

# Эффективность и безопасность применения комбинированной схемы с препаратами урсодезоксихолиевой кислоты и мебеверина у пациентов с метаболическим синдромом

Ю. П. Успенский\*, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Барышникова\*\*, кандидат медицинских наук

Ю. А. Фоминых\*\*, <sup>1</sup> кандидат медицинских наук

Р. М. Ниязов\*\*\*

Д. В. Захаров\*, кандидат медицинских наук

\* ФГБОУ ВО СПбГПМУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

\*\* ФГБОУ ВО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург

\*\*\* ФКУЗ МСЧ МВД России по СПб и ЛО, Санкт-Петербург

**Резюме.** В статье представлены данные клинической оценки эффективности и безопасности приема гепатопротекторов и спазмолитиков у пациентов с метаболическим синдромом. Применение препарата урсодезоксихолевой кислоты в дозе 500 мг и селективного спазмолитика на основе мебеверина способствует значимому улучшению состояния и самочувствия, оптимизируют качество жизни данной категории больных, являются эффективными и безопасными, что позволяет рекомендовать включение этих лекарственных средств в комплексную терапию метаболического синдрома.

**Ключевые слова:** метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, абдоминальный болевой синдром, урсодезоксихолевая кислота, мебеверин.

## Efficiency and safety of application of combined scheme with ursodeoxycholic acid and mebeverin preparations in patients with metabolic syndrome

*Yu. P. Uspensky, N. V. Baryshnikova, Yu. A. Fominykh, R. M. Niyazov, D. V. Zakharov*

**Abstract.** The article presents the clinical assessment data for efficiency and safety of hepatoprotector and spasmolytic administration in patients with metabolic syndrome. Application of ursodeoxycholic acid preparation in 500 mg dosage, and selective spasmolytic based on mebeverin, contribute to significant improvement of the condition and state, optimize quality of life for this group of patients. They are effective and safe, which allows to recommend inclusion of these drugs in the complex therapy of metabolic syndrome.

**Keywords:** metabolic syndrome, non-alcoholic fat liver disease, abdominal pain syndrome, ursodeoxycholic acid, mebeverin.

Согласно современным представлениям о патогенезе метаболического синдрома его важными составляющими считаются не только канонические кластеры в виде абдоминального ожирения, дисбаланса углеводного и липидного обменов, артериальной гипертензии, но и нарушения со стороны работы печени, а также изменения моторной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (рис. 1) [1]. Результаты множества исследований указывают на достаточно раннее фор-

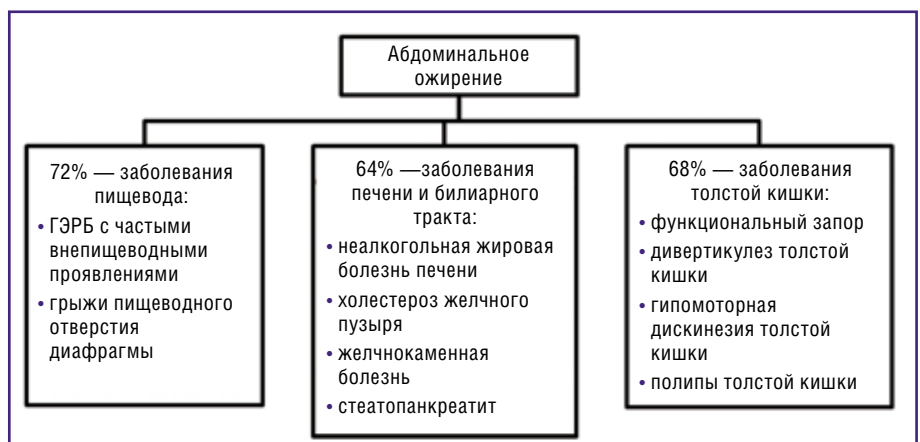


Рис. 1. Поражение желудочно-кишечного тракта при абдоминальном ожирении у взрослых (основной критерий метаболического синдрома) [1]

