАЖБП, соблюдение диеты, адекватный уровень физических нагрузок удастся достичь дополнительного снижения уровней АСТ и АЛТ.

Перспективным служит назначение препаратов улучшающих функцию печени, что позволяет без опаски назначать врачам статины при лечении пациентов с НАЖБП и дислипидемией. Патогенетически обоснованным при НАЖБП является назначение больным урсodeзоксихолевой кислоты (УДХК, Урсосан). УДХК (Урсосан) представляет собой лекарственный препарат плеiotропного действия, что выражается в наличии холеретического, цитопротективного, иммуномодулирующего, антиапоптотического, гипоchoлестеринемического и литолитического механизмов действия. Применение УДХК эффективно улучшает функциональное состояние печени. УДХК (Урсосан) лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не дающее побочных эффектов. Применение УДХК при НАСГ в дозе 10-15 мг/кг в сутки, длительностью 6 месяцев и более оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведёт к снижению активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ и уменьшению выраженности стеатоза печени и воспаления. Гипоchoлестеринемический эффект УДХК обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в печени и уменьшением экскреции холестерина в желчь. Как было отмечено выше, пациенты с метаболическим синдромом имеют не только проявления НАЖБП, но и патологию со стороны желчевыводящих путей: билиарный сладж, холестеромы, камни желчного пузыря. Литолитические свойства Урсосана, а именно снижение литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждение образования и растворение холестериновых камней, позволяет назначать его больным с МС [2].

Совместное применение препаратов УДХК со статинами отражено в клинических исследованиях. По данным Р.О.Bonetti и соавт. снижение насыщения желчи холестерином и растворение холестериновых камней параллельно с улучшением показателей липидного спектра было отмечено у пациентов принимавших симвастатин в сочетании с УДХК [3]. Привлекательным является и то, что при совместном назначении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина при сохранении выраженного гиполипидемического эффекта у пациентов с

дислипидемией на фоне стеатогепатита [5]. Таким образом, добавление к терапии статинами препарата УДХК (Урсосан) оправдано у пациентов с НАЖБП и дислипидемией при метаболическом синдроме.

МС имеет большое клиническое значение, поскольку при своевременном его выявлении и правильном ведении пациента с использованием немедикаментозных и медикаментозных средств, направленных на патогенетические механизмы, можно предупреждать развитие фатальных последствий, улучшить качество жизни и продлить её. Совместное применение статинов и УДХК обосновано в качестве липидснижающей терапии и терапии, направленной на улучшение функции печени, при неалкогольной жировой болезни печени и дислипидемии у лиц с метаболическим синдромом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев Ф.Т., Е.М.Середенина Е.М. Клинический случай успешного применения розувастатина у пациента с высоким риском развития фатальных сердечно-сосудистых осложнений. Consilium-medicum Том 07 № 11, 2005.
2. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты. Consilium-medicum Том 07 № 6 2005.
3. Васюк Ю.А., Атрощенко Е.С., Ющук Е.Н. Плейотропные эффекты статинов – данные фундаментальных исследований. Сердце 2005; том 5 № 5 с. 230.
3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. ВНОК, 2005.
4. Долженко М.Н. Пациент с ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполипидемическую коррекцию? Украинский Медицинский Журнал, 2007 №1 (57), с. 48.
5. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Неалкогольная жировая болезнь печени у пациентов с метаболическим синдромом. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии (приложение №29). Том 1 № XVII, 2007, с. 65.
7. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О., Ивашкин В.Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005 № 4 с.24.
8. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Основной подход к фармакотерапии метаболического синдрома. Consilium-medicum Том 08 № 5, 2006.
9. Сусеков А.В.. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы при вторичной профилактике атеросклероза: 30 лет спустя. Consilium-medicum Том 07 № 11, 2006.
10. Diabetes mellitus a major risk factor for cardiovascular disease. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; The National Heart Lung and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association. Circulation 1999; 100:1132–3.
11. Hypertension in Diabetes Study (HDS): I. Prevalence of hypertension in newly presenting type 2 diabetic patients and the association with risk factors for cardiovascular and diabetic complications. J Hypertens 1993; 11: 309–17.

12. Jeffrey D. Browning, Lidia S. Szczepaniak, Robert Dobbins, Pamela Nuremberg, Jay D. Horton, Jonathan C. Cohen, Scott M. Grundy, and Helen H. Hobbs, Prevalence of Hepatic Steatosis in an Urban Population in the United States: Impact of Ethnicity, *Hepatology*; December 2004; 40:6; pp. 1387-1395.
13. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 473–81.
McFarlane SI, Banerij M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713–8.
14. McFarlane SI, Banerij M, Sowers JR. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 713–8.
15. Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J. Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metabol* 2004; 89 (9): 4211–18.
16. Nagi DK, Yudkin JS. Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. A study of two ethnic groups. *Diabet Care* 1993; 16 (4): 621–9.
17. Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG et al. Obesity-associated hypertension. New insights into mechanisms. *Hypertension* 2005; 45: 9–14.