

УДК: 616.36-085.244+616.361-085.244+615.244

Е.Ю. ГУБСКАЯ, д. мед. н., профессор
/Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев/

Роль и место препаратов урсодезоксихолевой кислоты в лечении хронической патологии печени и гепатобилиарной системы

Резюме

Роль та місце препаратів урсодезоксихолевої кислоти в лікуванні хронічної патології печінки та гепатобіліарної системи

О.Ю. Губська

Стаття присвячена ролі урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) в лікуванні хворих із патологією гепатобіліарної системи. Поеднання широкого спектра дії препаратів УДХК – антиоксидантного, гепатопротекторного, антихолестатичного, імуномодулюючого, гіпохолестеринемічного, літолітичного та антиапоптозного ефектів – є необхідним для лікування хронічних захворювань печінки. За останні роки виявлено не лише гепатотропні властивості УДХК, але й чисельні позапечінкові клінічні ефекти, що поширює застосування препаратів УДХК у загальноотерапевтичній практиці.

Ключові слова: хронічні захворювання печінки, урсодезоксихолева кислота, лікування

Summary

The Role and Place of Ursodeoxycholic Acid Drugs in Treatment of Chronic Liver Disease and Pathology of Hepatobiliary System

O. Yu. Gubskaya

The article covers the role of ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of patients with hepatobiliary pathology. The combination UDCA drugs, which have broad spectrum of action, including antioxidative, hepatoprotective, anticholestatic, immunomodulating, hypocholesterolemic, as well as litholytic and antiapoptotic effects, ensures appropriate treatment for patients with chronic liver diseases (HLD). In recent years, various clinical effects of the UDCA have been shown, including, besides its well-known hepatotropic properties, numerous extra-hepatic clinical effects, which extends boundaries of the UDCA drugs application in general practice.

Key words: chronic liver disease, ursodeoxycholic acid, treatment



Е.Ю. ГУБСКАЯ,
д. мед. н., профессор

На сегодняшний день в мире количество больных с различной гепатобилиарной патологией превышает 2 млрд человек. В странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс до 1 млн человек с тем или иным заболеванием печени. Не исключением является и Украина, в которой отмечается тенденция к неуклонному росту заболеваемости хроническими заболеваниями печени (ХЗП). По данным МЗ Украины к началу нового тысячелетия заболеваемость хроническим гепатитом (ХГ) возросла на 76,6%, циррозом печени (ЦП) – на 75,6% (М.В. Голубчиков, 2000; Н.В. Харченко, 2001). В результате вышеизложенного на диспансерном учете состоит более 280 тыс пациентов, из которых более 40 тыс больны циррозом печени (128 на 100 тыс населения) и хроническим гепатитом различной этиологии (652 на 100 тыс населения). Отдельное место в структуре хронических заболеваний печени занимают алкогольные поражения, достигающие в некоторых странах более 40%. По данным различных авторов, у 8–20% лиц, злоупотребляющих алкоголем, может развиваться ЦП, у 60–65% – жировой

гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и стеатоз печени в развивающихся странах мира составляют соответственно 9% и 30%, что уже вывело неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) в категорию наиболее часто выявляемых ХЗП.

Несмотря на наличие огромного количества гепатотропных препаратов, широко применяющихся для лечения ХЗП, достаточно трудно утверждать, что большинство из них действительно отвечает требованиям, предъявляемым к «идеальному гепатопротектору». Последние включают: наличие у препарата эффекта «первого прохождения» через печень; способность лекарственного средства связывать или предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений и уменьшать воспаление, подавлять фиброгенез, стимулировать регенерацию клеток печени, естественный метаболизм и не обладать токсичностью.

Пожалуй, именно препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) соответствуют большинству перечисленных требований. Это связано, в первую очередь, с тем, что УДХК сама по себе

является естественной гидрофильной нетоксичной третичной желчной кислотой, образующейся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-лиохолевой кислоты, поступающей в печень из тонкой кишки. На фоне ее приема уменьшается энтерогапатическая циркуляция токсичных гидрофобных желчных кислот, предупреждается их разрушающее действие на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Кроме того, УДХК обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Перечисленные свойства уже сделали УДХК актуальным гепатотропным препаратом, обладающим не только гепатопротекторным, но и антихолестатическим, иммуномодулирующим, гипохолестеринемическим, литолитическим и антиапоптотическим эффектами, необходимыми в лечении ХЗП.