<sup>1</sup> Контактная информация:  
jaf@mail.ru

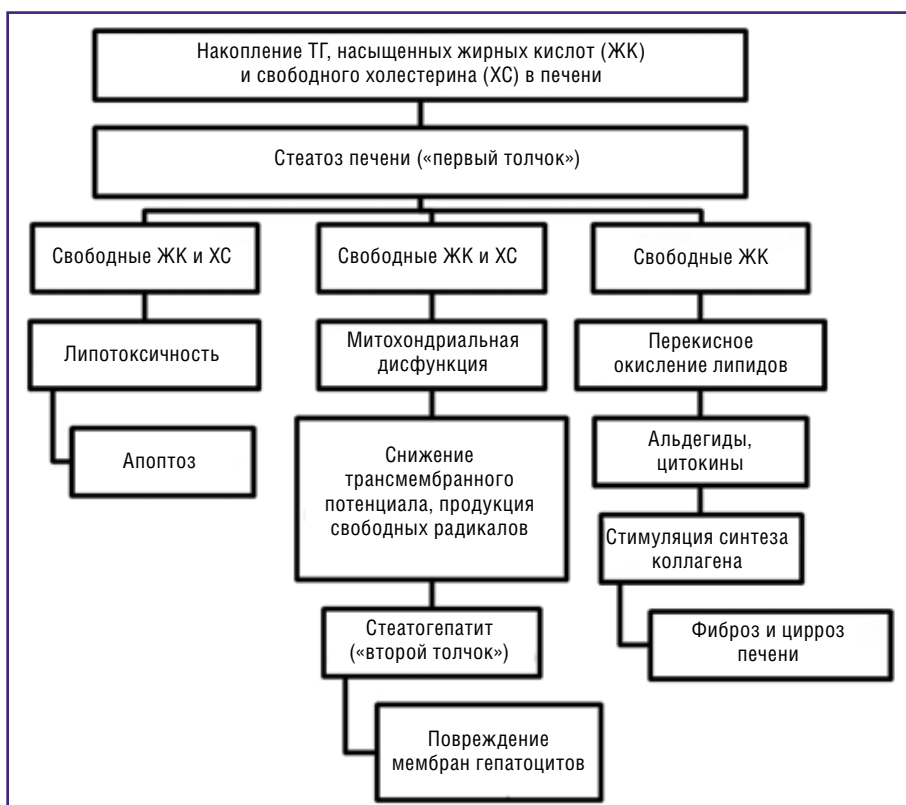


Рис. 2. Патогенез неалкогольной жировой болезни печени [2]

мирование у данной категории пациентов патологии печени, желчевыводящих путей и поджелудочной железы [2–4]. Более того, по мнению ряда авторов при длительном существовании метаболических расстройств возникают изменения микрофлоры ЖКТ, что может оказать негативное влияние на моторику пищеварительной трубки, клинически проявляясь в виде абдоминального болевого синдрома [5–7].

Наиболее актуальными и грозными гастроэнтерологическими заболеваниями, ассоциированными с метаболическим синдромом, можно считать неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП), которая, по сути, является одним из ранних и важных проявлений нарушений метаболизма, и хронический запор, который рассматривается как фактор риска развития колоректального рака. Рассмотрим механизмы формирования этих гастроэнтерологических проявлений метаболического синдрома более подробно.

### Неалкогольная жировая болезнь печени

Развитие НАЖБП на ранних стадиях формирования метаболического синдрома обусловлено единими механизмами нарушения обменных процессов, основные роли в котором играют абдо-

минальное (висцеральное, центральное) ожирение и инсулинорезистентность [8]. Патогенез НАЖБП неразрывно связан с метаболическими нарушениями, в первую очередь с нарушениями липидного обмена и избыточным отложением триглицеридов в ткани печени, с изменением метаболизма желчных кислот, с цитокиновой агрессией (рис. 2) [2].

Из рис. 2 видно, что НАЖБП является предиктором сердечно-сосудистых событий и по праву может рассматриваться в качестве гастроэнтерологического критерия метаболического синдрома [9, 10].

