

Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта»

Профессор А.Н. Казюлин, к.м.н. А.Ю. Гончаренко, к.м.н. И.Е. Калягин

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

РЕЗЮМЕ

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что 10% населения мира страдают желчнокаменной болезнью (ЖКБ). Клинические проявления заболевания сохраняются и после холецистэктомии, причем частота развития постхолецистэктомического синдрома достигает 40–50%. В настоящее время существует только одно лекарственное средство с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза – урсодезоксихолевая кислота (УДХК), назначение которой является альтернативой холецистэктомии. УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии многофакторного эффекта на состояние гепатобилиарной системы. Опубликовано значительное количество работ, подтверждающих эффективность и безопасность применения данной кислоты при более чем 45 нозологиях. Соответственно, ее применение для первичной и вторичной профилактики ЖКБ имеет не только медицинское, но и социальное значение. Отечественный препарат Урдокса, производящийся в соответствии со стандартами GMP, характеризуется доказанной биоэквивалентностью референтному препарату и сопоставимой клинической эффективностью. Эффективность данного препарата в качестве средства профилактики и лечения ЖКБ и других заболеваний органов пищеварения доказана в клинических исследованиях, проведенных в авторитетных медицинских центрах. Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных средств, что позволяет рекомендовать данный препарат для назначения больным врачами «первого контакта».

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, гепатобилиарная система, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса, врач «первого контакта», камни желчного пузыря.

Для цитирования: Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Применение урсодезоксихолевой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта» // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 80–87.

ABSTRACT

Application of ursodeoxycholic acid for prevention and treatment of cholelithiasis in the practice of the first contact physicians

Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Kalyagin I.E.

Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

Epidemiological data indicate that 10% of the world's population suffer from cholelithiasis (CL). Clinical manifestations of the disease persist even after cholecystectomy, the incidence rate of postcholecystectomy syndrome reaches 40–50%. Currently, ursodeoxycholic acid (UDCA) is the only drug with a proven effect on the various links of biliary lithogenesis, which can be used as an alternative to cholecystectomy. UDCA is a drug of pleiotropic action, which is expressed in its multifactorial effect on the condition of the hepatobiliary system. A significant number of works were published, confirming the effectiveness and safety of the use of this acid in more than 45 nosologies. Therefore, its use for primary and secondary prevention of CL has not only medical, but also social significance. Urdoksa, produced in accordance with the standards of GMP, is characterized by a proven bioequivalence to the reference preparation and comparable clinical effectiveness. The effectiveness of this drug as a means of preventing and treating CL and other diseases of the digestive system has been proved in clinical studies conducted in authoritative medical centers. Urdoksa is included in the Vital and Essential Drugs List, which makes it possible to recommend this drug for prescribing by first-contact physicians.

Key words: cholelithiasis, hepatobiliary system, ursodeoxycholic acid, Urdoksa, first contact physician, gall stones.

For citation: Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Kalyagin I.E. Application of ursodeoxycholic acid for prevention and treatment of cholelithiasis in the practice of the first contact physicians // RMJ. MEDICAL REVIEW. 2017. № 2. P. 80–87.

Актуальность вопроса

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – многофакторное и многостадийное заболевание гепатобилиарной системы, характеризующееся определенной клинической картиной: нарушением обмена холестерина и/или билирубина с образованием желчных камней в желчном пузыре (ЖП) и/или желчных протоках [1]. ЖКБ является одним из наиболее распространенных заболеваний человечества. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что 10% населения мира страдают ЖКБ и за каждое десятилетие число больных увеличивается примерно в 2 раза [2–5]. В то же время в развитых странах число больных ЖКБ составляет 10–40% от взрослого населения. В России число больных

ЖКБ составляет 5–20% [2, 6]. Холецистэктомия, к сожалению, и по сей день остается «золотым стандартом» лечения ЖКБ [3, 7, 8]. В России выполняется до 100 тыс. холецистэктомий в год, а в США – около 500 тыс. [7, 9]. При этом, несмотря на появление малотравматичного лапароскопического метода, клинические проявления заболевания сохраняются и после удаления ЖП [7, 8], т. к. удаление ЖП не ведет к излечению и не влияет на причину холелитиаза. Частота развития постхолецистэктомического синдрома после оперативного вмешательства достигает 40–50% [1, 3, 7, 8]. Приблизительно у 8% больных конкременты образуются в самой печени и желчных протоках [8]. Соответственно, проблема ЖКБ в настоящее время является од-

