

Особенности гиполипидемической терапии у пациентов с абдоминальной ишемической болезнью

О.Ш. ОЙНОТКИНОВА

ФБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого Минобороны России»

Specific features of hypolipidemic therapy in patients with abdominal ischemic disease

O.SH. OINOTKINOVA

A.A. Vishnevsky Third Central Military Clinical Hospital, Ministry of Defense of Russia

Резюме

Цель исследования. Оценка эффективности и безопасности комбинированной медикаментозной терапии, включающей Урсофальк («Dr Falk Pharma GmbH», ФРГ) и малые дозы статина, на клиническое течение и показатели липидного состава крови у больных абдоминальной ишемической болезнью (АИБ), относящихся к группе высокого риска.

Материалы и методы. Провели обследование и лечение 139 больных АИБ с поражением брюшной аорты (БА) и ее непарных висцеральных ветвей (НВВ): 95 (68,3%) мужчин и 44 (31,7%) женщины в возрасте 18—87 лет. Наличие АИБ у обследуемых больных подтверждено данными цветового дуплексного сканирования и компьютерно-томографической ангиографии НВВ БА, а также рентгеноконтрастной аортографии. Медикаментозное лечение проводили препаратом Урсофальк в суточной дозе 10—15 мг/кг в сочетании с аторвастатином в суточной дозе 10—20 мг.

Результаты. В результате проведения комбинированной терапии абдоминальные боли у большинства пациентов стали менее выраженными, а у некоторых прекратились. Такая же благоприятная динамика наблюдалась и в отношении признаков дисфункции кишечника. Достигнуто улучшение показателей липидного состава крови. Существенных изменений массы тела за период лечения у больных не отмечено. Побочные эффекты от комбинированного применения Урсофалька и аторвастатина не возникали.

Заключение. Пациентам с АИБ, сочетающейся с распространенным атеросклерозом и дислипидемией, которая в 90% случаев сопровождается жировой инфильтрацией печени с элементами фиброза и является предстадией стеатогепатита, целесообразно сочетанное назначение Урсофалька и статинов в качестве средства гиполипидемической терапии.

Ключевые слова: абдоминальная ишемическая болезнь, гиполипидемическая терапия, урсодезоксихолевая кислота, Урсофальк, статины.

Aim. To evaluate the efficiency and safety of combined drug therapy incorporating Ursosalk (Dr Falk Pharma GmbH, Germany) and a low-dose statin on the clinical course of the disease and blood lipid composition parameters in high-risk patients with abdominal ischemic disease (AID) and hepatic ischemic steatosis resulting from atherosclerotic lesion of the abdominal aorta (AA) and its unpaired visceral branches (UVB).

Subjects and methods. One hundred and thirty-nine patients (95 (68.3%) men and 44 (31.7%) women, aged 18—87 years) with AID and ischemic hepatopathy were examined and treated. AID in the examinees was verified by color duplex scanning and computed tomographic angiography of AA UVB, as well as by X-ray contrast aortography. The patients were treated with Ursosalk 10—15 mg/kg/day in combination with atorvastatin 10—20 mg/day.

Results. Due to the combination therapy, abdominal pains became less significant in the majority of patients and disappeared in some subjects. The same positive changes were also observed in the signs of intestinal dysfunction. There was an improvement in blood lipid composition parameters. No substantial weight changes were noted in the patients during the treatment. No adverse reactions occurred due to the combined use of Ursosalk and atorvastatin.

Conclusion. It is reasonable to co-administer ursosalk and statins as an agent of hypolipidemic therapy in patients with AID concurrent with disseminated atherosclerosis and dyslipidemia that is accompanied by fatty infiltration of the liver with elements of fibrosis in 90% of cases and that is a pre-stage of steatohepatitis.

Key words: abdominal ischemic disease, ischemic hepatopathy, hypolipidemic therapy, ursodeoxycholic acid, statins.

АИБ — абдоминальная ишемическая болезнь
ААС — абдоминальный атеросклероз
АС — атеросклероз
БА — брюшная аорта
ЖК — желчные кислоты
ЖП — желчный пузырь
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ЛПВП — липопротеины высокой плотности
ЛПНП — липопротеины низкой плотности

НВВ — непарные висцеральные ветви
ОХС — общий ХС
ПБЦ — первичный билиарный цирроз
ТГ — триглицериды
УДХК — урсодезоксихолевая кислота
ХАИ — хроническая абдоминальная ишемия
ХС — холестерин
ЧС — чревный ствол

Абдоминальная ишемическая болезнь (АИБ) — заболевание, обусловленное атеросклеротическим поражением непарных висцеральных ветвей (НВВ) брюшной аорты

(БА) и несоответствием абдоминального кровотока потребностям органов пищеварения в кислороде, приводящее к метаболическим нарушениям с развитием ишемической висцеропатии [1, 2].

Контактная информация:

Ойноткинова Ольга Шонкоровна, тел.: +7(910)416-8860, e-mail: olga-oinotkinova@yandex.ru

Клиническая картина АИБ многообразна и протекает под маской различных заболеваний желудочно-кишечного тракта, что представляет существенные трудности для диа-

гностики [3, 4]. Выделяют 3 основных симптома ишемической стадии абдоминального атеросклероза (ААС): боль в животе, возникающую приступообразно через 15–20 мин после приема пищи при субкомпенсированном течении и постоянную жгучую при декомпенсации, локализирующуюся в подложечной области, не купирующуюся спазмолитическими препаратами; желудочную и кишечную диспепсию; прогрессирующее похудание [1–3]. Большое диагностическое значение имеет систолический шум, определяемый в проекции БА и чревного ствола (ЧС) [2–5]. Выделяют 3 стадии АИБ: компенсированную (бессимптомную), субкомпенсацию (субклиническую) и декомпенсацию (клиническую), в ряде случаев с осложнениями [1–3].

При мультифокальном АС хроническая абдоминальная ишемия (ХАИ) диагностируется у 3,2% больных терапевтических и гастроэнтерологических стационаров [2], а также у 2,8% клинически обследованных больных с поражением БА и ее ветвей в хирургических стационарах [5]. При стенозе непарных висцеральных ветвей НВВ БА с развитием деструктивно-метаболических и атрофических процессов в гастродуоденальной и гепатопанкреатической областях в общей популяции больных атеросклеротическое поражение ЧС встречается у 25–45%, верхней брыжеечной артерии — у 30–80%, нижней брыжеечной артерии — у 23%. При ангиографии поражение НВВ БА выявляется у 54% больных. По данным аутопсии и ангиографии, в 32–98% случаях при стенозирующем поражении НВВ БА имеется бессимптомное течение АИБ, свидетельствующее о том, что ААС развивается значительно чаще, чем диагностируется на общем клиническом этапе обследования [2–5]. По нашим данным, у 66,4% больных с атеросклеротическим поражением НВВ БА диагностируется выраженный АС коронарных артерий с клинической картиной ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. В одних случаях кардиальная боль появляется раньше, чем симптомы мезентериальной недостаточности, в других — последовательность обратная [1]. АИБ, обусловленная АС, всегда формируется на фоне дислипидемии и функциональных расстройств функции печени — нарушений синтеза желчи гепатоцитами и ее выведения, а также снижения активности купферовских клеток ретикуло-эндотелия печени. Роль и значение этих нарушений в развитии и прогрессировании нарушений липидного обмена наряду с дисфункцией эндотелия в формировании и клиническом течении АИБ несомненны. Главным физиологическим механизмом холестерина гомеостаза является экскреция желчных кислот (ЖК) с желчью в процессе их энтерогепатической циркуляции по принципу «обратной связи», регламентирующему внутрипеченочный синтез стероида и его метаболизм в ЖК. Эти сложные биохимические процессы происходят при участии ряда ферментов, главными из которых являются ГМГ-КоА-редуктаза и 7-альфа-гидроксилаза.

При стенозирующем (50% и более) атеросклеротическом процессе в НВВ БА большие возможности в восстановлении кровотока дает чрескожная эндоваскулярная ангиопластика, а для вторичной профилактики прогрессирования АС с рецидивами абдоминальной ишемии и коррекции метаболических нарушений проводится лекарственная терапия [1, 2, 6].

В соответствии с современными рекомендациями атеросклеротическое поражение периферических арте-

рий считается эквивалентом ИБС и обуславливает необходимость профилактической гиполипидемической терапии с целью стабилизации или реверсии АС [7]. Наиболее эффективными гиполипидемическими препаратами в настоящее время являются статины. Однако следует учитывать, что препараты этой группы метаболизируются в печени с участием изоферментов 3А4 и 2С9 системы цитохрома. Конкурентное связывание фермента препаратами, метаболизм которых также осуществляется теми же изоферментами, ведет к повышению концентрации статинов в плазме крови и появлению их токсических влияний. При ишемической гепатопатии с латентными или выраженными проявлениями печеночной недостаточности у больных с ХАИ при показаниях к лечению статинами увеличение их доз до максимально эффективных не представляется возможным. В этой связи заслуживает внимания возможность для таких больных коррекции дислипидемии, печеночного и внепеченочного холестаза препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в сочетании с низкими дозами статинов.

УДХК способствует вытеснению токсичных ЖК за счет захвата рецепторов в подвздошной кишке, стимулирует экзоцитоз в гепатоцитах, снижает литогенность желчи, дает холеретический, антиапоптотический, антифибротический и цитопротективный эффекты. Она снижает всасывание холестерина (ХС) в кишечнике, синтез ХС в печени и экскрецию его в желчь.

Препарат УДХК, Урсофальк, («Dr Falk Pharma GmbH», ФРГ) с успехом применяется в России и за рубежом для растворения холестериновых камней в желчном пузыре (ЖП). Благодаря изменению процентного содержания гидрофильных и гидрофобных ЖК в полости ЖП и увеличению соотношения концентрации ЖК и ХС стимулируется солюбилизация ХС в желчи [7, 8]. При лечении больных холестерозом ЖП отмечалось лишь незначительное снижение уровня ХС в крови [8, 9]. С появлением статинов попытки применить своего рода превентивный подход к снижению уровня ХС как в желчи, так и в крови не смогли дать удовлетворительного эффекта из-за увеличения при использовании статинов активности трансаминаз в крови, а также развития холестероза в ЖП и риска образования камней в нем. Однако есть свидетельства успешного гипохолестеринемического действия УДХК, полученные еще 20–25 лет назад. Гастроэнтерологами замечена ее способность снижать уровень общего ХС (ОХС) в крови при длительном (двухгодичном) лечении больных первичным билиарным циррозом (ПБЦ) [10]. Спустя 7 лет были опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, проводившегося в Канаде, в которое были включены 222 больных, опять-таки с ПБЦ [11]. Были отмечены не только снижение уровня ОХС в крови, но и нормализация уровня щелочной фосфатазы и (обратим внимание!) активности трансаминаз. За последнее десятилетие в целом ряде работ сообщалось о гиполипидемическом эффекте УДХК у пациентов с желчнокаменной болезнью, неалкогольной жировой болезнью печени, токсическими гепатитами, хроническими вирусными гепатитами В и С. Все это касалось заболеваний органов пищеварения. Есть данные по весьма выраженному гипохолестеринемическому эффекту УДХК у пациентов с метаболическим синдромом. Однако некоторые авторы счита-

ют, что все же исследователи не располагают достаточно убедительными данными для однозначных выводов и отдают предпочтение при сочетании хронических заболеваний печени и сердечно-сосудистых заболеваний комбинированной терапии УДХК со статинами [12].

Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности комбинированной медикаментозной терапии, включающей Урсофальк («Dr Falk Pharma GmbH», ФРГ) и малые дозы статина, на клиническое течение и показатели липидного состава крови у больных АИБ, относящихся к группе высокого риска.

Материалы и методы

Провели обследование и лечение 139 больных АИБ с поражением БА и ее НВВ: 95 (68,3%) мужчин и 44 (31,7%) женщин в возрасте 18–87 лет (средний возраст $53,9 \pm 16,6$ года). Диагноз АИБ устанавливали на основании жалоб, данных анамнеза и физического обследования, который верифицирован на основании результатов инструментальных исследований. Наличие АИБ у обследуемых больных было подтверждено данными цветового дуплексного сканирования и компьютерно-томографической ангиографии НВВ БА, а также рентгеноконтрастной аортографии.

Медикаментозное лечение проводили препаратом Урсофальк в суточной дозе 10–15 мг/кг в сочетании с аторвастатином в суточной дозе 10–20 мг.

Результаты

Наиболее частым клиническим симптомом была абдоминальная боль, выявленная у 113 (81,3%) больных. Боль возникала через 20–30 мин после приема пищи, продолжалась 2–2,5 ч, т.е. в течение всего ее пассажа, и зависела не от качества, а от объема съеденной пищи. Боль носила ноющий характер у 88 (77,9%) больных, плохо поддавалась медикаментозной коррекции и, как правило, исчезала «самостоятельно». По локализации она преобладала в эпигастральной области — у 80 (70,8%) больных, реже в мезогастральной области — у 13 (11,5%), в левом подреберье — у 16 (14,2%) и у 4 (3,5%) отмечалась во всех отделах живота. Вторым по частоте признаком была дисфункция кишечника, протекающая в виде симптомов желудочной и кишечной диспепсии, выявленная у 62 (44,6%) больных. У 58 (93,5%) больных преобладали тяжесть в эпигастрии, у 52 (83,9%) — вздутие живота после приема пищи. Реже отмечались изжога — у 11 (17,7%), отрыжка — у 8 (12,9%), запоры — у 22 (35,5%), неустойчивый стул — у 14 (22,6%). Третьим характерным симптомом АИБ являлось прогрессирующее похудание. Жалобы на него предъявляли 30 (21,6%) пациентов. При этом расчет соотношения роста к массе тела отражал пониженное питание или гипотрофию у 18 (12,9%) больных. Систолический шум выслушивался в проекции ЧС и верхней брыжеечной артерии у 60 (43,2%) больных.

