

# Существует ли универсальный лекарственный препарат для лечения хронической патологии печени и гепатобилиарной системы?

Е.Ю. ГУБСКАЯ, д. мед. н., профессор

/Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев/



**Е.Ю. ГУБСКАЯ,**  
д. мед. н., профессор

## Резюме

### Чи існує універсальний лікарський препарат для лікування хронічної патології печінки та гепатобілярної системи?

О.Ю. Губська

Стаття присвячена питанням хронічних захворювань печінки – одній із найбільш значущих проблем сучасної гастроентерології. Зокрема, приділена увага питанням терапії хронічних захворювань печінки препаратами урсодезоксихолевої кислоти (УДХК). Показано, що багатогранні ефекти УДХК, зумовлені наявністю цитопротекторної, холелітолітичної, гіпохолестеринемічної, холеретичної, імуномодулюючої, антиоксидантної, антифібротичної дії, роблять її застосування ефективним як у лікуванні хронічних захворювань печінки, так і в комплексному веденні хворих з різноманітною патологією органів шлунково-кишкового тракту.

**Ключові слова:** хронічні захворювання печінки, урсодезоксихолева кислота

## Summary

### Do we Have the Cure-All Remedy to Treat Chronic Liver Pathology and Hepatobiliary System?

O.Yu. Gubskaya

The paper elaborates issues of chronic liver diseases, which are one of the most important challenges of up-to-date gastroenterology. Specifically, the attention is paid to therapeutic use of ursodeoxycholic acid (UDXA) drugs for treatment of chronic liver diseases. Studies showed that the UDXA various effects, including its cytoprotective, cholelitholytic, hypocholesterolemic, holeretic, immunomodulatory, antioxidative, and antifibrotic effects, make this medication efficient both in therapy of chronic liver diseases and combined management of patients with various gastrointestinal tract pathologies.

**Keywords:** chronic liver diseases, ursodeoxycholic acid

Проблема хронических заболеваний печени остается одной из наиболее значимых в современной гастроэнтерологии. Хронические заболевания печени (ХЗП) формируются вследствие неблагоприятных эндо- и экзогенных воздействий, приводящих к нарушению структуры и функции печени [1, 2]. Сегодня в мире количество больных с различной гепатобилиарной патологией превышает 2 млрд человек. Только в странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тысяч до 1 млн человек с тем или иным заболеванием печени [3]. В Украине, как и во всем мире, отмечается тенденция к неуклонному росту заболеваемости ХЗП. Так, по данным МЗ Украины в начале нового тысячелетия заболеваемость хроническим гепатитом (ХГ) возросла на 76,6%, циррозом печени (ЦП) – на 75,6% (М.В. Голубчиков, 2000; Н.В. Харченко, 2001), в результате чего на диспансерном учете состоит более 280 тысяч больных ХГ различной этиологии (652 на 100 тысяч населения) и более 40 тысяч больных ЦП (128 на 100 тысяч населения) [3].

Наиболее значимым этиологическим фактором развития ХГ является вирусная инфекция (Ж.І. Возіанова, 1997; О.Я. Бабак,

1999; Є.М. Нейко, Н.Г. Вірстюк, 2000, 2001) с доказанной ролью последней в формировании, хронизации и возникновении осложнений – цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. От последствий инфицирования вирусами гепатитов ежегодно умирает около 2 млн человек. В целом, на фоне неблагоприятной экологической ситуации, хронических интоксикаций, чрезмерного употребления алкоголя, приема гепатотоксичных медикаментов возросла заболеваемость токсическими гепатитами, естественное течение которых нередко заканчивается формированием цирроза или рака печени (О.Я. Бабак, 1999; Н.В. Харченко, 2000; Є.М. Нейко, Н.Г. Вірстюк, 2000, 2001).

Отдельное место в структуре заболеваний печени занимают алкогольные поражения, достигающие в некоторых странах более 40%. По данным различных авторов, у 8–20% лиц, злоупотребляющих алкоголем, может развиваться ЦП, у 60–65% – жировой гепатоз [4]. Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) представляет одно из важнейших, клинически значимых проявлений неалкогольной жировой болезни печени. Распространенность НАСГ и стеа-

тоза печени в развивающихся странах мира составляет соответственно 9% и 30%, что делает неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБП) одним из наиболее часто выявляемых ХЗП [5].

