

Ⓟ **Место урсодезоксихолевой  
кислоты у пациентов  
с инсулинорезистентностью**

Training program  
for physicians  
«Art of Treatment»

**Е.В. Колесникова**, д. мед. н., с.н.с.

ГУ «Национальный институт терапии имени  
Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

В XXI веке современный человек, казалось бы, достиг своего апогея развития. Вместе с этим, влияние современности на фенотип *Homo sapiens* принесло негативные результаты. К сожалению, человек снизил свою физическую активность, употребляет чрезмерное количество углеводов, трансжиров, дышит не совсем чистым воздухом, употребляет не совсем правильную пищу, что приводит к метаболическим событиям, которые сопровождаются инсулинорезистентностью (ИР). Украина не является исключением. По данным EUROASPIRE-4 избыточную массу тела имеют более 80% жителей Украины, абдоминальное ожирение – более 50%. Из них более 33% имеют недиагностированный сахарный диабет.

Говоря о лечении пациентов с ИР, медикам привычнее видеть среди лекарственных препаратов молекулу метформина, а не урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Этому есть ряд объяснений, а именно –

факты, основанные на доказательной медицине. Я попытаюсь объяснить, с чем связано назначение УДХК у пациентов с ИР.

Следует обратить особое внимание на тот факт, что пациенты, о которых

пойдет речь, составляют группу высокого кардиоваскулярного риска. Для их портрета типичен метаболически аномальный фенотип, при котором ЮМА IR >2,55, уровень триглицеридов – более 1,70 ммоль/л, снижен уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) (мужчины <1,04 ммоль/л, женщины <1,30 ммоль/л), гликемия натощак – более 5,6 ммоль/л, повышен маркер воспалений – уровень С-реактивного белка у таких пациентов превышает 5,07 мг/л. Кроме того, такие пациенты имеют повышенное артериальное давление – более 130/85 мм рт.ст.

Виной этому – ИР, т.е. патологическое состояние, в котором печень является непосредственным участником событий, ибо она генерирует чрезмерное количество свободных жирных кислот (СЖК). Источником их поступления являются не только продукты питания, но и жировая ткань, скелетные мышцы, которые также формируют пул СЖК вследствие снижения их утилизации и липолиза на периферии. В финале всех этих событий жирные кислоты в составе триацилглицеринов переносятся из печени в виде липопротеин-комплексов, что приводит к увеличению продукции липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и способствует повышению риска развития кардиоваскулярных событий.

ИР распространена повсеместно. ИР достаточно часто встречается в популяции человека. Она регистрируется у 88,3% пациентов с артериальной гипертензией, у 35% – с ишемической болезнью сердца

в виде стабильной стенокардии, у 80% – с сахарным диабетом 2-го типа, у 41,7% – с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в виде неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и у 100% – со стеатозом. Последнее дает основание рассматривать НАЖБП как обязательный компонент ИР.

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) в виде калькулезного холецистита, а также случаи холецистэктомии встречаются у 20% с ИР. 31,7% пациентов с ИР могут иметь признаки билиарного сладжа, а 10% – холестероз желчного пузыря, диагностированный по данным УЗИ брюшной полости.

Инсулинорезистентность, ассоциированная с атерогенной дислипидемией, для которой характерно одновременное повышение уровня общего холестерина, ХС ЛПНП и снижение ХС ЛПВП, встречается у 51,7% больных с метаболическим синдромом.

Фундаментальные и прикладные исследования последних лет, проведенные в таких областях гастроэнтерологии, как гастроэнтерологическая физиология и патофизиология, гастроэндокринология, гастронейробиология, гепатология, нутрициология, оперативная эндоскопия и др., вносят весомый вклад в повышение наших знаний о регуляции массы тела, ожирении и связанных с ними нарушениях. В настоящее время доказано, что гастроинтестинальная и гепатобилиарная системы играют важнейшую роль в регуляции массы тела и энергетического баланса. Основные механизмы развития синдрома инсулинорезистентности тесно