ной из актуальных в гастроэнтерологии и требует решения целого ряда задач, среди которых можно выделить две наиболее главные. Первая – необходима переориентация диагностики на выявление заболевания на ранних, «предкаменных» стадиях ЖКБ. Вторая – разработка методов консервативного лечения, направленных на изменение литогенных свойств желчи и предотвращение прогрессирования заболевания и перехода его на стадию формирования желчных камней [10]. Решение этих задач имеет не только существенное медицинское, фармакоэкономическое, но и социальное значение.

Показаниями для литолитической терапии являются [8]:

1. Клинические: отсутствие желчных колик или редкие приступы; отсутствие нарушения проходимости внепеченочных желчных протоков; при несогласии больного на холецистэктомию с целью стабилизации процесса камнеобразования.

2. Ультразвуковые: размеры одиночного конкремента не более 1 см; гомогенная, низкоэхогенная структура камня; округлая или овальная форма конкремента; поверхность конкремента, близкая к ровной, или в виде «тутовой ягоды»; слабая акустическая тень позади конкремента; диаметр акустической тени меньше диаметра конкремента; медленное падение конкремента при перемене положения тела; множественные мелкие конкременты с суммарным объемом менее 1/4 объема ЖП натощак; фракция выброса ЖП не менее 30–50%.

Противопоказаниями к литолитической терапии являются: пигментные камни; холестериновые камни с высоким содержанием солей кальция (по данным компьютерной томографии (КТ) коэффициент ослабления по шкале Хаунсфилда (КОХ) >70 Ед.); камни более 10 мм в диаметре; камни, заполняющие более 1/4 объема ЖП; сниженная фракция выброса ЖП (менее 30%); конкременты с полигональной поверхностью; частые желчные колики в анамнезе (следует считать относительным противопоказанием, т. к. у части больных на фоне литолитической терапии частота желчных колик уменьшается, или они исчезают вовсе); выраженное ожирение.

Механизм действия урсодезоксихолевой кислоты

В настоящее время существует только одно лекарственное средство с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза – урсодезоксихолевая кислота (УДХК) [11, 12], соответственно, ее использование для растворения холестериновых камней в настоящее время является альтернативой холецистэктомии [13, 14].

Упоминания об использовании высушенной желчи бурого медведя в лечении болезней органов пищеварения в Китае уходят вглубь веков. Считается, что изучение влияния желчных кислот (ЖК) на органы пищеварения началось в 1902 г., когда немецкий исследователь О. Nammarsten выделил «урсохолеиновую кислоту», которая, по всей видимости, была представлена хенодесоксихолевой кислотой. В 1927 г. Shoda выделил из медвежьей желчи УДХК в чистом виде и дал ей современное название. В 1954 г. T. Kanasawa представил метод синтеза УДХК, а в 1975 г. японские исследователи описали действие УДХК на желчь (десатурация желчи, растворение мелких холестериновых камней). С этого времени препарат применяется для лечения больных с ЖКБ [11, 15–17].

Известно, что желчь человека содержит соли хенодесоксихолевой, холевой и десоксихолевой кислот. Также она со-

держит УДХК, но в норме ее содержание не превышает 5% от общего пула ЖК. УДХК – третичная нетоксичная желчная кислота, которая синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющейся продуктом бактериального окисления хенодесоксихолевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими ЖК, что исключает образование токсичных для печени мицелл. На фоне лечения доля этой гидрофильной ЖК возрастает до 60%, а доля более токсичных гидрофобных ЖК, соответственно, падает, благодаря чему УДХК становится основным компонентом желчи [11, 15, 16, 18].

При приеме внутрь она всасывается в тощей кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке – посредством активного транспорта. В печени происходит конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозаминном, глюкуроновой кислотой и сульфатом, она попадает в желчь и включается в систему печеночно-кишечной циркуляции. В тонкой кишке конъюгаты всасываются в терминальном отделе и вновь попадают в печень и вступают в новый цикл. Невсосавшиеся конъюгаты в толстой кишке метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом. При систематическом приеме УДХК становится основной ЖК в сыровотке крови и составляет около 48% общего количества ЖК в крови, что и приводит к дозозависимому увеличению ее доли в пуле ЖК. Около 50–70% УДХК выводится с желчью [11, 19, 20].

УДХК не оказывает негативного влияния на клетки, т. к. не действует на их мембраны (мицеллы УДХК практически не растворяют мембраны). УДХК вытесняет ЖК, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами ЖК в подвздошной кишке или за счет индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных ЖК через кишечник [20].

В мире опубликовано значительное количество работ, отражающих результаты клинических испытаний УДХК, которые подтверждают эффективность и безопасность применения данной кислоты при более чем 45 нозологиях [12, 17, 21]. Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии многофакторного действия на состояние гепатобилиарной системы [11, 13, 15, 16, 18–20, 22, 23, 25, 26].

Эффекты урсодезоксихолевой кислоты

Литолитический эффект

Литолитические свойства УДХК обусловлены уменьшением содержания холестерина в желчи со снижением ее литогенности при отсутствии влияния на общую концентрацию ЖК в желчи; стимуляцией выхода холестерина из конкрементов в желчь; модуляцией структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; увеличением дисперсии холестерина благодаря более высокой гидрофильности УДХК с формированием жидкокристаллической фазы; уменьшением кишечной абсорбции холестерина; снижением синтеза холестерина в печени, за счет ингибирования 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы; увеличением постпрандиальной сократимости желчного пузыря. В фармакологических дозах УДХК снижает насыщение холестерином желчи на 40–60%. Таким образом, УДХК снижает вязкость желчи и

улучшает ее отток, что также отчасти объясняет эффект растворения холестериновых камней.

Противовоспалительный эффект

В экспериментах показано, что УДХК умеренно подавляет экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз, реакции перекисного окисления. С этим связаны не только эффективность при заболеваниях печени, но и нормализующее влияние препарата на сократительную активность ЖП при ЖКБ и билиарном сладже (БС), и, возможно, дискинезии ЖП, т. к. сократительная активность ЖП нарушается под влиянием литогенной желчи, вызывающей патологическую активацию циклооксигеназы-2 мышечного слоя и слизистой оболочки, что влечет снижение реакции на холецистокинин [27]. Показано, что УДХК улучшает показатели клеточного иммунитета в мышечной оболочке ЖП у пациентов с ЖКБ [28].

Нормализующее действие на функциональное состояние гепатоцитов

Положительное влияние УДХК на функциональное состояние гепатоцитов сказывается на составе желчи. УДХК конкурентно подавляет всасывание в тонкой кишке гидрофобных ЖК, обладающих потенциальным цитотоксическим действием. Вытеснение цитотоксических ЖК предохраняет от развития митохондриальной дисфункции, сопровождающейся избыточной выработкой реактивных форм кислорода, от реакций повреждения гепатоцитов, воспаления, аномальной пролиферации желчных протоков; УДХК активирует клеточные антиапоптотические механизмы. На уровне посттрансляционных механизмов (активация киназ MAPK, ERK) УДХК стимулирует синтез и встраивание в каналикулярную мембрану гепатоцитов ключевых транспортеров компонентов желчи – экспортной помпы желчных солей (BSEP), экспортной помпы конъюгатов (MDR2). На фоне приема УДХК повышаются уровень протеинкиназы C, кальций-зависимая секреция хлоридов и бикарбонатов холангиоцитами. Благодаря такому действию на переносчики проявляется умеренное холеретическое действие препарата.

Антиапоптотический эффект

УДХК снижает концентрацию ионизированного Ca^{2+} в клетках, приводит к активации рецепторов эпидермального фактора роста, что предотвращает высвобождение митохондриального цитохрома C с блокадой активации каскада и апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов; ингибирует повреждение клеток, вызываемое токсичными ЖК / алкоголем / вирусами; препятствует увеличению экспрессии фактора некроза опухоли α ; регулирует проницаемость митохондриальной мембраны; ингибирует перекисное окисление липидов и стимуляцию антиоксидантной активности; изменяет метаболизм простагландинов и ЖК; приводит к прямому связыванию УДХК с глюкокортикоидными рецепторами и транслокации указанного комплекса в ядро клетки; УДХК взаимодействует с другими факторами транскрипции, а также непосредственно связывается с ДНК.