Из сопутствующих заболеваний у 66 (93%) больных выявили АС других сосудистых бассейнов: ИБС (коронарный АС) — у 59 (83,1%), гипертоническую болезнь — у 58 (81,7%), сахарный диабет 2-го типа — у 12 (8,6%), облитерирующий АС сосудов нижних конечностей — у 24 (17,2%) и АС мозговых артерий — у 6 (4,3%).

Среди клинических форм АИБ у 62 (44,6%) больных преобладала ишемическая гастродуоденопатия, у 26 (18,7%) была ишемическая гепато- и панкреатопатия, у 27

(19,4%) — сочетанные висцеропатии в виде ишемической гастродуоденопатии и панкреатопатии, при этом гепатопатия имела латентное течение, у 4 (2,9%) больных была ишемическая энтероколопатия. У 20 (14,4%) больных течение заболевания было бессимптомным, соответствующее компенсированной (доклинической) стадии, у 22 (66,2%) — субкомпенсированная стадия и у 27 (19,4%) — декомпенсированная стадия.

Для проведения медикаментозной терапии больных разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 105 пациентов с АИБ II функционального класса в стадии субкомпенсации в сочетании с ИБС. Во 2-ю группу объединены 34 пациента с АИБ III функционального класса с декомпенсированным течением (ишемической гепатопатией с печеночной недостаточностью, холестеринозом ЖП).

В 1-й группе после 3 мес лечения снизились уровни ОХС на 19,8%, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) — на 27,6%, триглицеридов (ТГ) — на 16,5%; уровень ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) существенно не изменялся. После 6 мес лечения отмечены исчезновение ультразвуковых признаков жирового стеатоза печени, восстановление функциональной активности ЖП и нормализация показателей липидного состава крови: уровень ОХС снизился с $6,48 \pm 0,32$ до $5,10 \pm 0,31$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС ЛПНП — с $4,98 \pm 0,46$ до $3,35 \pm 0,27$ ммоль/л ($p < 0,05$); возрос уровень ХС ЛПВП с $0,98 \pm 1,02$ до $1,10 \pm 1,3$ ммоль/л, уровень ТГ имел тенденцию к нормализации.

У пациентов 2-й группы после 3 мес лечения снизилась активность печеночных ферментов, уровень ХС ЛПНП снизился на 10,6%, уровень ХС ЛПВП повысился на 19,2%. После 6 мес лечения снизились уровни ОХС с $7,68 \pm 0,32$ до $5,73 \pm 0,16$ ммоль/л ($p < 0,001$), ХС ЛПНП — с $5,74 \pm 0,23$ до $3,14 \pm 0,12$ ммоль/л ($p < 0,001$), ТГ — с $3,93 \pm 0,25$ до $1,74 \pm 0,14$ ммоль/л ($p < 0,001$) и повысился уровень ХС ЛПВП с $0,97 \pm 0,03$ до $1,45 \pm 0,03$ ммоль/л ($p < 0,001$).

В результате проведения комбинированной терапии абдоминальные боли у большинства пациентов стали менее выраженными, а у некоторых прекратились. Такая же благоприятная динамика наблюдалась и в отношении признаков дисфункции кишечника. Существенных изменений массы тела за период лечения у больных не отмечено.

Побочных действий от комбинированного применения Урсофалька и аторвастатина не возникало.

Обсуждение

Основные механизмы влияния УДХК на липидный обмен обусловлены подавлением синтеза ХС в печени путем торможения активности ГМК-КоА-редуктазы, уменьшением абсорбции ХС в кишечнике и повышением экскреции ХС в желчь. Урсофальк является гепатопротектором, эффективность которого ранее подтверждена в ряде рандомизированных клинических исследований по лечению холестеринового холецистолитиаза. Наша работа показала, что применение Урсофалька в сочетании с аторвастатином целесообразно при АИБ, условно считающейся эквивалентом ИБС. Такая комбинация оправдана и с позиций безопасности сочетанного лечения. УДХК не является индуктором цитохрома P450, поэтому у нее отсутствуют конкурентное взаимодействие

со статинами. Статины характеризуются хорошим профилем безопасности, однако на фоне их применения при ишемической гепатопатии у пациентов с АИБ повышен риск прогрессирования печеночной недостаточности в случае повышения доз. У многих пациентов с АИБ дислипидемия сочетается с неалкогольной жировой болезнью печени, которая исходно сопровождается цитолитическим синдромом, ограничивающим применение высоких доз статинов, даже при ожидаемом явном эффекте их в плане снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Поэтому гепатопротекция Урсофальком и потенцирование гиполипидемического влияния низкодозовой терапии статинами приобретают особое значение.

