

Роль та місце урсодезоксихолевої кислоти (УРСОСАНУ®) в лікуванні захворювань печінки і шлунково-кишкового тракту: застосування в клінічній практиці гастроентеролога, терапевта, сімейного лікаря

СКРИПНИК І.М., НЕВОЙТ Г.В., ДЕГТЯРЬОВА І.І., НЕВОЙТ М.М.

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Українська військово-медична академія, Київ

2 міська клінічна лікарня, Полтава

Медицина сьогодення відносить препарати на основі урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) - Урсосан («PRO.MED.CS Praha a.s.», Чехія) - до найбільш високоефективних фармакологічних агентів. Доведений позитивний досвід лікування ними захворювань печінки і біліарного тракту являється одним із важливіших досягнень сучасної гепатології (G. Paumgartner, 2004).

Фактично Урсосан не є результатом хімічного або фармакологічного пошуку. УДХК - фізіологічна субстанція, третинна жовчна кислота, яка складає в середньому 1-5 % пула жовчних кислот організму людини та ряду ссавців, зокрема ведмеда (*ursus*, lat.), жовч якого використовувалась у давньосхідній медицині для лікування захворювань шлунково-кишкового тракту і печінки.

За будовою жовчні кислоти мають стероїдну структуру. Завдяки наявності карбоксильної та гідроксильних груп, у більшості з них є полярний (гідрофільний) та неполярний (ліпофільний) ланцюги, тобто вони амфільні та здатні формувати ліпідні міцели і розчинятись у воді. Однак цей же механізм відповідає і за їх латентну токсичність. Вважається, що жовчні кислоти здатні вбудовуватись у клітинні мембрани, призводячи до їх дегеренції, порушення стабільності та цілісності. УДХК має будову, подібну до інших жовчних кислот і навіть однакову молекулярну формулу з хенодезоксихолевою кислотою. Однак існують принципи відмінності в її стереоконфігурації: гідроксильна група С-7 знаходиться у β-позиції, що надає молекулі УДХК більшої полярності і гідрофільності. Саме це зумовлює відсутність токсичності УДХК по відношенню до клітин і органів та обумовлює безпечність препаратів, створених на її основі (V. Florkemeier, 2004).

При пероральному призначенні Урсосану в добовій дозі 10-15 мг/кг ваги хворого відбувається зростання у жовчі вмісту УДХК до 40-50 % при значному зменшенні кількості ліпофільних жовчних кислот, зокрема хенодезоксихолевої з 40 % до 16 %. Таким чином, зміни у складі жовчі хворого носять якісний, а не кількісний характер

і зумовлюють реалізацію лікувальних властивостей препарату.

Встановлено, що УДХК здатна виявляти *гепато- і цитопротективні ефекти*, захищаючи шляхом безпосередньої вбудови і послідувочої стабілізації багаті фосфоліпідами мембранні структури як гепатоцитів і холангіоцитів, так і епітеліоцитів слизової оболонки шлунка і кишечника. До того ж, за умов холестазу УДХК здатна утворювати змішані міцели з токсичними жовчними кислотами, попереджуючи їх ушкоджуючий вплив на клітини (K.N. Larazidis, 2001).

Вирішальним компонентом захворювань печінки є цитоліз гепатоцитів внаслідок апоптозу - запрограмованої загибелі клітин, викликаного активацією внутрішньоклітинних механізмів самознешкодження внаслідок дії токсичних (жовчні кислоти, алкоголь, ряд фармакологічних субстанцій, тощо) і вірусних агентів. УДХК виявляє *антиапоптичний вплив* за рахунок зниження проникності мітохондріальної мембрани; зменшення вивільнення мітохондріального цитохрому С і блоку каспаз, а також шляхом активації рецепторів епідермального фактору росту індукує в гепатоцитах сигнали, спрямовані на виживаємість клітини. При цьому зменшення експресії молекул HLA на холангіоцитах пригнічує імуніоопосередкований апоптоз- γ (V. Florkemeier, 2004).