Антифибротический эффект

Антифибротический эффект заключается в уменьшении высвобождения митохондриального цитохрома C, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы; ингибировании пролиферативной активности фибробластов, стимулированных фактором роста тромбоцитарного происхождения; уменьшении функциональной активности звездчатых кле-

ток, связанной с поглощением апоптозных телец; уменьшении дегенерации гепатоцитов и пролиферации холангиоцитов; непосредственном угнетении перисинусоидального коллагенообразования.

Антихолестатический эффект

Антихолестатический эффект УДХК проявляется с разрешением внутريدолькового (паренхиматозно-каналикулярного) и протокового (дуктулярного) холестаза. В процессе этого происходят: транскрипционная регуляция каналикулярных транспортных белков; стимуляция везикулярного экзоцитоза посредством сложной передачи сигналов и включения белков-переносчиков в апикальную мембрану гепатоцитов, что вызывает уменьшение концентрации гидрофобных ЖК; модуляция апикальной секреции гепатоцитов путем регуляции фосфорилирования и дефосфорилирования транспортных белков в местах их действия; стимуляция холе-гепатического шунта (возвращение из канальцев к синусоидальной мембране через перибиллярные сплетения); индукция холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи рецепторами в подвздошной кишке; модуляция структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; подавление секреции токсических ЖК в желчь за счет конкурентного захвата.

Холеретический эффект

Холеретический эффект заключается в вытеснении пула токсичных гидрофобных ЖК за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca-зависимой L-протеинкиназы, что уменьшает концентрацию гидрофобных ЖК; индукции бикарбонатного холереза, что усиливает выведение гидрофобных ЖК в кишечник; стимуляции различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, стимулируя, таким образом, экскрецию ЖК с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей ЖК в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул).

Цитопротективный эффект

Цитопротективный эффект УДХК связан с защитой клеток желчных протоков и эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и кишечника от агрессивных факторов: образование двойных молекул, взаимодействующих с липофильными мембранными структурами, встраивающихся в клеточную мембрану, с повышением устойчивости к токсическим воздействиям гепатоцитов, холангиоцитов и эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта; уменьшение концентрации токсичных для печеночной клетки ЖК путем активации Ca-зависимой α -протеинкиназы и стимуляции экзоцитоза в гепатоцитах; образование смешанных мицелл с токсичными ЖК (хенодесоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой), что предупреждает их повреждающее действие на клетки за счет уменьшения их секреции и уменьшения пула путем снижения их всасывания в подвздошной кишке; предполагается влияние УДХК на индукцию цитохрома CYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма ЖК и многих ксенобиотиков; посредством активации рецепторов эпидермального фактора роста вызывает в гепатоцитах сигналы, направленные на выживание клетки, обуславливая, таким образом, антиапоптотический эффект.

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

Гипохолестеринемический эффект

Гипохолестеринемический эффект обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике; уменьшением синтеза холестерина в печени; снижением экскреции холестерина в желчь; снижением токсичности и уменьшением частоты побочных реакций при использовании статинов за счет индукции СYP3A4; умеренным подавляющим действием на синтез холестерина в печени (тормоза ГМК-КоА-редуктазу).

Иммуномодулирующий эффект

Иммуномодулирующий эффект связан с уменьшением аутоиммунных реакций против клеток печени и желчных путей и подавлением аутоиммунного воспаления: снижение пула токсичных ЖК, которые при холестазае индуцируют экспрессию антигенов гистосовместимости HLA I на гепатоцитах и HLA II на холангиоцитах, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами; уменьшение образования сенсibilизированных к печеночной ткани цитотоксических Т-лимфоцитов, снижение «атаки» иммунокомпетентными иммуноглобулинами – Ig (в первую очередь IgM) клеток печени, что уменьшает продукцию аутоантител; оба механизма ведут к снижению иммунопатологических реакций; снижение продукции провоспалительных цитокинов; коррекция естественной активности клеток-киллеров; влияние на экспрессию дипептидилпептидазы-4, уменьшение повышенного содержания эозинофилов; УДХК имеет структурное сходство со стероидными гормонами и модулирует активацию ядерного рецептора стероидов.

