

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Урсодеоксихолевая кислота как универсальный гепатопротектор с плейотропными эффектами

В последние десятилетия во всем мире отмечается существенный рост числа хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП), доля которых весьма значительна в статистике заболеваемости и смертности населения. Так, распространенность ХДЗП в США за последние 20 лет составила 11,78% (в 1988-1994 гг.), 15,66% (в 1999-2004 гг.) и 14,78% (в 2005-2008 гг.), то есть выросла в среднем в 1,3 раза. Осложнения циррозов печени в США ежегодно приводят к 150 000 госпитализаций, а на лечение этих больных тратится около 4 млрд долларов. Основными причинами роста заболеваемости в развитых странах в настоящее время признаны хронический алкоголизм и ожирение, которое выступает в качестве основного фактора развития сравнительно новой нозологической формы – неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), темпы роста которой превышают таковые других ХДЗП. Так, если распространенность алкогольной болезни печени возросла с 1,38% в 1988-1994 гг. до 2,21% в 2005-2008 гг., то распространенность НАЖБП увеличилась, соответственно, с 5,5% до 11,01%. Если с 1988 по 1994 гг. удельный вес НАЖБП в структуре ХДЗП в США составлял 46,8%, то в 1994-2004 гг. – уже 62,84%, а в 2004-2008 гг. – 75,1%.

Одним из ключевых аспектов современного лечения ХДЗП является устранение действия любых гепатотоксических факторов – не только алкоголя и других токсинов, но и многочисленных гепатотоксичных медикаментов. Кроме того, должно быть налажено полноценное питание больного, предусматривающее поступление достаточного количества белков, витаминов и липотропных факторов. При вирусных гепатитах с парентеральным механизмом заражения должна проводиться этиотропная противовирусная терапия, эффективность которой в последние годы резко повысилась. В том случае, когда этиотропная терапия невозможна или неэффективна, основные цели лечения включают в себя гепатопротекцию и контроль за фиброгенезом в печени, направленные на предупреждение дальнейшего повреждения печени. Поскольку доступные и эффективные противомембранные агенты в настоящее время отсутствуют, ведущим методом лечения в подавляющем большинстве случаев остается патогенетическая терапия, основу которой составляют так называемые гепатопротекторы.

Гепатопротекторы – препараты, влияющие на структуру и функцию гепатоцитов. К ним относятся представители различных групп лекарственных средств (препараты растительного и животного происхождения, эссенциальные фосфолипиды, аминокислоты или их производные, витамины-антиоксиданты и др.), повышающие устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям, усиливающие их обезвреживающую функцию и способствующие восстановлению печеночными клетками нарушенных функций. Преобладающее использование имеют средства растительного происхождения (до 54% всех гепатопротекторов), в то время как на фосфолипидные препараты приходится 16%, а на другие средства, в том числе синтетические, органопрепараты и препараты аминокислот – 30% от общего количества «истинных» гепатопротекторов. Действие гепатопротекторов направлено на восстановление гомеостаза в печени, повышение ее устойчивости к действию патогенных факторов, нормализацию функциональной активности и стимуляцию в печени процессов регенерации. В широком смысле показаниями к применению гепатопротекторов являются алкогольные и неалкогольные стеатогепатиты и циррозы печени, лекарственные, токсические, холестатические и вирусные поражения печени (в дополнение к этиотропной терапии). На практике назначение того или иного гепатопротектора во многом зависит от наличия и выраженности определенного клинико-биохимического синдрома/синдромов повреждения печени, таких как цитолитиз, холестаз, гиперазотемия, снижение белково-синтетической функции печени, портальная гипертензия и других.

Поиски универсального гепатопротектора, способного воздействовать не на один, а сразу на несколько синдромов повреждения печени, продолжают на протяжении многих лет. Идеальный гепатопротектор должен быть нетоксичным, хорошо переносимым, иметь естественный метаболизм, обладать противовоспалительной активностью и выраженной способностью связывать/предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений, подавлять фиброгенез и стимулировать регенерацию клеток печени. К сожалению, ни один из используемых в настоящее время в медицинской практике гепатопротекторов этим требованиям в полной мере не отвечает, хотя есть препараты, максимально приближающиеся к обозначенному стандарту. К таким препаратам, в частности, относится урсодеоксихолевая кислота (УДХК), представленная в Украине под различными торговыми марками. Одним из наиболее доступных и широко применяемых препаратов УДХК является Урсолив (производитель «Мега Лайфсайдсиз», Таиланд).