### Кишечный дисбиоз и нарушения моторики пищеварительной трубки

На сегодняшний день ни для кого не секрет, что нарушения кишечной микрофлоры сопутствуют многим заболеваниям внутренних органов. Влияние измененной микрофлоры ЖКТ на развитие метаболических нарушений крайне велико, ведь в норме микрофлора пищеварительной трубки активно участвует в обмене жиров и углеводов, способствуя поддержанию уровня глюкозы и холестерина в пределах референтных значений, а также обеспечивает адекватную моторику ЖКТ. Влияние кишечной микрофлоры на моторную активность

кишечника можно объяснить несколькими механизмами [3, 4]:

- 1) короткоцепочечные ЖК служат субстратом для микрофлоры кишечника, увеличивая ее биомассу;
- 2) микробный метаболизм желчных кислот, поступающих в толстую кишку, приводит к стимуляции кишечного транзита;
- 3) короткоцепочечные ЖК снижают pH и увеличивают осмотическое давление в просвете кишки;
- 4) выделение газа, что ускоряет транзит;
- 5) увеличение содержания некоторых короткоцепочечных ЖК может стимулировать мышечную стенку;
- 6) стимуляция образования холецистокинина;
- 7) снижение порога ответа гладкой мускулатуры слепой кишки на химическую стимуляцию.

В условиях дисбиоза кишечника начинают развиваться как метаболические, так и моторные нарушения, что в результате способствует прогрессированию изменений качественного и количественного состава кишечной микрофлоры, что неизбежно приведет к ухудшению метаболических нарушений у пациентов, развитию нарушений стула и других симптомов кишечной диспепсии, таким образом формируя порочный круг [3, 4]. Следовательно, крайне важным является своевременное выявление и коррекция дисбиотических изменений и нарушений моторики ЖКТ с восстановлением суточного ритма работы пищеварительной трубки у пациентов с метаболическим синдромом [11].

Наряду с модификацией диеты и образа жизни, крайне важным является поиск эффективных препаратов для терапии начальных проявлений метаболического синдрома, к которым можно отнести НАЖБП (гепатопротекторов с комплексным действием — например, препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК)), а также коррекция сопутствующих нарушений моторики ЖКТ (спазмолитиков).

Препараты УДХК обладают целым рядом эффектов, стабилизирующих обмен веществ и обеспечивающих нивелирование метаболических нарушений. Этими эффектами являются гепатопротективный, мембраностабилизирующий, цитопротективный, антифибротический, антиапоптотический, антиоксидантный, гиполлипидемический, антихолестатический, иммуномодулирующий, антипролиферативный, антилигандный, противовоспалительный, дезинтоксикационный [12].

Опыту использования УДХК как лекарственного средства более 100 лет. Препараты на основе этой «волшебной» кислоты показали высокую эффективность и безопасность при широком спектре заболеваний внутренних органов. Высокоперспективным методом считается на сегодняшний день использование УДХК именно при НАЖБП, поскольку в этом случае происходит не только восстановление структуры и функции печени, но и улучшается течение ассоциированных с патологией печени метаболических расстройств (ожирение, дислипидемия, оксидативный стресс) [13, 14]. Следовательно, прием препаратов УДХК позволяет предотвратить прогрессирование гастроэнтерологических предикторов метаболического синдрома, а также замедляет прогрессирование собственно метаболического синдрома и способствует профилактике сердечно-сосудистых осложнений. Универсальный гепатопротектор Эксхол выпускается в дозе 500 мг в форме делимой таблетки, что позволяет гибко дозировать лекарственное вещество и сократить количество принимаемых таблеток, что, несомненно, повышает приверженность пациентов к лечению.

Мебеверин уже более 50 лет применяется в терапии патологии заболеваний кишечника и желчевыводящих путей. Он является блокатором натриевых каналов в мембране миоцитов, что приводит к нарушению тока ионов натрия в клетку, с другой стороны, ионы кальция также не проникают через мембрану, в результате мышечные волокна перестают сокращаться — достигается мощный спазмолитический эффект. К позитивным свойствам мебеверина относится то, что он, расслабляя гладкую мускулатуру ЖКТ при спазме, нормализует его моторику, предупреждая такое тяжелое побочное действие, как атония кишки. Селективный спазмолитик Спарекс создан с применением уникальной технологии матричного высвобождения лекарственного вещества, что обеспечивает необходимую концентрацию лекарства в течение 12 часов, удобную схему приема: 2 раза в сутки утром и вечером и хорошую переносимость препарата.