Антиоксидантный эффект

Антиоксидантный эффект УДХК выражается в защите клеток печени от повреждения токсичными ЖК; повышении уровня глутатиона в плазме; кроме того, УДХК способна связывать свободные радикалы, уменьшать патологическую активацию перекисного окисления липидов; активировать репарацию биологических мембран за счет непосредственного встраивания в них. Вышеописанные механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени: увеличение мембранной резистентности возможно у всех клеток организма, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний, например, сердечно-сосудистой системы. Кроме того, оксид азота является одним из производных УДХК, т. е. можно предположить, что именно данным фактом и обуславливается дополнительный кардиопротекторный эффект препарата.

Дифференцированное действие на регенерацию гепатоцитов

УДХК способствует стимуляции митоза гепатоцитов и регенерации печени после резекции печени у экспериментальных животных; торможению пролиферации клеток гепатомы человека.

Антитоксический эффект в отношении печени и центральной нервной системы

УДХК вызывает торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов; мобилизацию транспортных систем нейронов центральной нервной системы, ответственных за элиминацию из нее токсических ЖК; оказывает нейропротективное действие; приводит к индукции СYP3A4 в печени; проникновению через гематоэнцефалический барьер и непосредственному ингибированию синтеза оксида азота клетками микроглии.



Лечение заболеваний печени и желчевыводящих путей

- Первичный билиарный цирроз при отсутствии признаков декомпенсации (*симптоматическое лечение*)
- Растворение холестериновых камней желчного пузыря
- Билиарный рефлюкс-гастрит
- Первичный склерозирующий холангит
- Алкогольная болезнь печени
- Неалкогольный стеатогепатит
- Кистозный фиброз (*муковисцидоз*)
- Дискинезия желчевыводящих путей
- Хронические гепатиты различного генеза

Субстанция ICE (Италия)

Производство в соответствии с Европейским стандартом GMP

Регистрационный номер: ЛСП-001873/09.

www.obolenskoe.ru

obc pharm

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Противоопухолевый эффект

Противоопухолевый эффект заключается в блокировании «диких» типов Ras и подавлении на раковых клетках циклооксигеназы-2.

Эффект нормализации обменных процессов

Значительная часть эффектов УДХК опосредована взаимодействием с ядерными фарнезоидными рецепторами X (farnesoid X receptor, FXR) клеток тонкой кишки и печени. FXR представляют собой своеобразный «биологический сенсор» ЖК, их активность влияет на обмен липидов и глюкозы. В то же время, как показали исследования на животных, часть эффектов, связанных с изменением экспрессии генов, не имеет отношения к влиянию на FXR [29]. Другой тип рецепторов, с которыми взаимодействуют ЖК и, в частности, УДХК, – это G-белок, сцепленный рецептор TGR5. TGR5 локализуется на клетках нейронов межмышечного сплетения кишечника, L-клетках кишечника, печени (холангиоцитах, эндотелии синусоидов, клетках Купфера) и спинного мозга. При помощи L-клеток УДХК стимулирует секрецию глюкагоноподобного пептида-1 и нормализует секрецию инсулина [30, 31].

Необходимость и пути поиска путей первичной и вторичной профилактики ЖКБ

Препараты УДХК используют на протяжении многих лет в терапии патологии билиарной системы, причем они эффективны в первичной профилактике ЖКБ на стадии дисфункциональных нарушений билиарного тракта, в качестве средства вторичной профилактики холелитаза у больных с БС, являющимся «предкаменной» стадией ЖКБ, и в качестве средства литолитической терапии. При этом во всех случаях использование данных средств предполагает длительный прием, поэтому назначение их и мониторинг эффективности и безопасности применения в большинстве случаев являются прерогативой врачей «первого контакта» (участковый терапевт, врач общей практики, гастроэнтеролог в поликлинике, консультативно-диагностическом центре).