УДХК представляет собой третичную желчную кислоту, образующуюся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-листохоловой кислоты, которая поступает в печень из тонкой кишки и составляет 0,1-5% общего пула желчных кислот. Химическая формула УДХК и гидрофобной хенодеоксихолевой кислоты ($C_{24}H_{40}O_4$) идентичны, различаясь только позицией гидроксильной группы атома С7: β -положение у первой и α -положение у второй.

Именно 7 β -позиция ОН-группы определяет гидрофильность и отсутствие токсичных свойств УДХК. На фоне ее применения происходит смещение пропорций между составными частями желчи в сторону резкого преобладания УДХК над остальными желчными кислотами. Положительный эффект УДХК 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 HLA I класса на их поверхности и предотвращая тем самым развитие аутоиммунных реакций.

При заболеваниях печени отмечено более низкое накопление УДХК в желчи, что, вероятно, обусловлено либо снижением всасывания, приводящим к уменьшению образования эндогенных мицелл из желчных кислот в дуоденальной желчи, либо уменьшением секреции. Быстрый печеночный клиренс, несмотря на хорошее всасывание УДХК в кишечнике, определяет невысокий ее уровень в плазме крови и не отражает ее биодоступности, поскольку терапевтическая эффективность препарата при заболеваниях печени и желчевыводящих путей зависит от концентрации УДХК в органах энтерогепатической системы. Эффекту первого прохождения через печень подвергается 50-75% поступающего в организм препарата. В печени происходит эффективная конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, в то время как в кишечнике метаболизм УДХК осуществляется с помощью бактерий. Активная конъюгация с глицином и таурином происходит при прохождении УДХК через печень с формированием N-ацетилконъюгатов, после чего УДХК в конъюгированной форме выделяется в желчь. Пассивное всасывание конъюгатов происходит в тонкой кишке, активное – в терминальном участке подвздошной. После этого конъюгаты вновь проходят через печень и снова выделяются в желчь. УДХК и ее конъюгаты, не всосавшиеся в тонкой кишке, в дистальных отделах тонкой и толстой кишок метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом.

Эффекты УДХК

Механизмы действия УДХК многообразны и до конца не изучены. Накопленные на сегодняшний день данные позволяют выделить следующие плейотропные эффекты УДХК: холеретический, литолитический, цитопротекторный, антиоксидантный, антиапоптотический, антифибротический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический.

Холеретический эффект реализуется за счет вытеснения пула токсических гидрофобных желчных кислот путем конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке, за счет стимуляции экзокриза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой α -протеинкиназы, что ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот, а также за счет индукции бикарбонатного холереза, усиливающего выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Литолитический эффект осуществляется за счет снижения литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждения образования и растворения холестериновых камней.

Цитопротекторный эффект связан со встраиванием УДХК в фосфолипидный слой клеточных мембран, что ведет к их стабилизации и повышению устойчивости к повреждающим факторам.

Антиапоптотический эффект связан со снижением концентрации ионизированного Са в клетках, ведущим к предотвращению выхода цитохрома С из митохондрий, блокирующего, в свою очередь, активацию каспаз и апоптоз холангиоцитов.



С.М. Ткач

Иммуномодулирующий эффект связан с уменьшением экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, а также снижением продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, 2, 6, TNF- α , ИФН- γ).

Антиоксидантное действие УДХК осуществляется за счет активации глутатионвосстанавливающих ферментов.

Наконец, **гипохолестеринемический эффект** связан со снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в печени и снижением экскреции холестерина в желчь.

Среди этого многообразия фармакологических свойств особо выделяется способность УДХК нивелировать клинико-лабораторные проявления синдромов цитолиза и холестаза, а также мезенхимально-воспалительного синдрома. Обширная доказательная база, подтверждающая выраженные гепатопротекторные свойства препарата, позволила экспертам Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL), Американской коллегии гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology – ACG) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association of the Study of Liver Diseases – AASLD) рекомендовать УДХК для лечения пациентов с различными заболеваниями печени. Завоевав лидирующие позиции в гепатопротекторной терапии, УДХК продолжает их успешно удерживать: результаты недавно опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и мета-анализов подтверждают способность этой третичной жирной кислоты предотвращать деструкцию гепатоцитов как при изолированном повреждении печени, так и при сопутствующих соматических заболеваниях.