Целью данной работы было оценить эффективность и безопасность приема универсального гепатопротектора на основе урсодезоксихолевой кислоты Эксхол 500 мг № 50 и селективного спазмолитика на основе мебеверина Спарекс 200 мг № 30 у пациентов с метаболическим синдромом.

Таблица

Критерии метаболического синдрома ВНОК (2009) [15]		
Критерии	Патология	Характеристика
Основной критерий	Центральный (абдоминальный) тип ожирения	Окружность талии: женщины: > 80 см мужчины: > 94 см
Дополнительные критерии	Артериальная гипертензия	Артериальное давление ≥ 130/85 мм рт. ст.
	Повышение уровня триглицеридов (ТГ)	≥ 1,7 ммоль/л
	Снижение уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)	Женщины: < 1,2 ммоль/л Мужчины: < 1,0 ммоль/л
	Повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП)	> 3,0 ммоль/л
	Нарушение толерантности к глюкозе	Глюкоза в плазме крови через 2 часа после нагрузки в пределах ≥ 7,8 и ≤ 11,1 ммоль/л
	Гипергликемия натощак	Глюкоза в крови натощак ≥ 6,1 ммоль/л

**Материалы и методы исследования**

Под наблюдением находилось 70 пациентов с метаболическим синдромом согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) 2009 г., необходимо наличие основного критерия — абдоминального ожирения — и любых двух дополнительных критериев (таб.).

**Схема терапии**

Все пациенты в зависимости от преобладающих жалоб и варианта последующей терапии были разделены на две группы и четыре подгруппы, представленные ниже:

1. Первая группа — пациенты с метаболическим синдромом, у которых присутствуют диспептические жалобы, связанные с патологией печени и желчевыводящих путей (тяжесть или дискомфорт в правом подреберье, горечь во рту, тошнота, сонливость), а также по данным ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости выявлены признаки стеатоза печени и/или гепатомегалия, деформация и/или утолщение стенки желчного пузыря, присутствие осадка и/или хлопьев в желчи.
  - А. Первая подгруппа (15 пациентов) — больные получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и дополнительно принимали урсодезоксихолевую кислоту (препарат Эксхол 500 мг № 50) перорально в дозе из расчета 10 мг/кг массы тела 2 раза в сутки в течение 3 месяцев.
  - Б. Вторая подгруппа (15 пациентов) — больные получали только рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты.

2. Вторая группа — пациенты с метаболическим синдромом, имеющие признаки болевого абдоминального синдрома, кишечной диспепсии (боли по ходу петель толстой кишки, метеоризм, урчание в животе, различные варианты нарушений стула).

- А. Третья подгруппа (20 пациентов) — больные получали рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты и дополнительно принимали мебеверин (препарат Спарекс) перорально в дозе 200 мг по 1 капсуле 2 раза в сутки за 20 минут до еды в течение 1 месяца.
- Б. Четвертая подгруппа (20 пациентов) — больные получали только рекомендации по модификации образа жизни, соблюдению гипокалорийной диеты.

Всем пациентам до и после лечения проводился стандартизированный опрос для оценки характера жалоб и их динамики с помощью опросника для оценки гастроэнтерологических жалоб, включая диспепсию и абдоминальный болевой синдром (шкала GSRS — Gastrointestinal Symptom Rating Scale). Пациентам первой группы дополнительно проводилось УЗИ органов брюшной полости, расширенный биохимический анализ крови (АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубин). Пациентам второй группы дополнительно выдавался опросник для оценки боли по визуальной шкале интенсивности боли, проводилась фиброколоноскопия (ФКС) до лечения с целью исключения органической патологии толстой кишки.

Опросник GSRS состоит из 15 пунктов, которые преобразуются в 5 шкал:

1. Абдоминальная боль (1, 4 вопросы).
2. Рефлюкс-синдром (2, 3, 5 вопросы).
3. Диарейный синдром (11, 12, 14 вопросы).
4. Диспептический синдром (6, 7, 8, 9 вопросы).

