

В статье М.М. Зарецкого и соавт. «Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни» представлен практический опыт автора в отношении лечения пациентов с желчнокаменной болезнью. Бесспорно, препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) являются современными препаратами, эффективность которых в лечении больных хроническими гепатитами, особенно с синдромом холестаза, застоем в желчном пузыре, наличием «замазки», доказана в многочисленных исследованиях.

Растворение желчных камней с использованием УДХК, по нашим данным, — явление редкое. При правильном использовании УДХК наблюдается нормализация биохимических характеристик желчи, что предупреждает рост и образование желчных камней. Для растворения желчных камней эффективнее использовать УДХК в сочетании с хенодезоксихолевой кислотой длительное время. Однако эта схема имеет целый ряд противопоказаний.

Таким образом, использование препаратов УДХК целесообразно у больных с желчнокаменной болезнью, однако в большинстве случаев важно не пропустить момент, когда показано хирургическое лечение.

Чл.-кор. НАМН Украины, д. мед. н., проф. Н.В. Харченко

УДК 615.24:616.366-003.7-08

М.М. Зарецкий,
Н.М. Черникова, Т.В. Лобачевская
Луганский государственный медицинский университет
2-я городская клиническая больница, Луганск

Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни

Ключевые слова

Желчнокаменная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, лечение.

Эпидемиология желчнокаменной болезни

В развитых странах желчнокаменная болезнь (ЖКБ) относится к числу распространенных заболеваний. Желчные камни (ЖК) выявляют у 10–15% населения. Из европейских стран наибольшая распространенность ЖКБ отмечена в Швейцарии: 18% — среди мужчин и 39,5% — среди женщин, а наименьшая — в Португалии: 3,1% и 7,8% соответственно. Исключительно редко ЖКБ встречается у коренных жителей Таиланда и Сингапура. Наиболее высокая частота ЖК установлена у американских индейцев — более чем у 90% женского населения племени пима старше 60 лет имеются ЖК [7].

В США распространенность ЖКБ составляет 7,9% среди мужчин и 16,6% — среди женщин.

Отмечено, что у жителей Европы и Северной Америки преобладают холестериновые камни, в то время как у жителей Азии и Африки — пигментные [7].

В Украине, по данным ряда авторов, при ультразвуковом исследовании органов пищеварительного ЖКБ выявляют у 3,39% пациентов [11].

Урсодезоксихолевая кислота.

История открытия.

Фармакологическое действие

В 1902 г. Хаммарстен (Швеция) впервые выделил из желчи полярного медведя и идентифицировал кислоту, которую назвал урсохолеиновой.

В 1927 г. Шоуда из желчи обычного медведя выделил и кристаллизовал урсодезоксихолевую

кислоту (УДХК). Химическая структура УДХК была установлена в 1936 г. японским ученым Ивасаки, а синтез ее был осуществлен в 1954 г. другим японским исследователем Каназаваой. В 1957 г. фармацевтическая компания «Токио Та-набе» синтезировала высокочистую субстанцию УДХК и представила ее на фармацевтический рынок в виде холеретического препарата под торговым названием «Урсо» [23].

УДХК представляет собой третичную желчную кислоту (ЖЛК), образующуюся в гепатоцитах и кишечнике. В отличие от своих предшественников — первичных и вторичных ЖЛК — она является гидрофильной, а поэтому нетоксичной. В норме ее содержание в общем пуле не превышает 5%. Дополнительное введение УДХК — дозозависимо и повышает ее уровень до 30–48%. Способность вытеснять из энтеро-гепатической циркуляции токсичные первичные и вторичные ЖЛК путем конкурентного ингибирования их кишечного всасывания является одним из ее гепатопротекторных эффектов [3, 8, 12, 23]. Несмотря на хорошее всасывание УДХК в кишечнике, ее уровень в плазме остается сравнительно низким из-за быстрого печеночного клиренса. 50–75% поступающей в организм УДХК подвергается «эффекту первого прохождения» (first pass effect) через печень. Однако согласно современным представлениям концентрация УДХК в плазме не является существенным показателем ее биодоступности, поскольку терапевтическая эффективность препарата при заболеваниях печени и желчевыводящих путей зависит от концентрации желчи в энтеро-гепатической системе [14].