И действительно, если исторически возникновение интереса к клиническому применению УДХК обязано выявленному более 50 лет назад холелитолитическому эффекту препарата, то на сегодняшний день весь спектр его действия настолько широк, что не ограничивается одной только гепатологией, а распространяется значительно шире, на общетерапевтическую практику. Так, к традиционным показаниям для применения препаратов УДХК относятся:

- острые и хронические гепатиты различной этиологии (в том числе вирусные, аутоиммунные, токсические), неалкогольный стеатогепатит;
- первичный склерозирующий холангит (ПСХ);
- первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ);
- заболевания печени, сопровождающиеся внутриспеченочным холестазом;
- патология желчевыводящих путей – желчнокаменная болезнь – ЖКБ (лечение и профилактика), сладж-синдром, рефлюкс-гастрит и эзофагит.

К новым направлениям применения УДХК относится комплексное лечение гиперлипидемий (гиперхолестеринемии), гепатоцеллюлярной карциномы, холангиокарциномы, колоректального рака и варикозного расширения вен пищевода.

Ниже кратко остановимся на основных нишах применения УДХК.

УДХК давно нашла свое применение в комплексном лечении острых и хронических вирусных гепатитов. Доказано, что назначение УДХК при остром вирусном гепатите В способствует профилактике хронизации заболевания. Прием УДХК в стандартной дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки больными хроническим вирусным гепатитом В и С способствует достоверному снижению активности сывороточных трансаминаз, уменьшению частоты рецидивов, профилактике развития гепатоцеллюлярной карциномы. Более выраженное снижение активности трансаминаз у данной категории больных можно получить при назначении высоких доз УДХК. УДХК способна потенцировать эффект интерферона при комплексном лечении вирусного гепатита С, улучшая показатели эффективности лечения [1, 2, 3].

Препараты УДХК достаточно давно применяются в лечении разнообразных токсических и лекарственных поражений печени, включая осложнения полихимиотерапии. У больных алкогольной болезнью печени (алкогольный цирроз) J.N. Plevris и соавт. (1991), R. Bettini, M. Gorini (2002) установили существенное улучшение

клинико-биохимических показателей печени на фоне длительного применения УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки.

О высокой эффективности УДХК в коррекции холестаза – тяжелого, трудно поддающегося лечению синдрома, отражающего замедление поступления желчи в тонкую кишку, – стало известно давно. Холестаз может возникать на любом из этапов желчеобразования – желчеотделения и сопровождать любую патологию гепатобилиарной системы. Именно поэтому препараты УДХК активно применяются в лечении хронических гепатитов, цирроза печени и заболеваний гепатобилиарной системы, сопровождающихся последним (холангиты, ЖКБ, менее часто встречаемые – первичный склерозирующий холангит и первичный билиарный цирроз печени) [4].

Не будем останавливаться отдельно на хорошо известном показании УДХК – растворении конкрементов в желчном пузыре, являющихся неизменными спутниками хронического калькулезного холецистита, а рассмотрим относительно новое показание – билиарный сладж (предвестник и/или начальное проявление ЖКБ). Именно возможность назначения УДХ для данной категории пациентов сделала последнюю особо привлекательной не только для гастроэнтерологов, но и врачей-терапевтов, семейных врачей и т.д. Сладж определяется как вязкая суспензия в пузырной желчи, которая включает плотные структуры (кристаллы 0,05–1–2 мм) и мелкие конкременты – до 2–3 мм в диаметре (Feldman M., Friedman L.S. et al.). Поэтому синонимом билиарного сладжа является билиарный микролитиаз (наличие в полости желчного пузыря загустевшей желчи, создающей отчетливо определяемую во время УЗИ эхоструктуру, медленно перемещающуюся при изменении положения пациента) (Пальмер П., 2000). Клиническая значимость билиарного сладжа длительно дискутировалась, поскольку имеются многочисленные наблюдения самопроизвольного исчезновения последнего у определенной (18–70%) категории больных [5]. Однако билиарный сладж редко бывает бессимптомным. Доказано, что у 25–70% пациентов наличие последнего, так или иначе, сопровождается симптоматикой билиарной диспепсии, болевым синдромом (колики у 9–15% больных) и дисфункцией сфинктера Одди. Пожалуй, одним из самых неблагоприятных и грозных осложнений билиарного сладжа, помимо упомянутых приступов желчной колики, эпизодов холецистита, холангита (в том числе гнойного), формирования ЖКБ и стенозирующего папиллита, является острый панкреатит [5]. По данным разных авторов, именно билиарный сладж становится причиной формирования острого идиопатического панкреатита у 33–90% больных. Согласно принятой в 2003 году научным обществом гастроэнтерологов России классификации ЖКБ билиарный сладж является ранним проявлением заболевания, отмечающимся в первой его стадии (начальной, предкаменной). Поэтому в большинстве случаев при наличии билиарного сладжа требуется медикаментозная коррекция, которая возможна при назначении препаратов УДХК.