Таким образом, проблема ХЗП и связанных с ними расстройств гепатобилиарного тракта стала одной из глобальных проблем современной медицины. Все вышеперечисленное объясняет попытки создания новых лекарственных препаратов, способных скорректировать определенные звенья патогенеза формирования и хронизации заболеваний печени. Однако далеко не все из них отвечают требованиям, предъявляемым к препаратам, патогенетически воздействующим на звенья патологических процессов, происходящих в печени, а именно: наличие эффекта «первого прохождения» через печень; способность связывать или предотвращать образование высокоактивных повреждающих соединений; способность уменьшать воспаление; подавление фиброгенеза; стимуляция регенерации печени; естественный метаболизм; экстенсивная энтерогепатическая циркуляция, отсутствие токсичности и лекарственных взаимодействий.

На сегодняшний день в лечении ХЗП, несомненно, особое место заняли препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), свойства которой максимально приближены к свойствам «универсального» лекарственного препарата для лечения хронической патологии печени и гепатобилиарной системы. УДХК – один из наиболее известных и широко применяемых в гепатологии препаратов, созданных около ста лет назад и заслуживших достойное признание врачей всего мира. УДХК – гидрофильная, нетоксичная, третичная желчная кислота, образующаяся под действием бактериальных ферментов из 7-кето-литохолевой кислоты, поступающей в печень из тонкой кишки. На фоне ее приема уменьшается энтерогепатическая циркуляция токсичных, гидрофобных желчных кислот, предупреждается их разрушающее действие на мембраны гепатоцитов и эпителий желчных протоков. УДХК обладает антиоксидантными свойствами. Благодаря этим свойствам УДХК зарекомендовала себя как эффективный гепатотропный препарат, обладающий гепатопротекторным, антихолестатическим, иммуномодулирующим, гипохолестеринемическим, литолитическим и антиапоптотическим эффектами. Спектр известных показаний для применения УДХК достаточно широк: препараты УДХК применяются при острых и хронических гепатитах различной этиологии (в том числе вирусных), а также аутоиммунных, токсических, при НАСГ, первичном склерозирующем холангите (ПСХ), первичном билиарном циррозе печени (ПБЦ) и гепатопатии беременных. УДХК широко применяется при заболеваниях печени, сопровождающихся внутрипеченочным холестазом; патологии желчевыводящих путей – желчнокаменной болезни (ЖКБ), сладж-синдроме и рефлюкс-гастрите. Новые перспективы открывает применение УДХК в комплексном лечении гиперлипидемий (гиперхолестеринемии), профилактике ЖКБ, гепатоцеллюлярной карциномы, холангиокарциномы, колоректального рака и варикозного расширения вен пищевода. Однако перечисленное выше не исчерпывает всех свойств УДХК, понимание механизмов действия которой продолжают расширяться с каждым днем: проводимые в разных странах мира за последние десятилетия исследования открывают все новые точки приложения УДХК в лечении ХЗП,

гепатобилиарной системы и внепеченочных заболеваний. Осветить весь спектр свойств УДХК в одной публикации не представляется возможным, поэтому остановимся подробнее на некоторых из них.

Проблема неуклонно возрастающей заболеваемости вирусными гепатитами В и С была освещена выше, при этом не вызывает сомнений необходимость этиотропного лечения данной патологии. УДХК применяется в комплексном лечении острых и хронических вирусных гепатитов. Так, назначение УДХК при остром вирусном гепатите В позволяет осуществлять профилактику хронизации заболевания. Недавние клинические исследования [6, 7] выявили достоверное снижение концентрации трансаминаз в крови у больных ХВГ В и С, что способствовало уменьшению частоты рецидивов и профилактике развития гепатоцеллюлярной карциномы на фоне применения УДХК в дозе 10–15 мг/кг массы тела в сутки, при этом для достижения более выраженного снижения активности трансаминаз рекомендуется применение высоких доз УДХК (600–900 мг в сутки). Комплексное лечение больных ХВГ С (альфа-интерферон + УДХК) позволяет не только быстро улучшать функциональные пробы печени, но и потенцировать противовирусный эффект интерферона [3, 8].

Применение УДХК в лечении лиц с НАСГ уменьшает проявления цитолиза и холестаза [9]. Прием УДХК в высоких дозах (25–30 мг/кг в сутки) больными НАСГ в течение года позволил достоверно снизить активность щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), аланинаминотрансферазы (АлАТ) и уменьшить выраженность стеатоза печени по результатам гистологического исследования [10].

