

Сучасна тактика ведення хворих на жовчнокам'яну хворобу до і після холецистектомії: роль урсодезоксихолевої кислоти

Жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ) вважають хворобою цивілізації, поширеність якої подвоюється що 20 років. В Україні за останні 10 років її розповсюдженість збільшилася на 97,5%, а захворюваність – на 64,7%. У 80-95% випадків лікування ЖКХ закінчується оперативним втручанням. Щорічно у світі проводять 2,5 млн холецистектомій (ХЕ) (Степанов Ю.М., 2012; Гойда С.М., 2011; Томаш О.В. і співавт., 2013). У 15-40% випадків ХЕ призводить до формування симптомокомплексу, відомого як постхолецистектомічний синдром (ПХЕС), що найчастіше виявляє себе дисфункцією сфінктера Одді (Степанов Ю.М., 2012; Шевченко Б.Ф., Бабий А.М., 2013; Madácsy L. et al., 2006).



Проблемі лікування ЖКХ до і після ХЕ було присвячено доповідь професора кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб ДВНЗ «Ужгородський національний університет», доктора медичних наук Єлизавети Степанівни Сірчак на науково-практичній конференції з міжнародною участю «VII наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній і клінічній гастроентерології» (13-14 червня, м. Дніпро).

Розрізняють три види жовчних каменів: холестеринові (до 80%) – блідо-жовтого кольору з видимими кристалами холестерину (ХС) на розрізі; пігментні (10-20%) – темно-коричневого або чорного кольору, які переважно формуються з білірубину за умов гемолізу або цирозу печінки; вапняні, що переважно утворюються за наявності запального процесу в жовчному міхурі та складаються з вуглекислого вапна.

До факторів ризику ЖКХ належать: зрілий і старечий вік (хоча за останні роки хвороба значно «помолодшала», бо дедалі частіше трапляються пацієнти юнацького віку, котрим уже провели ХЕ); обтяжена спадковість; гормональні порушення (вагітність,

клімакс); порушення харчування (надмірне вживання жирів та рафінованих вуглеводів), тривале голодування або парентеральне харчування, різкі зміни маси тіла; метаболічні розлади (дисліпідемія, ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз); вплив лікарських засобів (пероральні контрацептиви, естрогени, сандостатин, цефтріаксон тощо).

Щодо гендерної схильності, то холестеринові конкременти у 2-3 рази частіше формуються у жінок фертильного віку, що пояснюється здатністю естрогенів посилювати секрецію ХС у жовч (Wang H. et al., 2009). Описано навіть відповідні фенотипи жінок, окреслені формулами Дивера (п'ять «F»): Female (жінка), Fat (повна), Forty (40 років і більше), Fertile (фертильного віку), Fair (блондинка), Flabby (з відвислим черевом), Flatulent (страждає від газів).

Як відомо, у нормі ХС у жовчі «упакований» у міцели – надмолекулярні циліндричні структури, зовнішню оболонку яких складають жовчні кислоти (ЖК), а всередині, окрім ХС, міститься щонайменше сім молекул лецитину. Порушення цілісності міцел призводить до потрапляння жиророзчинного ХС у водне середовище (адже жовч на 95% складається з води), де він спочатку утворює мікрочастинки, які згодом з'єднуються в більші кристали, що з них формується конкремент. Отже, патогенетичною передумовою утворення каменів є порушення рівноваги між основними компонентами жовчі – ХС і ЖК. Сучасний стиль життя, нераціональне харчування, метаболічні розлади сприяють нагромадженню ХС та зрушенню реакції жовчі в кислий бік, що створює сприятливі умови для порушення структури міцел, випадання ХС в осад та кристалізації. Це все посилюється за умов застою жовчі та запальних змін у жовчному міхурі.

Є три способи запобігти кристалізації ХС: зниження вмісту ХС, підвищення вмісту ЖК або лецитину. Застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) забезпечує одразу два позитивні впливи – пригнічення синтезу ХС у печінці та стимуляцію синтезу ЖК, що суттєво покращує співвідношення цих речовин у складі жовчі. Як відомо, УДХК є третинною нетоксичною ЖК, холеретичний ефект якої забезпечується конкурентним витісненням токсичних ЖК. Крім того, стимулюючи мітоген-активовану протеїнкіназу, УДХК посилює утворення бікарбонатів, а також стимулює екзоцитоз шляхом кальцій-залежної протеїнкінази. Проведені дослідження свідчать, що тривале використання УДХК у дозі 12 мг/кг/добу нормалізує склад ЖК у жовчі, суттєво зменшуючи вміст літогенних ЖК та підвищуючи вміст УДХК від 1 до >50% (Roda A. et al., 1975, 1982).