Первые наблюдения терапевтической эффективности УДХК приходятся на 1970-е годы, в которых отмечается ее позитивное влияние при лечении желчнокаменной болезни и сопутствующих хронических активных гепатитов. Первое двойное контролируемое исследование, показавшее, что на фоне приема УДХК не только растворяются холестериновые камни, улучшается самочувствие пациентов, но и снижается активность печеночных ферментов и билирубина, стало основанием для активного использования УДХК при заболеваниях печени. В 1980-х годах появился ряд публикаций, отражающих результаты применения УДХК при хронических холестатических поражениях печени у взрослых и детей, таких как первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Чуть позже спектр применения УДХК расширился за счет алкогольной болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, муковисцидоза. Эффективность УДХК оценена в исследованиях и при overlap-syndrome (синдроме аутоиммунного перекреста), билиарной атрезии, синдроме Алажиля, болезни Кароли, доброкачественном рецидивирующем внутрипеченочном холестазе, СПИД-ассоциированной холангиопатии, холестазе, обусловленном парентеральным питанием, лекарственном холестазе вследствие приема оральных контрацептивов, антибиотиков и анаболических стероидов, холестазе беременных. Многогранные эффекты УДХК обеспечивают широкий спектр терапевтических возможностей использования препарата.

Желчнокаменная болезнь

В 1972 г. впервые была обнаружена способность УДХК растворять холестериновые желчные камни. Это открытие послужило толчком для проведения ряда клинических исследований, в которых изучалась эффективность применения этого вещества в лечении желчнокаменной болезни (ЖКБ). Дальнейшими исследованиями было установлено,

Продолжение на стр. 32.

С.М. Ткач, д. мед. н., профессор, Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, г. Киев

Урсодеоксихолевая кислота как универсальный гепатопротектор с плейотропными эффектами

Продолжение. Начало на стр. 31.

что лечение с применением УДХК в виде моно- или комбинированной терапии показано примерно у 20% пациентов с ЖКБ, при этом частота успешного лечения таких пациентов также составляет приблизительно 20%. Пероральная литолитическая терапия препаратами УДХК у больных ЖКБ обычно проводится при наличии противопоказаний к хирургическому лечению или в случае отказа пациента от операции. Для растворения конкрементов желчного пузыря, одиночные холестериновые камни (не более 1,5 см), множественные мелкие холестериновые камни (оптимально размером 5 мм и меньше), объем которых не превышает 50% общего объема желчного пузыря. Частота полного растворения камней в подобных случаях составляет 30–60%. Лечение желчными кислотами не рекомендуется пациентам с частыми или тяжелыми приступами билиарной колики, так как максимальный эффект достигается обычно не раньше чем через несколько месяцев терапии. Побочные эффекты развиваются редко: транзиторную диарею регистрируют менее чем у 5% больных. Динамическое наблюдение проводят каждые 3–6 мес с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). После полного растворения целесообразно продолжение терапии на протяжении еще 3 мес с целью декомпозиции микролитов, не всегда определяемых при УЗИ. Рецидив камнеобразования наблюдается у 50–70% пациентов в течение 12–60 мес, в связи с чем у пациентов с высоким риском возникновения рецидива рекомендуется проведение поддерживающей терапии УДХК (**Урсолив**) в дозе 250–500 мг в день.

Хронический холецистит, билиарная дисфункция, билиарный сладж

Вероятность формирования билиарного сладжа значительно повышается на фоне гипомоторной дисфункции желчного пузыря, беременности, быстрого снижения массы тела, полного парентерального питания, применения некоторых лекарственных препаратов (октреотида, цефтриаксона, циклоспорина, наркотических анальгетиков), после трансплантации костного мозга. Являясь в большинстве случаев доброкачественным и обратимым состоянием, сладж вместе с тем может быть причиной развития ряда заболеваний и их осложнений (формирования желчных конкрементов — в 5–15%, развития таких осложнений, как билиарная колика, панкреатит, холангит — в 10–15% случаев). УДХК (**Урсолив**) назначается больным, относящимся к группе риска по формированию конкрементов или развитию осложнений, в дозе 8–10 мг/кг/сут на протяжении 3–6 мес, что снижает риск камнеобразования на 50–100%. В такой же дозе, но прерывистыми курсами по 2–4 недели он может назначаться при хроническом холецистите и гипомоторной дисфункции желчного пузыря.