УДХК приводить до *стимуляції біліарної секреції*, збільшення елімінації токсичних компонентів із гепатоцитів за рахунок стимуляції експресії транспортних білків, що необхідні для біліарного транспорту в гепатоцитах та канікулярних мембранах, впливу на рівні мітохондріальної РНК і білків. Це має значення для тривалої регуляції секреції, стимуляції синтезу, апікального включення і активації транспортних білків, підсилення залежного та незалежного від жовчних солей току жовчі, виведення токсичних жовчних кислот (холевої, літохолевої, дезоксихолевої) за рахунок пригнічення їх всмоктування в кишечнику і витіснення з кишково-печінкової циркуляції (G. Paumgartner, U. Beuers, 2002).

За захворювання печінки у більшості випадків супроводжуються імунологічними змінами. УДХК

реалізує низку імуномодулюючих ефектів: інгібує експресію антигенів гістосумісності (HLA-1, HLA-2) гепатоцитів і холангіоцитів (F. Hirano, 1996), зменшує утворення сенсibiliзованих до печінкової тканини цитотоксичних Т-лімфоцитів, знижує продукцію прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, IFN-g), нормалізує кілерну активність лімфоцитів та рівень їх функціональної активності, особливо у хворих на первинний біліарний цироз (D. Adler, 1993; Y. Nishigaki, 1996).

Порушення обміну сполучної тканини, утворення і накопичення колагену в печінковій паренхімі відносять до головних факторів прогресування захворювань печінки. Наявність в УДХК *антифібротичної дії* попереджує розвиток цирозу печінки (K. Lindor, 1996; C. Corpechot, 2000) за рахунок пригнічення активності зірчастих ретикулоендотеліоцитів клітин, перисинусоїдального колагенотворення, зниження вивільнення цитохрому С, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази (V. Florkemeier, 2004), а також завдяки *антиоксидантному впливу* - зменшенню вмісту ТБК-реактивних, що є активаторами фіброгенезу (І.М. Скрипник і співавт., 2004).

Виникнення холестеролового калькульозу є патогенетично мультифакторіальним: збільшення секреції холестеролу у жовч і/або дисбаланс співвідношення жовчних кислот, фосфоліпідів; зростання продукції муцину в жовчному міхурі, що промотує утворення холестеролового ядра у перенасиченій жовчі; зниження скоротливості жовчного міхура. Доведена *літолітична дія* УДХК і її позитивний вплив на перші два фактори. УДХК - єдина жовчна кислота, яка зменшує секрецію і всмоктування холестеролу зі здухвинної кишки, що знижує літогенний індекс жовчі до ≤ 1 і при систематичному прийомі попереджує повторний літогенез (D. Jungst, 1989). Саме це і формування рідинних кристалів УДХК сприяє розчиненню кристалізованого холестеролу каменів жовчного міхура (V. Florkemeier, 2004).

Клінічне застосування УДХК розпочато з моменту, коли вперше були описані десатурація жовчі та розчинення конкрементів під впливом УДХК (I. Makino et al., 1975). Останні два десятиріччя УДХК з успіхом використовувалась в комплексній терапії захворювань шлунку внаслідок дуоденогастрального рефлюкса. Розпочинаючи з 1981 року, група гастроентерологів Франкфурта (Германія) під керівництвом проф. У. Leuschner, застосовуючи УДХК з холелітичною метою у хворих на хронічний гепатит, встановила її позитивні ефекти на функціональні показники печінки. Даний факт стимулював подальші дослідження клінічної ефективності субстанції при захворюваннях печінки і шлунково-кишкового тракту.

На сьогоднішній день доведеною є доцільність призначення УДХК в лікуванні:

- гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби, рефлюкс-гастриту;

- асоційованих із холестазом захворювань печінки (первинний біліарний цироз, первинний склерозуючий холангіт, аутоімунний гепатит і оверлап синдром, вірусні гепатити, неалкогольний стеатогепатит, токсичні ураження печінки, муковісцидоз, гепатоз вагітних, хвороба Вільсона-Коновалова (гепатолентикулярна дегенерація), дефіцит α_1 -антитрипсину, біліарна атрезія, синдром Алажиля, хвороба Каролі, доброякісний рецидивуючий внутрішньопечінковий холестаза, СНІД-асоційована холангіопатія, тощо);

- жовчокам'яної хвороби (холестероловий холелітиаз, камені жовчних протоків);

- гемобластозів у період клініко-гематологічної ремісії (з метою послаблення гепатотоксичних наслідків цитостатичної терапії) та на фоні проведення програмного лікування.

