

Урсodeоксиhoлевая кислота в гастроэнтерологии

О.Н. МИНУШКИН,
д.м.н., профессор
УНМЦ управления делами
Президента РФ

Вопросы использования высушенной желчи бурого медведя в лечении болезней печени, желудка, кишечника уходит в глубь веков (древний Китай). Современный этап изучения влияния желчных кислот на органы желудочно-кишечного тракта начинается в 1902 году, когда немецкий исследователь О. Хаммерстен описал желчную кислоту полярного медведя и впервые ввел термин «урсохолевая кислота». С тех пор начали использоваться первые препараты, показавшие эффект при заболеваниях печени. Было установлено, что лечебным эффектом обладает урсodeоксиhoлевая кислота, которая в середине 50-х годов прошлого века была синтезирована японскими учеными.

С этого времени начинается планомерное изучение желчи и клиническая оценка эффективности УДХК у больных желчнокаменной болезнью и заболеваниями печени. Желчь человека содержит соли желчных кислот, состоящих из хенодеоксиhoлевой, холевой и деоксиhoлевой кислот. Она содержит

также и УДХК, но ее нормальное содержание не превышает 5% от общего пула желчных кислот (1, 2). УДХК – это третичная нетоксичная желчная кислота, которая синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодеоксиhoлевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими желчными кислотами, что исключает возможность образования токсичных для клеток печени мицелл.

В экспериментальных работах показано, что при использовании УДХК в дозе 10-15 мг/кг в сутки содержание токсичных желчных кислот снижается и УДХК становится основным компонентом желчи (1, 3, 4, 5).

МЕТАБОЛИЗМ УДХК

- В печени происходит эффективная конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом. После этого она попадает в желчь.

- В тонкой кишке конъюгаты пассивно всасываются в терминальной

части тонкой кишки – всасываются активно.

- Вновь попадают в печень и вступают в новый цикл.
- Невсосавшиеся конъюгаты в толстой кишке метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом.

ИЗВЕСТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УДХК ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

- I. Холеретический эффект:
 - 1) вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке;
 - 2) стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой L-протеиназы, что уменьшает концентрацию гидрофобных желчных кислот;
 - 3) индуцирует бикарбонатный холерез, что увеличивает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.
- II. Цитопротективный эффект:
 - встраивается в клеточную мембрану гепатоцита, которая становится более устойчивой к повреждающему действию токсичных агентов.
- III. Антиапоптотический эффект:
 - снижает концентрацию ионизированного Са в клетках, что предотвращает выход цитохрома С из митохондрий, блокирующий, в свою очередь, активацию каскада и апоптоз гепатоцитов и холангиоцитов.
- IV. Иммуномодулирующий эффект:

Кроме заболеваний печени, желчь и ее компоненты участвуют в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения (ГЭРБ – тот вариант ее, где основным компонентом повреждения являются желчные кислоты, рефлюкс-гастрит, желчнокаменная болезнь; некоторые варианты панкреатита, холестероз желчного пузыря, дискинезии желчных путей, хроническая билиарная недостаточность, функциональная диспепсия, профилактика колитов, рака толстой кишки).

- уменьшает экспрессию молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, что предотвращает активацию цитотоксических Т-лимфоцитов;

- снижает синтез иммунокомпетентного Ig M, что уменьшает продукцию аутоантител;

- оба механизма ведут к снижению иммунопатологических реакций;

- снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ – 1, 2, 6, TNF- α , ИНФ- γ).

V. Гипохолестеринемический эффект:

- снижает всасывание холестерина в кишечнике;

- снижает синтез холестерина в печени и уменьшает его поступление в желчь.

VI. Литолитический эффект:

- уменьшает содержание холестерина в желчи и снижает ее литогенность, обеспечивая растворение образованных и предупреждает образование «новых» камней.