Уменьшая концентрацию токсичных для печеночной клетки ЖЛК и стимулируя холерез УДХК способствует разрешению внутрипеченочного холестаза (антихолестатический эффект): уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, повышает растворимость холестерина в желчи. Результатом этого является растворение холестериновых ЖК и предупреждение образования новых конкрементов (литолитический эффект) [1, 2, 20].

Иммуномодулирующее действие УДХК обусловлено угнетением экспрессии антигенов HL A-1 на мембранах гепатоцитов и HL A-2 — на холангиоцитах, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов [16, 20]. УДХК достоверно сдерживает прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом (антифибротический эффект) [1, 8, 12, 13, 20, 21]. Кроме того, УДХК замедляет процессы

преждевременного старения и гибели гепатоцитов, холангиоцитов (антиапоптотический эффект), снижает уровень перекисного окисления липидов и активирует глутатион (восстанавливающие эффекты), усиливая антиоксидантную защиту (антиоксидантный эффект) [13, 20].

Благодаря высокой гидрофильности и слабому мицеллообразованию УДХК является практически нетоксичным соединением. Она экстрагируется в печени, связывается с глицином и таурином и выделяется из печени в желчь; в кишечнике она расщепляется и дегидроксилируется в литохолевую кислоту [12, 20, 21, 23].

Терапевтическое применение УДХК

В 1975 г. Макино и соавт. [22] впервые продемонстрировали литогенный эффект УДХК, заключающийся в десатурации желчи и растворении мелких холестериновых камней. Это послужило основанием для использования препаратов УДХК в лечении пациентов с ЖКБ. Оказалось, что такая терапия сопровождается улучшением «печеночных» биохимических показателей. Это обстоятельство дало толчок для изучения применения УДХК при различных заболеваниях гепатобилиарной системы. Начавшийся в прошлом веке бум относительно применения УДХК сохраняется до сих пор. Сегодня имеются данные, свидетельствующие о положительном влиянии УДХК при лечении ЖКБ [6, 8], хронического гепатита, включая гепатит В и С [1, 3, 10, 14, 15], первичного билиарного цирроза печени [17, 20, 23], различных форм холестаза [12, 16, 21, 23], холестероза желчного пузыря [5, 19], первичного склерозирующего холангита и аутоиммунного гепатита [10, 12, 18, 23], дискинезии желчных путей, дуоденогастрального рефлюкса [1, 18], в период перед трансплантацией печени — для предотвращения хронической реакции «трансплантат против хозяина» [23], для профилактики онкозаболеваний толстого кишечника [9], а также о воздействии на иммунный статус организма [18] и даже поражение печени при муковисцидозе [23]. Как видно из приведенных данных, диапазон положительного влияния УДХК при различных заболеваниях очень широк.

Препараты УДХК

Оригинальный препарат УДХК — «Урсо» в Украине в настоящее время не зарегистрирован. На фармацевтическом рынке Украины УДХК представлена целым рядом генерических препаратов отечественного и зарубежного производства.

В рамках национального конгресса «Дни гастроэнтерологии», проведенного в ноябре 2008 г. в

Киеве, состоялся сателлитный симпозиум компании PRO. MED. CS. Praha a.s., в ходе которого обсуждались направления использования УДХК в лечении заболеваний печени. В феврале 2009 г. в рамках III гастроэнтерологических студий, организованных при содействии фармацевтической компании «Доктор Фальк Фарма Гмбх», прозвучали доклады, посвященные диагностике ЖКБ и лечению ее УДХК.

Собственные данные о применении УДХК при ЖКБ

В доступной нам литературе мы нашли лишь несколько работ, посвященных применению УДХК при ЖКБ. Так, А.Ю. Иоффе и соавт. [6] после назначения «Урсофалька» в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема в течение месяца наблюдали полное растворение конкрементов у пациентов. Во всех наблюдениях конкременты были мелкими — от мелкодисперсной взвеси до 7–8 мм в диаметре и множественными — от 2 до 5. Аналогичный эффект отмечали и другие авторы [8].