# Урсофальк

Урсодезоксихолева кислота

®

## Оригінальний препарат УДХК з доведеною ефективністю та безпекою Дозування та тривалість терапії Урсофальком

При захворюваннях біліарного тракту:<sup>1-4</sup>

При захворюваннях печінки:<sup>1-4</sup>



### Дискінезія жовчного міхура

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1-3 місяці



### ЖКХ (жовчнокам'яна хвороба)

- 10–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6–18 місяців



### Хронічний безкам'яний холецистит

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1-3 місяці



### Постхолецистектомічний синдром

- 5–7 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 1-3 місяці



### Біліарний сладж

- 8–10 мг/кг маси тіла на добу
- курсами по 3-6 місяцям



### Біліарний рефлюкс

- по 1 капсулі 250 мг на ніч
- від 10–14 днів до 2 місяців



### Холестероз жовчного міхура

- 10–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6–12 місяців та більше



### Профілактика колоректального раку

- 8–15 мг/кг на добу
- безперервно на довгий час



### Первинний біліарний цироз

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



### Неалкогольний стеатогепатит

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- 12 місяців та більше



### Первинний склерозуючий холангіт

- 15–25 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



### Ураження печінки при муковісцидозі

- 20–40 мг/кг маси тіла на добу
- постійно



### Алкогольна хвороба печінки

- 13–15 мг/кг маси тіла на добу
- 6 місяців



### Внутрішньопечіноковий холестаза вагітних

- 5–20 мг/кг маси тіла на добу, на 1-3 прийоми
- три тижні



### Вірусний гепатит

- 10 мг/кг маси тіла на добу
- 6–12 місяців та більше



### Профілактика гепатоколілярної карциноми

- 250–750 мг на добу
- безперервно на довгий час

- Зменшує симптоматику<sup>1-3</sup>
- Сповільнює прогресування<sup>1</sup>
- Захищає від ускладнень<sup>2</sup>
- Збільшує тривалість життя<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1529-38; <sup>2</sup>Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc 1997; 72:1137-40; <sup>3</sup>Parés A et al. Gastroenterology. 2006;130(3):715-20; <sup>4</sup>Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(1):164-9; <sup>5</sup>Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007;32(4):398-400; <sup>6</sup>Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008;38(2):123-31; <sup>7</sup>Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. 2006;26(3):350-2; <sup>8</sup>Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):783-8.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Зберігати у недоступному місці для дітей. Має протипоказання та побічні реакції.

Урсофальк суспензія РП № UA/3746/01/01 від 02.10.2015. Урсофальк капсули РП № UA/3746/02/01 від 09.10.2015.

Урсофальк таблетки РП № UA/3746/03/01 від 18.12.2015.

Ексклюзивний дистриб'ютор: ПрАТ «Натурфарм», вул. Лісна, 30а, м. Київ, Пуща-Водиця, 04075; телефон: (044) 401-81-03, [drfalkpharma.de](http://drfalkpharma.de)



Виробник:  
Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)



Постачальник:  
Альпен Фарма АГ (Швейцарія)

связаны с дисфункцией гормонов пищевого поведения, функциональным состоянием печени, поджелудочной железы, микробной экологией толстой кишки.

Следует обратить особое внимание на метаболическую триаду со стороны органов пищеварения у больных с ИР. На первом месте у таких пациентов – заболевания пищевода – 72% случаев (гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – ГЭРБ, в основном эндоскопически негативная, с частыми внепищеводными проявлениями; недостаточность кардии, грыжи пищеводного отверстия диафрагмы). На втором – заболевания печени и билиарного тракта – 64% случаев (неалкогольная жировая болезнь печени, холестероз желчного пузыря, ЖКБ). И на третьем – заболевания толстой кишки – 68% случаев (дивертикулез толстой кишки, гипомоторная дискинезия, полипы толстой кишки).

Для поражения желудочно-кишечного тракта при инсулинорезистентности характерны:

- полиморбидность;
- латентное течение – они маскируются сердечно-сосудистыми проявлениями у пациента. У пациента имеются ножницы между жалобами и его функциональным морфологическим состоянием. Это приводит к поздней диагностике патологии пищевого канала;
- изменения со стороны органов пищеварения у пациентов с сердечно-сосудистыми и другими проявлениями;

- перекрест клинических симптомов;
- диссонанс между выраженностью жалоб, степенью функциональных и морфологических изменений;
- наличие ишемических повреждений, связанных с нарушением микроциркуляции;
- поздняя диагностика гастроэнтерологической патологии.

Абдоминальное ожирение связано с изменением метаболических процессов. Повышенная секреция СЖК приводит к увеличению жировой ткани за счет висцерального компонента, к изменению топографии жира, апоптозу и гибели клеток, как следствие – усиливается инсулинорезистентность жировой ткани, нарушается подавление липолиза, усиливается продукция СЖК и адипокинов. Отложение жира в атопических очагах – в печени, миокарде – приводит к формированию липотоксичности на уровне этих органов и кардиометаболическому риску у данной категории пациентов. Это, в свою очередь, повышает риск формирования не только НАЖБП, но и сахарного диабета, развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, конечно, гепатоцеллюлярной карциномы. Очень часто приходится сталкиваться с ситуацией, когда пациент с тяжелой ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом вдруг погибает от кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода. Оказывается, именно наличие гепатоцеллюлярной карциномы в исходе бессимптомного течения НАЖБП и явилось причиной летального исхода.

**Таблица 1.** Влияние избыточной массы тела на развитие патологии различных систем организма

**ИНДЕКС МАССЫ ТЕЛА: ВЫХОД ЗА РАМКИ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

✓ ГЭРБ: 20% населения [1]
• у 39% с ИМТ > 30 кг/м <sup>2</sup> [2]
• у 53-61% с ИМТ = 35-40 кг/м <sup>2</sup> [3,4]
✓ НАЖБП: 10-24% [5]
• у 93% лиц с ожирением [6]
• НАСГ у 35% лиц с ИМТ > 40 кг/м <sup>2</sup>
✓ Колоректальный рак:
• при ИМТ > 25 кг/м <sup>2</sup> риск выше в 1,2-1,6 раза
• 10 000 случаев/год из-за ожирения [7]
• каждые 5 кг увеличивают риск на 7%, каждые 2 см ОТ – на 4%

1- Dent J, 2005; 2 – El-Serag HB, 2005; 3 – Fisher BL, 1999; 4 – Iovino P, 2006; 5 – Browning et al, 2004; 6 – Machado et al, 2006; 7 – Huxley et al, 2007; 8 – Moghaddam AA, 2007

*Примечания:* ИМТ – индекс массы тела, ГЭРБ – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, ОТ – окружность талии.

Индекс массы тела (ИМТ) характеризует не только наличие избыточной массы тела, ожирения, но также может служить новым оценочным маркером исходов ССЗ. Сегодня ИМТ выходит далеко за пределы фактора риска возникновения сердечно-сосудистой патологии. В таблице 1 показаны заболевания, возникающие у пациентов в различных странах с избыточной массой тела. С ИМТ ассоциировано увеличение частоты встречаемости ГЭРБ, НАЖБП и колоректального рака.

Метаболические нарушения связывают с формированием типичного для тучных людей микробиома, для которого характерна потеря 6 видов бактерий – «Low gene», с чем связывают инициацию инсулинорезистентности и дислипидемии. Это

очень важные факты для всей терапевтической практики, так как предполагается, что, научившись управлять микробиомом, мы научимся излечивать большинство болезней.

Возвращаясь к проблеме ИР и места в ней УДХК, следует обратиться к истории. В терапевтическую практику УДХК вошла в 70-е годы прошлого столетия как молекула, которая работает исключительно у пациентов с желчнокаменной болезнью. Однако постепенно ее стали использовать в кардиологии, диабетологии и, естественно, достаточно активно – в гепатологии.

Всем известна проблема желчного рефлюкса. Доказано, что максимальное раздражающее действие на слизистую оболочку пищевода оказывает не соляная, а деоксихоловая кислота. И что именно она является самым сильным стимулирующим фактором экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста, что указывает на более сильный канцерогенный потенциал этой желчной кислоты. Замена деокси- на урсохоловую кислоту существенно уменьшает раздражение слизистой оболочки.