Холестатические заболевания печени

ПБЦ и ПСХ — наиболее часто встречающиеся иммуноопосредованные хронические холестатические заболевания печени, нередко приводящие к циррозу печени (ЦП) и печеночной недостаточности. Влияние УДХК на течение ПБЦ оценено в ряде развернутых рандомизированных исследований, в большинстве из которых доза препарата составляла 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки. Результаты почти всех исследований, а также их суммирование выявили повышение продолжительности жизни больных без выполнения трансплантации печени. Терапия УДХК при постоянном приеме способствует снижению частоты развития портальной гипертензии и варикозного расширения вен пищевода с 58 до 16%. Наряду с влиянием на выживаемость важный эффект УДХК представляет собой повышение качества жизни больных, связанное, в первую очередь, с уменьшением зуда. По мнению большинства исследователей, УДХК наиболее эффективна на II–III стадиях ПБЦ и малоэффективна в терминальной стадии заболевания. В Кокрановском обзоре 2011 года отмечено, что применение УДХК в разных дозах способствует значительно улучшению биохимических показателей печени, хотя и не снижает риск смерти, трансплантации печени, развития портальной гипертензии, асцита и энцефалопатии (G. Rogor et al., 2011). Более 5 лет назад эксперты EASL и AASLD единодушно признали УДХК золотым стандартом лечения ПБЦ. В недавно опубликованной лекции по ведению пациентов с холестатическими заболеваниями печени (E. de Vries, U. Beuers, 2017) препараты УДХК также рекомендуются в качестве терапии первой линии при ПБЦ.

Препараты УДХК одобрены Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (US Food and Drug Administration — FDA) как средство лечения при ПБЦ, способное замедлить его прогрессирование (C.L. Bowlus et al., 2016). За исключением УДХК, на сегодняшний день альтернативой для таких пациентов является лишь трансплантация печени (J.D. Kovas, M.A. Weber, 2016). Таким образом, в настоящее время УДХК сохраняет пальму первенства в терапии данной патологии, поэтому подавляющее большинство современных исследований направлено только на изучение эффективности и целесообразности сочетания этого гепатопротектора с другими препаратами. Несмотря на многообразие подобных испытаний, еще ни одной комбинации лекарственных средств не удалось доказать свое превосходство над монотерапией УДХК (**Урсолив**).

Целесообразность применения УДХК при ПСХ вызывает множество споров в научных кругах. Представители AASLD не рекомендуют использовать этот препарат (R. Chapman et al., 2010), тогда как эксперты EASL (U. Beuers et al., 2009) и ACG (K. Lindor et al., 2015) допускают возможность его назначения при условии использования стандартных суточных доз. Результаты метаанализа, представленного G.Q. Zhu и соавт. (2015), подтвердили правомочность данных рекомендаций и упрочили позиции УДХК в терапии ПСХ. Изучив результаты 10 РКИ, в которых анализировалась эффективность монотерапии УДХК и комбинации УДХК с метронидазолом / мофетила мифенолатом, ученые установили, что изолированная гепатопротекторная терапия способствует более выраженному снижению сывороточной концентрации билирубина и уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ), чем обычное динамическое наблюдение. Основываясь на полученных данных, большинство ученых рекомендуют использовать УДХК в дозе 10–13 мг/кг в сутки в лечении ПСХ при условии комбинации ее с метронидазолом, так как именно это сочетание позволяет улучшить не только биохимические показатели, но и гистологическую картину печени.