Якщо йдеться про літолітичну терапію, то до неї вдаються тільки за умов неускладненого перебігу хвороби, контрастування жовчного міхура при холецистографії, при нормальній, збереженій скоротливій функції жовчного міхура, наявності рентгенопрозорих холестеринових каменів до 15 мм у діаметрі, якщо це поодинокі конкременти або ≤5 мм, якщо це множинні дрібні камені, а також при високій літогенності жовчі, резидуальному холелітазі у хворих з високим оперативним ризиком або при категоричній відмові пацієнта від операції. Літолітична терапія передбачає УЗД-контроль через 3-6 міс від початку проведення. Доза УДХК має становити 10-15 мг/кг. За відсутності ефекту протягом 6 міс продовжувати лікування немає сенсу, але якщо ефект позитивний, уживання УДХК треба продовжувати (тривалістю до 1-2 років).

Здебільшого лікування завершується ХЕ. Проте операція також не гарантує стовідсотково позитивного результату.

Прояви ПХЕС. Стан пацієнтів після ХЕ дуже варіабельний. Покращення спостерігається в 46% випадків. У 25% пацієнтів надалі виникають симптоми біліарної диспепсії. Погіршення стану та збільшення частоти епізодів біліарного болю можливі майже в половині прооперованих. Рецидив ЖКХ

Урсофальк®

Оригінальний препарат УДХК з доведеною ефективністю та безпекою

Дозування та тривалість терапії Урсофальком

При захворюваннях біліарного тракту:¹⁻⁴

Дискінезія жовчного міхура
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці

Хронічний безкам'яний холецистит
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці

Біліарний сладж
• 8–10 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 3–6 місяців

Холестероз жовчного міхура
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6–12 місяців та більше

ЖКХ (жовчнокам'яна хвороба)
• 10–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6–18 місяців

Постхолецистектомічний синдром
• 5–7 мг/кг маси тіла на добу
• курсами по 1–3 місяці

Біліарний рефлюкс
• по 1 капсулі 250 мг на ніч
• від 10–14 днів до 2 місяців

Профілактика колоректального раку
• 8–15 мг/кг на день
• безперервно на довгий час

При захворюваннях печінки:¹⁻⁴

Первинний біліарний цироз
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Первинний склерозуючий холангіт
• 15–25 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Алкогольна хвороба печінки
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• 6 місяців

Вірусний гепатит
• 10 мг/кг маси тіла на добу
• 6–12 місяців та більше

Неалкогольний стеатогепатит
• 13–15 мг/кг маси тіла на добу
• 12 місяців та більше

Ураження печінки при муковісцидозі
• 20–40 мг/кг маси тіла на добу
• постійно

Внутрішньопечінковий холестаз вагітних
• 5–20 мг/кг маси тіла на добу, на 1–3 прийоми
• три тижні

Профілактика гепатоцелюлярної карциноми
• 250–750 мг на день
• безперервно на довгий час

¹Shi J et al. Am J Gastroenterol. 2006;101(7):1529-38; ²Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc. 1997;72:1137-40; ³Paris A et al. Gastroenterology. 2006;130(3):715-20; ⁴Chen X, Fujiwara S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tanai S, Hoshikawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003;14(11):164-9; ⁵Hsieh S, Kono M, Akimoto T. Ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007;32(4):388-400; ⁶Wegman T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008;38(2):123-31; ⁷Li Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2006;31(3):350-2; ⁸Wells JM, Björck JA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22(9):783-8.

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників для застосування у професійній діяльності. Перед застосуванням уважно ознайомитись з інструкцією для медичного застосування. Звертатися у відповідну місцеву для дільниці, місця призначення та розповсюдження. Урсофальк, система РТ № UA/3746/01/01 від 02.10.2015. Урсофальк, капсули РТ № UA/3746/02/01 від 09.10.2015. Урсофальк, таблетки РТ № UA/3746/03/01 від 18.12.2015. Ексклюзивний дистрибутор: Проліт-Натурфарм, вул. Лиса, 30а, м. Київ, Гусарівська, 04075; телефон: (044) 401-01-03, dr.falkpharma.de



Виробник: Dr. Falk Pharma GmbH (Німеччина)
Постачальник: Альфа Фарма АТ (Швейцарія)