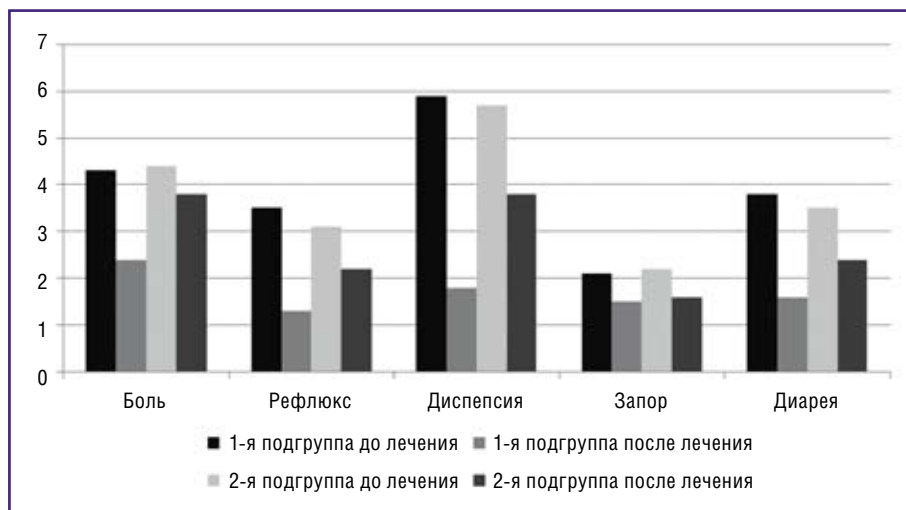


Рис. 3. Сравнительные результаты опросника GRSR пациентов с метаболическим синдромом в первой (прием препарата Эксхол 500 мг) и второй подгруппах до и после лечения

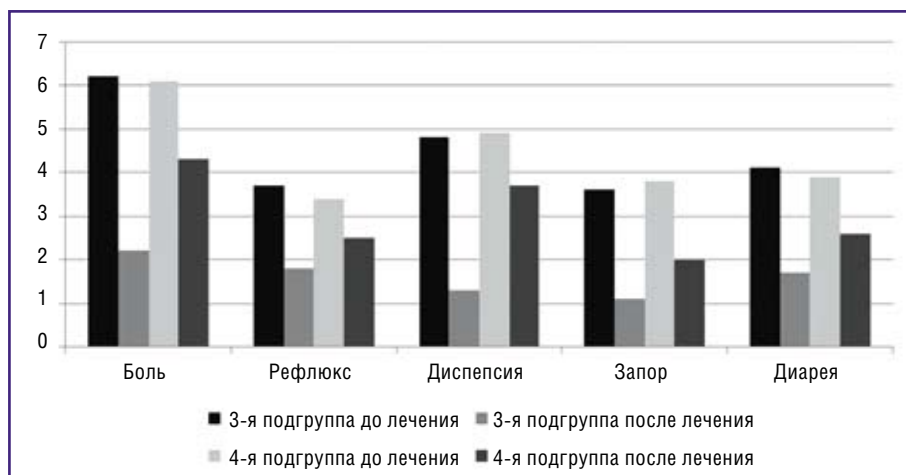


Рис. 4. Сравнительные результаты опросника GRSR в третьей (прием препарата Спарекс 200 мг) и четвертой подгруппах пациентов до и после лечения

5. Синдром запоров (10, 13, 15 вопросы).

Показатели шкал колеблются от 1 до 7, более высокие значения соответствуют более выраженным симптомам и более низкому качеству жизни [16].

### Результаты

Исходно у пациентов первой группы (n = 30, пациенты с метаболическим синдромом, у которых присутствуют диспептические жалобы, связанные с патологией печени и желчевыводящих путей) наиболее выраженными являлись признаки диспепсии, преобладая над проявлениями абдоминальной боли. В биохимическом анализе крови у всех пациентов были выявлены изменения: у 37% (n = 11) больных зарегистрированы повышение уровня АЛТ, у 83% (n = 25) — изменения липидограммы (повышение триглицеридов и/или липопротеидов низкой плотности и/или понижение липопротеидов

высокой плотности), у 23% (n = 7) — повышение уровня глюкозы натощак. По данным УЗИ у 100% (n = 30) больных этой группы выявлялось увеличение эхогенности печени (стеатоз), у 20% (n = 6) определялась гепатомегалия, у 70% пациентов (n = 21) имело место утолщение стенок желчного пузыря и наличие осадка или хлопьев в желчи.

