

Урсодезоксихолевая кислота: возможности применения в лечении хронических заболеваний печени

В статье представлен обзор современных данных литературы относительно возможностей применения урсодезоксихолевой кислоты в клинической практике. Обоснована целесообразность ее назначения как в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами при целом ряде патологических состояний в гепатологии. Наряду с высокой эффективностью отмечена хорошая переносимость и безопасность препарата.

Ключевые слова: хронические заболевания печени, холестатические заболевания печени, урсодезоксихолевая кислота, Урсохол®.

Введение

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — один из наиболее известных и широко применяемых в гепатологии препаратов, свойства которого максимально приближены к таковым универсального лекарственного средства при хронической патологии печени и гепатобилиарной системы (Губская Е.Ю., 2012).

УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, образуемую в кишечнике и печени и составляющую 0,1–5% общего пула желчных кислот. На фоне ее применения происходит смещение пропорций между составными частями желчи в сторону резкого преобладания УДХК над остальными желчными кислотами. УДХК нетоксична вследствие гидрофильности молекулы; ее положительный эффект обусловлен вытеснением липофильных, токсичных желчных кислот из энтерогепатической циркуляции путем конкурентного ингибирования всасывания в подвздошной кишке и предупреждением их повреждающего действия на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. Кроме того, УДХК проявляет антиоксидантные свойства, а также способна непосредственно встраиваться в мембраны гепатоцитов, оказывая цитопротекторное и иммуномодулирующее действие, благодаря уменьшению продукции человеческих лимфоцитарных антигенов (Human leukocyte antigens — HLA) I класса на их поверхности и предотвращая тем самым развитие аутоиммунных реакций (Бабак О.Я., 2005; Губская Е.Ю., 2012).

Отмечено, что УДХК оказывает желчегонный эффект вследствие холегепатического шунта (возвращение желчи из канальцев к синусоидальной мембране через перибиллярные сплетения), способствует размягчению и разрушению холестериновых камней, а также препятствует их дальнейшему образованию в желчном пузыре и желчных протоках (Бабак О.Я., 2005). УДХК (в частности препарат **Урсохол**® отечественной компании «Фармацевтическая фирма «Дарница») значительно улучшает билиарную моторику, восстанавливает координированное взаимодействие желчного пузыря и желчевыводящих путей. Наибольший терапевтический эффект отмечен при гипокинетически-гипертоническом типе билиарной дискинезии, на который приходится 2/3 вариантов нарушений билиарной моторики (Щербинина М.Б., Литвяк Э.И., 2005).

Снижение выраженности клинических признаков холестатического, цитолитического, мезенхимально-воспалительного синдромов отмечается уже через 2–3 нед после начала лечения УДХК, однако принимать препарат в большинстве случаев рекомендуется непрерывно в течение нескольких месяцев. При длительном применении УДХК оказывает долгосрочные эффекты, замедляя прогрессирование заболеваний печени, повышая продолжительность жизни пациентов и ее качество (Бабак О.Я., 2005; Компендиум — лекарственные препараты, 2016).

Основные механизмы гепатотропного действия УДХК представлены в **таблице**. Благодаря этим многообразным эффектам УДХК относят к базовым лекарственным средствам, применяе-

мым при заболеваниях печени, сопровождающихся внутриспеченочным холестазом. Кроме того, УДХК является обязательным компонентом комплексного лечения при аутоиммунном, вирусном и токсическом гепатите, а также препаратом выбора у пациентов с наличием сладжа в желчном пузыре и симптомов билиарной диспепсии, обусловленных гипокинетической дисфункцией желчного пузыря или другими причинами (Бабак О.Я., 2005; 2017).

Таблица. Основные эффекты УДХК

Эффект	Механизмы гепатотропного действия
Цитопротекторный	Вытеснение гидрофобных токсичных желчных кислот, разрушающих мембраны гепатоцитов
Холеретический	Усиление синтеза и активное выделение желчных кислот из гепатоцитов
Иммуномодулирующий	Торможение экспрессии на мембранах HLA и ингибирование выброса провоспалительных цитокинов
Антиапоптотический	Торможение выброса цитохрома С и запуска каскада каспаз

Холестатические заболевания печени

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — наиболее часто встречающиеся иммуноопосредованные хронические холестатические заболевания печени, приводящие к циррозу печени (ЦП) и печеночной недостаточности. В недавно опубликованной лекции «Management of cholestatic disease in 2017» (de Vries E., Beuers U., 2017), исходя из современных представлений о патогенетических механизмах развития ПБЦ и ПСХ, обсуждаются различные варианты подходов к их лечению, при этом УДХК указана в качестве терапии первой линии, в соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver — EASL).

В Кокрановском обзоре отмечено, что применение УДХК в разных дозах способствует значительному улучшению биохимических показателей печени, хотя и не снижает риск смерти, трансплантации печени, развития варикоза, асцита и энцефалопатии (Poropat G. et al., 2011). Тем не менее УДХК одобрена Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (US Food and Drug Administration — FDA) как средство лечения ПБЦ, способное замедлить его прогрессирование (Bowlus C.L. et al., 2016). За исключением УДХК, на сегодняшний день альтернативой для таких пациентов является лишь трансплантация печени (Kovač J.D., Weber M.A., 2016).

Потенциальные механизмы действия УДХК при холестатических заболеваниях печени представлены на **рисунке**.

Изучается также роль УДХК в препятствии развития колоректальной неоплазии у пациентов с ПСХ. В частности результаты недавнего метаанализа (n=763) свидетельствуют о том, что применение препарата в дозе 8–15 мг/кг/сут может снижать этот риск (Singh S. et al., 2013), однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

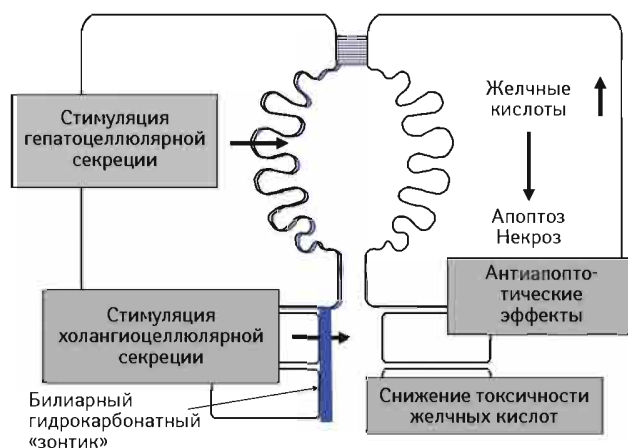


Рисунок. Потенциальные механизмы действия УДХК при холестатических заболеваниях печени (de Vries E., Beuers U., 2017)

Неалкогольная жировая болезнь печени

Всемирная гастроэнтерологическая организация (World Gastroenterology Organisation) в Глобальных практических рекомендациях «Неалкогольная жировая болезнь печени и неалкогольный стеатогепатит» (НАЖБП/НАСГ) признает отсутствие в настоящее время одобренной, основанной на доказательствах, лекарственной терапевтической стратегии при этих заболеваниях (LaBrecque D.R. et al., 2014).

Американские и Европейские ведущие сообщества в своих рекомендациях по лечению НАЖБП и НАСГ делают акцент в первую очередь на изменении образа жизни — комплексе мероприятий, направленных на уменьшение массы тела — до или в дополнение к фармакотерапии (Chalasanani N. et al., 2012; European Association for the Study of the Liver (EASL) et al., 2016). Данные всех опубликованных на сегодняшний день клинических руководств по этой проблеме объединены в систематическом обзоре (Zhu J.Z. et al., 2016). В нем сделан вывод, что ни одно лекарственное средство пока не одобрено фармакологическими агентствами для терапии НАЖБП и не указано как рекомендованное. В отсутствие лечения, которое могло бы представлять собой стандарт, рассматриваются различные варианты терапии таких пациентов.

Что касается УДХК, то при этих заболеваниях показан ее положительный эффект в целом ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ), а согласно результатам систематического обзора двенадцати из них (n=1160), монотерапия УДХК при НАСГ в течение 3–24 мес способствовала значительному улучшению функции печени, а также уменьшению выраженности стеатоза и воспаления (Xiang Z. et al., 2013).

Российское общество по изучению печени (2015) в Методических рекомендациях для врачей «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» уделяет УДХК место в схеме терапии таких пациентов. Так, приводятся данные о том, что ее применение в дозе 30 мг/кг/сут способствует достоверному снижению активности трансаминаз в плазме крови. Кроме того, при наличии дислипидемии указана целесообразность ее комбинации со статинами. Отмечено, что такая терапия хорошо переносится пациентами и позволяет достичь более выраженного снижения уровня холестерина липопротеидов низкой плотности при более низкой дозе симвастатина или аторвастатина. При первоначально повышенном уровне трансаминаз в плазме крови присоединение к терапии статинами УДХК в дозе 15 мг/кг/сут позволяет достичь нормализации уровня аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Опубликованы данные о том, что при сочетанном применении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина в случае сохранения выраженного гиполлипидемического эффекта у пациентов с дислипидемией на фоне НАСГ. Комбинация УДХК со статинами также оказывает благоприятный эффект на течение желчнокаменной болезни при НАЖБП в случае холестериновой природы камней.

В отечественных исследованиях также подтверждено, что сочетанное применение УДХК (препарат **Урсохол**[®], «Фармацев-

тическая фирма «Дарница») со статинами позволяет снизить дозу последних при сохранении выраженного гиполлипидемического эффекта у пациентов с ишемической болезнью сердца на фоне хронического НАСГ (Долженко М.Н., 2007).

Аутоиммунный и вирусный гепатит

В клинических рекомендациях по лечению аутоиммунного гепатита EASL 2015 г. засвидетельствована польза комбинации УДХК и иммунодепрессантов в качестве терапии первой линии у больных ПБЦ и тяжелым перисептальным гепатитом. Совокупность данных имеющихся исследований указывает также на необходимость применения комбинации УДХК с иммуносупрессивными средствами у большинства пациентов с сочетанием ПСХ и аутоиммунного гепатита.

Показано, что применение УДХК (препарат **Урсохол**[®]) в комбинации с интерфероном (ИФ)-α у больных хроническим вирусным гепатитом С потенцировало терапевтический эффект ИФ-α в отношении развития стойкого ответа на лечение, а также снизило частоту побочных эффектов ИФ-терапии. Применение такой комбинации по сравнению с монотерапией ИФ-α имело более выраженный положительный иммунологический и нейрогуморальный эффекты (Андрейчин М.А., Рябоконе О.В., 2015). Кроме того, применение препарата **Урсохол**[®] в дозе 10 мг/кг/сут в течение 3 мес в составе комплексной терапии у больных хроническим вирусным гепатитом С оказывало достоверный антифибротический эффект, что позволяет рекомендовать его с целью коррекции фиброза у пациентов при отсутствии стандартной терапии. На фоне лечения препаратом отмечена положительная динамика основных клинических синдромов: уменьшилась спленомегалия и гепатомегалия, снизилась выраженность абдоминального болевго, артралгического, диспептического и астеновегетативного синдромов (Бабак О.Я., 2016).

Внутрипеченочный холестаз беременных

УДХК является наиболее часто применяемым лекарственным средством при внутрипеченочном холестазе беременных — специфическом заболевании периода беременности, характеризующимся зудом различной степени выраженности и нарушениями функции печени. Оптимальная фармакотерапевтическая стратегия при этом состоянии не определена, в то же время в ряде метаанализов сделан вывод относительно целесообразности назначения УДХК таким пациенткам.

Так, согласно результатам метаанализа двенадцати РКИ (n=662), применение УДХК расценено как безопасное и эффективное в отношении устранения зуда, улучшения функции печени (снижение уровня аланинаминотрансферазы и желчных кислот в плазме крови), а также снижения риска неблагоприятных исходов у беременной (более редкие случаи преждевременных родов) и плода (уменьшение вероятности развития респираторного дистресс-синдрома, госпитализации новорожденных в отделение интенсивной терапии, более высокие гестационный возраст, масса тела при рождении и оценка по шкале Апгар на 5-й минуте) (Kong X. et al., 2016). В другом недавнем метаанализе пяти РКИ (n=311) показано, что применение УДХК по сравнению с S-аденозилметионином способствовало достоверному уменьшению выраженности зуда, уровня общих желчных кислот и аланинаминотрансферазы в крови, а также было ассоциировано со значительно более редким наступлением преждевременных родов. При этом наибольшая эффективность достигнута при сочетанном применении двух препаратов (Zhang Y. et al., 2016).

Аналогичные выводы сделаны и в других метаанализах (BacqY. et al., 2012; Grand'Maison S. et al., 2014; Zhou F. et al., 2014; Sepúlveda Marín S. et al., 2016).

Переносимость

В систематическом обзоре W. Hemphing и соавторов (2003), проведенном с целью оценки неблагоприятных эффектов УДХК и ее взаимодействия с другими лекарственными средствами, сделан вывод о в целом хорошей переносимости препарата. У небольшой части пациентов отмечали диарею, редко — кожные реакции, которые не связывали с влиянием активного вещества, эпизодически — рекуррентную боль в правом верхнем квадранте живота. Сообщалось также о декомпенсации ЦП после вве-

дення УДХК в окремих випадках ПБЦ кінцевої стадії [середі показаних к застосуванню УДХК вказано симптоматичне лікування ПБЦ при умові відсутності декомпенсованого ЦП — Прим. ред.]. Кокрановський огляд підтвердив безпеку і хорошу переносимість УДХК у пацієнтів з ПСХ (Pogorat G. et al., 2011).

Приверженність ліченню

В сучасних реаліях одним із ведучих факторів, обумовлюючих комплаєнс, є вартість терапії. Як правило, доступна ціна препарату підвищує приверженність пацієнтів ліченню, що в кінцевому підсумку покращує терапевтичний результат. Вже таким чином ефективним ні був препарат, лікування не покаже належного ефекту, якщо пацієнт не буде його приймати. Особливо це важливо при необхідності тривалого прийому препарату, як в разі з УДХК. В цьому відношенні особливу увагу заслуговує вітчизняний препарат **Урсохол®**, який з позицій фармакоекономіки успішно конкурує з зарубіжними аналогами (Бабак О.Я., 2017).

Заключення

При всьому різноманітності лікарських засобів і постійному пошуку нових терапевтичних можливостей УДХК в теченні багатьох років зберігає свої позиції і, завдяки клінічній значимості ефекту, є одним із найбільш частіше застосовуваних базових препаратів в гепатології. Ефективність УДХК, її хороша переносимість і безпека доведені на численних вітчизняних і зарубіжних дослідженнях.

Застосування УДХК, в частині вітчизняного препарату Урсохол®, відкриває нові можливості гепатопротекції. Препарат забезпечує різноманітні клінічні ефекти, уповільнює прогресування захворювань печінки і впливає не тільки на симптоми, а й на патогенетичні механізми розвитку патології гепатобіліарної системи (Бабак О.Я., 2017).

Список використаної літератури

- Андрейчин М.А., Рябоконе О.В. (2015) Урсодезоксихолева кислота у патогенетичній терапії при хронічних захворюваннях печінки. *Здоров'я України* (<https://www.health-ua.org/faq/gepatologiya/2886.html>).
- Бабак О.Я. (2005) Синдром холестаза: що потрібно знати кожному лікарю. *Укр. тер. журн.*, 3: 4–22.
- Бабак О.Я. (2016) Печень і антиоксидантна захист: можливості урсодезоксихолевої кислоти. *Здоров'я України* (<http://health-ua.com/wp-content/uploads/2016/10/ilovepdf-3-7.pdf>).
- Бабак О.Я. (2017) Біліарний сладж: короткий довідник лікаря. *Здоров'я України* (<http://health-ua.com/stati/gastroenterology/biliarniy-sladzh-korotkiy-dovidnik-likarya.html>).
- Губська Е.Ю. (2012) Чи існує універсальний лікарський препарат для лікування хронічної патології печінки і гепатобіліарної системи? *Ліки України*, 5(161): 28–30.
- Долженко М.Н. (2007) Больной ишемической болезнью сердца и хроническим стеатогепатитом: как проводить гиполлипидемическую коррекцию? *Укр. мед. часопис*, 1(57): 89–92 (<http://www.umj.com.ua/article/319>).
- Компендиум — лікарські препарати (2016) Урсохол® (<http://compendium.com.ua/info/167807>).
- Российское общество по изучению печени (2015) Методические рекомендации для врачей «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезнью печени». В.Т. Ивашкин (ред.). Москва, 29 с.
- Щербинина М.Б., Литвяк Э.И. (2005) Отечественный препарат урсодезоксихолевой кислоты «Урсохол»: возможности терапии дискинезий желчевыводящих путей. *Сучасна гастроентерол.*, 4(24): 80–84.
- Vacq Y., Sentilhes L., Reyes H.B. et al. (2012) Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 143(6): 1492–1501.
- Bowlus C.L., Kenney J.T., Rice G., Navarro R. (2016) Primary biliary cholangitis: medical and specialty pharmacy management update. *J. Manag. Care Spec. Pharm.*, 22(10-a-s Suppl.): S3–S15.
- Chalasan N., Younossi Z., Lavine J.E. et al.; American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology (2012) The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*, 142(7): 1592–1609.

de Vries E., Beuers U. (2017) Management of cholestatic disease in 2017. *Liver Int.*, 37 Suppl. 1: 123–129.

European Association for the Study of the Liver (2015) EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. *J. Hepatol.*, 63(4): 971–1004.

European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO) (2016) EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J. Hepatol.*, 64(6): 1388–1402.

Goode E.C., Rushbrook S.M. (2016) A review of the medical treatment of primary sclerosing cholangitis in the 21st century. *Ther. Adv. Chronic Dis.*, 7(1): 68–85.

Grand'Maison S., Durand M., Mahone M. (2014) The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J. Obstet. Gynaecol. Can.*, 36(7): 632–641.

Hempfling W., Dilger K., Beuers U. (2003) Systematic review: ursodeoxycholic acid – adverse effects and drug interactions. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 18(10): 963–972.

Kong X., Kong Y., Zhang F. et al. (2016) Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore)*, 95(40): e4949.

Kovač J.D., Weber M.A. (2016) Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: an update on MR imaging findings with recent developments. *J. Gastrointest. Liver Dis.*, 25(4): 517–524.

LaBrecque D.R., Abbas Z., Anania F. et al.; World Gastroenterology Organisation (2014) World Gastroenterology Organisation global guidelines: Nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 48(6): 467–473.

Poropat G., Giljaca V., Stimac D., Glud C. (2011) Bile acids for primary sclerosing cholangitis. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 1: CD003626.

Sepúlveda Marín S., Contreras Maragaño V., Vera C. (2016) Is ursodeoxycholic acid effective for intrahepatic cholestasis of pregnancy? *Medwave*, (16 Suppl.): e6361.

Singh S., Khanna S., Pardi D.S. et al. (2013) Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 19(8): 1631–1638.

Xiang Z., Chen Y.P., Ma K.F. et al. (2013) The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol.*, 13: 140.

Zhang Y., Lu L., Victor D.W. et al. (2016) Ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis. *Hepat. Mon.*, 16(8): e38558.

Zhou F., Gao B., Wang X., Li J. (2014) Meta-analysis of ursodeoxycholic acid and S-adenosylmethionine for improving the outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Zhonghua Gan. Zang Bing Za Zhi.*, 22(4): 299–304.

Zhu J.Z., Hollis-Hansen K., Wan X.Y. et al. (2016) Clinical guidelines of non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review. *World J. Gastroenterol.*, 22(36): 8226–8233.

Урсодезоксихолева кислота: можливості застосування в лікуванні хронічних захворювань печінки

Резюме. У статті наведено огляд сучасних даних літератури щодо можливостей застосування урсодезоксихолевої кислоти у клінічній практиці. Обґрунтовано доцільність її призначення як в монотерапії, так і в комбінації з іншими лікарськими засобами при цілому ряді патологічних станів у гепатології. Поряд із високою ефективністю відзначена хороша переносимість та безпека препарату.

Ключові слова: хронічні захворювання печінки, холестаатичні захворювання печінки, урсодезоксихолева кислота, Урсохол®.

Ursodeoxycholic acid: the possibilities of using in treatment of chronic liver diseases

Summary. The article provides an overview of current literature data on the possibilities of using of ursodeoxycholic acid in clinical practice. The expediency of its appointment, both in monotherapy and in combination with other drugs, is justified for a number of pathological conditions in hepatology. Along with high efficacy, a good tolerability and safety of the drug was noted.

Key words: chronic liver diseases, cholestatic liver diseases, ursodeoxycholic acid, Ursohol®.