Особливо цінною є доведена клініко-біохімічна ефективність УДХК у лікуванні *первинного біліарного цирозу печінки*. Етіопатогенетичні чинники даного захворювання на сьогодні залишаються до кінця не з'ясованими, і головною метою терапії є призупинення його подальшого прогресування шляхом впливу на провідні патогенетичні процеси, чого і можна досягти завдяки застосуванню УДХК. У рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях доведено, що призначення УДХК в добовій дозі 13-15 мг/кг ваги (по 2-3 капсули Урсосану 3 рази на добу при вазі хворого в середньому 70 кг) сприяє покращенню клінічного стану хворих за шкалою оцінки ризику Мейо, біохімічних показників плазми крові, результатів гістологічних досліджень печінкової тканини. УДХК також здатна призупинити прогресування захворювання - подальшу трансформацію до стадії важкого фіброзу і цирозу печінки (A. Pages et al., 2000; C. Corpechot et al., 2000). Тому Урсосан є одним із препаратів вибору при лікуванні хворих на первинний біліарний цироз. При цьому доцільне його призначення тривалими курсами, у ряді випадків довічно.

Встановлений профілактичний ефект УДХК при розвитку дисплазії та карциноми ободочної кишки, що може відкрити нові горизонти для її використання в майбутньому (У. Лейшнер, 2004).

Важливим для практики сімейного лікаря є встановлений факт відсутності побічних ефектів, як з боку плоду, так і матері при застосуванні препарату під час вагітності. Тому призначення Урсосану при *внутрішньопечінковому холестазі вагітних*, який може виникати у III триместрі, виявляється доцільним, високоефективним і безпечним (G. Paumgartner, U. Beuers, 2002).

Визнана необхідність призначення препарату хворим на *муковісцидоз із ураженням печінки*. За результатами рандомізованого подвійного плацебо-контрольованого дослідження протягом одного року лікування встановлений позитивний вплив УДХК на біохімічні маркери холестаза і за-

гальне самопочуття хворих. Однак при даному захворюванні Урсосан слід призначати у більш високій добовій дозі - із розрахунку 20 мг/кг, оскільки має місце порушення кишкової адсорбції УДХК і недостатність зовнішньосекреторної функції підшлункової залози (С.Colombo et al., 1996; A.Lindbland et al., 1998).

Опубліковано ряд наукових досліджень стосовно здатності препарату сприяти ерадикації *H. Pylori* при виразковій хворобі, асоційованій з НР (В.І.Вдовиченко, 2002).

Як засіб патогенетичної терапії УДХК призначається при *токсичних ураженнях печінки різного генезу*, у тому числі викликаних вживанням ліків і парентеральним харчуванням. На сьогодні значну медико-соціальну проблему становить етаноліндуковане ураження гепатоцитів - *алкогольна хвороба печінки* (АХП). Ряд досліджень продемонстрували покращення клініко-біохімічних показників функції печінки у хворих на АХП при курсовому лікуванні УДХК (R.Bettini, M.Gorini, 2002; H.Tilg, A. Kaser, 2002; G.Pelletier et al., 2003). Проте залишається актуальним проведення подальших досліджень задля уточнення показань, вибору оптимальних режимів дозування препарату на різних стадіях АХП, а також подальше визначення механізмів дії УДХК.

У зв'язку з вищевикладеним, метою дослідження було оцінити клініко-біохімічну ефективність Урсосану в лікуванні хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту та поглибити знання про біохімічний вплив УДХК шляхом дослідження активності ключових ферментів детоксикації і білкового синтезу в динаміці патогенетичного лікування.

Матеріали і методи

Обстежено 28 хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту помірного ступеня активності і з синдромом холестазу (26 чоловіків; середній вік $44 \pm 5,2$ роки) з верифікованим діагнозом, встановленим алкогольним чинником печінкового ураження, виключеною вірусною етіологією захворювання. Групу практично здорових склали 18 осіб віком 19-50 років.