До лечения у пациентов второй группы (n = 40, пациенты с метаболическим синдромом, имеющие признаки болевого абдоминального синдрома, кишечной диспепсии) в клинической картине преобладал абдоминальный болевой синдром со средним баллом по визуальной шкале интенсивности боли  $6,8 \pm 1,7$  см в третьей подгруппе и  $6,9 \pm 2,1$  см в четвертой подгруппе. При проведении ФКС органических изменений в толстой кишке, которые могут быть причиной развития абдоминального болевого синдрома, выявлено не было.

После лечения у пациентов первой подгруппы имело место более быстрое и значимое уменьшение жалоб по сравнению со второй подгруппой (рис. 3).

После лечения у пациентов третьей подгруппы (прием препарата Спарекс 200 мг) имело место более быстрое и значимое купирование жалоб по сравнению с четвертой подгруппой (рис. 4), а также существенное снижение интенсивности боли по визуальной шкале (рис. 5).

По данным биохимического анализа крови в первой подгруппе наблюдалась нормализация уровня АЛТ, ТГ, ЛПНП. По результатам УЗИ органов брюшной полости отмечалось исчезновение осадка и хлопьев в желчи, однако достоверного уменьшения признаков стеатоза печени выявлено не было, что может быть связано с ограниченным периодом наблюдения (3 месяца).

При оценке нежелательных явлений у одного пациента в первой подгруппе имело место усиление тошноты со второго дня приема препарата Эксхол 500 мг, которое прошло самостоятельно, без изменения режима и схемы терапии на четвертый день. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было.

### Заключение

Еще раз хотелось бы подчеркнуть, что в успешной терапии метаболического синдрома очень важен комплексный подход, который позволит влиять на различные механизмы формирования метаболических нарушений и обеспечит высокую

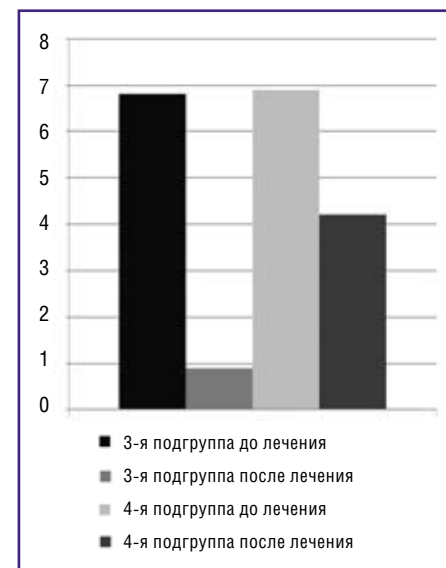


Рис. 5. Сравнительная оценка интенсивности боли по визуальной шкале в третьей (прием препарата Спарекс 200 мг) и четвертой подгруппах пациентов до и после лечения



эффективность лечения. Только в условиях комплексного подхода при непосредственном и активном участии врача и пациента возможно добиться результатов в терапии метаболического синдрома. Следует отметить, что очень важно стабилизировать работу печени для предотвращения прогрессирования НАЖБП от стадии стеатоза и стеатогепатита до фиброзных и цирротических изменений, что в отсутствие терапии может привести к усугублению метаболических нарушений и развитию сердечно-сосудистых катастроф. Также важна коррекция нарушений моторики ЖКТ, поскольку это способствует поддержанию эубиоза толстой кишки и, следовательно, обеспечивает не только купирование абдоминального болевого синдрома и симптомов кишечной диспепсии, но и значимое улучшение самочувствия и повышение качества жизни, а также препятствует прогрессированию метаболического синдрома. Учитывая патогенетическую обоснованность назначения препаратов на основе УДХК, применение препарата Эксхол 500 мг эффективно и может проводиться длительными курсами. Комплексная схема, включающая гепатопротектор (препарат на основе УДХК Эксхол) и спазмолитик (препарат Спарекс), показала высокую эффектив-