VII. Антифибротический эффект:

- ингибирует пролиферативную активность фибробластов, стимулированную фактором роста трофоцитарного происхождения;

- уменьшает функциональную активность звездчатых клеток, связанную с поглощением апоптозных телец;

- уменьшает дегенерацию гепатоцитов и пролиферацию холангиоцитов (6, 7, 8, 9).

Перечисленные выше механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) – являются физиологическим обоснованием в клинической практике. Уже сегодня для многих заболеваний печени препараты УДХК являются средством выбора, для некоторых – в сочетании в варианте лечения, что заметно улучшает прогноз лечения; для некоторых – как симптоматическая терапия.

Если рассматривать современный патогенез заболеваний печени – УДХК воздействует на основные патогенетические механизмы развития и прогрессирования заболеваний и не имеет аналогов по механизму действия. Уже теперь УДХК

существенно улучшила прогноз многих болезней печени и открыла перспективы для еще более широкого использования.

Кроме заболеваний печени, желчь и ее компоненты участвуют в патогенезе многих заболеваний органов пищеварения (ГЭРБ – тот вариант ее, где основным компонентом повреждения являются желчные кислоты, рефлюкс-гастрит, желчнокаменная болезнь; некоторые варианты панкреатита, холестероз желчного пузыря, дискинезии желчных путей, хроническая билиарная недостаточность, функциональная диспепсия, профилактика колитов, рака толстой кишки).

Всего к настоящему моменту препараты УДХК используются в лечении более 40 заболеваний и функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ УРСОСАНОМ (СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Представленные данные основаны на изучении и лечении 600 больных с различной патологией органов пищеварения:

Лечение больных с патологией желчного пузыря

Предпосылкой к растворению холестеринowych желчных камней является перенасыщение желчи холестерином, а в качестве способствующих факторов рассматриваются следующие:

- увеличение доли деоксихолевой кислоты в желчи;

- наличие в желчи субстанций (гликопротеинов), способствующих кристаллизации и ускоряющих формирование кристаллов моногидрата холестерина;

- нарушение опорожнения желчного пузыря.

Урсодезоксихолевая кислота влияет на все патогенетические факторы. Существуют также необходимые условия, которые должны быть соблюдены:

- желчные камни должны быть холестеринowymi;

- максимальный диаметр камня не должен превышать 10 мм;

- желчный пузырь должен нормально функционировать;

- просвет желчного пузыря должен быть заполнен камнем не более чем наполовину;

- пузырный проток должен быть проходим;

- так как возможны рецидивы камней, то препараты УДХК могут быть эффективным методом профилактики.

I группа – оценке эффективности лечения Урсосаном были подвергнуты 60 больных (40 женщин, 20 мужчин), средний возраст составил $50,7 \pm 3,1$ года (от 31 до 72 лет).

Механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) – являются физиологическим обоснованием в клинической практике. Уже сегодня для многих заболеваний печени препараты УДХК являются средством выбора, для некоторых – в сочетании в варианте лечения, что заметно улучшает прогноз лечения; для некоторых – как симптоматическая терапия.

Характер патологии:

- билиарный сладж – 30 больных;
- множественные камни (3-5 мм) – 20 больных;

- множественные камни (6-10 мм) – 6 больных;

- единичные камни (6-10 мм) – 4 больных.

Схема терапии: Урсосан 10 мг/кг/сутки – для больных желчнокаменной болезнью; 5-7 мг/кг/сутки – для больных сладжем. Срок лечения составил 6-12 месяцев. Контроль УЗИ – 1 раз в 2-3 месяца.

Результаты лечения:

- полное растворение камней, осадка – 50 больных;

- уменьшение размеров камней – 6 больных;

- без динамики – 2 больных;

- увеличение размеров камней – 2 больных.