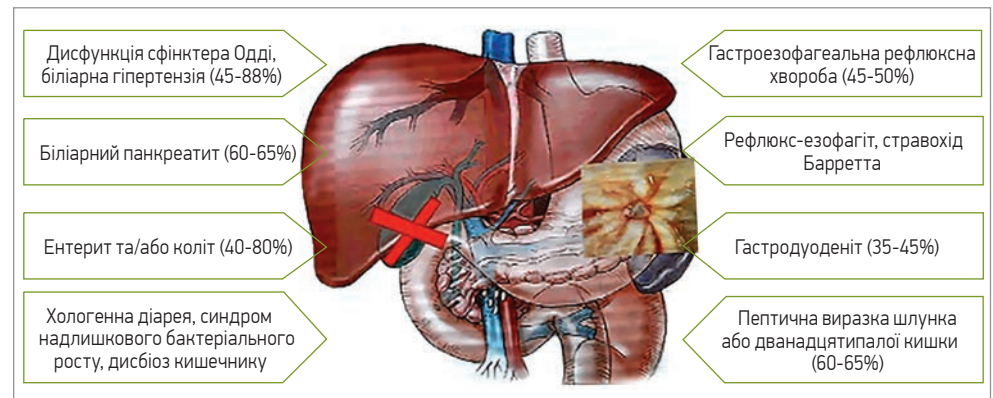


Рис. 1. Можливі прояви постхолецистектомічного синдрому

упродовж п'яти років виникає практично в кожного десятого пацієнта, а у 20-40% випадків протягом цього періоду спостерігаються прояви больового та диспептичного синдромів різного ступеня тяжкості (Губергриц Н.Б., 2013; Лазебник Л.Б. и соавт., 2004). Найчастіше прояви визначаються після видалення функціонуючого жовчного міхура. Переважають функціональні розлади (25-60% випадків), хоч у 7,6% пацієнтів можуть виникнути органічні зміни. До таких ускладнень більш схильні жінки (Степанов Ю.М., 2012; Шевченко Б.Ф., Бабий А.М., 2013; Madácsy L. et al., 2006).

Найбільш частим функціональним проявом ПХЕС є дисфункція сфінктера Одді, яку поділяють на біліарний та панкреатичний типи. Спільними ознаками останніх є диспептичні прояви та біль. У пацієнтів із біліарним типом діаметр жовчної протоки перевищує 8-12 мм, час виділення контрасту при ендоскопічній ретроградній холангіопанкреатографії становить понад 45 хв, рівні лужної фосфатази в крові та/або активність трансаміназ (АлАТ, АсАТ) у крові підвищені. При панкреатичному типі діаметр панкреатичної протоки перевищує 5 мм, час надходження секрету панкреатичною протокою до дванадцятипалої кишки (ДПК) становить >10 хв, активність амілази/ліпази в крові підвищена (Римські критерії IV, 2016).

Прояви ПХЕС переважно стосуються гастродуоденальної і панкреатичної зон (рис. 1). Найбільш поширеними механізмами їх виникнення