ность и безопасность и может быть рекомендована в комплексной терапии метаболического синдрома. ■

**Литература**

1. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М.: Анахарсис, 2009. 184 с.
2. Балуюва Е. В., Барышникова Н. В., Белоусова Л. Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: современное состояние проблемы // Фарматека. 2016. № 2 (315). С. 63–68.
3. Asrih M., Jornayvaz F.R. Metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease: Is insulin resistance the link? // Molecular and Cellular Endocrinology. 2015. Vol. 15; 418 Pt 1: 55–65.
4. Yki-Järvinen H. Non-alcoholic fatty liver disease as a cause and a consequence of metabolic syndrome // Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. Vol. 2 (11). P. 901–910.
5. Барышникова Н. В., Фоминых Ю. А., Балуюва Е. В., Успенский Ю. П. Дисбиоз кишечника — инфекция Helicobacter pylori — синдром раздраженного кишечника — метаболический синдром: что их объединяет? // Практическая медицина. 2012. № 3 (58). С. 11–16.
6. Festi D., Schiumerini R., Eusebi L. H., Marasco G., Taddia M., Colechia A. Gut microbiota and metabolic syndrome // World J Gastroenterol. 2014. Vol. 21; 20 (43). P. 16079–16094.
7. Ussar S., Griffin N. W., Bezy O., Fujisaka S., Vienberg S., Sofiic S., Deng L., Bry L., Gordon J. I., Kahn C. R. Interactions between Gut Microbiota, Host Genetics and Diet Modulate the Predisposition to Obesity and Metabolic Syndrome // Cell Metab. 2015. Vol. 1; 22 (3). P. 516–530.
8. Успенский Ю. П., Балуюва Е. В. Метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит: причинно-

следственный континуум // Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2009. № 1. С. 41–45.

9. Дранкина О. М., Яфарова А. А. Неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистый риск: состояние проблемы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017. Т. 13, № 5. С. 645–665.
10. Bellentani S., Dalle G. R., Suppini A., Marchesini G. Behavior therapy for nonalcoholic fatty liver disease: the need for a multidisciplinary approach // Hepatology. 2008. № 47. P. 746–754.
11. Шемеровский К. А. Хрономедицинский подход к метаболическому синдрому // Russian Biomedical Research. 2017. Т. 2, № 3. С. 40–44.
12. Раихельсон К. Л., Праинова М. К. Урсодезоксихолевая кислота: существующие рекомендации и перспективы применения // Доктор. Ру. 2015. № 12 (113). С. 50–55.
13. Зиновьева Е. Н., Мехтиев С. Н., Мехтиева О. А. Современные аспекты патогенетического лечения неалкогольной жировой болезни печени // Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 4. С. 1–6.
14. Mueller M., Thorell A., Claudel T., Jha P. et al. Ursodeoxycholic acid exerts farnesoid X receptor-antagonistic effects on bile acid and lipid metabolism in morbid obesity // J. Hepatology. 2015. Vol. 62. № 6. P. 1398–1404.
15. Мычка В. Б., Жернакова Ю. В., Чазова И. Е. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Доктор. ру. 2010. № 3 (54). С. 15–18.
16. Опросник GSRС (русскоязычная версия, созданная и рекомендованная МЦИКЖ) [электронный ресурс]. URL: <https://medlec.org/lek-194496.html> (дата обращения 06.07.2018).

# Спарекс®



## Быстро и надолго снимает боль и дискомфорт в животе

- Селективный спазмолитик с уникальным высвобождением лекарственного вещества<sup>1</sup>**
- Действует через 15 минут и в течение 12 часов<sup>1,2</sup>**
- 12+
**Разрешен с 12 лет<sup>1</sup>**

1. Инструкция по применению препарата  
 2. Eisenburg J., Krus W., 1978; Connell A.M. 1985; Evans P.R., Bak Y.T., 1996 и др.  
 реклама



**КАНОНФАРМА**  
 продакшн  
[www.canonpharma.ru](http://www.canonpharma.ru)

ПРИМЕНЯЕТСЯ ПО НАЗНАЧЕНИЮ ВРАЧА.  
 ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