Как известно большинству практикующих клиницистов, лечение ЖКБ консервативными методами довольно трудно, особенно если выявление конкрементов желчного пузыря или обращение за консультацией по поводу их наличия происходит в поздние сроки, когда уже изменился состав конкрементов и они стали

трудно поддающимися медикаментозному лизису. Зато осуществлять успешную медикаментозную профилактику ЖКБ не только возможно, но и необходимо. В первую очередь, это касается лиц с избыточной массой тела, стремящихся к похудению. В 2007 году в Германии приняты рекомендации по диагностике и лечению ЖКБ, согласно которым прием УДХК в суточной дозе не менее 500 мг на протяжении 3–6 месяцев достоверно снижает риск развития ЖКБ на фоне быстрого снижения массы тела (более 1,5 кг в неделю) [6]. Таким образом, УДХК обязательно должна включаться в комплекс программ по снижению массы тела до полной его стабилизации.

Препараты УДХК интересны не только своими гепатотропными свойствами, но и обилием внепеченочных клинических эффектов. Относительно новой нишей применения УДХК является рефлюкс-гастрит и эзофагит, возникающие вследствие щелочно-желчного рефлюкса. Установлено, что щелочной гастроэзофагеальный рефлюкс встречается у 5–20% пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Во время патологического заброса дуоденального рефлюксата происходит разрушение муцинового барьера слизистой оболочки пищевода агрессивными панкреатическими ферментами (особенно трипсином) и желчными кислотами, что утяжеляет течение ГЭРБ и в конечном итоге – может осложниться развитием пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода [7–9]. В исследованиях последних лет показано, что при желчном рефлюксе оптимальной дозой УДХК является 500 мг в сутки (по 250 мг в 2 приема), что обусловлено способностью желчных кислот, содержащихся в рефлюксате, переходить под воздействием УДХК в водорастворимую форму, которая в меньшей степени раздражает слизистую оболочку желудка и пищевода. Курс лечения желчного рефлюкса – не менее двух месяцев.

В заключение следует отметить, что внепеченочные эффекты УДХК касаются и воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), первичной и вторичной профилактики колоректального рака в исходе ВЗК. Так, профилактическое действие УДХК относительно колоректального рака по данным U. Sjogvist и соавт. (2004) заключается в том, что у пациентов с низкодифференцированной дисплазией, принимавших УДХК в течение 2 лет, не отмечалось ухудшения состояния, тогда как у 22,2% больных, не принимавших УДХК, произошло прогрессирование дисплазии вплоть до необходимости выполнения колэктомии. В исследовании D.S. Alberts и соавт. (2005) доказана эффективность вторичной профилактики онкогенеза у 661 больного, принимавшего УДХК в течение 6 месяцев [10]. Таким образом, в заключение хочется процитировать фразу, наилучшим образом отражающую перечисленные известные свойства УДХК: «Путь, который мы прошли от представления об урсодезоксихолевой кислоте как только о антихолестатике до нынешнего понимания глубинных иммуномодулирующих, антиапоптотических и других многосторонних механизмов ее действия, – один из самых впечатляющих в современной фармакологии» (S. Benedetti, 2005).

Список использованной литературы

1. Chen W., Lui J., Glud C. Bile acids for viral hepatitis // *Cochrane Database. Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 3;
2. Sato S., Miyake T., Tobita H. et al. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15 (2). – P. 2782–2786.
3. Рейзис А.К., Дрондина Т.С., Никитина Н.П. и др. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в лечении острых и хронических вирусных гепатитов у детей // *Рос. гастроэнтерол. журн.* – 1999. – №4. – С. 44–49.
4. Губская Е.Ю., Шипулин В.П. Современные подходы к лечению заболеваний гепатобилиарной системы: метод. рекоменд. – 2005.
5. Janowitz P., Kratzer W., Zemmler T. et al. Gallbladder sludge spontaneous course and incidence of complications in patients without stones // *Hepatology.* – 1994. – Vol. 20. – P. 291–294.
6. Lammert F., Nuebrand M.W., Bittner R. et al. S-3 guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract // *Z. Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 45 (9). – P. 971–1001.
7. Чернявский В.В. Кислотный и щелочной желудочно-пищеводный рефлюкс: клиническое значение и подходы к коррекции // *Новости медицины и формирования. Гастроэнтерология.* – 2008. – №239 (темат. номер).
8. Hirota W.K., Loughney T.M., Lazas D.J. et al. Specialized intestinal metaplasia; dysplasia and cancer of the esophagus and esophagogastric junction; prevalence and clinical data // *Gastroenterology.* – 1999. – Vol. 116. – P. 277–285.
9. Sampliner R.E. Practice guidelines on the diagnosis, surveillance and therapy of Barrett's esophagus // *Am. J. Gastroenterol.* – 1988. – Vol. 93. – P. 1028–1031.
10. Alberts D.S., Martinez M.E., Hess L.M. et al. Phase III trial of desoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 36 (1). – P. 49–54.