Токсические, в том числе лекарственные поражения печени, являются одним из известных показаний для назначения препаратов УДХК. К ним относится применение УДХК во время приема гепатотоксичных лекарственных препаратов, особенно полихимиотерапии. Несмотря на неоднозначность понимания роли и места УДХК в лечении алкогольной болезни печени (АБП), известные биохимические и иммунологические механизмы действия УДХК делают ее препараты назначаемыми практически при любых формах заболевания, включая алкогольный цирроз печени. Так, в исследованиях J.N. Plevris и соавторов (1991), R. Bettini, M. Gorini (2002) выявлено улучшение клинико-биохимических показателей печени у больных алкогольным циррозом на фоне применения УДХК в дозе 13–15 мг/кг в сутки [11, 12].

Холелитолитические свойства УДХК были открыты одними из первых, поэтому препараты УДХК применяются не только для лечения, но и для профилактики ЖКБ, например, при сладж-синдроме. Современные взгляды на роль билиарного сладжа (БС) различны. По мнению одних авторов, последний рассматривается как важный источник камнеобразования (конкременты образуются у 5–20% пациентов за 1–3-летний период наблюдения), по мнению других – при исчезновении причин, способствующих образованию сладжа, последний может спонтанно исчезать [13]. Особенностью БС является способность раздражать богатую болевыми рецепторами слизистую оболочку желчных путей при прохождении по ней микролитов (особенно в области сфинктерного аппарата), что обуславливает возникновение болевого синдрома: у 83% больных с «необъяснимой» болью в правом подребе-

рье ее причиной является именно БС [14]; в 50–93% случаев при наличии сладжа выявляется дисфункция сфинктера Одди [14]. БС – частая причина билиарного панкреатита. По данным разных авторов, частота выявления БС у больных с идиопатическим панкреатитом достигает 33–90% [14–16].

Способность УДХК предупреждать холелитиаз у лиц с быстрой потерей массы тела легла в основу немецких рекомендаций 2007 года по диагностике и лечению ЖКБ [17], согласно которым прием УДХК в суточной дозе не менее 500 мг на протяжении 3–6 месяцев достоверно снижает риск развития ЖКБ на фоне быстрого снижения массы тела (более 1,5 кг в неделю); следовательно, УДХК должна применяться до тех пор, пока масса тела полностью не стабилизируется. Неоднозначно мнение ученых также относительно выбора тактики ведения больных с холестерозом желчного пузыря, однако большинство из них поддерживает мысль о целесообразности применения УДХК длительными (от 3 до 10–12 месяцев) курсами [18, 19].

Поскольку препараты УДХК применяются не только узко в гепатологии, но и в гастроэнтерологии в целом, поэтому остановимся отдельно на менее известных практикующим врачам благоприятных внепеченочных эффектах УДХК. К ним относится применение УДХК в лечении заболеваний пищевода, желудка и осложнениях, связанных с желчным рефлюксом. Так, F. Vanqu и соавторы (2005) [20] показали, что применение УДХК в комплексном лечении рефлюкс-эзофагитов способствует профилактике заброса желчи в пищевод и как следствие – дисплазии его эпителия. Лечение хронических воспалительных заболеваний кишечника также не обходится без препаратов УДХК: назначение УДХК в комплексном

лечении неспецифического язвенного колита (НЯК) не только улучшает показатели функционального состояния печени, но и способствует уменьшению частоты дисплазии слизистой оболочки толстой кишки у больных с НЯК и ПСХ [21]. Существуют доказательства предупреждения рецидивов колоректальной аденомы в исходе воспалительных заболеваний кишечника на фоне лечения УДХК [22]; профилактического действия препаратов УДХК относительно колоректального рака [23].

Таким образом, многогранные эффекты УДХК, связанные с наличием цитопротекторного, холелитолитического, гипохолестеринемического, холеретического, иммуномодулирующего, антиоксидантного, антифибротического действия делают ее препараты широко востребованными как в лечении ХЗП, так и в комплексном ведении больных с разнообразной патологией внутренних органов. Одним из представителей препаратов УДХК является Урсохол фармацевтической фирмы «Дарница». Урсохол известен в Украине на протяжении 8 лет и за эти годы зарекомендовал себя как эффективное и качественное лекарственное средство. Учитывая тот факт, что терапия препаратами УДХК должна быть длительной (от нескольких месяцев до года и более), немаловажное значение обретает доступность Урсохола как классического представителя УДХК для широкого круга украинских пациентов. Все вышесказанное делает Урсохол востребованным в повседневной практике врачей-гастроэнтерологов, гепатологов, инфекционистов, а также терапевтов и семейных врачей.

Новые исследования свойств и механизмов действия УДХК позволят расширить понимание разнообразия клинических эффектов ее препаратов.