Аутоиммунный гепатит и перекрестные синдромы

К аутоиммунным перекрестным синдромам (overlap-syndromes) относят: комбинацию аутоиммунного гепатита (АИГ) и ПБЦ, комбинацию АИГ и ПСХ, комбинацию АИГ и аутоиммунного холангита (АМА-негативного ПБЦ), хронический гепатит С с аутоиммунным компонентом. Перекрестный синдром АИГ/ПБЦ характеризуется смешанной картиной обоих заболеваний и наблюдается у 9% от общего числа больных ПБЦ. Синдром АИГ/ПБЦ прогрессирует быстрее, чем типичный ПБЦ, при этом скорость прогрессирования коррелирует с выраженностью воспалительно-некротических изменений паренхимы печени. Большинство авторов в таких случаях указывают на высокую эффективность комбинации преднизолона с УДХК (**Урсолив**), применение которой приводит к достижению полной ремиссии у большинства пациентов. После индукции ремиссии пациенты должны получать поддерживающую терапию преднизолоном (10–15 мг) и УДХК (10–15 мг/кг в сутки) неопределенно длительное время. Вопрос об отмене препаратов, как и в случае изолированного АИГ, можно ставить при полном исчезновении биохимических, серологических и гистологических признаков заболевания.

Алкогольная болезнь печени

Многообразие биохимических и иммунологических эффектов УДХК определяет возможность ее назначения практически при любой клинической форме алкогольной болезни печени (АБП). Первое исследование, проведенное Plevris (1991 г.), показало улучшение функциональных проб печени на фоне применения УДХК у больных алкогольным циррозом. В одном из исследований УДХК применяли в дозе 450 мг в день на протяжении 6 мес, что привело к существенному улучшению показателей функции печени. Лучшие результаты были продемонстрированы в группе больных, которым УДХК назначали в комбинации с силимарином. Наличие биохимических или гистологических указаний на холестаз при хроническом алкогольном гепатите, компенсированном и субкомпенсированном алкогольном циррозе служит показанием для включения УДХК в схемы терапии. Цитопротекторный эффект УДХК позволяет назначать препарат также при выраженном стеатозе в отсутствие воспаления, особенно если пациент продолжает употребление алкоголя. Хотя исследований, посвященных оценке эффективности УДХК при этанол-индуцированном поражении печени, на сегодняшний день выполнено недостаточно, тем не менее при АБП рекомендуется назначать препараты УДХК (**Урсолив**) в дозе 13–15 мг/кг/сут на протяжении 3–6 мес. Целесообразность применения более высоких доз требует подтверждения в клинических исследованиях.

Неалкогольная жировая болезнь печени / неалкогольный стеатогепатит

Несмотря на то что в рекомендациях EASL по лечению НАЖБП, опубликованных в 2016 г., УДХК не была включена в перечень обязательных препаратов, многие ученые считают целесообразным применение этого гепатопротектора, поскольку назначение УДХК оказывает положительное влияние на биохимические показатели цитолиза и холестаза у больных с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ). Согласно результатам систематического обзора двенадцати РКИ (n=1160), монотерапия УДХК в дозе 10–15 мг/кг/сут при НАСГ в течение 3–24 мес способствовала значительному улучшению функции печени, а также уменьшению выраженности стеатоза и воспаления (Z. Xiang et al., 2013). Российское общество по изучению печени в методических рекомендациях для врачей «Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени» (2015) уделяет УДХК важное место в схеме терапии таких пациентов. Так, приводятся данные о том, что ее применение в дозе 30 мг/кг/сут способствует достоверному снижению активности сывороточных трансаминаз. 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 симвастина 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 АЛТ и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Опубликованы данные о том, что при сочетанном применении статинов и УДХК возможно снижение дозы статина в случае сохранения выраженного гиполипидемического 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.

Получены данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК на соотношение сывороточных маркеров фиброгенеза и фибролиза: на фоне применения УДХК снижалась сывороточная концентрация N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ и одновременно повышался уровень их тканевых ингибиторов. Таким образом, УДХК (**Урсолив**) при НАЖБП уменьшает выраженность стеатоза и стеатогепатита, однако ее влияние на гистологические характеристики НАСГ требует дальнейшего изучения.

Вирусные гепатиты

Назначение УДХК показано при холестатическом варианте острого вирусного гепатита, который наиболее часто наблюдается при гепатите А и микст-гепатитах (А+В, А+С, А+В+С). Развитие синдрома холестаза при любом гепатите сопряжено с ухудшением самочувствия (появление зуда, усиление слабости) и затяжным течением болезни. УДХК (**Урсолив**) в таких случаях назначается в дозе 10–15 мг/кг/сут на протяжении 1,5–3 мес, что ведет к улучшению состояния пациента и регрессу биохимических показателей холестаза. Патогенетическая терапия УДХК рекомендуется больным вирусными гепатитами при наличии отягощающих факторов, таких как подростковый возраст, нарко- и токсикомании, алкогольно-вирусные поражения печени, беременность, онкогематологические заболевания, гемофилия и т.д.

Медикаментозно-индуцированные поражения печени

В настоящее время возросло значение лекарственных поражений печени, что объясняется упрощением доступа населения к медикаментам вследствие появления в продаже большого количества лекарств, отпускаемых без рецепта, несоблюдения доз и режима приема препаратов. В большинстве случаев острых лекарственных поражений печени отмена препарата, ставшего причиной патологического состояния, — достаточное условие для обратного развития заболевания. В случае развития печеночной недостаточности, хронизации процесса ускорению регресса патологических изменений в печени и улучшению биохимических показателей способствует прием гепатопротекторных и антихолестатических средств. Целесообразность применения УДХК при медикаментозно-индуцированных поражениях печени (МИПП) обусловлена тем, что в большинстве случаев при этой патологии доминирует синдром холестаза. Кроме того, эффективность включения этого препарата в схемы лечения МИПП была доказана на моделях острых и хронических медикаментозных гепатитов у лабораторных животных. Доказательные исследования на людях до настоящего времени не проведены во многом из-за этических проблем. Тем не менее практический опыт свидетельствует о высокой клинической эффективности препаратов УДХК (таких, как **Урсолив**) при МИПП (в дозе 10–15 мг на кг массы тела в сутки не менее 4–6 недель), особенно при холестатическом и смешанном типе повреждения.

Заболевания верхних отделов ЖКТ

Цитопротекторный эффект УДХК послужил основанием для применения ее при гастрите типа С и эзофагите, обусловленном дуоденогастральным (дуоденогастроэзофагеальным) рефлюксом. Вытеснение пула гидрофобных желчных кислот и, вероятно, предотвращение индуцированного ими апоптоза эпителиоцитов ведет к редукции

клінічної симптоматики і ендоскопічних ознак пошкодження слизової оболонки шлунка і кишечника. Роль УДХК в комплексній терапії бiliarного езофагіта особливо велика у пацієнтів після тотальної гастректомії, коли застосування інгібіторів протонної помпи і інших антисекреторних препаратів неможливо внаслідок відсутності субстрату для їх дії. УДХК (Урсолив) призначається в середній дозі 10 мг/кг/сут курсами по 1-3 міс, зазвичай в комбінації з невисорбовуваними антацидами і прокінетиками.

Муковіцидоз

Захворювання характеризується застоєм жовчі, веде до утворення жовчних тромбів і обструкції малих протоків. У ряду пацієнтів це со временем обумовлює розвиток фіброзу і циррозу. В декількох дослідженнях продемонстровано, що застосування УДХК в дозі 15 мг/кг/сут на протязі 1 року достовірно покращує клінічний перебіг і біохімічні показники, а двохлітня терапія призводить до покращення гістологічної картини печінки. Питання оптимальної дози препарату залишається відкритим; у деяких резистентних до стандартної терапії хворих на позитивний результат веде підвищення суточної дози до 20 мг/кг неопределено довгий час.

Внутріпечінковий холестаза вагітних

УДХК (Урсолив) надійно утримує пальму першості в лікуванні внутріпечінкового холестазу вагітних (ВХБ). Рекомендації ACG (1999), EASL (2009), а також сучасні дані доказової медицини переконливо підтверджують ефективність цього гепатопротектора в нивелюванні клініко-лабораторних проявів ВХБ, а також в покращенні прогнозу для плоду. Серед багатьох робіт в цій області слід особливо виділити метааналіз 9 РКІ, в якому порівнювалися ефективність УДХК з іншими препаратами, плацебо або відсутністю медикаментозної терапії (Y. Vasc et al., 2012). В обраних РКІ для купірування проявів внутріпечінкового холестазу вагітних призначали УДХК (n=207), плацебо (n=70), холестирамин (n=42), дексаметазон (n=36), S-аденозилметионін (n=65) або взагалі не застосовували медикаментозну терапію (n=34). Як свідчать результати загального аналізу, в порівнянні з перерахованими препаратами прийом УДХК дозволяв повністю нивелювати кожний зуд (відношення шансів – ОШ – 0,23; 95% довірчий інтервал – ДІ – 0,07-0,74; p<0,01) або значно зменшити його інтенсивність (ОШ 0,27; 95% ДІ 0,13-0,55; p<0,0001), а також нормалізувати рівень АЛТ

(ОШ 0,23; 95% ДІ 0,10-0,50; p<0,001) або знизити (ОШ 0,24; 95% ДІ 0,11-0,52; p<0,0001). Крім того, на фоні лікування УДХК зменшилось число передчасних родов (ОШ 0,44; 95% ДІ 0,24-0,79; p<0,01), знизилась поширеність дистрес-синдрому плода (ОШ 0,46; 95% ДІ 0,25-0,86; p<0,01) і респіраторного дистрес-синдрому (ОШ 0,30; 95% ДІ 0,12-0,74; p<0,01). Новонароджені, народившись у матерів, які приймали УДХК, рідко потребували лікування в відділеннях інтенсивної терапії (ОШ 0,49; 95% ДІ 0,25-0,98; p=0,046). Враховуючи виражений цитопротекторний ефект і здатність УДХК зменшувати ймовірність розвитку небажаних наслідків як для матері, так і для плоду, Y. Vasc і соавт. єдинодушно рекомендують застосовувати УДХК для лікування ВХБ. Аналогічні висновки зроблені і в інших метааналізах (S. Grand'Maison et al., 2014; F. Zhou et al., 2014; X. Kong et al., 2016; S. Sepulveda Marin et al., 2016). Рекомендована суточна доза – 5-20 мг/кг на протязі 3 тижнів.

Трансплантація печінки

Гепатопротекторні властивості УДХК доведені не тільки в групі пацієнтів з різною органічною патологією печінки, але і у хворих, перенеслих ортотопічну трансплантацію печінки. Подібний висновок зроблено в роботі S.Y. Wang і соавт. (2012), які рекомендували хворим, перенесшим цю важливу оперативну втручання, приймати УДХК в дозі 13-15 мг/кг/сут (n=56) або плацебо (n=56) на протязі 4 тижнів. Проаналізувавши значення печінкових показників в динаміці лікування, вчені встановили, що рівні АЛТ, АСТ і гамма-глутамілтранспептидази у пацієнтів, які приймали УДХК, достовірно (p<0,05) знизилась порівняно з хворими з групи плацебо. Незважаючи на те, що прийом гепатопротектора не мав значимого впливу на терміни життя реципієнта трансплантата і виживаність пацієнтів, S.Y. Wang і соавт. рекомендують призначати УДХК хворим, перенесшим ортотопічну трансплантацію печінки, для ефективного нивелювання проявів цитолізу і холестазу. Дані про ефективність УДХК для профілактики відторгнення донорської печінки недостатньо, однак існують дані про зменшення числа епізодів гострого відторгнення і підвищення виживаності хворих в перші 1 рік після трансплантації на фоні застосування препарату.

Реакція «трансплантат проти господаря»

Розвивається після пересадки чужорідного органу, нерідко веде до внутріпечінкового холестазу і оклюзії печінкових вен. Застосування УДХК в низькій дозі (8-10 мг/кг/сут) в перші 1-2 тижні не тільки зменшує

вираженість холестазу, але і зменшує ймовірність розвитку венооклюзивної хвороби з 40% в контрольній групі до 15% в групі, яка приймала препарат.

Захворювання кишечника

В останні роки з'явилися експериментальні і клінічні дані про протекторну дію УДХК при колоректальному раку. Експериментально встановлено, що деоксихолева кислота бере участь в патогенезі раку товстої кишки шляхом впливу на процеси проліферації, диференціювання і апоптозу колоноцитів. УДХК, в порівнянні з деоксихолевою кислотою, подавляє викликану останньою активацію транскрипційного фактора NF-κB і активуючого протеїну AP-1. Існують також дані про зменшення частоти розвитку колоректального раку на фоні застосування УДХК у хворих з запальними захворюваннями кишечника. Отримані попередні дані потребують підтвердження в розгорнутих клінічних дослідженнях. Рекомендована суточна доза – 8-15 мг/кг, неопределено довгий час.

Переносимість і безпека УДХК

В систематичному огляді W. Hemphling і соавт. (2003), проведеному з метою оцінки небажаних ефектів УДХК і її взаємодій з іншими лікарськими засобами, зроблено висновок про хорошу переносимість препарату в цілому. У більшості пацієнтів відзначалися діарея, рідко – шкірні реакції, які не пов'язувалися з впливом активної речовини, епізодично – рекурентну біль в правому верхньому квадранті живота. Спостерігалося також декомпенсація ЦП після введення УДХК в окремих випадках при ПБЦ в термінальній стадії. Кокранівський огляд підтвердив безпеку і хорошу переносимість УДХК у пацієнтів з ПСХ (G. Poropat et al., 2011).

Таким чином, ефективність, хороша переносимість і безпека УДХК доведені в численних вітчизняних і зарубіжних клінічних дослідженнях, завдяки чому в останні роки вона зберігає свої лідерські позиції в гепатології. Багато численні механізми дії і плетотропні лікувальні ефекти УДХК визначають різноманітність нозологічних форм, при яких вона знаходить своє застосування, і дозволяють розглядати препарати УДХК, зокрема Урсолив, як одні з універсальних гепатопротекторів, надають хорошу терапевтичну дію при більшості ХДЗП і бiliarної патології.



Здоров'я України

Шановні читачі!

Передплатити наші видання Ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в редакції «Видавничого дому «Здоров'я України».

Для редакційної передплати на видання необхідно:

- перерахувати на наш розрахунковий рахунок необхідну суму в будь-якому відділенні банку.
- При оплаті в призначенні платежу вказати обрані видання та термін передплати;
- надіслати копію квитанції, яка підтверджує факт оплати визначеної кількості примірників;
- повідомити адресу доставки у зручний для Вас спосіб: тел./факс відділу передплати: +380 (44) 364-40-28, (29); поштою: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2, електронною поштою: podpiska@health-ua.com

«Медична газета «Здоров'я України XXI сторіччя»

Нове в медицині та медичній практиці. Передплатний індекс – 35272

Періодичність виходу – 2 рази на місяць / 24 рази на рік

Вартість редакційної передплати:

- на 3 місяці – 375 грн;
- на 6 місяців – 750 грн;
- на 12 місяців – 1500 грн.

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419790, р/р 26000628915800
у ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

Тематичні номери

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Акушерство, гінекологія, репродуктологія»

Передплатний індекс – 89326

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

Передплатний індекс – 37635

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Діабетологія, тиреоїдологія, метаболічні розлади»

Передплатний індекс – 37632

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Онкологія, гематологія, хіміотерапія»

Передплатний індекс – 37634

Періодичність виходу – 5 разів на рік
Вартість передплати на рік – 425 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Педіатрія»

Передплатний індекс – 37638

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Передплатний індекс – 37639

Періодичність виходу – 6 разів на рік
Вартість передплати на рік – 510 грн, на півріччя – 255 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Неврологія, психіатрія, психотерапія»

Передплатний індекс – 37633

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Пульмонологія, алергологія, риноларингологія»

Передплатний індекс – 37631

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Хірургія, ортопедія, травматологія»

Передплатний індекс – 49561

Періодичність виходу – 4 рази на рік
Вартість передплати на рік – 340 грн, на півріччя – 170 грн

«Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Урологія, нефрологія, андрологія»

Передплатний індекс – 86683

Періодичність виходу – 3 рази на рік
Вартість передплати на рік – 255 грн

НАШІ РЕКВІЗИТИ:

ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»
03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2.
Тел./факс відділу передплати +380(44) 364-40-28(29); e-mail: podpiska@health-ua.com
ЄДРПОУ 38419785, р/р 26007628853200 в ПАТ «УкрСиббанк», МФО 351005

НАША АДРЕСА: «Видавничий дім «Здоров'я України», 03035, м. Київ, вул. Механізаторів, 2
Відділ передплати: +380 (044) 364-40-28, e-mail: podpiska@health-ua.com, www.health-ua.com

УРСОЛІВ

Урсодезоксихолева кислота

капсули
250 мг

№50



**ЯКІСТЬ ЄВРОПЕЙСЬКА,
ЦІНА УКРАЇНСЬКА!**



Інформація для лікарів
та працівників охорони здоров'я

РП UA/12805/01/01 від 05.06.2018