



М. Б. Щербинина

Медицинский центр амбулаторного обслуживания детей и взрослых,
Днепропетровск

«Урсофальк» в терапии и профилактике желчнокаменной болезни

С 1980-х для растворения желчных камней успешно используют урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). За этот период накоплен значительный опыт ее применения. УДХК может быть использована как для проведения перорального литолиза, так и для профилактики образования желчных камней при разных состояниях. Наиболее известным препаратом УДХК является «Урсофальк» фирмы «Dr. Falk Pharma GmbH» (Германия). Данная статья ориентирована на практических врачей с целью помочь разобраться в большой информационной базе по терапии и профилактике желчнокаменной болезни (ЖКБ) с помощью УДХК. Рассмотрены характеристики перорального литолиза желчных камней, в частности переносимость лечения, его преимущества и недостатки, критерии отбора пациентов, наиболее рациональные дозы и режим приема УДХК. Акцентировано внимание на необходимости выявления и особенностях тактики ведения пациентов с ЖКБ, обусловленной генетическими факторами, а также на назначении УДХК пациентам с сочетанием ЖКБ, панкреатита, эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Материал представлен в виде вопросов и ответов, в которых отражены ключевые моменты ведения пациентов для получения лучшего клинического результата. Адекватное назначение препарата позволит значительно увеличить количество пациентов с высокой эффективностью терапии и улучшить качество их жизни.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, урсодезоксихолевая кислота, урсотерапия.

В 1980-х урсодезоксихолевая кислота (УДХК) была успешно использована для растворения желчных камней у пациентов с хроническим гепатитом. Группа немецких гастроэнтерологов, возглавляемая проф. У. Лейшнером, открыла новую эру в лечении желчнокаменной болезни (ЖКБ). В это же время американский гепатолог проф. Г. Поппер поднял вопрос о повреждении гепатоцитов желчными кислотами у пациентов с холестазом. Позже было доказано, что среди желчных кислот имеются обладающие защитными свойствами — гидрофильные, к которым относится УДХК. Это положило начало современным подходам к лечению хронических заболеваний печени с холестазом и впоследствии к признанию УДХК золотым стандартом терапии первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита. Кроме того, были выявлены другие клинически благоприятные эффекты УДХК, благодаря чему показания к ее назначению значительно расширились.

© М. Б. Щербинина, 2014

Наиболее известный препарат УДХК — «Урсофальк» компании «Dr. Falk Pharma GmbH» (Германия). Большинство исследований по клинической эффективности и безопасности УДХК проведено в Европе с использованием этого препарата. Результаты исследований отражены в более чем 4 тыс. научных публикаций. «Урсофальк» признан стандартом, полную фармакологическую и клиническую эквивалентность которому должен подтвердить любой препарат УДХК другого производства для регистрации в Евросоюзе.

Сегодня едва ли можно встретить врача, который не имеет собственного опыта использования УДХК. Однако за последние годы объем наших знаний значительно пополнился. И это необходимо учитывать при решении разных клинических ситуаций. Данная статья ориентирована на практических врачей с целью помочь разобраться в богатой информационной базе терапии и профилактики ЖКБ с помощью УДХК. Статья построена в виде ответов на наиболее часто возникающие вопросы. Мы надеемся, что приведенные ответы бу-

дуг способствовать адекватным назначениям, что позволит повысить эффективность терапии и улучшить качество жизни пациентов.

Что представляет собой пероральный литолиз желчных камней?

Это неинвазивный способ лечения ЖКБ. Для растворения желчных камней используют *per os* препараты УДХК («Урсофальк») в дозе 10–14 мг/кг массы тела в сутки. Длительность терапии определяют индивидуально с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) желчного пузыря каждые 3 мес. Она может составлять от 3 мес до 2 лет при непрерывном приеме УДХК.

Для литолиза холестериновых желчных камней решающее значение имеет изменение пула желчных кислот за счет поступления УДХК. Прием «Урсофалька» приводит как к торможению всасывания холестерина в кишечнике, так и к уменьшению секреции холестерина с желчью. Индекс насыщения желчи холестерином снижается. При этом УДХК образует с холестерином жидкие кристаллы, способствуя растворению желчных камней.

Применение УДХК в стандартной дозе обеспечивает уменьшение диаметра желчного камня в среднем на 1 мм в течение 1 мес [22]. При наличии желчных камней диаметром менее 5 мм предполагается, что полный литолиз может быть достигнут за 6 мес лечения в 90 % случаев [11]. Одиночный крупный желчный камень или множественные желчные камни более 5 мм в диаметре через 1 год лечения полностью растворяются у 40–50 % пациентов [17]. Внешнее обызвествление желчных холестериновых камней в ходе урсотерапии возникает у 10–12 % получающих лечение. Это препятствует проведению дальнейшего литолиза [7, 8]. При отсутствии признаков уменьшения количества и размера камней через 1 год лечение следует прекратить.

Эффективность перорального литолиза при ЖКБ была оценена в метаанализе G. R. Maу и соавт. [16]. В него вошли 23 рандомизированные клинические исследования, опубликованные в период с 1966 по 1992 г. Критериями включения в исследование были наличие рентгеноггативных желчных камней, обнаруженных при холецистографии, и полное их растворение, подтвержденное тем же методом или УЗИ. Частота удачного растворения камней при терапии УДХК, длительность которой составила 6 мес и более, достигла 38 %. Положительный результат зависел от размера камней — камни до 10 мм в диаметре растворялись значительно лучше. Кроме того, в работе [16] на основании результатов сравнения монотера-

пии хенодеоксихолевой кислоты (ХДХК) (1062 пациента), монотерапии УДХК (819) и комбинации ХДХК и УДХК (78) была показана лучшая эффективность УДХК. Из-за отсутствия достоверных различий в частоте растворения желчных камней и уменьшения билиарной боли при применении комбинации желчных кислот или только УДХК, а также выраженных побочных эффектов, в частности транзиторной диареи у 30 % пациентов, от применения ХДХК отказались. В последние годы предпринимаются успешные попытки использовать для перорального литолиза тауроурсодеоксихолевую кислоту [10] (в Украине не зарегистрирована).

Какую дозу и режим приема «Урсофалька» наиболее рационально использовать при пероральном литолизе?

Указание в инструкции интервала дозирования УДХК позволяет врачу подбирать эффективную дозу с учетом особенностей течения заболевания и переносимости препарата. Так, для пациента с массой тела 70 кг суточная доза препарата может составлять 500, 750 или 1000 мг. Формы выпуска «Урсофалька» — капсулы (250 мг), таблетки (500 мг) и суспензии для приема внутрь (250 мг/5 мл), что удобно при индивидуальном подборе лечения.

Установлено, что концентрация УДХК в желчи возрастает в зависимости от дозы и достигает плато при применении в дозе 10–14 мг/кг массы тела в сутки. Последующее увеличение суточной дозы не приводит к повышению концентрации УДХК в желчи из-за снижения всасывания в кишечнике. В связи с аутоингибированием всасывания УДХК необходимо учитывать, что максимальная однократная доза на прием должна составлять не более 750 мг [27]. Кроме того, при повышении дозы УДХК увеличивается риск побочных реакций, в частности диареи. Поэтому увеличивать рекомендованную дозу, рассчитывая на повышение клинической эффективности, не стоит.

Если доза «Урсофалька» не превышает 750 мг, то препарат принимают однократно вечером, при большей суточной дозировке оставшуюся часть дозы принимают после обеда. Акцент на прием «Урсофалька» во второй половине дня, преимущественно в вечернее время, делают исходя из того, что физиологический пик синтеза холестерина наблюдается ночью.

Какова переносимость перорального литолиза? Можно ли ее улучшить?

Лечение обычно хорошо переносится. Как правило, пациенты указывают на уменьшение

клинических симптомов через 5–7 дней от начала урсотерапии. Побочные эффекты редко встречаются.

Поскольку растворение камней происходит в течение длительного времени, в период лечения возможно развитие желчной колики и ее осложнений, частота которых не превышает таковую у пациентов с ЖКБ, не получающих УДХК. Урсотерапия не увеличивает вероятность применения хирургического лечения. Риск неблагоприятного исхода операции при использовании литолитического лечения в тех случаях, когда пациента приходится оперировать, не возрастает.

УДХК обладает спазмолитическим действием, однако этот эффект начинает проявляться не ранее чем через 10 дней приема препарата. Поэтому с целью профилактики желчной колики в первые 2–3 недели урсотерапию целесообразно дополнять препаратами спазмолитического действия, например, мебеверином [4].

Рекомендуемые дозы «Урсофалька» вызывают транзиторную диарею менее чем у 5 % пациентов. В случае появления у пациента диареи на фоне урсотерапии прежде всего необходимо исключить другие возможные причины ее появления. Если, по мнению пациента и врача, это состояние связано с приемом препарата, то можно разделить суточную дозу на 2–3 приема либо снизить дозу препарата. Если и после этого диарея не проходит, то препарат временно отменяют, возвращаясь к терапии после устранения симптома.

Иногда у пациентов с выраженным гастроэзофагеальным рефлюксом на фоне приема «Урсофалька» может наблюдаться появление горечи во рту, особенно если препарат был принят натощак непосредственно перед сном. Для коррекции этого состояния пациенту следует принимать препарат сразу после ужина и придерживаться общепринятых лечебных мероприятий при ГЭРБ (не ложиться сразу после еды, лежать или спать с приподнятым изголовьем, следить за регулярным опорожнением кишечника, не надевать тугий пояс, не употреблять продукты, вызывающие метеоризм кишечника, и др.).

Во время лечения у 2–5 % пациентов отмечается транзиторное повышение активности печеночных ферментов, поэтому на протяжении первых 3 мес рекомендуется контролировать эти показатели каждый месяц, затем каждые 6 мес.

Каковы преимущества и недостатки перорального литолиза?

К преимуществам перорального литолиза относят легко выполнимую в амбулаторных условиях схему лечения. Прием препарата 1–2 раза в

сутки удобен для пациентов и повышает их комплаенс. К плюсам относят также отсутствие клинически значимых побочных реакций и умеренную стоимость терапии. Использование метода ограничено пациентами с ЖКБ, у которых возможно достижение результата, длительным сроком терапии и высокой частотой развития рецидива. Так, в течение 5 лет после успешного растворения камней рецидивы камнеобразования отмечают ежегодно у 10 % пациентов [20], затем частота рецидивов начинает постепенно снижаться. Урсотерапию рецидива начинают сразу после выявления желчных камней. Это позволяет добиться их растворения у 70–90 % пациентов.

Частота рецидивирования в определенной степени зависит от исходного количества желчных камней. У пациентов с одиночными желчными камнями частота рецидивов за 5 лет составляет 30–35 %, со множественными — 50–55 %. В 90 % случаев повторно образующиеся камни бывают холестериновыми [2]. В отсутствие рецидивов в течение 3–5 лет наблюдение прекращают. При соблюдении такого алгоритма лечения 80 % пациентов избавляются от ЖКБ.

Профилактика рецидивов включает продолжение приема «Урсофалька» в течение 3 мес после растворения камней, по данным УЗИ, в дозе 5–7 мг/кг массы тела в сутки однократно вечером; контрольные УЗИ каждые 6 мес после окончания лечения; выполнение рекомендаций по оптимизации образа жизни, питания и др.

Каковы критерии отбора для перорального литолиза пациентов с ЖКБ?

Критерии отбора пациентов для перорального литолиза:

- наличие холестериновых некальцифицированных камней (рентгенопрозрачные при обзорной рентгенографии или плотностью < 70 НУ при компьютерной томографии) [18];
- диаметр камней не более 10 мм (одиночные камни растворяются хуже, чем множественные, у последних более оптимальное отношение поверхности камней к объему желчного пузыря);
- отсутствие осложнений ЖКБ;
- полная проходимость билиарных путей;
- сохраненная сократительная функция желчного пузыря.

Последнее является желательным, но не определяющим критерием. У значительной части пациентов на фоне терапии «Урсофальком» к третьему месяцу лечения отмечается улучшение сократительной функции желчного пузыря [14]. Этот эффект подтвержден и в экспериментах на животных [19].

Критерии исключения:

- наличие в желчном пузыре пигментных и обызвествленных холестериновых камней; камней свыше 10 мм в диаметре; множественных камней, занимающих более 50 % просвета желчного пузыря; повышенная чувствительность к компонентам препарата УДХК;
- осложненное течение ЖКБ, в том числе отключенный желчный пузырь;
- карцинома желчного пузыря;
- декомпенсация конкурирующих по тяжести других заболеваний;
- беременность.

Считают, что на стадии сформировавшихся желчных камней этому методу терапии могут быть подвергнуты в среднем около 30 % страдающих ЖКБ, из них половина с симптомной ЖКБ.

Какие дополнительные факторы необходимо учитывать для достижения успеха литолитической терапии?

Перед началом литолитической терапии следует выявить индивидуальные особенности патогенеза ЖКБ у пациента и провести соответствующую коррекцию. Прежде всего в состоянии компенсации должны быть фоновые заболевания, например, сахарный диабет, болезнь Крона и др. Имеет смысл оценить состояние пищеварительной системы. Желательно устранить такие нарушения, как дисбиоз кишечника, запоры.

Особого внимания заслуживает патология двенадцатиперстной кишки, которая всегда отягощает дискоординацию сфинктерных систем желчного пузыря и большого дуоденального сосочка. Если это обусловлено инфицированием слизистой оболочки гастродуоденальной зоны хеликобактером, то прибегают к эрадикационной терапии согласно рекомендациям Мaaстрихтских консенсусов. Наличие хронического дуоденита, не ассоциированного с хеликобактером, нуждается в средствах, направленных на разрешение воспалительного процесса, который может иметь абнормальный характер или вызываться другой бактериальной флорой. Одним из вариантов терапии может быть месалазин в дозе 500 мг 4 раза в сутки в течение первых 2 нед одновременно с урсотерапией [5].

Обязательным условием является отсутствие у пациента глистных инвазий (лямблиоз, аскаридоз, токсокароз, описторхоз и др.). При их выявлении дегельминтизацию проводят до начала перорального литолиза.

Важно уточнить, не принимает ли пациент эстрогены, клофибрат, цефтриаксон, октреотид и т. д., а также статус пациента по наличию виру-

сов гепатитов В и С, поскольку за счет одновременного приема некоторых медикаментов или на фоне вирусной инфекции лечение может быть неэффективно, а при успешном литолизе высока вероятность рецидива камнеобразования.

Пациенту необходимо рекомендовать активный образ жизни, контроль за массой тела, прием пищи каждые 3–4 ч, соблюдение диеты с восполнением дефицита пищевых волокон, витаминов и минералов, ограничение употребления животных жиров и углеводов, индивидуально — проведение слепого дуоденального зондирования [3].

Как выявить ЖКБ, обусловленную генетическими факторами, и какова тактика ведения этих пациентов?

В 1937 г. впервые было сообщено, что частота ЖКБ у родственников первой степени родства, страдающих ЖКБ, выше в 2–3 раза. Изучение Шведского близнецового регистра на основе анализа 43 тыс. близнецовых пар выявило более высокую конкордантность у монозиготных близнецов, чем у бизиготных. Расчеты показали, что вклад генетических факторов в развитие ЖКБ составляет порядка 25 %. Это объясняет большую часть рецидивов ЖКБ после успешного перорального литолиза.

С наследованием ЖКБ связывают ABCB4-дефицит. Этот вариант мутации гена ABCB4 (транспортера желчи) представляет собой моногенную форму холелитиаза, которая имеет определенные фенотипические проявления. Отягощенный семейный анамнез. Дебют заболевания до 40 лет. Разнообразные варианты избыточного скопления холестерина в желчном пузыре в виде сладжа, микролитиаза или желчных камней. Рецидивирующую симптоматику после проведенной холецистэктомии. Эпизоды внутривисцерального холестаза во время беременности. В таблице приведены европейские научно-клинические центры, в которых проводятся исследования по установлению генетических маркеров, помогающих в диагностике этого варианта ЖКБ.

Эффективная профилактика холелитиаза, обусловленного ABCB4-дефицитом, — прием УДХК (5–7 мг/кг массы тела в сутки однократно вечером). Поэтому своевременная диагностика может защитить пациента от формирования ЖКБ и/или необходимости подвергаться холецистэктомии с сохранением диспепсических проявлений.

При каких патологиях целесообразно проводить профилактику холелитиаза?

Своевременное выявление билиарного сладжа и применение средств, обеспечивающих его

Таблиця. **Європейські научно-клінічні центри по установленню генетических маркерів ЖКБ**

Гени, подлежащие изучению	Технология исследования	Лаборатория
ABCB4, ABCB11, ATP8B1	Генетическое секвенирование	Отдел клинической генетики, Академический медицинский центр, Амстердам
92 гена	Секвенирование нового поколения	Детская больница, Бирмингем
Холестатическая панель (ABCB4, ABCB11, ATP8B1)	Генотипирование, генетическое секвенирование	Отдел медицины, Саарский университет, Гамбург

элиминацию, создают условия для эффективной первичной профилактики холецистолитиаза. По мнению ряда авторов, показанием для медикаментозной терапии является персистенция билиарного сладжа более 3 мес [1, 6].

Билиарный сладж может быть причиной ряда заболеваний. Вероятность формирования билиарного сладжа значительно повышается при дискинезии билиарного тракта, хроническом холецистите, холестерозе желчного пузыря, циррозе печени, после резекции желудка, при сахарном диабете, ожирении, быстром похудании, применении некоторых препаратов (октреотид, цефтриаксон, циклоспорин, наркотические анальгетики, гормональные контрацептивные средства), парентеральном питании, пересадке костного мозга и др. Поэтому «Урсофальк» рекомендуется использовать пациентам в группах риска для профилактики холелитиаза.

Продолжительность курса лечения зависит от формы билиарного сладжа. Для билиарного сладжа в виде взвеси гиперэхогенных частиц обычно бывает достаточным месячного курса лечения. При других формах (эхонеоднородная желчь со сгустками, замазкообразная желчь) — курс лечения более длительный, но, как правило, не превышающий 3 мес. Эффективность урсотерапии в течение 3 мес в зависимости от вида билиарного сладжа составляет 75–85 % [1]. При необходимости терапию продолжают до полной элиминации сладжа из желчного пузыря. УЗИ желчного пузыря проводят с периодичностью 1 раз в 3 мес.

В ряде случаев после успешной терапии билиарный сладж может возникнуть вновь. В этой ситуации эффективны повторные курсы терапии.

Можно ли с помощью «Урсофалька» проводить профилактику ЖКБ, связанную с потерей массы тела в ходе лечения ожирения?

Известно, что у пациентов, страдающих ожирением, после операции наложения желудочно-обходного анастомоза с целью быстрого снижения массы тела отмечается высокий риск образования желчных камней. Так, в исследовании,

включавшем 233 пациента, подвергнутых такой операции, в группе без применения УДХК желчные камни образовались у 32 % пациентов, в группе, получавшей УДХК, камни формировались значительно реже — у 2–13 % в зависимости от используемой дозы (300, 600 и 1200 мг/сут) [24]. Подобный результат предупреждения образования желчных камней имеет место и при профилактическом назначении УДХК (600 мг/сут) у пациентов, находящихся на многодневных разгрузочных диетах в связи с патологическим ожирением [23].

В 2007 г. Немецким обществом по изучению расстройств пищеварения и нарушений метаболизма и Немецким обществом хирургии желудочно-кишечного тракта были приняты рекомендации S-3 по диагностике и лечению ЖКБ, в которых зафиксировано, что УДХК (500 мг/сут и более в течение 3–6 мес) достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной со значительной потерей массы тела (более 1,5 кг/нед) и должна назначаться до тех пор, пока масса тела пациента полностью не стабилизируется [13]. Рекомендации были составлены на основании положительных результатов метаанализа 7 рандомизированных клинических исследований, свидетельствующих о высокой эффективности УДХК. Особое внимание было обращено на то, что профилактика с помощью УДХК является экономически эффективным решением, существенно снижающим затраты на лечение.

Есть ли какие-то особенности назначения «Урсофалька» пациентам с панкреатитами?

«Урсофальк» не назначают при остром панкреатите, обострении хронического панкреатита и их осложненных формах. В то же время часто причиной панкреатической атаки является пассаж желчных камней или микрокристаллов холестерина. Так, при исследовании желчи в течение первых суток после начала приступа панкреатита частота обнаружения билиарного сладжа достигает 80 % [12]. Билиарный сладж обнаруживают примерно в 31 % случаев неалкогольно-

го панкреатита и 74 % случаев идиопатического панкреатита [15, 21]. В связи с этим «Урсофальк» является средством патогенетического лечения и профилактики обострений хронического панкреатита. Показано, что долгосрочная терапия УДХК примерно в 75 % случаев предотвращает развитие новых приступов рецидивирующего идиопатического панкреатита [25].

При стихании обострения панкреатита рекомендуется прием «Урсофалька», начиная с 1 капсулы однократно на ночь, при хорошей переносимости — с постепенным увеличением дозы до необходимой суточной дозировки — добавляя по 1 капсуле каждые 3—5 дней. В этот период целесообразно сочетать «Урсофальк» с мебеверином, который обладает свойством корректировать тонус Одди и предупреждает болевой синдром.

УДХК стимулирует внешнюю секрецию поджелудочной железы, что полезно для пациентов с выраженной экзокринной недостаточностью.

Есть ли какие-то особенности назначения «Урсофалька» пациентам с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью?

Возможность применения медикаментозного перорального литолиза при ЖКБ, сочетающейся с эрозивно-язвенными поражениями гастродуоденальной зоны, длительное время ограничивалось из-за бытующего мнения о том, что холеретический эффект желчных кислот может усугублять течение этого процесса. Однако это относится лишь к препаратам желчных кислот на основе ХДХК в связи с ее известными детер-

гентными свойствами. Исследования в этом направлении показали, что урсотерапия не оказывает отрицательного влияния на состояние слизистой оболочки пищеварительного тракта [9].

У части пациентов имеет место дуоденогастральный рефлюкс, который является причиной попадания протеолитических ферментов и желчных кислот в желудок, вызывая гастрит. В свою очередь агрессивное содержимое желудка может попадать в пищевод посредством гастроэзофагального рефлюкса. Показано, что при тяжелом течении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, как правило, наблюдаются смешанные кислотно-щелочные рефлюксы [26].

При изменении состава пула желчных кислот с преобладанием УДХК уменьшается повреждающее действие рефлюксата на эпителий слизистой оболочки желудка и пищевода. Противовоспалительные эффекты УДХК нивелируют клинические симптомы. Уменьшение выраженности или полное исчезновение диспептических жалоб обычно достигается через 2 мес применения «Урсофалька».

При активных язвах слизистой оболочки верхних отделов пищеварительного тракта и их осложненных формах «Урсофальк» не назначают.

Таким образом, «Урсофальк» хорошо зарекомендовал себя для лечения патологии билиарной системы. Препарат может быть использован как для проведения перорального литолиза, так и для профилактики образования желчных камней при различных состояниях. При этом практическому врачу важно знать ключевые моменты правильного ведения пациентов для получения лучшего клинического результата.

Список литературы

- Лазебник Л.Б., Ильченко А.А. Насколько реальна и ефективна первичная профилактика холецистолитиаза? // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. — 2011. — № 4. — С. 3—6.
- Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. — М: Гэотар-Мед, 2001. — 264 с.
- Щербинина М.Б. Слепое дуоденальное зондирование: место в современной клинической практике // Здоров'я України. — 2014. — N 1(31). — С. 44—45.
- Щербинина М.Б., Бабеш М.І., Закревська О.В. Ефективність застосування Мебсинаретард в комплексній терапії білярного сладжу // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 5. — С. 94—97.
- Щербинина М.Б., Гладун В.М. Завершення процесу загоєння хронічного холециститу з дуоденітом на тлі лікування «Пентасю» // Сучасна гастроентерол. — 2009. — № 2. — С. 46—49.
- Afdhal N. H. Diseases of the Gallbladder and Bile Ducts / Ed. by L. Goldman, D. Ausiello // Cecil Textbook of Medicine. — 23rd ed. — Philadelphia: Saunders Elsevier, 2007.
- Bateson M. C., Bouchier I. A., Trash D. B. et al. Calcification of radiolucent gall stone during treatment with ursodeoxycholic acid // Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.). — 1981. — Vol. 283 (6292). — P. 645—646.
- Bazzoli F, Festi D, Mazzella G. et al. Acquired gallstone opacification during cholelitholytic treatment with chenodeoxycholic, ursodeoxycholic, and tauroursodeoxycholic acids // Am. J. Gastroenterol. — 1995. — Vol. 90 (6). — P. 978—981.
- Calmus Y, Poupon R. Ursodeoxycholic acid (UDCA) in the treatment of chronic cholestatic diseases // Biochimie. — 1991. — Vol. 73. — P. 1335—1338.
- Di Ciaula A, Wang D. Q.-H., Wang H. H. et al. Targets for current pharmacological therapy in cholesterol gallstone disease // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2010. — Vol. 39 (2). — P. 245—264.

11. Jazrawi R.P., Pigozzi M.G., Galatola G. et al. Optimum bile acid treatment for rapid gall stone dissolution // *Gut*. — 1992. — Vol. 33. — P. 381—386.
12. Ko C.W., Murakami C., Sekijima J.H. et al. Chemical composition of gallbladder sludge in patients after bone marrow transplantation // *Am. J. Gastroenterol.* — 1996. — Vol. 91. — P. 1207—1210.
13. Lammert F., Neubrand M.W., Bittner R. et al. S-3 guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract // *Z. Gastroenterol.* — 2007. — Bd. 45, H. 9. — S. 971—1001.
14. Lanzini A., Facchinetti D., Northfield T.C. Maintenance of hepatic bile acid secretion rate during overnight fasting by bedtime bile acid administration // *Gastroenterology*. — 1988. — Vol. 95 (4). — P. 1029—1035.
15. Lee S.P., Nicholls J.F., Park H.Z. Biliary sludge as a cause of pancreatitis // *New Engl. J. Med.* — 1992. — Vol. 326. — P. 589—593.
16. May G.R., Sutherland L.R., Shaffer E.A. Efficacy of bile acid therapy for gallstone dissolution: a meta-analysis of randomized trials // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — N 7(2). — P. 139—148.
17. Paumgartner G. Advances in basic and clinical bile acid research. — Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1996. — P. 205—210.
18. Paumgartner G., Pauletzki J., Sackmann M. Ursodeoxycholic acid treatment of cholesterol gallstone disease // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* — 1994. — Vol. 204. — P. 27—31.
19. Portincasa P., Moschetta A., Palasciano G. Cholesterol gallstone disease // *Lancet*. — 2006. — Vol. 368 (9531). — P. 230—239.
20. Portincasa P., van Erpecum K.J., van de Meeberg P.C. et al. Apolipoprotein (Apo) E4 genotype and gallbladder motility influence speed of gallstone clearance and risk of recurrence after extracorporeal shock-wave lithotripsy // *Hepatology*. — 1996. — Vol. 24. — P. 580—587.
21. Ros E., Navarro S., Bru C. et al. Occult microlithiasis in «idiopathic» acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy // *Gastroenterology*. — 1991. — Vol. 101. — P. 1701—1709.
22. Senior J.R., Johnson M.F., DeTurck D.M. et al. In vivo kinetics of radiolucent gallstone dissolution by oral dihydroxybile acids // *Gastroenterology*. — 1990. — Vol. 99 (1). — P. 243—251.
23. Shiffman M.L., Kaplan G.D., Brinkman-Kaplan V., Vickers F.F. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program // *Ann. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 122, N 12. — P. 899—905.
24. Sugerman H.J., Brewer W.H., Shiffman M.L. et al. A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric-bypass-induced rapid weight loss // *Am. J. Surg.* — 1995. — Vol. 169, N 1. — P. 91—97.
25. Testoni P.A., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F. Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment // *Am. J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 95, N 7. — P. 1702—1707.
26. Vaezi M.F., Richter J.E. Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease // *Gastroenterology*. — 1996. — Vol. 111. — P. 1192—1199.
27. Walker S., Rudolph G., Raedsch R., Stiehl A. Intestinal absorption of ursodeoxycholic acid in patients with extrahepatic biliary obstruction and bile drainage // *Gastroenterology*. — 1992. — Vol. 102, N 3. — P. 810—815.

М. Б. Щербиніна

Медичний центр амбулаторного обслуговування дітей і дорослих, Дніпропетровськ

«Урсофальк» у терапії та профілактиці жовчнокам'яної хвороби

Із 1980-х для розчинення жовчних каменів успішно використовують урсодезоксихолеву кислоту (УДХК). За цей період накопичено значний досвід її застосування. УДХК можна використовувати як для проведення перорального літолізу, так і для профілактики утворення жовчних каменів при різних станах. Найвідомішим препаратом УДХК є «Урсофальк» фірми «Dr. Falk Pharma GmbH» (Німеччина). Ця стаття орієнтована на практичних лікарів з метою допомогти розібратися у великій інформаційній базі з терапії та профілактики жовчнокам'яної хвороби (ЖКХ) за допомогою УДХК. Розглянуто характеристики перорального літолізу жовчних каменів, зокрема переносності лікування, його переваги та недоліки, критерії відбору пацієнтів, найбільш раціональні дози та режим прийому УДХК. Акцентовано увагу на необхідності виявлення та особливостях тактики ведення пацієнтів з ЖКХ, зумовленою генетичними чинниками, а також на призначенні УДХК пацієнтам з поєднанням ЖКХ, панкреатиту, ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби. Матеріал представлено у вигляді запитань і відповідей, в яких відображено ключові моменти ведення пацієнтів для отримання кращого клінічного результату. Адекватне призначення препарату дасть змогу значно збільшити кількість пацієнтів з високою ефективністю терапії та полішити якість їх життя.

Ключові слова: жовчнокам'яна хвороба, урсодезоксихолева кислота, урсотерапія.

M. B. Shcherbinina

Medical Center of the Outpatient Investigations of the Pediatric and Adult Patients, Dnipropetrovsk

Ursofalk in the therapy and prophylaxis of cholelithiasis

Starting from the 1980-th years, ursodeoxyholic acid (UDHA) has been successfully used for the gallstones' dissolution. A considerable experience in its application has been accumulated since that time. UDHA can be used for both realization of per-oral litholysis, and for the prophylaxis of gallstones' formation of at the different states. The most famous UDHA preparation is *Ursofalk*, manufacturer *Dr. Falk Pharma GmbH* (Germany). This article has been focused on the practicing physicians and purposed to help them in orienting in the large informative database of therapy and prophylaxis of gallstones illness by means of UDHA. The characteristics of the per oral gallstones dissolution have been considered, including the treatment tolerance, its advantages and shortcomings, criteria of patients' choice, the most rational doses and regimen of UDHA administration. A special attention is paid on the necessity of the exposure and peculiarities of the strategy of management of patients with gallstone disease (GD), stipulated by the genetic reasons, as well as to the UDHA administration to patients with the combination of the GD, pancreatitis, erosive and ulcerative gastro duodenal injuries, and GERD. The information has been presented in a form of questions and answers, reflecting the key aspects of the patients' management, purposed on the achievement of the best clinical outcome. The adequate drug administration will enable the considerable increasing of the number of patients with the highly effective therapy and improving their quality of life.

Key words: cholelithiasis, ursodeoxyholic acid, ursotherapy. □

Контактна інформація

Щербиніна Марина Борисівна, д. мед. н., проф.

E-mail: scherbinina@ua.fm

Стаття надійшла до редакції 18 листопада 2014 р.