## Литература

1. Губергриц Н.Б. Хронічні гепатити і цирози печінки. Сучасні класифікація, діагностика, лікування. – Донецьк: ТОВ «Лебідь», 2002. – 158 с.
2. Стародуб Є.М., Самогальська О.Є. Використання антиоксидантів у лікуванні хронічних захворювань печінки // Гастроентерологія. – 2007. – №226.
3. Ткач С.М. Ефективність і безпека гепатопротекторів з точки зору доказательної медицини // Здоров'я України. – 2009. – №6/1. – С. 7–10.
4. Степанов Ю.М., Кононов І.Н. Лікування алкогольної хвороби печінки // Здоров'я України. – 2007. – №20/1. – С. 90.
5. Адамс Л.А., Фельштейн А.Е. Неалкогольний стеатогепатит: фактори ризику і діагностика // Здоров'я України. – 2010 (листопад). – С. 35–36.
6. Chen W., Lui J., Gluud C. Bile acids for viral hepatitis // Cochrane Database. Syst. Rev. – 2007. – Vol. 3. – CD003181.
7. Sato S., Miyake T., Tobita H. et al A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients // World J. Gastroenterol. – 2009. – Vol. 15 (2). – P. 2782–2786.
8. Рейзис А.К., Дрондина Т.С., Никитина Н.П. и др. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в лечении острых и хронических вирусных гепатитов у детей // Рос. гастроэнтерол. журн. – 1999. – №4. – С. 44–49.
9. Буверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, №6.
10. Ratzui V., Zelber-Sagi S. Pharmacologic therapy of non-alcoholic steatohepatitis // Clin. Liver Dis. – 2009. – Vol. 13, №4. – P. 667–688.
11. Plevris J.N., Hayes P.C., Bouchier I.A.D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1991. – Vol. 3. – P. 653–656.
12. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy // Clin. Ther. – 2002. – Vol. 153. – P. 305–307.
13. Ильченко А.А. Современный взгляд на проблему билиарного сладжа // PMЖ. – 2010. – №28.
14. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time // Arg. Gastroenterol. – 2010. – Vol. 9 (3). – P. 248–253.
15. Chebli J.M., Ferrari Junior A.P., Silva M.R. et al. Biliary microcrystals in idiopathic acute pancreatitis: clue for occult underlying biliary etiology // Arg. Gastroenterol. – 2000. – Vol. 37 (2). – P. 93–101.
16. Chebli J.M., Martins Junior E.V. et al. Microcrystals and biliary sludge: pathogenesis and clinical significance // Arg. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 33 (4). – P. 232–243.
17. Lammert F., Nuebrand 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. – Vol. 45 (9). – P. 971–1001.
18. Ильченко Л.Ю., Щербинина М.Б. Эффективная терапия хронических заболеваний гепатобилиарной системы // Здоров'я України. – 2007. – №17. – С. 81.
19. Холестероз желчного пузыря: руководство / Под ред. А.А. Ильченко, И.А. Морозова, С.Г. Хомерики, Ю.Н. Орлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 232 с.
20. Banky F., DeMeester S.R., Mason R.Y. // Am. J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 100. – P. 5560–5617.
21. Tung B.Y., Emond M.J., Haggit R.S. Ursodiol use in associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosis cholangitis // Ann. Intern. Med. – 2001. – Vol. 134. – P. 89–95.
22. Alberts D.S., Martinez M.E., Hess L.M. et al. Phase III trial of desoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence // J. Natl. Cancer Inst. – 2005. – Vol. 36 (1). – P. 49–54.
23. Буверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, №6.

# УРСОХОЛ®

## Склад:

діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодезоксихолевої кислоти (у перерахуванні на 100 % сухої речовини) 250 мг.

## Показання.

Для розчинення рентгенконтрастних холестеринових жовчних каменів не більше 15 мм в діаметрі у хворих з функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного (их) каменя (ів). Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Для симптоматичного лікування первинного білярного цирозу за умов відсутності декомпенсованого цирозу печінки.

## Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Хворі з жовчним міхуром, що не візуалізується радіологічними методами, кальцифіковані камені жовчного міхура, порушена скоротливість жовчного міхура, хворі з частими жовчними коліками. Гостре запалення жовчного міхура або жовчовивідних шляхів; непрохідність жовчних протоків. Цироз печінки в стадії декомпенсації. Маса тіла до 35 кг (для цієї форми препарату). Вагітність і період годування груддю.

## Спосіб застосування та дози.

Застосовують внутрішньо пацієнтам з масою тіла більше 35 кг. При різних показаннях рекомендуються наступні добові дози.