Десятилетний анализ факторов риска развития пищевода Баррета показал, что единственным среди достоверных является заброс желчи, препятствовать которому может только УДХК, предотвращая дисплазию эпителия.

Результаты исследования эффективности и безопасности молекулы УДХК, особенно в условиях ИР, базируются на применении препарата Урсофальк.

Доказано также влияние УДХК на течение заболеваний кишечника. Посколь-

ку в мире отмечается тенденция к росту числа заболевших и умерших от злокачественных новообразований толстой/прямой кишки, в 2004 году были завершены двухгодичные наблюдения пациентов с низкодифференцированной дисплазией. Результаты исследования, проведенного U. Sjogvist и соавторами, продемонстрировали, что применение Урсофалька в течение 2 лет у пациентов с низкодифференцированной дисплазией толстого кишечника не привело к прогрессированию дисплазии и не потребовало колэк-

томии, в то время как в группе без УДХК рецидивы отмечены в 22,2% случаев. D.S. Alberts и соавторы продемонстрировали способность УДХК снижать частоту толстокишечного канцерогенеза. В исследовании принимали участие 1285 пациентов. Спустя 6 месяцев после удаления колоректальной аденомы пациенты были распределены на две равнозначные группы с УДХК и плацебо, спустя 3 года рецидив высокодифференцированной аденомы зафиксирован в 3 раза реже в группе, которая получала УДХК.

Таблица 2. Дозирование и эффект проведенных курсов лечения УДХК в сравнении с плацебо

Показатель	13–15 мг/кг в сутки	12–15 мг/кг в сутки	28–35 мг/кг в сутки	23–28 мг/кг в сутки
	<b>Lindor, 2004</b>	<b>Dufour, 2006</b>	<b>Ratziu, 2010</b>	<b>Leuschner, 2010</b>
Доза УДХК	Повышение АЛТ в 1,5 раза > верхней границы N в течение по меньшей мере 3 месяцев. НАСГ, подтвержденный биопсией	Повышение АЛТ в 1,5 раза > верхней границы N в течение по меньшей мере 6 месяцев. НАСГ, подтвержденный биопсией	Повышение АЛТ > 50 МЕ/л при трех независимых измерениях в течение 12 месяцев. НАСГ, подтвержденный биопсией	Повышение АЛТ в 1,5 раза > верхней границы N в течение по меньшей мере 3 месяцев. НАСГ, подтвержденный биопсией
	2 года	2 года	1 год	1,5 года
Эффект	Стеатоз УДХК против плацебо Воспаление	Стеатоз УДХК против плацебо Индекс активности УДХК против плацебо	снижения уровней аминотрансфераз, маркеров фиброза в сыворотке и метаболических показателей – маркеров контроля гликемии и инсулинорезистентности	Количество баллов по модиф. клас. Брунта УДХК против плацебо Индекс активности НАСГ УДХК против плацебо

M.L. Balmer и соавторы демонстрируют, что применение комбинации Урсофальк + витамин Е улучшает не только уровень аминотрансфераз, гистологическую картину печени у пациентов с НАСГ, а также уменьшает гепатоцеллюлярный апоптоз и восстанавливает циркулирующие уровни адипонектина.

Пожалуй, грандиозной для мировой общественности стала публикация H. Dufour в 2011 году в журнале *Hepatology* статьи под названием «End of the story of UDCA». Автор анализирует результаты использования УДХК такими исследователями, как Zindor, Ratzui, Zensohuer, не принимая во внимание полученные результаты французских исследователей, которые в течение 1 года наблюдали за пациентами НАЖБП и продемонстрировали достоверные изменения в виде снижения уровней аминотрансфераз, маркеров фиброза в сыворотке крови и метаболических показателей – маркеров контроля гликемии и инсулинорезистентности.

И этому факту есть объяснение. Сегодня пересмотрена роль ЖК, которые относят к молекулам с эндокринными свойствами. УДХК, выступая в качестве агониста фарнезоид-Х рецептора (FXR), регулятора транскрипции генов, ответственных за гомеостаз желчных кислот, липидов, глюкозы, регулирует секрецию холангиоцитов, их пролиферацию, способствует дифференциации и выживанию, а также снижению уровня липидов в плазме крови без развития побочных эффектов.