Пероральная литолитическая терапия представляет на сегодняшний день единственный действительно неинвазивный метод лечения больных с ЖКБ. К преимуществам такой терапии относятся: отсутствие выраженных побочных эффектов, отсутствие летальности, возможность амбулаторного лечения [8].

Как показали наши исследования и данные других авторов [7], рассчитывать на успешное растворение камней можно только при строгом отборе больных:

- размер камней не должен превышать 15 мм;
- камни должны быть чисто холестериновыми, то есть не дающими тень на рентгенограмме (рентгенонегативными), а на УЗИ не дающими «акустическую дорожку»;
- желчный пузырь должен полностью сохранять свою функцию, а пузырный проток должен быть проходимым;
- желчный пузырь должен быть наполнен камнями меньше чем наполовину;
- желчный проток должен быть свободен от камней.

Больных предупреждали, что в период проведения литолитической терапии они не имели права принимать «Клофибрат», эстрогены, холестерамин, антацидные средства, так как они содержат соединения, связывающие кислоты желчи. Важнейшим условием для успешного растворения камней мы считали регулярность приема «Хенофалька».

При отборе больных мы также исходили из того, что наиболее благоприятные условия для пе-

роральной литотрепсии складываются на ранних стадиях заболевания, при неосложненном течении ЖКБ, редких эпизодах желчной колики, умеренном болевом синдроме.

Под нашим наблюдением находилось 70 больных ЖКБ, в том числе 18 мужчин и 52 женщины, у которых в условиях областной поликлиники амбулаторно были выявлены камни в желчном пузыре. УЗИ органов брюшной полости проводили с помощью аппаратов Toshiba-33, Aloka-630 (Япония). Холелитиаз у обследованных больных был случайной находкой, больные не знали о его существовании. Отдельной жалобой у них была тяжесть в правом подреберье.

Обследование и лечение больных проведено в период с 2002 по 2007 г. Средний возраст мужчин составлял $(56,4 \pm 2,9)$ года, женщин — $(48,7 \pm 3,4)$ года. У 20 человек масса тела составляла 60–70 кг, у 30 — 71–80 кг и у 20 — 81–90 кг. Избыточная масса тела зарегистрирована у половины больных (35 человек), среди них преобладали женщины. Большинство обследованных (65 чел.) употребляли рафинированную пищу.

Всем больным проводили оценку функционального состояния печени на основании изучения следующих биохимических показателей: уровня билирубина, общего белка и белковых фракций, активности АЛат и АСаТ, ГГТп, ЩФ. Биохимические исследования крови и УЗИ проводили через 1, 3, 6, 9, 12 мес.

При биохимическом исследовании отмечено некоторое повышение содержания общего билирубина (у 8 больных), остальные показатели были в пределах нормы.

У всех больных были холестериновые камни, которые имели, как правило, округлую или овальную форму и были идентифицированы на основании соответствующих критериев [7]. Количество конкрементов в желчном пузыре составляло от 2 до 5. У 30 больных микролиты имели размер до 5 мм, у 30 — до 6–8 мм и у 10 — 10 мм.

«Урсофальк» назначали из расчета 10 мг/кг массы тела в сутки. Курс лечения составлял от 1 мес до 1 года. «Урсофальк» в капсулах принимали не разжевывая, перед сном, с достаточным количеством жидкости. Такая форма назначения препарата обеспечивала его равномерное высвобождение в течение суток. Больные были проинформированы о фармакологических свойствах «Урсофалька», длительности лечения и ожидаемых результатах. Все обследованные находились на диете № 5 по Певзнеру и регулярно принимали лечение.

Через 1 мес после лечения полное растворение камней отмечено у 10 больных с мелкими и еди-

ничными камнями, через 3 мес — у 26, через 6 мес — у 21, через 9 мес — у 4, через 12 мес — у 3. У 6 человек, которые имели камни размером до 10 мм, отмечено их уменьшение до 2–5 мм. У одной больной развился кальциноз конкрементов с акустической дорожкой по данным УЗИ. Лечение «Урсофальком» у нее было прекращено.

У лиц с нерастворившимися камнями проведен дополнительный 2-месячный курс лечения, после которого конкременты полностью растворились.

Еще 5 больным проведено лечение «Урсохолом». Размеры камней у них составляли 3–5 мм.

Исследование клинической эффективности и переносимости «Урсофалька» и «Урсохола» подтвердило идентичность действия этих препаратов по изучаемым параметрам. Аналогичные результаты получены сотрудниками кафедры гастроэнтерологии, диетотерапии и эндоскопии НМАПО им. П.Л. Шупика [12].

Хотя препараты УДХК и относятся сегодня к лекарствам первого выбора для патогенетической терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей, при их назначении мы обязательно оценивали соотношение эффективность/безопасность и цена/качество, что немаловажно для пациента. Лечение препаратами УДХК связано с определенными материальными затратами, но они не выше, чем при лечении различных проявлений ишемической болезни сердца. В России препараты этой группы внесены в Федеральный льготный список лекарственных средств (приказ Росздравнадзора № 702-пр/04 от 27.12.2004 г.).

На то, что проведение литотрипсии с помощью препаратов УДХК связано с определенными ма-

териальными затратами, указывает видный гастроэнтеролог — академик РАМН, профессор В.Т. Ивашкин [4]. В связи с этим нами проведен экономический расчет. Оказалось, что год лечения препаратами УДХК по поводу ЖКБ более экономически выгоден, чем проведение эндоскопической операции по удалению этих камней.

В результате проведенных исследований установлено, что эффективность литической терапии зависит от количества камней и их размеров. Одиночные и маленькие камни растворяются чаще и быстрее, чем множественные и большие. Максимум эффективности литолитической терапии при холестериновых камнях отмечен в сроки свыше 9 мес.

Для достижения лучших результатов литотрипсии препаратами УДХК большое значение имеет ранняя диагностика и тщательный отбор больных для проведения соответствующей терапии.

Рекомендации по проведению терапии после растворения камней:

1. Ежедневный прием пшеничных отрубей. Они обеспечивают ненасыщение желчи холестерином и таким образом препятствуют образованию желчных камней.

2. У лиц с избыточной массой необходимо стремиться снизить его.

3. Постоянная терапия. Рекомендуются уменьшенная доза: 1 капсула «Урсофалька» (250 мг) на ночь.

4. Проведение ежегодно УЗИ желчного пузыря. В случае образования новых холестериновых камней — повторный курс терапии «Урсофальком».

Список литературы

1. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д., Игнатова В.А. Перспективные направления в лечении хронических гепатитов В и С // Сучасна гастроентерол.— 2001.— № 2.— С. 39–42.
2. Губергриц Н.Б., Бен Хмида Макрен Бен Мекки. Билиарный сладж: констатировать или лечить? // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 4.— С. 9–18.
3. Дрогозов С.М. Особенности фармакотерапии урсодезоксихолевой кислоты // Провизор.— 2008.— № 9.— С. 17–19.
4. Ивашкин В.Т. Гастроэнтерология: Клинические рекомендации.— М., 2008.— 182 с.
5. Ильченко А.А., Орлова Ю.Н. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты при холестерозе желчного пузыря // Тер. архив.— 2003.— № 2.— С. 35–38.
6. Иоффе А.Ю., Ткач О.С., Стельмах А.И. Частота образования желчных конкрементов и возможности их медикаментозного литолиза после резекций желудка // Сучасна гастроентерол.— 2005.— № 1.— С. 80–82.
7. Калинин А.В. Желчнокаменная болезнь // Гастроэнтерология и гепатология. Диагностика и лечение: руководство для врачей.— М.: Миклош, 2007.— С. 515–534.
8. Колесников Е.В. Урсодезоксихолевая кислота — «урсолин»: применение в настоящем и будущем // Укр. тер. журн.— 2008.— № 4.— С. 96–101.
9. Лейшнер У. Новые аспекты терапии с использованием урсодезоксихолевой кислоты // Сучасна гастроентерол.— 2004.— № 3.— С. 60–61.
10. Масевич Ц.Г., Ситкин С.И. Хронические гепатиты. Тактика лечения в зависимости от этиологии // Aqva vitae.— 2002.— № 2.— С. 23–26.
11. Палій І.Г., Заїка С.В., Кавка С.О. Вплив терапії урсодезоксихолевою кислотою на кислотні та лужні гастроєзофагальні рефлюкси у хворих з біліарною патологією // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 4.— С. 95–99.
12. Руденко Н.Н. О синдроме холестаза, урсодезоксихолевой кислоте и не только // Семейна медицина.— 2007.— № 4.— С. 74–79.
13. Степаненко Т.И., Ватанская И.Ю., Нетруненко Л.В. и др. Эффективность урсохола в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом // Укр. журн. клин. и лаб. мед.— 2007.— № 1.— С. 74–77.
14. Топорков А.С. Применение урсодезоксихолевой кислоты при хронических заболеваниях печени // Вестн. семейной медицины.— 2006.— № 6.— С. 42–47.
15. Федоров И.Г., Гайкова И.Е., Никитин И.Г. и др. Неалкогольный стеатогепатит: вопросы клиники, диагностики, лечения // Клин. фармакол. и тер.— 2004.— № 1.— С. 33–38.
16. Харченко Н.В. Урсодезоксихолевая кислота и препараты липосомальных форм эссенциальных фосфолипидов в