Клінічними проявами холестазу в хворих на АХП були свербіж і жовтяниця шкіри, іктеричність видимих слизових оболонок, темний колір сечі. Проводили біохімічне дослідження функцій печінки: визначали кількість загального білка, білкові фракції сироватки крові, вміст білірубину, тимолову пробу, активність гама-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази, АсАТ, АлАТ, АсТ/АлТ, вміст пре- β - та β -ліпопротеїдів, холестеролу в крові; ультрасонографічне дослідження печінки за загальноновизначеними методиками.

Задля оцінки впливу терапії Урсосаном на стан резистентності клітинних мембран, антиоксидантної системи (АОС) і процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) досліджували активність суперок-

сиддисмутази (СОД) крові (Н.Р. Mirsa, Y. Fredovich, 1972) та концентрацію ТБК-реактантів крові (И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили., 1977) відповідно. З метою оцінки детоксикуючої функції печінки вивчали активність аргінази крові (Храмов В.А., Листопад Г.Г., 1973) та вміст молекул середньої маси (МСМ) як інтегрального показника ендогенної метаболічної інтоксикації організму (Габриэлян Н.И., Липатова В.И., 1984). Оцінка білковосинтетичної функції печінки здійснювалась за активністю орнітиндекарбоксилази крові (Храмов В.А., 1997).

Лікування хворих включало дотримання режиму II-III із виключенням суттєвого фізичного навантаження, дієтотерапію (5 стіл за Певзнером) з обмеженням нейтрального жиру в їжі до 40 г/добу, лужне питво, обов'язкову повну абстиненцію, за необхідністю - симптоматичну терапію супутніх захворювань. Усім хворим призначали Урсосан компанії «PRO.MED.CS Praha a.s.» у добовій дозі 10 мг/кг на добу, розподіленій на три прийоми, після їжі, впродовж 8 тижнів.

Результати та їх обговорення

Клінічно у всіх хворих провідними були прояви астено-вегетативного, диспепсичного, холестатичного, гепатомегалічного синдромів (мал. 1).

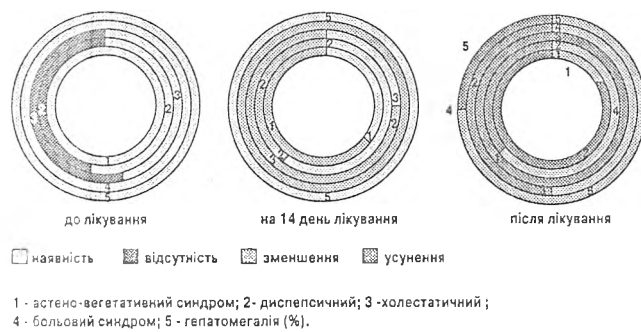
До лікування у хворих на АХП були змінені показники біохімічних проб, які характеризують внутрішньопечінковий холестаза: гіпербілірубінемія ($86,6 \pm 11,8$ мкмоль/л), збільшення активності лужної фосфатази ($286,6 \pm 24,6$ од при нормі $112,4 \pm 8,4$ од, $p < 0,05$), ГГТП ($16,4 \pm 2,4$ ммоль/год/л при нормі $4,9 \pm 1,4$ ммоль/год/л, $p < 0,05$), підвищення вмісту холестеролу ($9,4 \pm 2,3$ ммоль/л при нормі $4,6 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,05$), β - та пре- β -ліпопротеїдів ($11,84 \pm 1,6$ г/л при нормі $5,4 \pm 2,4$ г/л, $p < 0,05$). Також виявлена активація процесів ПОЛ на фоні пригнічення АОС, про що свідчили підвищений вміст ТБК-реактантів ($2,12 \pm 0,16$ мкмоль/л при нормі $0,31 \pm 0,02$ мкмоль/л, $p < 0,05$) та зниження активності СОД крові ($1,02 \pm 0,08$ уо/мл при нормі $3,5 \pm 0,3$ уо/мл, $p < 0,05$) відповідно.

При цьому у всіх хворих відмічено зниження активності аргінази крові у 1,8 рази порівняно із практично здоровими особами (норма $1,33 \pm 0,08$ ммоль/час/л; $p < 0,001$), підвищення в 1,3 рази вмісту МСМ ($0,210 \pm 0,008$ ум.од.; $p < 0,001$), що свідчить про пригнічення процесів детоксикації. У всіх хворих виявлене зниження в 2 рази активності орнітиндекарбоксилази крові (при нормі $1,95 \pm 0,13$ нкат/л; $p < 0,001$) за відсутності достовірних змін вмісту загального білка, що характеризує зменшення активності процесів білкового синтезу.