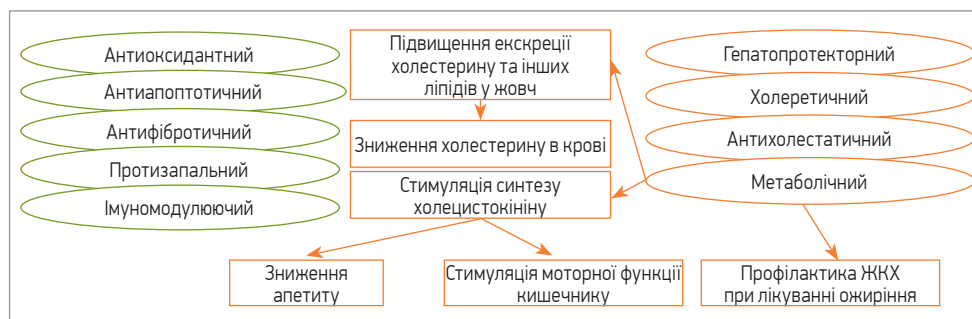


Рис. 2. Ефекти урсодезоксихолевої кислоти

є хронічна дуоденальна непрохідність, зумовлена гіпертензією у просвіті ДПК, дуоденогастральний та/або гастроезофагеальний рефлюкси, мікробна контамінація ДПК, порушення чи асинхронність надходження жовчі, хімусу і панкреатичного секрету в ДПК. В окремих пацієнтів такі функціональні зміни можуть спричиняти біліарний панкреатит або вторинну панкреатичну недостатність (Губергриц Н.Б., 2013; Івашкин В.Т., 2002). Тому медикаментозна терапія ПХЕС має бути спрямована на нормалізацію функціонального стану сфінктерного апарату жовчовивідних шляхів і забезпечення адекватного відтоку жовчі і панкреатичного секрету в ДПК за допомогою міотропних спазмолітиків та УДХК; нормалізацію гастродуоденальної моторики, рН і тиску в ДПК за допомогою міотропних спазмолітиків та інгібіторів протонної помпи (ІПП); лікування і профілактику рецидивів панкреатиту, рефлюкс-індукованих уражень слизової оболонки ДПК, шлунка і стравоходу шляхом призначення ІПП, УДХК, міотропних спазмолітиків

та прокінетиків; нормалізацію структурно-функціонального стану печінки, складу жовчі й жовчовиділення, що забезпечується призначенням УДХК та рослинних препаратів.

Видалення жовчного міхура разом із конкрементами не розв'язує проблеми подальшого їх утворення, тому що операція не усуває метаболічних розладів в організмі. У 15-20% пацієнтів спостерігається подальше утворення каменів у різних відділах жовчовивідної системи, зокрема в печінкових протоках, загальній жовчній протоці (холедохолітаз) або у Фатеровому сосочку (Madácsy L. et al., 2006). Тому після операції показане постійне подальше спостереження, а основною метою лікування в післяопераційний період є нормалізація харчування та призначення препаратів, які покращують фізико-хімічний склад жовчі. Дія УДХК при захворюваннях печінки та холестатичних розладах ґрунтується на відносній заміні ліпофільних, детергентоподібних токсичних ЖК на гідрофільну, цитопротекторну нетоксичну УДХК, а також на покращенні секреторної

спроможності клітин печінки та процесів імунорегуляції.

Треба зазначити багатогранність дії УДХК: гепатопротекторний, холеретичний, антиоксидантний, антиапоптотичний, імуномодуючий, протизапальний, антифібротичний та антихолестатичний ефекти і позитивний вплив на метаболічні процеси (рис. 2). У високих дозах (>25 мг/кг) за умов уживання від 6 міс до 2 років УДХК забезпечує гіполіпідемічний та літолітичний ефекти – знижує вміст у крові загального ХС, ЛПНЩ, тригліцеридів та підвищує вміст ЛПВЩ, а також забезпечує зниження літогенності жовчі, стимулює вихід ХС із каменів у жовч, а отже, запобігає утворенню каменів (Mazella G. et al., 1992).

Отже, лікування хворих на ЖКХ має бути комплексним, поетапним і спрямованим на зменшення вираженості клінічної симптоматики та нормалізацію фізико-хімічних властивостей жовчі (препарати УДХК) як до, так і після оперативного втручання. На вітчизняному ринку УДХК представлена препаратом Урсофальк (Dr. Falk Pharma GmbH, Німеччина), який завдяки високій якості гарантує ефективність на всіх етапах ведення пацієнтів із ЖКХ – як до, так і після ХЕ. Після операції Урсофальк призначають для профілактики функціональних та органічних порушень гепато-панкреато-біліарної зони та рецидивів ЖКХ.

Підготувала Ольга Корольок



НАЦІОНАЛЬНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ
«ЗАПАЛЬНІ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ КИШЕЧНИКА»
21.11.2019-22.11.2019

УЧАСТЬ У ЗАХОДІ БЕЗКОШТОВНА

+38 044 498 0880
SM.MEDEXPERT@GMAIL.COM
UDA.IN.UA
MED-EXPERT.COM.UA

М.КІЇВ
ВУЛ.ХРЕЩАТИК, 14
ГОТЕЛЬ «ХРЕЩАТИК»
ГРАНД-ХОЛ

Конференцію включено під № 405 в Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводяться у 2019 році

ПЕРША НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ
«ЗАСТОСУВАННЯ ДІЄТИЧНИХ ДОБАВОК: КОЛИ, КОМУ ТА З ЯКОЮ МЕТОЮ»
12.12.2019-13.12.2019

+38 044 498 0880
SM.MEDEXPERT@GMAIL.COM
UDA.IN.UA
MED-EXPERT.COM.UA

РЕЄСТРАЦІЯ ПЛАТНА

М. КІЇВ, ВУЛ.ВОЛОДИМИРСЬКА, 55
ВЕЛИКИЙ КОНФЕРЕНЦ-ЗАЛ НАН УКРАЇНИ