Для розчинення холестеринових жовчних каменів. Приблизно 10 мг на 1 кг маси тіла на добу, що відповідає:

35 - 60 кг	2 капсули
61 - 80 кг	3 капсули
81 - 100 кг	4 капсули
Більше 100 кг	5 капсул

Капсули слід ковтати цілими 1 раз на добу, запиваючи невеликою кількістю рідини, ввечері перед сном. Капсули необхідно застосовувати регулярно. Час, необхідний для розчинення жовчних каменів, звичайно становить 6 - 24 місяці. Якщо зменшення розмірів жовчних каменів не спостерігається після 12 місяців, терапію препаратом слід припинити. Ефективність лікування потрібно перевіряти за допомогою ультразвукового дослідження або холецистографії через кожні 6 місяців. Необхідно проводити додаткові дослідження для виявлення можливої кальцифікації каменів. Якщо це трапилось, лікування треба припинити.

## Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі.

Приймати 1 капсулу на добу, запиваючи її невеликою кількістю рідини, ввечері перед сном. Капсули Урсохол® звичайно потрібно приймати протягом 10 - 14 днів. Як правило, тривалість застосування залежить від перебігу захворювання. Тривалість лікування визначає лікар індивідуально.

## Для симптоматичного лікування первинного білярного цирозу.

Добова доза залежить від маси тіла і становить приблизно від 2 до 6 капсул (приблизно 10-15 мг урсодезоксихолевої кислоти на 1 кг маси тіла). Рекомендується така схема прийому препарату:

Маса тіла	Добова доза	Ранок	День	Вечір
Від 35 до 50 кг	2 капсули	1	-	1
Від 51 до 65 кг	3 капсули	1	1	1
Від 66 до 85 кг	4 капсули	1	1	2
Від 86 до 110 кг	5 капсул	1	2	2
Більше 110 кг	6 капсул	2	2	2

Капсули слід ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. Необхідно приділяти увагу регулярності прийому капсул. Застосування капсул Урсохол® при первинному білярному цирозі може продовжуватись необмежений час. У поодиноких випадках у хворих на первинний білярний цироз на початку лікування можуть погіршитись клінічні симптоми, наприклад, може посилитись свербіж. Якщо це трапилось, терапію слід продовжувати із застосуванням 1 капсули Урсохол® на добу, а потім поступово дозу збільшувати (на 1 капсулу щотижня) до досягнення рекомендованої дози.

**Фармакодинаміка.** Чинить мембраностабілізуючу, гепатопротекторну, жовчогінну, холелітичну та імуномодулюючу дію. Вбудовується у мембрану гепатоциту, стабілізує її структуру і захищає печінкову клітину від ушкоджуючих факторів. Конку rentно інгібує всмоктування ліпофільних жовчних кислот у кишечнику, підвищує їх «фракційний» оборот при enteroгепатичній циркуляції. Індукує утворення жовчі, багатой бікарбонатами, що призводить до збільшення її пасажу і стимулює виведення токсичних жовчних кислот з калом. Заміщаючи неполярні жовчні кислоти, формує нетоксичні змішані міцели. Гальмує синтез холестерину в печінці. Утворює з молекулами холестерину рідкі кристали і перешкоджає його всмоктуванню в кишечнику, зменшує літогенність жовчі, знижує холато-холестериновий індекс, сприяє розчиненню холестеринових каменів і попереджує їх утворення. При холестази активує Ca<sup>2+</sup>-залежну α-протеїназу і стимулює екзоцитоз, зменшує концентрацію жовчних кислот (холевої, літохолової, дезоксихолевої та ін.). Імунологічна активність обумовлена зменшенням експресії антигенів гістосумісності HLA-1 на гепатоцитах і HLA-2 на холангіоцитах, знижує «атаку» імунокомпетентних імуноглобулінів (у першу чергу, Ig M), зменшує утворення цитотоксичних Т-лімфоцитів.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі від 15 °С до 25 °С.

**Упаковка.** По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці, по 5 або 10 контурних чарункових упаковок у паці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ЗАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

**Місцезнаходження.** Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.



Ресстраційне посвідчення № UA/9018/01/01. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 08.10.08 № 514. Ця інформація призначена для фахівців охорони здоров'я (лікарів). Уважно прочитайте ПОВНУ ІНСТРУКЦІЮ для медичного застосування препарату. Дотримуйтеся рекомендованих доз. Препарат має протипоказання. Зберігати в місці, недоступному для дітей. Дата підготовки тексту: травень 2012 року.