Эффективность лечения 48 пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией УДХК и статинами изучалась в проспективном рандомизированном исследовании, проводившемся в Испании. В этом исследовании в течение 4 мес одна группа больных получала «двойную» дозу (40 мг/сут) статинов (аторвастатина и симвастатина), вторая группа — комбинацию этих статинов в дозе 20 мг/сут с УДХК в дозе 300 мг/сут. При применении аторвастатина уровень ХС ЛПНП снизился до $138,7 \pm 9,0$ мг/дл, а в комбинации его с УДХК — до $94,6 \pm 6,1$ мг/дл ($p=0,0037$). При применении симвастатина эти показатели были немного скромнее: снижение уровня ХС ЛПВП до $154,8 \pm 12,2$ мг/дл и при комбинированной терапии до $118,8 \pm 8,6$ мг/дл

($p=0,0034$). Побочных эффектов не было. Авторы отметили высокую эффективность и безопасность сочетанного применения УДХК и низких доз статинов [12]. В опубликованном в 2010 г. национальном докладе «Все о холестерине» приведены эти результаты и отмечается, что данные многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по применению УДХК у больных с первичной и вторичной гиперхолестеринемией подтвердили хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии [13].

Как видно из данных литературы, преимущества сочетанного применения УДХК и статинов по сравнению с монотерапией статинами у пациентов АИБ с ИБС очевидны. На протяжении всего периода сочетанного применения статинов и УДХК (Урсофалька) и наблюдения за пациентами, нами также отмечены высокая эффективность, хорошая переносимость и безопасность указанной комбинации. Наш опыт показал, что пациентам с АИБ, сочетающейся с распространенным АС и дислипидемией, которая в 90% случаев сопровождается жировой инфильтрацией печени с элементами фиброза и является предстадией стеатогепатита, целесообразно сочетанное назначение Урсофалька и статинов в качестве средства гиполипидемической терапии.

Работа выполнена при поддержке гранта РГНФ № 10-06-00213а,

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ойроткинова О.Ш., Немытин Ю.В.* Атеросклероз и абдоминальная ишемическая болезнь. М: Медицина 2001; 311.
2. *Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А.* Хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения. М: Анахарсис 2003; 136.
3. *Покровский А.В., Казанчан П.О., Жюжиков А.А.* Диагностика и лечение хронической ишемии органов пищеварения. Ростов н/Д: изд-во РостГУ 1982; 321.
4. *Поташов Л.В., Князев М.Д., Игнашов А.М.* Ишемическая болезнь органов пищеварения. М: Медицина 1985; 356.
5. *Гавриленко А.В., Косенков А.Н.* Диагностика и хирургическое лечение хронической артериальной ишемии. М 2000; 308.
6. *Гавриленко А.В.* Актуальные вопросы диагностики и хирургического лечения окклюзионных поражений непарных висцеральных ветвей брюшной аорты. Вестн АМН СССР 1987; 5: 45—49.
7. *Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al.* The task force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). Eur Heart J 2011; 32: 1769—1818.
8. *Иванченкова Р.А., Свиридова А.В., Грачев С.В.* Холестероз желчного пузыря: современный взгляд на патогенез, клинику, диагностику и лечение. М: Медицинского информационное агентство 2005; 200.
9. *Ильченко А.А.* Желчнокаменная болезнь. М: Анахарсис 2004; 199.
10. *Poupon R., Chretien Y., Poupon R.E. et al.* Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? Lancet 1987; 1 (8537): 834—836.
11. *Heathcote E.J., Cauch-Dudek K., Walker V. et al.* The Canadian multicenter double-blind randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Hepatology 1994; 19 (5): 1149—1156.
12. *Cabezas G.R.* Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial. Rev Clin Esp 2004; 204 (12): 632—635.
13. *Аронов Д.М., Базина И.Б., Болотова Е.В. и др.* Все о холестерине. Национальный доклад под ред. Л.А. Бокерия, Р.Г. Оганова. М: НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН 2010; 180.

Поступила 21.03.12