

УДК: 616.32/.33-002-053.3/.5

А.В. НОВИЦЬКА¹, к. мед. н., доцент; О.О. ПОГРЕБНЯК¹, к. мед. н., М.О. ОДИНЕЦЬ²¹Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ,²КНП «ЦПМСД №1» Оболонського району, Київ/

Урсодезоксихолієва кислота в практиці кардіолога

Резюме

Зважаючи на розповсюдженість серцево-судинних захворювань, значна увага лікарів привернута до корекції ліпідного складу крові. Саме тому хворим, які мають гіперхолестеринемію, згідно з міжнародними та вітчизняними рекомендаціями призначаються статини. Їх необхідність та ефективність щодо зниження рівня загального холестерину та ліпопротеїдів низької густини доведена сучасними дослідженнями. На сьогоднішній день існують також дані стосовно обережного призначення статинів пацієнтам, які мають захворювання печінки та жовчного міхура. В таких випадках з метою зменшення ймовірності виникнення побічних явищ під час прийому статинів призначається комбіноване їх застосування із препаратами урсодезоксихолієвої кислоти. Таке поєднання добре переноситься пацієнтами, сприяє більш ефективному зниженню рівнів холестерину та має високий комплаєнс. Урсофальк – це сучасний та безпечний препарат урсодезоксихолієвої кислоти, що має широку доказову базу, безпечний та ефективний при захворюваннях гепатобілярної системи. Його застосування у хворих на серцево-судинні захворювання позитивно впливає на ліпідний профіль крові, зменшуючи ризик виникнення ускладнень.

Ключові слова: холестерин, гіперліпідемія, урсодезоксихолієва кислота

Захворювання серцево-судинної системи все ще посідають перше місце серед причин втрати працездатності (інвалідизації) та смертності наших співвітчизників. Проте це стосується не лише України, але й всього світу. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), щорічно від серцево-судинної патології помирає близько 17,5 млн осіб, при цьому 80% серцево-судинних подій (гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу) можна запобігти, якщо вчасно вжити необхідних заходів. Саме тому стратегія ВООЗ, яка має на меті зниження кількості випадків, а також смертності від хвороб серця та судин, передбачає особливу увагу до цієї проблеми в кожній країні (особливо з низьким та середнім рівнями доходу).

Впливаючи на фактори ризику виникнення таких хвороб, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та інші, можна значно знизити рівень захворюваності. Зокрема, необхідно проводити санітарно-просвітню роботу з населенням щодо необхідності таких заходів:

- контроль артеріального тиску, вчасне виявлення та лікування артеріальної гіпертензії;
- модифікація способу життя: фізична активність, здорове харчування;
- відмова від шкідливих звичок: куріння, вживання алкоголю;
- контроль за ліпідним складом крові, боротьба з гіперліпідемією;
- вчасне виявлення порушення обміну глюкози, лікування цукрового діабету;
- контроль за масою тіла;
- запобігання стресу, надмірним емоційним навантаженням.

На сьогодні дуже важливим предиктором виникнення серцево-судинних захворювань є порушення ліпідного обміну – гіперліпідемія. Ліпідний склад крові має такі компоненти: хіломікрони (ХМ), ліпопротеїни дуже низької густини (ЛПДНГ), або пре- β -ЛП, ліпопротеїни низької густини (ЛПНГ), або β -ЛП, ліпопротеїни високої густини (ЛПВГ), або α -ЛП. У разі, якщо підвищується рівень загального холестерину за рахунок ЛПНГ та тригліцеридів, розвивається атеросклеротичне ураження судин і виникає надвисокий ризик виникнення ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби. Є дані, що зниження холестерину в сироватці крові на 10% у 40-річних чоловіків знижує ризик розвитку ішемічної хвороби серця на 50% протягом п'яти років; таке саме зниження рівня холестерину в сироватці крові у 70-річних чоловіків здатне знизити ризик розвитку ішемічної хвороби серця в середньому на 20% протягом п'яти років. Отже, вплив саме на порушення ліпідного складу крові є вагомим внеском у профілактику серцево-судинних подій.

Проведено численні дослідження, що доводять роль атеросклеротичного процесу внаслідок гіперліпідемії в розвитку серцево-судинних захворювань. Так, одним із найперших досліджень стало Фремінгемське дослідження (Framingham Heart Study), в якому взяли участь 5209 чоловіків та жінок віком від 30 до 62 років. Висновки дослідження говорять, що існує пряма залежність між зростанням ймовірності розвитку захворювань серця і судин та підвищенням рівня холестерину. Тривалим та показовим стало також 25-річне спостереження The Seven Countries study. В ньому автори проказали лінійну залежність між вмістом загального сироваткового холестерину та смерт-

ністю від ішемічної хвороби серця в різних країнах. Неодноразово в інших дослідженнях було виявлено, що вплив гіперхолестеринемії на розвиток коронарного атеросклерозу майже повністю відображає вплив підвищення вмісту холестерину ЛПНГ як найбільш атерогенних.

Окрім цього, рівень холестерину, поруч із іншими факторами ризику, ліг в основу визначення загального кардіоваскулярного ризику. Так, зараз кардіоваскулярний ризик оцінюють найчастіше за шкалою SCORE (European Systematic Coronary Risk Estimation), а також шкалою Framingham. Відповідно до них існує низький, помірний, високий і дуже високий ризик виникнення серцево-судинного захворювання.

Тобто гіперліпідемія (підвищення рівня холестерину) має прогностичне значення у пацієнтів з серцево-судинними захворюваннями, її класифікують за деякими критеріями. Зокрема лікарі користуються класифікацією ВООЗ, яка розділяє підвищення різних фракцій ліпідів та визначає рівень атерогенності кожного типу (таблиця).

Таким чином, рівень ліпідів у крові визначає імовірність прогресування серцево-судинного захворювання аж до фатальних наслідків. Саме тому при призначенні схеми лікування використовуються засоби, які мають здатність нормалізувати ліпідний склад крові. Група ліків, ефективність яких по відношенню до зниження холестерину була доведена численними дослідженнями, – це статини. Результати досліджень свідчать про те, що статини значно знижують захворюваність і смертність від ССЗ при первинній і вторинній профілактиці у всіх вікових групах – як у чоловіків, так і у жінок. У клінічних дослідженнях статини сповільнювали прогресування і навіть викликали регресію атеросклерозу коронарних артерій. Статини зменшують синтез холестерину в печінці шляхом конкурентного гальмування активності ГМГ-КоА редуктази. Зниження внутрішньоклітинної концентрації холестерину підвищує експресію рецепторів ЛПНГ на поверхні гепатоцитів, знижуючи концентрації циркулюючого холестерину ЛПНГ і інших ліпопротеїнів.

Найбільше з досліджень, яке виявляло позитивний вплив статинів на ліпідний склад крові, було опубліковано в огляді Cochrane в 2013 році. Аналіз включав 19 досліджень з різними статинами і з кількома різними критеріями включення. У цьому аналізі смертність від усіх причин була знижена на 14%, серцево-судинних подій – на 27%, нефатальних і фатальних коронарних ускладнень – на 27% і інсульту – на 22% на кожен 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) зниження рівня ЛПНГ. Лікувальний ефект

статинів є дозозалежним, однак різняться серед представників групи. Найчастіше, за даними досліджень, неефективність зниження рівня холестерину за допомогою статинів зумовлена недостатньою індивідуальною прихильністю пацієнта (відсутність комплаєнсу). Це зумовлено розповсюдженими даними стосовно обережного прийому статинів у пацієнтів із порушенням функції печінки.

Окрім цього, вітчизняні дослідження стверджують, що збільшення дози статину може призводити до прогресування неалкогольної жирової хвороби печінки, медикаментозного гепатиту та подальшого збільшення серцево-судинного ризику. Клінічно пацієнти можуть при таких побічних ефектах відзначати появу слабкості, відсутність апетиту, втрату маси тіла. При своєчасній діагностиці та корекції лікування симптоми гепатиту зникають, але підвищення рівня трансаміназ може зберігатися протягом кількох тижнів.

З метою профілактики виникнення ускладнень з боку печінки та можливості продовження терапії статинами може бути рекомєндована поєднана терапія із залученням урсодезоксихоїлової кислоти.

Урсодезоксихоїлова кислота (УДХК) – це жовчна кислота, яка має широкий спектр дії в організмі, лікарські засоби на основі цієї кислоти застосовуються в медицині при таких станах:

- жовчнокам'яна хвороба;
- гепатити різної етіології;
- неалкогольний стеатогепатит;
- токсичне ураження печінки;
- первинний біліарний цироз;
- муковісцидоз печінки;
- первинний склерозуючий холангіт;
- біліарний рефлюкс-гастрит та рефлюкс-езофагіт;
- профілактика ушкодження печінки при використанні інших лікарських засобів (гормональні препарати, цитостатики тощо).

Численні ефекти УДХК забезпечують широкий спектр терапевтичних можливостей використання препарату. УДХК є унікальним лікарським засобом, який, окрім гіпохолестеринового ефекту, має цілу низку властивостей. Сьогодні УДХК розглядається як ендогенний гепатопротектор, який безпосередньо бере участь в регуляції та перебігу метаболічних процесів у гепатоцитах. Механізми цитопротекції УДХК не є унікальними лише для клітин печінки: збільшення мембранної резистентнос-

Таблиця. Класифікація гіперліпідемій (ВООЗ)

Тип гіперліпідемії	Підвищений рівень ліпопротеїнів	Холестерин	Тригліцериди	Атерогенність	Частота, %
I	ХМ	Норма або ↑	↑↑↑↑	Не доведена	<1
IIa	ЛПНГ	↑↑	Норма	+++	10
IIb	ЛПНГ і ЛПДНГ	↑↑	↑↑	+++	40
III	ЛПНГ	↑↑	↑↑↑	+++	<1
IV	ЛПДНГ	Норма або ↑	↑↑	+	45
V	ЛПДНГ і ХМ	↑↑	↑↑↑↑	+	5

Примітки: ГЛП – гіперліпідемія; ХС – холестерин; ЛПНГ – ліпопротеїни низької густини, ЛПДНГ – ліпопротеїни дуже низької густини, ТГ – тригліцериди.

ті можливе у всіх клітин організму, що і служить обґрунтуванням застосування препаратів даних груп в комплексному лікуванні інших захворювань.

УДХК може бути застосована при лікуванні пацієнтів з високим ризиком виникнення серцево-судинних подій, оскільки чинить позитивний ефект на декілька важливих процесів в організмі. Так, УДХК має значний вплив на обмін холестерину: викликає зниження секреції холестерину в жовч. Окрім цього, вона зменшує кишкову абсорбцію холестерину та стимуляцію виходу холестерину з каменів у жовч. Також УДХК має помірний пригнічуючий ефект на синтез холестерину в печінці. Ця кислота має здатність заміщати токсичні жовчні кислоти за рахунок зменшення всмоктування та потрапляння останніх в печінку. УДХК здатна вбудовуватися в клітинну мембрану, яка за рахунок цього стає більш стійкою до ушкоджуючої дії токсичних жовчних кислот.

УДХК сприяє також збільшенню секреції жовчі та чинить стимулюючий вплив на транспорт жовчних кислот, що може ліквідувати холестаза. Літолітичний ефект УДХК зумовлений зменшенням літогенності жовчі, попередженням утворення та розчиненням холестеринових каменів.

Має УДХК також антифібротичний вплив – пригнічує проліферативну активність фіброblastів, та антиапоптотичний ефект – знижує концентрацію іонізованого кальцію в клітинах, попереджаючи вихід цитохрому С з мітохондрій. Варто зазначити також імуномодулюючий ефект УДХК, який відзначається зменшенням еспресії молекул HLA-1 на гепатоцитах та HLA-2 на холангіоцитах, зниженням продукції прозапальних цитокінів. Антиоксидантні властивості УДХК полягають у зміні метаболізму простагландинів та жирних кислот, впливі УДХК на регенерацію печінки.

Отже, УДХК має широкий спектр терапевтичних можливостей, а ідея сумісного використання статинів та препаратів УДХК найперше виникла з метою лікування хворих на жовчнокам'яну хворобу. На разі клінічні спостереження показують, що при призначенні статинів хворим з атерогенною дісліпідемією, в зв'язку з можливим виникненням при цьому цитолітичного синдрому, необхідне одночасне призначення препаратів УДХК. Це приводить до нормалізації біохімічних проб печінки і позитивної динаміки в структурі печінки за даними морфологічного дослідження.

Так, в одному з досліджень комбінованої терапії статинів і УДХК відзначена позитивна динаміка, яка полягає в переході дисліпідемії з типу ІІв в менш атерогенний ІІа тип. Також, за даними контрольної біопсії печінки, були відзначені зменшення індексу гістологічної активності, нормалізація діаметра портальних трактів, зменшення їх фіброзу та інфільтрації лімфоцитами, відсутність перипортальних некрозів, гіперплазії ретикуло-ендотеліальної системи, зменшення ознак холестаза. При порівняльному аналізі впливу симвастатину, УДХК та їх комбінації на ліпідний обмін виявлено суттєві зміни показників ліпідного спектра. При лікуванні комбінацією препаратів уже через 3 місяці було відзначено достовірно більше зниження рівнів холестерину, тригліцеридів і ЛПНГ, порівняно з групами хворих із метаболічним синдромом і неалкогольною жировою хворобою печінки, які отримували симвастатин у вигляді монотерапії.

Крім цього, УДХК достатньо ефективно розчиняє депо холестерину в жовчному міхурі (жовчні камені), тому можна припустити, що подібний ефект УДХК може чинити і по відношенню до холестеринових відкладень в судинах. Крім цього, ендотеліальна функція покращується за рахунок зменшення рівня ендотеліну 2. Отже, використання УДХК може позитивно впливати на структуру судин, зменшуючи імовірність серцево-судинних катастроф.

Серед препаратів УДХК необхідно відзначити якісний європейський лікарський засіб Урсофальк® («Dr.Falk Pharma GmbH», Німеччина) – сучасний препарат урсодезоксихолієвої кислоти, який випускається в капсулах в дозі 250 мг, в таблетках по 500 мг і в суспензії 250 мг / 5 мл (для використання у дітей з перших днів життя). Цей європейський препарат вже давно зарекомендував себе як ефективний засіб для лікування жовчнокам'яної хвороби та інших захворювань гепатобіліарної системи. Завдяки якісно очищеній сировині та зручному дозуванню, застосування Урсофальку забезпечує виражений терапевтичний ефект, добре переноситься та має низьку імовірність виникнення побічних ефектів.

Висновки

Лікування серцево-судинних захворювань обов'язково включає корекцію ліпідного складу крові. В останніх Європейських рекомендаціях з лікування гіперліпідемії чітко простежується тенденція до пріоритету в первинній профілактиці немедикаментозних методів впливу. В терапії основним засобом корекції гіперліпідемії залишаються статини, причому в максимально переносимих дозах. Статини представляють собою сімейство препаратів, які чинять множинні ефекти на біохімічні процеси в організмі. В печінці мікросомальні цитохроми СYP P450 біотрансформують майже всі статини, за винятком правастатину. Ймовірно, саме тому на фоні терапії статинами в окремих випадках прогресують стеатоз, фіброз печінки, розвивається печінкова недостатність. Поєднане застосування статинів з УДХК може зменшити вірогідність виникнення побічних ефектів статинів, адже УДХК є високоефективним ліками, які використовуються при багатьох хворобах печінки. Гіпохолестеринемічний ефект УДХК доповнюється цілим рядом корисних властивостей – антиоксидантною, протизапальною, цитопротекторною, антихолестатичною, імуномодулюючою і т.д. Тому, враховуючи результати вітчизняних та зарубіжних досліджень, у пацієнтів з гіперхолестеринемією і хронічними захворюваннями печінки рекомендовано застосовувати комбіновану терапію статинами і УДХК.

З цією метою призначають Урсофальк в терапевтичних дозах, що дозволяє використовувати для профілактики серцево-судинних захворювань групу статинів у максимально безпечних дозах та водночас зберегти функцію печінки.

Додаткова інформація. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Список літератури знаходиться в редакції

Резюме

Урсодезоксихолиевая кислота в практике кардиолога

А.В. Новицкая¹, Е.А. Погребняк¹, М.А. Одинец²

¹Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев
²КНП «ЦПМСД №1» Оболонского района, Киев

Учитывая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, большое внимание врачей привлечено к коррекции липидного состава крови. Именно поэтому больным с гиперхолестеринемией согласно международным и отечественным рекомендациям назначаются статины. Их необходимость и эффективность в снижении уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности доказана современными исследованиями. На сегодняшний день существуют также данные об осторожном назначении статинов пациентам, имеющим заболевания печени и желчного пузыря. В таких случаях с целью уменьшения вероятности возникновения побочных явлений при приеме статинов назначается комбинированное их применение с препаратами урсодезоксихолиевой кислоты. Такое сочетание хорошо переносится, способствует более эффективному снижению уровней холестерина и имеет высокий комплаенс. Урсофальк – это современный и безопасный препарат урсодезоксихолиевой кислоты, который имеет широкую доказательную базу. Безопасный и эффективный при заболеваниях гепатобилиарной системы. Его применение у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями положительно влияет на липидный профиль крови, уменьшая риск возникновения осложнений.

Ключевые слова: холестерин, гиперлипидемия, урсодезоксихолиевая кислота

Summary

Ursodeoxycholic acid in the practice of a cardiologist

A.V. Novytska¹, O.A. Pogrebnyak¹, M.A. Odynets²

¹O.O. Bogomolets National medical university, Kyiv;
²NCE PHC #1 Obolon district, Kyiv

Considering the prevalence of cardiovascular disease, a great attention of doctors is involved in the correction of lipid composition of blood. That is why patients with hypercholesterolemia are prescribed statins according to international and national recommendations. Their necessity and effectiveness in lowering the level of total cholesterol and low-density lipoproteins is proved by modern research. To date, there are also data on the cautious use of statins for patients with liver and gall bladder disease. In such cases, to reduce the likelihood of side effects when taking statins, their combined use with ursodeoxycholic acid preparations is prescribed. This combination is well tolerated, contributes to a more effective lowering of cholesterol levels, and has a high compliance. Ursafalk, a modern and safe drug of ursodeoxycholic acid, which has a wide evidence base. Safe and effective in diseases of the hepatobiliary system, the use of which in patients with cardiovascular diseases positively affects the lipid profile of the blood, reducing the risk of complications.

Key words: cholesterol, hyperlipidemia, ursodeoxycholic acid