В динаміці лікування Урсосаном (мал. 1) відзначалось зменшення проявів астено-вегетативного синдрому на 14-й день у 18 (64,3 %) хворих, диспепсичного синдрому - в 11 (39,3 %) хворих. Після лікування прояви астено-вегетативного і диспепсичного синдромів були усунуті у 22 (78,6 %) та 10 (35,7 %) хворих.

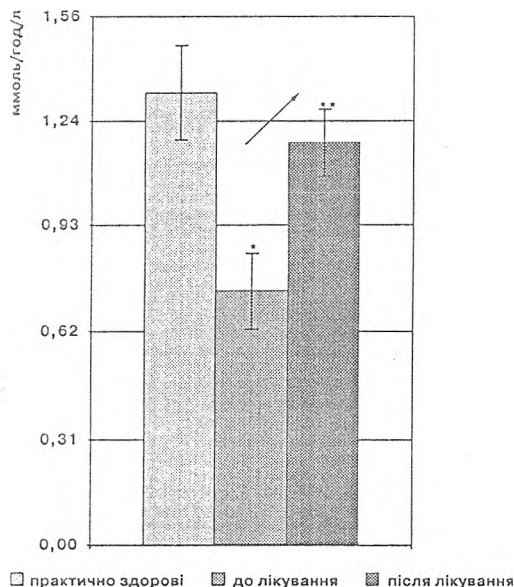
хворих, у інших хворих - суттєво зменшились. Свербїж шкіри значно зменшився у 21 (75 %) хворих на 8-10-й день лікування; був усунутий у всіх хворих на 14-24-й день лікування. Синдром жовтяниці значно зменшився на 10-14 день лікування, після закінчення курсу терапії була усунута у всіх хворих, що співвідносилось із рівнем білірубінемії після лікування ($24,2 \pm 6,2$ мкмоль/л). При цьому в 16 (57,1 %) хворих вміст білірубину в крові досяг рівня норми. На фоні лікування Урсосаном у хворих на АХП відмічалось зменшення гепатомегалії на 2-4 см, що підтверджувалось даними ультрасонографічного дослідження печінки.

Мал 1. Провідні клінічні ознаки у хворих на АХП в динаміці лікування Урсосаном.



Після лікування активність лужної фосфатази зменшилась у 1,6 рази ($p < 0,02$), мали місце тенденції до зниження вмісту холестеролу та активності ГГТП у крові.

Мал 2. Активність аргінази крові в динаміці лікування Урсосаном



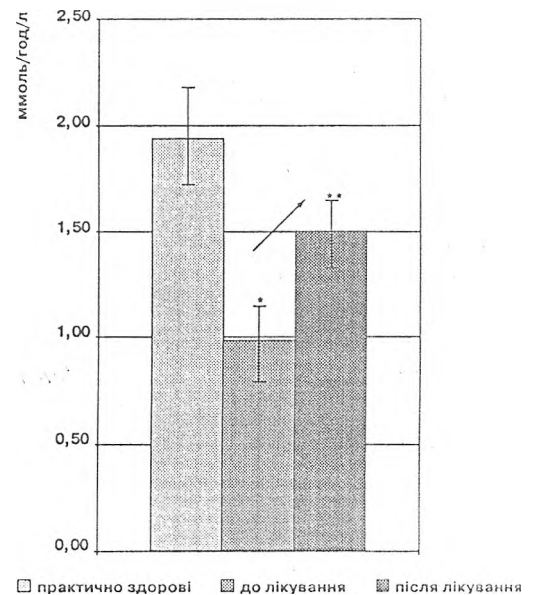
Аналіз стану процесів ліпопероксидації і АОС у хворих на АХП із синдромом холестазу показав позитивний вплив Урсосану на дану провідну патогенетичну ланку розвитку і подальшого прогресування АХП. Так, вміст ТБК-реактивів у крові хворих після лікування зменшився на 41,2 % ($p < 0,05$), за одночасного зростання активності

СОД на 33,1 % ($p < 0,05$). Це підтверджує гепатопротекторний вплив Урсосану і обумовлює доцільність його призначення у якості патогенетичного засобу в хворих на АХП.