- лечении больных с оверлен-синдромами // Журнал практичного лікаря.— 2001.— № 4.— С. 25—27.
17. Широкова Е.Н., Кузнецова Е.Л., Маевская М.В. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.— 2007.— № 3.— С. 52—58.
 18. Щербина М.Б., Фатеева Т.В. «Урсолизин» в арсенале украинских врачей // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 4.— С. 52—56.
 19. Щербина М.Б., Бабец М.И., Кудрявцева В.И. Влияние «Урсофалька» на иммунный статус с холестерозом желчного пузыря в зависимости от показателя общего холестерина воротки крови // Сучасна гастроентерол.— 2008.— № 1.— С. 62—66.
 20. Яковенко Э.П. Современные подходы к выбору гепатопротекторов при хронических заболеваниях печени // Укр. мед. часопис.— 2008.— № 6.— С. 16—19.
 21. Beuers U. Drug Insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nature Clinical Practice // Gastroenterol. Hepatol.*— 2006.— Vol. 3.— P. 318—328.
 22. Makino I., Shinozaki K., Nakagawa S. // *Gastroenterology.*— 1975.— Vol. 72.— P. 690—702. Цит. по Consilium medicum. Болезни печени.— 2002.— № 6.— 8 с.
 23. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited // *Hepatology.*— 2002.— Vol. 36.— P. 525—531.

М.М. Зарецький, Н.М. Чернікова, Т.В. Лобачевська

Можливості застосування урсодезоксихолевої кислоти в лікуванні жовчнокам'яної хвороби

Обстежено десять хворих на жовчнокам'яну хворобу. Урсодезоксихолеву кислоту призначали з розрахунку 10 мг/кг маси тіла на добу. Встановлено, що ефективність літичної терапії залежить від кількості каменів та їхніх розмірів. Поодинокі та невеликі камені розчиняються частіше та швидше за численні та великі. Максимум ефективності терапії спостерігається у строки понад 9 міс.

M.M. Zaretskyi, N.M. Chernikova, T.V. Lobachevskaya

The possibilities of ursodeoxycholic acid use in the treatment of cholelithiasis

The study involved ten patients with cholelithiasis. Ursodeoxycholic acid was administered based on the rate of 10 mg/kg of body mass per day. It has been established that efficiency of the lytic therapy depended on the culculi number and size. Single and small culculi dissolved more often and faster, than multiple and large ones. The maximal therapy efficacy was observed in terms of more than 9 months.

Контактна інформація

Зарецький Михайло Михайлович, к. мед. н.
91033, м. Луганськ, вул. Челюскінців, 90, кв. 29. Тел. (642) 92-11-69

Стаття надійшла до редакції 18 червня 2010 р.