Отмечена высокая эффективность препаратов УДХК при растворении холестериновых конкрементов, составляющих 80–90% всех желчных камней. Скорость растворения камней составляет примерно 1 мм в месяц, хотя самый важный фактор, влияющий на скорость растворения, – начальный диаметр желчного камня [27, 32–34]. Уменьшение размеров конкрементов в течение 3 мес. наблюдается у 85% пациентов, а эффективность растворения составляет в среднем 2,86 мм за 3 мес. [35]. Имеются данные о практически полном исчезновении мелких камней (менее 5 мм) при лечении УДХК после 6 мес. (на 90% примерно в 90% случаев) [14]. Однако необходимо помнить, что лечение ЖКБ препаратами УДХК рекомендуется только пациентам с функционирующим ЖП, и литолитический эффект отмечается у пациентов с плотностью камней до 100 НУ, кроме того, литолитическая урсотерапия неэффективна у больных с выраженным воспалительным процессом в ЖП [35, 36]. Часто рекомендуется доза УДХК 10–15 мг/кг/сут [37], хотя большее число авторов считает, что оптимальной дозой является 8–10 мг/кг/сут [23, 27, 37, 38]. Для профилактики функциональных билиарных расстройств рекомендуется прием препарата УДХК в дозе 4–15 мг на 1 кг массы тела однократно вечером [39]. После прекращения приема УДХК конкременты образуются вновь: в 12,5% случаев – в течение первого года, в

30–50% случаев – в течение 5 лет и в 50–70% случаев – в последующие 11–12 лет [14, 34, 33] после успешного лечения, особенно у пациентов с множественными желчными камнями, что определяет необходимость длительного противорецидивного использования препаратов УДХК [23]. После полного растворения конкрементов прием УДХК следует продолжить еще в течение 3 мес. с целью растворения микроскопических камней, которые не могут быть обнаружены при ультразвуковом исследовании (УЗИ). Отсутствие или минимальное изменение диаметра желчного камня в пределах от 6 до 12 мес. назначения УДХК является плохим прогностическим признаком в отношении литолитической терапии [33]. Вероятность уменьшения размера больших (более 20 мм диаметром) или множественных камней очень мала (менее 40–50% после 1 года лечения) [14]. При проведении терапии с использованием препаратов УДХК с периодичностью 1 раз в 3 мес. проводят УЗИ и биохимическое исследование крови (уровень общего холестерина, печеночные ферменты) [10].

Клинические исследования эффективности УДХК

Имеются данные, что назначение препарата УДХК положительно влияет на клиническую картину ЖКБ, уменьшая выраженность болевого и диспепсического синдромов, улучшает состояние моторно-эвакуаторной функции ЖП и секреторной функции печени, анаэробной составляющей микробного пейзажа толстой кишки [8]. 18-летнее наблюдение за 527 больными с ЖКБ, получавшими или не получавшими препараты УДХК, продемонстрировало статистически достоверное уменьшение риска болевого абдоминального синдрома у больных с симптоматикой ЖКБ, получавших УДХК, по сравнению с контрольной группой (62% против 92% за 10 лет; $p < 0,01$; относительный риск (ОР) 0,19; доверительный интервал (ДИ) 95% 0,10–0,34) и у бессимптомных пациентов (6% против 12% за 10 лет; $p = 0,037$; ОР 0,19; ДИ 95% 0,04–0,91). Риск проведения холецистэктомии также был ниже у больных, принимавших УДХК (26% против 88% за 10 лет, $p < 0,001$; ОР 0,08; ДИ 95% 0,03–0,22). Это не зависело от эффективности литолитической терапии, что позволило авторам рекомендовать назначение УДХК пациентам, имеющим значительный хирургический риск, т. к. длительная урсотерапия явно связана со снижением риска болевого абдоминального синдрома и атаки острого холецистита [36]. Этот эффект объясняется тем, что УДХК восстанавливает функцию мышечного аппарата ЖП и снижает уровень биохимических маркеров окислительного стресса и воспаления [27].

Одно из основных направлений вторичной профилактики камнеобразования – это устранение БС и улучшение функционального состояния билиарной системы с использованием препаратов УДХК. В клиническом исследовании наблюдались больные, перенесшие атаку острого панкреатита, ассоциированную с наличием микроконкрементов и БС. Назначение УДХК в течение 3–6 мес. способствовало нормализации состояния желчи и профилактике ЖКБ и атаки панкреатита в течение последующих 44 мес. [33].

В ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России наблюдались 20 пациентов с наличием БС, верифицированного УЗИ, до и после лечения 500 мг/сут препаратом УДХК в течение 4 нед. На фоне лечения отмечено уменьшение частоты болевого абдоминального синдрома с 95% до 35%

($p < 0,01$), горечи во рту – с 90% до 15% ($p < 0,001$), тошноты – с 60% до 5% ($p < 0,05$), запора – с 85% до 15% ($p < 0,001$), вздутия живота – с 70% до 30% ($p < 0,05$). Полная элиминация БС отмечена у 70%, у остальных пациентов зарегистрирована положительная динамика с 1,7 до 0,4 балла [17]. В дальнейшем сотрудниками данного центра и ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО наблюдались 150 больных с верифицированными БС и холелитиазом, получавших УДХК в дозе 15 мг/кг на 1 прием. Длительность лечения составила 8–14 мес. при условии, что если по результатам УЗИ размеры конкрементов не уменьшались, то лечение прекращалось. К окончанию 10 мес. лечения отмечено статистически достоверное уменьшение объема исходной желчи с $35,4 \pm 2,6$ до $26,3 \pm 2,4$ мл; объема остаточной желчи – с $15,5 \pm 1,4$ до $8,2 \pm 1,7$ мл; статистически достоверное увеличение объема выделенной желчи – с $17,5 \pm 1,8$ до $21,6 \pm 3,2$ мл; процента выделенной желчи – с $59,4 \pm 2,3$ до $67,2 \pm 2,5$; коэффициента тонуса – с $1,32 \pm 0,7$ до $1,94 \pm 0,8$. Улучшение функционального состояния билиарного тракта коррелировало со статистически достоверным снижением уровня АСТ, АЛТ, ГГТП, триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности. Частота выявления БС в когорте больных снизилась с 37,5 до 15,4%, конкрементов от 3 до 5 мм – с 34,5 до 5,1%, от 5 до 10 мм – с 15,4 до 2,2%, 10 мм – с 12,5 до 4,4%. Соответственно, полный литолиз выявлялся у 65,9%, частичный – у 29,4%, отсутствие эффекта зарегистрировано у 4 (4,7%) пациентов с размером конкрементов 10 мм [40].

По данным ЦНИИ гастроэнтерологии, эффективность урсотерапии при дозе 10 мг/кг/сут в течение 3 мес. при БС в виде мелких гиперэхогенных частиц составила 60%, а в виде эхогенной желчи с наличием различной плотности сгустков – 85,7%, в виде замазкообразной желчи – 87,5% [41]. Согласно другим данным, применение УДХК в дозе 15 мг/кг/сут приводит к устранению БС у 85% больных в течение 6 мес., причем в ряде случаев требуются продолжение курса лечения до 12 мес. и увеличение дозы до 20 мг/кг/сут. При успешной эрадикации БС авторы рекомендуют проведение поддерживающей терапии по 250–500 мг/сут в течение двух 3-месячных циклов продолжительностью до нескольких лет [42].

Метаанализ исследований, выполненных в 1966–1992 гг., включавший 819 пациентов, продемонстрировал, что УДХК успешно растворяет рентгеногемативные камни в 37% случаев, а эффективность литолиза зависит от размера камня [43]. В УНМЦ Управления делами Президента РФ под наблюдением находились 60 пациентов, из которых у 30 был БС, у 20 – множественные камни (3–5 мм), у 6 – множественные камни (6–10 мм) и у 4 – единичные камни (6–10 мм). Пациенты получали препарат УДХК в дозе 10 мг/кг/сут при наличии конкрементов и 5–7 мг/кг/сут – при БС. В результате лечения у 50 больных отмечено полное растворение камней и осадка, у 6 – уменьшение размеров камней, у 2 – динамика отсутствовала и у 2 – отмечено увеличение конкрементов. 6 больным, у которых отмечено уменьшение размеров камней, урсотерапия была продолжена в тех же или больших дозах при нормальной переносимости, средний срок растворения составил 1 год 3 мес. [11].