Після лікування Урсосаном активність аргінази крові зросла в 1,6 рази (мал. 2), знизився вміст МСМ крові на 14,6 % ($p < 0,001$) і достовірно не перевищував показник норми, що свідчить про підсилення процесів детоксикації. Активність орнітиндекарбоксилази крові збільшилась у 1,5 рази (мал.3), що свідчить про позитивний вплив препарату на перебіг білковосинтетичних процесів у хворих на АХП на стадії хронічного гепатиту.

Усі хворі зазначили добру переносимість терапії. Побічних ефектів зафіксовано не було.

Мал 3. Активність орнітиндекарбоксилази крові в динаміці лікування Урсосаном



Висновки:

Лікування Урсосаном виявляє високу клініко-біохімічну ефективність при курсовому призначенні хворим на АХП на стадії хронічного гепатиту з високим профілем безпеки.

Встановлено позитивний вплив препарату на ряд провідних патогенетичних факторів розвитку АХП: пригнічення процесів ПОЛ на фоні активації системи антиоксидантного захисту організму, активація процесів детоксикації і білкового синтезу як основних передумов адекватної репарації етанолушкоджених гепатоцитів.

Урсосан - препарат вибору для лікування АХП, особливо за умови наявності холестазу.

Перспективним є подальше поглиблене вивчення ефективності даного лікарського засобу на різних стадіях АХП.

Література

1. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезокси-левой кислоты. // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - №3. - С. 60-61.
2. Скрипник І.М., Дегтярєва І.І., Невойт Г.В., Невойт М.М. Клініко-патогенетичне обґрунтування призначення урсосу хворим на алкогольну хворобу печінки. // Міжвід. зб. "Гастроентерологія". - Вип. 36. - Дніпропетровськ, 2004. - С. 495-499.
3. Adler D. et al. Untersuchungen der Dipeptidyl-Peptidase IV peripherer Blutlymphozyten bei Patienten mit primärer biliärer Zirrhose. // Gastroenterology. - 1993. -Vol. 31. - P. 135-139.
4. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy. // Clin. Ther. - 2002. - Vol. 153. - P. 305-307.
5. Corpechot C., Carrat F., Bonnad A.M. et al. The effect of ursodeoxycholic acid therapy on liver fibrosis progression in primary biliary cirrhosis. // Gastroenterology. - 2000. -Vol. 32. - P. 1196-1199.
6. Florkemeier V. Action of Ursodeoxycholic Acid /Cholestatic Liver Disease. - 2004. - 111 p.
7. Hirano F. et al. Therapeutischer Effekt von Ursodeoxycholsäure bei akuten Virushepatitiden? // Gastroenterology. - 1996. -Vol. 31. - P. 55-60.
8. Larazidis K.N., Gores G.J., Lindor K.D. Ursodeoxycholic acid «mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders». // J. Hepatology. - 2001. - Vol. 35. - P. 134-136.
9. Lindor K.D. et al. Effects of ursodeoxycholic acid on survival in patients with primary biliary cirrhosis. // Gastroenterology. - 1996. -Vol. 110. - P. 1515-1518.
10. Nishigaki Y. et al. Ursodeoxycholic acid corrects defective natural killer activity by inhibiting prostaglandin E2 production in primary biliary cirrhosis. // Dig. Dis. Sci. - 1996. - Vol. 41. - P. 1487-1493.
11. Pares A., Caballeria L., Rodes J. et al. Long-term effect of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis result of a double-blind controlled multicentric trial. UDCA-Cooperative Group from the Liver. // J. Hepatol. - 2000. - Vol. 32. - P. 561-566.
12. Paumgartner G. Importance of bile acids in the pathogenesis and therapy of hepatic diseases / Cholestatic Liver Disease. - 2004. - 111 p.
13. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: Mechanisms of action and therapeutic use revisited. // Hepatology. - 2002. - Vol. 36. - P. 525-531.
14. Pelletier G., Roulat D., Davion T. et al. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice. // Hepatology. - 2003. -Vol. 37. - P. 887-892.
15. Tilg H., Kaser A. Management of acute alcoholic hepatitis. // Prevention and Intervention in Liver Disease. - IASL-EASL Postgraduate Course. - Madrid, 2002. - P. 28-37.