Шесть больных, у которых зафиксировали уменьшение размеров камней, потребовали продолже-



ние лечения в тех же дозах или увеличение дозы препарата при нормальной переносимости лечения. Средние сроки растворения составили 1 год 3 месяца. Увеличение дозы могло быть проведено и в более ранние сроки (6 месяцев терапии, если уменьшение размеров камней или общего объема их составило менее 50% от исходных показателей). 4 больных, которые не проявили тенденцию к растворению камней, в течение года были оперированы. Камни у них носили билирубиновый характер. Переносимость лечения была хорошей, у 4 больных отмечена тенденция к послаблению стула, которая носила временный характер и не потребовала отмены лечения или уменьшения дозы.

В целом результаты лечения больных ЖКБ Урсосаном должны быть оценены как весьма хорошие, а при соблюдении показаний этот метод может рассматриваться как альтернатива операции.

II группа – больные, страдавшие холестерозом желчного пузыря (30 больных). Холестероз желчного пузыря (ХЖП) – заболевание, характеризующееся нарушением обмена холестерина с преимущественным отложением его в стенку желчного пузыря. Причина отложения ХС в стенку желчного пузыря не совсем ясна. Существует точка зрения, что это один из вариантов желчнокаменной болезни. Это представляется маловероятным. Они (ЖКБ и ХЖП) протекают как два самостоятельных заболевания, а камень если и образуются при ХЖП, то в

тот период, когда заметно снижается сократительная способность желчного пузыря. Единственно, что по-настоящему делает их схожими, – это эффективность лечения препаратами желчных кислот и то только в случаях «холестериновых» камней.

Форма болезни: 20 больных – сетчато-полипозная форма и 10 больных – диффузная сетчатая форма.

Средний возраст больных составил $45,6 \pm 7,3$ года (разброс от 19 до 70 лет). Женщин было 13, мужчин – 17. У мужчин болезнь развивается в более молодом возрасте.

Схема лечения: Урсосан 15 мг/кг/сутки; срок лечения от 6 месяцев до 1,2 года в лечебных дозах; поддерживающие дозы – 7,5 мг/кг/сутки (варианты: перманентный, прерывистый).

Результаты лечения

Общая эффективность лечения с восстановлением стенки желчного пузыря достигнута у 70% больных. Средние сроки лечения составили 9 месяцев (у части больных – до 6 месяцев, у части – 1-1,2 года). У молодых пациентов сроки эффективного лечения были короче: 5-6 месяцев. Больных с неполным эффектом переводили на поддерживаемое лечение. Эффективность этого лечения оценивали с позиции удержания достигнутого эффекта (по отложениям холестерина в стенке и по повышению сократительной способности желчного пузыря). У 3 больных (10%) эффекта не было. Мы связали это с резким снижением

сократительной способности желчного пузыря и не достижении в нем эффективной концентрации УДХК. Эти больные были переданы хирургам для проведения холецистэктомии.

В целом мы рассматриваем терапию больных ХЖП Урсосаном как весьма эффективную.

Остается нерешенным вопрос о показаниях к лечению, дозах, продолжительности, не отработаны схемы поддерживающего лечения. Но перспективы лечения больных ХЖП препаратами УДХК обнадеживают.

Результаты лечения Урсосаном больных с хроническими заболеваниями печени

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) (негнойный деструктивный холангит, при котором воспалительные изменения поражают прежде всего междольковые и септальные желчные протоки с постепенным распространением на перипортальные поля; вторым компонентом болезни является фиброз, постепенно прогрессирующий в цирроз печени).

Осложнениями заболевания являются портальная гипертензия со всеми последствиями ее и прогрессирующая печеночная недостаточность. В основе заболевания лежат, скорее всего, аутоиммунные процессы, связанные с разрушением желчных протоков.

Диагностика основана на выявлении антимитохондриальных антител (АМА), антинуклеарных антител (АНА) в сочетании со специфической морфологической картиной, свойственной ПБЦ. Наиболее стойким биохимическим изменением является повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ) и ГГТП. Уровень холестерина также повышается, но это не носит стойкого характера.

Основными препаратами для лечения ПБЦ являются цитостатики и иммунодепрессанты, но и лечение ими рассматривается как симптоматическое, так как остается неясной этиология заболевания. В ряду симптоматической терапии все

Препараты урсодезоксихолевой кислоты имеют небольшую историю клинического применения, но они за этот короткий период укрепили свои позиции. Начав с растворения холестериновых камней, расширили показания по заболеваниям печени, вышли за пределы печени и билиарной системы в лечении заболеваний пищевода, желудка, поджелудочной железы (всего на сегодняшний день они используются в лечении 40 нозологических форм). Есть все основания думать, что влияние на апоптоз и иммунную систему вскоре заметит расширит круг болезней, при которых они войдут в комплекс лечения.



урсодеоксихолевая кислота

УРСОСАН

Первая звезда гепатологии



- Урсосан – препарат первого выбора для патогенетической терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей
- Воздействует на все известные звенья патогенеза заболеваний печени и желчевыводящих путей. Активное вещество препарата не имеет аналогов по механизму действия
- Урсосан внесен в Федеральный льготный список лекарственных средств ДЛО (приказ Росздравнадзора № 702-пр/04 от 27.12.2004 г.)
- Урсосан:
Высокая эффективность доказана ведущими медицинскими центрами России
Стандарты качества Европейского Союза (сертификаты GMP и ISO)
Фармакоэкономические преимущества

большее место завоевывают препараты урсодеооксиголевой кислоты. Так как их эффект оказался дозозависимым, то использование эффективных доз поставило эту терапию в разряд перестепенной. Выбор используемых доз препаратов зависит от стадии заболевания.

Наш опыт лечения Урсосаном составляет 22 больных ПБЦ. Все больные – женщины, средний возраст составил $53,1 \pm 3,2$ года. Диагноз ставился на основании биохимического синдрома холестаза, который фиксировался на протяжении 2-5 лет, наличия антимитохондриальных антител (АМА) у всех больных (в титре 1:80 – 1:640). У части больных проводилась пункционная биопсия с морфологическим изучением биоптата. Всем больным проводились вирусологические исследования (В, С, G, ТТ): по данным ПЦР, результат у всех отрицательный.

Урсосан назначался в дозе 15 мг/кг массы тела, лечение проводилось в течение года (по протоколу), биохимический контроль каждые 3 месяца:

В первые 3 месяца значительно уменьшился или полностью нормализовался «синдром цитолиза»:

АЛТ – $103,7 \pm 2,3 \rightarrow 46,4 \pm 8,7$;

АСТ – $67,0 \pm 4,9 \rightarrow 33,2 \pm 7,7$.

Уменьшился уровень холестаза:

ЩФ – $369,9 \pm 4,2$ (исходно) $\rightarrow 280,3 \pm 37,2$ (через 3 мес.);

ГТПП – $207 \pm 3,3$ (исходно) $\rightarrow 99,9 \pm 6,4$ (через 3 мес.).

В дальнейшем положительная динамика продолжалась с нормализацией цитолиза и заметным уменьшением и стабилизацией синдрома холестаза и уровня АМА.

В последующем мы продолжали наблюдать больных и проводить

поддерживающее лечение Урсосаном в суточной дозе 500-750 мг. При попытке отменить лечение, как правило, биохимические показатели, титр АМА повышались, нередко превосходя исходные показатели, и требовали перехода к лечебным дозам либо (у 4 больных) к суточной дозе Урсосаном 20 мг/кг/сутки.

К настоящему времени период наблюдения составляет 5-6 лет, состояние больных – стабильное, самочувствие вполне удовлетворительное.

В целом мы оценили результаты лечения Урсосаном как весьма положительные. Сравнительный анализ с данными прошлых лет (лечение колхицином, метатрексатом) показали преимущества лечения, исход и течение ПБЦ – на фоне УДХК. Хотелось бы отметить также отсутствие послабления у этой группы больных.

Хронический гепатит С, холестатический вариант – 30 больных, получавших Урсосан в суточной дозе 12-15,0 мг/кг/сутки.

Хронический алкогольный гепатит, холестатический вариант – 30 больных. Урсосан использован в суточной дозе 15 мг/кг/сутки.

Хронический гепатит В – 30 больных (20 из них имели холестатический вариант).

Первичный склерозирующий холангит – 2 больных, продуктивная фаза, оба больных имели холестаз, клинически – кожный зуд.

Больные с хроническим вирусным гепатитом не имели возможности получать противовирусную терапию, а терапия Урсосаном рассматривалась как симптоматическая.

Средний возраст больных составил $51,2 \pm 8,6$ лет (с разбросом от

24 до 70 лет), продолжительность заболевания в среднем составила 10,5 лет (диагностика в учреждениях Медицинского Центра осуществлялась по диспансеризации на базе городской больницы; в большинстве случаев мотивом к госпитализации и «транспортным» диагнозом был диагноз – механическая желтуха). Степень активности процесса была умеренная – уровень трансаминаз составил 4-5 норм, холестаз умеренный. В группе алкогольного гепатита холестаз был выраженным: ЩФ – 3-5 норм, ГТПП – 10-15 норм.

Продолжительность терапии лечебными дозами составила 6 месяцев и 1 год – для больных ПСХ.

Переносимость терапии, в целом, была нормальной, у 4 больных отмечено послабление стула, не потребовавшее изменение характера лечения.

Максимально быстро удалось достичь эффекта по отношению к кожному зуду (2 месяца); динамика биохимических показателей – к третьему месяцу лечения с сохранением этой тенденции к шестому месяцу. У больных алкогольной болезнью синдром цитолиза имел заметно более быструю динамику по сравнению с вирусным гепатитом. У 6 больных с АБП, показавших замедленную динамику синдрома холестаза, были использованы большие дозы УДХК (20 мг/кг/сутки). Больные с ПСХ продемонстрировали медленную реакцию как по отношению к кожному зуду, так и по отношению к биохимическому симптомокомплексу.

Полная отмена препарата через 2-4 недели приводила у 1/3 больных к возврату активности процесса и требовала возобновления лечения, особенно у больных с кожным зудом.

Анализ этих случаев показал, что динамика биохимического симптомокомплекса была более медленной. С нашей точки зрения, эта клиническая ситуация требует либо более медленной отмены лечения, либо перевода больных на поддерживающее лечение в суточной дозе 250-500 мг Урсосана.

Урсодезоксиголевая кислота более полярна и гидрофильна по сравнению с другими желчными кислотами, что исключает возможность образования токсичных для клеток печени мицелл.

В экспериментальных работах показано, что при использовании УДХК в дозе 10-15 мг/кг в сутки содержание токсичных желчных кислот снижается и УДХК становится основным компонентом желчи.

Опыт лечения Урсосаном отдельных групп больных

Хроническая билиарная недостаточность (ХБН) – в группу вошли больные с патологией печени и уменьшенной продукцией желчи, больные с холецистэктомией и значительными потерями желчных кислот, больные с правосторонней гемиколэктомией и нарушением вторичного обмена желчных кислот.

Диагностировали ХБН на основании клинических проявлений (непереносимость жирной пищи, послабление стула, стеаторея, признаки недостаточности витаминов группы В), по дебиту холевой кислоты – при этапном хроматическом дуоденальном зондировании.

Всего было изучено 30 больных (мужчин – 17, женщин – 13). Средний возраст – 43,6 лет.

Клинический симптомокомплекс включал: снижение массы тела, дискинезию толстой кишки с склонностью к диарее и стеаторее, боли в животе, нарушение синтеза витаминов группы В.

Урсосан назначался в дозе 10 мг/кг/сутки курсом 1-3 месяца. Эффективность терапии оценивалась по динамике клинических проявлений.

В целом мы оценили терапию как эффективную. Эффект сохранялся от 3 до 6 месяцев. Лечение возобновлялось при возврате симптомов билиарной недостаточности.

Хронический рефлюкс-гастрит

Основным механизмом развития этого заболевания являлся заброс дуоденального содержимого в желудок, а фактором повреждения при этом считались желчные кислоты. Назначение Урсосана пре-

следовало цель изменить синтез желчных кислот, уменьшив в пуле количество токсичных.

Общее количество больных составило 20 человек (мужчин – 10, женщин – 10). В основе рефлюкса лежала патология двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, патология кишечника, приводящие к дуоденостазу или повышению внутрибрюшного давления. Урсосан назначался в суточной дозе 10 мг/кг/сутки; продолжительность лечения составила 2 месяца. Клинические проявления заключались в появлении чувства тяжести в эпигастрии во время или вскоре после еды. Диагностика – морфоэндоскопическая – исходно и после лечения.

Клинический эффект зафиксирован через 2-3 недели лечения, во всех случаях регистрировалось эндоскопическое улучшение. Эффект терапии сохранялся в течение 3-6 месяцев и он заметно удлинялся при лечении причины, приведшей к дуоденостазу и повышению внутрибрюшного давления, стимулировавших дуодено-гастральный рефлюкс.

Рефлюкс-эзофагит у больных после гастроэктомии – 5 человек. Повреждающим агентом являлись желчные кислоты. Урсосан назначался в суточной дозе 750 мг, продолжительность лечения – от 6 до 12 месяцев. Купирование изжоги наступило в течение 3-4 недель лечения. У всех больных была эрозивная форма эзофагита, положительная эндоскопическая динамика – в течение 4-6 месяцев, по достижении которой доза Урсосана может быть уменьшена до 250 мг/сутки, продолжительность лечения на сегодняшний день не определена,

возможно, лечение должно носить прерывистый характер.

ОБЩЕЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты урсодезоксихолевой кислоты имеют небольшую историю клинического применения, но они за этот короткий период укрепили свои позиции. Начав с растворения холестериновых камней, расширили показания по заболеваниям печени, вышли за пределы печени и билиарной системы в лечении заболеваний пищевода, желудка, поджелудочной железы (всего на сегодняшний день они используются в лечении 40 нозологических форм). Есть все основания думать, что влияние на апоптоз и иммунную систему вскоре заметно расширит круг болезней, при которых они войдут в комплекс лечения.

Урсодезоксихолевая кислота – это третичная нетоксичная желчная кислота, которая синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодесоксихолевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими желчными кислотами, что исключает возможность образования токсичных для клеток печени мицелл.

Наш опыт лечения Урсосаном подтверждает эту точку зрения, показывает хороший эффект лечения некоторых заболеваний желудочно-кишечного тракта, намечает пути коррекции принятых схем лечения и активно приглашает к его использованию в лечении. 

Список литературы:

1. Буеверов А.О. Урсодезоксихолевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения. «Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии», № 1, 2004, 15-20.
2. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах. Consillium medicum, 2003, т. 5, № 6, 318-322.
3. Рейзис А.Р. Урсодезоксихолевая кислота – Урсосан: действие и сферы применения в настоящем и будущем. Медицинское информационное издание, выпуск № 1, 2007 г., 1-11 стр.
4. Рейзис А.Р. Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (Урсосана) в лечении острых и хронических вирусных гепатитов. Информационное письмо 2006 г., стр. 1-19.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей. Гэотар – Медицина, 2002, с. 3, 254.
6. Beuers U. et all. Formation of isoursodeoxycholic acid in man. J. Hepatologi 1991, 13, 97-103.
7. Hempeling W. et all. Systematic reiew unca – adverse effects and drug interactions. Aliment Pharmacal, 2003, 18, 963-972.
8. Neuman D. Hepatoprotective priepities of UDCA. J. Gastroenterology, 1993, 104, 1865-70.
9. Hofman A. Pharmacology of UDCA an enterohepatic drug. Sccond. J. Gastroenterology suppl., 1994, 204, 1-15.