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.

Активированные УДХК FXR и их сигнальные пути также участвуют в регуляции глюконеогенеза в печени, синтеза гликогена и чувствительности к инсулину. ЖК-лиганды рецептора, сопряженного с G-белком (TGR5/Gpbar-1), способны активировать ядерные рецепторы мембран клеток печени (FXR, NR1H4), играют ключевую роль в регуляции липогенеза *de novo* в печени, экспорта ЛПОНП–ТГ и обмена ТГ.

Экспериментальные исследования свидетельствуют о способности желчных кислот через TGR5 стимулировать секрецию глюкагоноподобного пептида-1 в тонкой кишке и выработку энергии в бурой жировой ткани и скелетных мышцах.

Изучение эффективности и безопасности применения УДХК было продемонстрировано в ряде исследований.

В исследовании M.F. Braga и соавторов у пациентов с первичной гиперхолестеринемией типа IIa или IIb, не имеющих заболеваний печени, наблюдалась хорошая переносимость и безопасность препарата, но применение его в качестве монотерапии не позволило достичь значимого снижения уровня липидов по сравнению с показателями в группе плацебо.

В испанском проспективном РКИ была показана эффективность 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 симва-

статины 20 мг в сутки и УДХК 300 мг в сутки в течение 4 месяцев оказался более эффективным относительно снижения уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови по сравнению с монотерапией симвастатином в дозе 40 мг в сутки ( $118,8 \pm 8,6$  против  $154,8 \pm 12,2$  мг/дл соответственно;  $p=0,0034$ ).

По данным С. Gelabert и соавторов, добавление УДХК в дозе 300 мг в сутки к аторвастатину в дозе 20 мг в сутки привело к значительно более выраженному снижению уровня ХС ЛПНП в сыворотке крови, чем прием аторвастатина в дозе 40 мг в сутки ( $94,6 \pm 6,1$  против  $138,7 \pm 9,0$  мг/дл соответственно;  $p=0,0037$ ).

Таким образом, добавление УДХК в дозе 300 мг в сутки позволило снизить дозу статинов в 2 раза и при этом добиться выраженного гипополидемического эффекта.

К спектру терапевтического действия УДХК относятся:

- литолитический эффект;
- цитопротективный эффект (стабилизация клеточной мембраны);
- гипохолестеринемический эффект (снижение всасывания холестерина в кишечнике, синтеза его в печени и экскреции с желчью);
- снижение активности провоспалительных цитокинов;
- снижение уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ);
- усиление антиоксидантной защиты;
- снижение выраженности стеатоза печени;
- инактивирование токсических субстратов в гепатоците;

- холеретический и антихолестатический эффекты (вытеснение пула токсичных желчных кислот);
- антиапоптотический и иммуномодулирующий эффекты.

В ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины» (Харьков) также было проведено исследование с целью оценки эффективности Урсофалька в составе комплексной терапии пациентов с НАЖБП с высоким кардиоваскулярным риском. Объектом исследования были 57 пациентов, которые получали персонализированную диету, дозированные физические упражнения, а также розувастатин 10 мг в сутки и Урсофальк 750 мг в сутки в течение одного года. На фоне терапии получено достоверное снижение проатерогенных факторов – общего холестерина, ХС ЛПНП; достоверное повышение антиатерогенных – ХС ЛПВП, достоверное снижение уровня адипонектина и С-реактивного белка.

Таким образом, на сегодняшний день мы можем рекомендовать применение Урсофалька при метаболически-ассоциированных заболеваниях, сопровождающихся инсулинорезистентностью длительностью не менее 12 месяцев, из расчета 12–15 мг/кг массы тела пациента.

Урсофальк – лекарственный препарат плейотропного действия с хорошим профилем безопасности.

*Пост-статья подготовлена редакцией издательства «Медикс групп» по материалам лекции, представленной на тренинг-программе для врачей «Мистецтво лікування», г. Харьков, 06.11.2018 г.*