УРСОХОЛ®

①

УРСОХОЛ® (URSOCHOL)

Склад

діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодезоксихолевої кислоти (у перерахуванні на 100% сухої речовини) 250 мг;
допоміжні речовини: крохмаль картопляний, метилцелюлоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Капсули.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при біліарній патології.
Код АТС А05А А02.

Показання

Для розчинення рентгенконтрастних холестеринних жовчних каменів не більше 15 мм в діаметрі у хворих з функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного (их) каменя (ів).

Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу за умов відсутності декомпенсованого цирозу печінки.

Протипоказання

Підвищена чутливість до компонентів препарату.
Хворі з жовчним міхуром, що не візуалізується радіологічними методами, кальцифіковані камені жовчного міхура, порушена скоротливість жовчного міхура, хворі з частими жовчними коликами.
Гостре запалення жовчного міхура або жовчовивідних шляхів; непрохідність жовчних протоків.
Цироз печінки в стадії декомпенсації.
Маса тіла до 35 кг (для цієї форми препарату).
Вагітність і період годування груддю.

Спосіб застосування та дози

Застосовують внутрішньо пацієнтам з масою тіла більше 35 кг.

При різних показаннях рекомендуються такі добові дози.

Для розчинення холестеринних жовчних каменів.

Приблизно 10 мг на 1 кг маси тіла на добу, що відповідає:

35–60 кг	2 капсули
61–80 кг	3 капсули
81–100 кг	4 капсули
Більше 100 кг	5 капсул

Капсули слід ковтати цілими 1 раз на добу, запиваючи невеликою кількістю рідини, ввечері перед сном.

Капсули необхідно застосовувати регулярно.

Час, необхідний для розчинення жовчних каменів, зазвичай становить 6–24 місяці. Якщо зменшення розмірів жовчних каменів не спостерігається після 12 місяців, терапію препаратом слід припинити.

Ефективність лікування потрібно перевіряти за допомогою ультразвукового дослідження або холе-

цистографії кожні 6 місяців. Необхідно проводити додаткові дослідження для виявлення можливої кальцифікації каменів. Якщо це трапилось, лікування треба припинити.

Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі.

Приймати 1 капсулу на добу, запиваючи її невеликою кількістю рідини, ввечері перед сном.

Капсули Урсохол® зазвичай потрібно приймати протягом 10–14 днів. Як правило, тривалість застосування залежить від перебігу захворювання. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально.

Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу.

Добова доза залежить від маси тіла і становить приблизно від 2 до 6 капсул (приблизно 10–15 мг урсодезоксихолевої кислоти на 1 кг маси тіла).
Рекомендується така схема прийому препарату:

Маса тіла	Добова доза	Ранок	День	Вечір
Від 35 до 50 кг	2 капсули	1	–	1
Від 51 до 65 кг	3 капсули	1	1	1
Від 66 до 85 кг	4 капсули	1	1	2
Від 86 до 110 кг	5 капсул	1	2	2
Більше 110 кг	6 капсул	2	2	2

Капсули слід ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. Необхідно приділяти увагу регулярності прийому капсул.

Застосування капсул Урсохол® при первинному біліарному цирозі може тривати необмежений час. У поодиноких випадках у хворих на первинний біліарний цироз на початку лікування можуть погіршитися клінічні симптоми, наприклад, може посилитися свербіж. Якщо це трапилось, терапію слід продовжувати із застосуванням 1 капсули Урсохол® на добу, потім поступово дозу збільшувати (на 1 капсулу щотижня) до досягнення рекомендованої дози.

Побічні реакції

Побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту: рідкі випорожнення або діарея під час терапії урсодезоксихолевою кислотою (часто).

При лікуванні первинного біліарного цирозу можливий біль у правій верхній частині черевної порожнини (дуже рідко).

Порушення з боку гепатобіліарної системи (дуже рідко): при лікуванні урсодезоксихолевою кислотою може спостерігатися кальцифікація жовчних каменів. При терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу спостерігалася декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування.

Реакції гіперчутливості (дуже рідко): можуть спостерігатися висипи.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі, непрозорі, тверді желатинові капсули, що містять білий порошок або гранули.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі від 15°C до 25°C.

Упаковка. По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці, по 5 або 10 контурних чарункових упаковок у пацці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження. Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

Реєстраційне посвідчення № UA/9018/01/01 від 08.10.08.



Інформація призначена для медичних установ і лікарів для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

Уважно прочитайте повну інструкцію для медичного застосування препарату.

www.darnitsa.ua

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця»

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця