



Е.Н. Веселова, Е.Е. Алексеев, Л.С. Мкртчян

МЕСТО УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ В СОВРЕМЕННОЙ ГЕПАТОЛОГИИ

*Ростовский государственный медицинский университет,
кафедра пропедевтики внутренних болезней*

Россия, 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, E-mail: lilit268@rambler.ru

Цель: доказать эффективность препарата урсодезоксихолевой кислоты Урдокса как гепатопротектора у больных кардиальным фиброзом печени.

Материалы и методы: обследовано 30 пациентов до и после месячного курса терапии препаратом в дозировке 500 мг в сутки.

Результаты: у всех больных отмечалась статистически достоверная положительная клиническая динамика в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома в правом подреберье, симптомов диспепсии, метеоризма. Кожный зуд уменьшился или прекратился у всех пациентов, отмечавших его до лечения. Побочных явлений ни в одном случае не было. По биохимическим показателям наблюдалось снижение уровня АЛТ в среднем на 32%, АСТ - на 24%, уровень общего билирубина снизился на 54%.

Выводы: проведенные исследования подтверждают высокую клиническую эффективность, хорошую переносимость препарата Урдокса и повышение качества жизни у больных кардиальным фиброзом печени, что позволяет рекомендовать его этому контингенту больных.

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, Урдокса, гепатопротектор, кардиальный фиброз печени.

E.N. Veselova, E.E. Alekseev, L.S. Mkrtchyan

PLACE URSODEOXYCHOLIC ACID IN MODERN HEPATOLOGY

Rostov State Medical University,

Department of propedutics of internal diseases

29, Nahichevanskiy st., Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: lilit268@rambler.ru

Purpose: To prove the efficacy of Ursodeoxycholic acid Urdoksa as hepatoprotector in patients with cardiac fibrosis of the liver.

Materials and Methods: We examined 30 patients before and after a month's course of therapy with 500 mg per day.

Results: All patients had statistically significant positive clinical dynamics in the form of reducing of the intensity of pain in the right upper quadrant, symptoms of dyspepsia, flatulence. Itching decreased or stopped in all patients, celebrating its pre-treatment. There was not adverse events in any case. On biochemical parameters observed decrease ALT levels by an average of 32%, AST by 24%, total bilirubin level decreased by 54%.

Summary: Our studies confirm the high clinical efficacy, good tolerability Urdoksa and quality of life in patients with cardiac fibrosis of the liver, which allows him to recommend this group of patients.

Keywords: Ursodeoxycholic acid, Urdoksa, hepatoprotector, cardiac fibrosis of the liver.



Введение

Достигнуты значительные успехи в клинической фармакологии диффузных заболеваний печени, разработаны принципиально новые подходы к лечению острых и хронических вирусных гепатитов, алкогольной болезни печени, неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП).

Гепатопротекторы – различные группы лекарственных средств, которые:

- повышают устойчивость гепатоцитов к патологическим воздействиям;
- усиливают обезвреживающую функцию гепатоцитов;
- способствуют восстановлению нарушенных функций печеночных клеток [1].

Особое место в гепатологии и гастроэнтерологии в целом занимают препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) [2].

История применения УДХК в народной медицине насчитывает более двух тысяч лет. Еще в древнем Китае сухая медвежья желчь использовалась для лечения гепатобилиарной патологии. В 1954 г. Канасава впервые описал метод синтеза УДХК.

В последние десятилетия механизмы синтеза и энтерогепатической циркуляции пула желчных кислот были детально изучены [3]:

Урсодезоксихолевая кислота [1]

- Образуется под действием бактериальных ферментов толстой кишки;
- Является гидрофильным стереоизомером ХДХК;
- Является единственной нетоксичной среди всех желчных кислот;
- Присутствует в желчи человека в следовых количествах 0,1-5% (от общего пула желчных кислот);
- В желчи бурого медведя ее концентрация достигает 90%, поэтому у него не образуются желчные камни.

Лечебные эффекты УДХК

- Антихолестатический: УДХК – единственное лекарственное средство, устраняющее все виды внутрипеченочного холестаза: внутридолькового и протокового;
- Литолитический: УДХК растворяет холестериновые камни в желчном пузыре путем снижения экскреции холестерина в желчь, формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, в итоге – предупреждает образование и способствует растворению холестериновых желчных камней. Эффективен в устранении билиарного сладжа и лечении холестероза желчного пузыря;
- Гипохолестеринемический: УДХК понижает содержание холестерина в крови. Способствует снижению всасывания холестерина в кишечнике, синтеза холестерина в печени, экскреции холестерина в желчь;
- Гепатопротективный: защищает клетки печени от гепатотоксичных факторов. УДХК стабилизирует структуры мембраны гепатоцитов, образуя двойные молекулы, которые встраиваются в фосфоли-

пидный биослой мембран гепатоцитов;

- Цитопротективный: защищает клетки желчных протоков и эпителиоциты слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов. УДХК встраивается в клеточные мембраны холангиоцитов и эпителиоцитов, стабилизируя их структуры и повышая устойчивости к повреждающим факторам. УДХК образует смешанные мицеллы с токсичными желчными кислотами (хенодеоксихолевой, литохолевой, деоксихолевой) и предупреждает их повреждающее действие на клетки;
- Антифибротический: УДХК предупреждает развитие фиброза печени, тормозит коллагенообразование вследствие снижения освобождения цитохрома С, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. Подавляет активность звездчатых клеток и перисинусоидальное коллагенообразование;
- Иммуномодулирующий: УДХК уменьшает аутоиммунные реакции против клеток печени и желчных путей и подавляет аутоиммунное воспаление [4]. Уменьшает экспрессию антигенов гистосовместимости: HLA 1 на гепатоцитах и HLA 2 на холангиоцитах. Уменьшает образование сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижает «атаку» иммунокомпетентными Ig (в первую очередь, Ig M) клеток печени. Снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИФН-γ). Результат – подавление патологических иммунных реакций;
- Антиоксидантный: предупреждает оксидативное повреждение клеток печени и желчных путей. Блокирует высвобождение свободных OH[•] радикалов. Подавляет процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ);
- Регуляция апоптоза:

Апоптоз – это высокорегулируемая форма программированной клеточной гибели с характерными морфологическими и биохимическими признаками. Организм – это полицейское государство, в котором апоптоз выполняет роль репрессивного аппарата. Целью апоптоза служит элиминация клеток-пенсии, инвалидов, безработных, диссидентов. При ряде заболеваний печени апоптоз гепатоцитов и холангиоцитов может быть чрезмерным, в этом случае он становится одним из механизмов патогенеза заболевания.

УДХК подавляет избыточный апоптоз клеток печени и желчных путей. Стимулирует апоптоз в слизистой толстой кишки и предупреждает развитие колоректального рака.

Показания к применению УДХК [5]:

- Неосложненная желчнокаменная болезнь;
- Билиарный сладж;
- Дискинезии желчевыводящих путей;
- Холестероз желчного пузыря;
- Хронический и острый вирусный гепатит;
- Токсические, в том числе алкогольные и лекарственные поражения печени;
- Неалкогольный стеатогепатит;



- Первичный билиарный цирроз печени;
- Первичный склерозирующий холангит;
- Дискинезии желчевыводящих путей;
- Билиарный рефлюкс - гастрит и рефлюкс-эзофагит;
- Профилактика поражений печени при использовании гормональных контрацептивов и цитостатиков;
- Холестаз беременных.
- Традиционно УДХК используют в литолитической терапии [6].
- Основные условия для проведения литолитической терапии:
- Холестериновый характер камней (рентгеннегативные камни);
- Размер камней не более 10 мм;
- Проходимость внепеченочных желчных путей и сохраненная или малоизмененная функция желчного пузыря (концентрационная и сократительная);
- Желчный пузырь заполнен конкрементами не более 1/4 своего объема натощак.
- Схема применения УДХК для растворения холестериновых камней [7]:
- Средняя дозировка препарата для растворения желчных камней – 10 мг/кг массы тела;
- Обычно суточная доза препарата принимается однократно вечером;
- Длительность приема препарата до полного растворения камней + 3 месяца для предупреждения рецидива камнеобразования;
- Общая продолжительность лечения составляет 6-18 мес. и более

В лечении вирусных гепатитов как острых, так и хронических препараты УДХК заняли несомненно одну из ведущих позиций [8]. Их назначение сокращает длительность основных клинических и биохимических проявлений заболевания, уменьшает вероятность развития обострений и рецидивов заболевания и улучшает отдаленные результаты лечения, снижая частоту случаев хронизации заболевания.

При хронических гепатитах УДХК может применяться как в комбинации с противовирусными препаратами, так и в качестве монотерапии [9].

При назначении УДХК совместно с противовирусными препаратами (реплекативная фаза) она потенцирует лечебный эффект ИНФ: достоверно увеличивает частоту ремиссии и уменьшает число рецидивов. В частности, при назначении с препаратами α -интерферона повышает их эффективность почти в 2 раза. Смягчает побочные эффекты со стороны ЖКТ, связанные с применением интерферонов, позволяет уменьшить их дозировки.

Монотерапию УДХК проводят в тех случаях, когда применение противовирусных препаратов не показано (нереплекативная фаза), неэффективно, сопровождается выраженными побочными эффектами. Монотерапия позволяет добиться достоверного снижения уровня печеночных ферментов, купировать проявления синдрома холестаза, оказывает позитивное влияние на гистологическую картину печени и повышает качество жизни больного.

Наряду с достаточно большим количеством препаратов УДХК в арсенале современного гепатолога, в 2010 году на фармацевтический рынок Российской Федерации выведен первый отечественный лекарственный препарат на основе УДХК под оригинальным названием Урдокса. Препарат успешно прошел все, предусмотренные законодательством, регистрационные процедуры, что позволяет говорить об его биоэквивалентности с ведущими лекарственными средствами, содержащими УДХК.

Целью нашего исследования было доказать эффективность препарата Урдокса как гепатопротектора у больных кардиальным фиброзом печени.

Материалы и методы

Нами проведено обследование 30 пациентов с кардиальным фиброзом печени до и после лечения. Пациенты обследованы в условиях кардиологического отделения, где они находились на лечении по поводу ИБС, осложненной недостаточностью кровообращения. Возраст пациентов варьировал от 45 до 70 лет. Клинически больные предъявляли жалобы на тяжесть или боль в правом подреберье, метеоризм, диспепсические явления. 20% отмечали кожный зуд. В исследование включались пациенты мужского и женского пола с верифицированными ультразвуковым методом кардиальным фиброзом печени. Все больные подверглись детальному клиническому обследованию с оценкой жалоб и объективных данных. Всем пациентам проведено биохимическое исследование сыворотки крови, включающее определение АЛТ, АСТ, ЩФ, билирубина. Препарат Урдокса больные получали в течение 1 месяца в дозировке по 500 мг/сутки.

Результаты и обсуждение

По результатам проведенного исследования на фоне терапии препаратом Урдокса у всех больных отмечалась статистически достоверная положительная клиническая динамика в виде уменьшения интенсивности болевого синдрома в правом подреберье, симптомов диспепсии, метеоризма. Кожный зуд уменьшился или прекратился у всех пациентов, отмечавших его до лечения. Побочных явлений ни в одном случае не было. По трем изучавшимся биохимическим параметрам наблюдалась достоверная динамика. Это две аминотрансферазы, отражающие цитолитический синдром и общий билирубин. В среднем наблюдалось снижение уровня АЛТ на 32%, АСТ на 24%, уровень билирубина, снизился на 54%.

Заключение

Проведенные исследования позволяют говорить о высокой клинической эффективности препарата УДХК Урдокса у больных кардиальным фиброзом печени, о повышении качества жизни данного контингента пациентов и характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных эффектов, что позволяет рекомендовать его данному контингенту больных.



ЛИТЕРАТУРА

1. Краткое руководство по гастроэнтерологии / Под ред. В.Т.Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Раппопорта.- М.:ООО «Издат.дом «М-Вести», 2004.- 458с
2. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В., Стукова Н.Ю. Влияние препаратов урсодезоксихолевой кислоты на биохимические показатели крови и результаты эластографии печени у пациентов с циррозом печени алкогольной этиологии //Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии. – 2010. - № 4. - С. 43-48
3. В.В.Косарев, В.С.Лотков, С.А. Бабанов « Клиническая фармакология».- Феникс, 2008.-349 с.
4. Белоусов А.С., Водолагин В.Д., Жаков В.П. Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения.- М.: Медицина, 2002.-424с.
5. Petroni M.L., Jazvari R.P. et al. Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial. //Aliment. Pharmacol. Ther. - 2001. - Vol.15. - P.-123-128.
6. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей /Под редакцией В.Т.Ивашкина.- М.:ООО «Издат. Дом «М-Вести», 2002.-416 с.
7. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты //Consilium Medicum. – 20005. - Том 07/№ 6. - С. 15-19
8. Секреты гастроэнтерологии / Пер. с англ.-М.-Спб.:ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2001.- 1023с.
9. Ильченко А.А. Желчнокаменная болезнь- М.: Анахарсис, 2004.-200 с.

ПОСТУПИЛА: 11.01.2012