Общеизвестно, что после резекции желудка с включением из пассажа двенадцатиперстной кишки имеется высокий риск развития конкрементов вследствие

гипомоторной дискинезии ЖП, сопровождающейся застоем и нарушением физико-химических свойств желчи. Опубликованы данные наблюдения за 22 больными, у которых после данного оперативного вмешательства развилась ЖКБ с наличием БС или небольших конкрементов. Назначение препарата УДХК в дозе 15 мг/кг/сут в течение 1 мес. привело к полной элиминации конкрементов и БС у всех больных [44].

Отмечается высокий риск развития ЖКБ у больных, страдающих ожирением, после операции с целью быстрого снижения веса (с наложением желудочного обходного анастомоза). В исследовании, включавшем 233 больных, перенесших подобную операцию, в группе плацебо у 32% пациентов отмечено образование желчных конкрементов. В то же время у пациентов, получавших препарат УДХК, камни формировались значительно реже – в 13%, 2% и 6% случаев в группах, получавших 300 мг, 600 мг и 1200 мг УДХК в день соответственно [45]. Также УДХК в дозе 600 мг/сут статистически достоверно предотвращает образование желчных камней у пациентов, находящихся на многодневных разгрузочных диетах в связи с патологическим ожирением. В 2007 г. Немецким обществом по изучению расстройств пищевого поведения и нарушений метаболизма и Немецким обществом хирургии желудочно-кишечного тракта на основании метаанализа 7 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, включивших 897 пациентов, были приняты Рекомендации S-3 по диагностике и лечению ЖКБ, в которых было зафиксировано, что УДХК в дозе 500 мг/сут и более в течение 3–6 мес. статистически достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной со значительной потерей массы тела (более 1,5 кг в неделю), и должна назначаться до тех пор, пока вес пациента полностью не стабилизируется. Отмечено, что профилактика с помощью УДХК является экономически эффективным решением, существенно снижающим затраты на лечение.

В 2017 г. опубликованы данные метаанализа 8 исследований, спланированных с позиций доказательной медицины, включившего результаты наблюдения за 1335 пациентами с ожирением после проведения бариатрической операции на желудке. Отмечена значительно меньшая частота развития конкрементов в ЖП в группах, в которых назначалась УДХК, по сравнению с контрольными группами: ОР через 6 мес. после операции – 0,11 (ДИ 95% 0,04, 0,26), через 12 мес. после операции – 0,18 (ДИ 95% 0,12, 0,29) [46]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени, опубликованными в 2016 г., сопутствующая терапия препаратами УДХК может назначаться пациентам, находящимся на длительной терапии соматостатином или его аналогами, для профилактики формирования холестериновых желчных камней [47]. При постхолецистэктомическом синдроме применение УДХК ликвидирует дефицит ЖК и билиарную недостаточность, снижает литогенность желчи. В качестве профилактического средства рекомендован постоянный прием препаратов УДХК однократно от 250 до 500–750 мг/сут, в качестве альтернативной схемы предлагаются назначения препарата месячными курсами каждый 2-й или 3-й мес., а также проведение 2-х курсов в год по 50 дней по 250 мг вечером [48].

Эффективность и безопасность УДХК подтверждены множеством клинических исследований и многолетним опытом применения, в т. ч. в акушерской и педиатриче-

ской практике. Безопасность УДХК оценена в экспериментах на животных. В исследованиях не выявлено токсичности, канцерогенности и тератогенности [49].

Препараты УДХК

В течение длительного времени в РФ препараты с международным непатентованным наименованием «урсодезоксихолевая кислота» были представлены двумя европейскими дженерическими препаратами Урсофальк и Урсосан, конкуренции с которыми не выдержал оригинальный препарат УДХК Урсо (Токуо Tanabe Co., Япония), появившийся в РФ позже дженериков и ушедший с рынка РФ в 2002 г. В настоящее время Урсо присутствует только на фармрынках Японии и Канады, на российском рынке представлены лишь дженерические варианты УДХК.

Нужно отметить, что не все препараты УДХК соответствуют требованиям, предъявляемым к качественным дженерикам, и не демонстрируют в клинической практике сопоставимый терапевтический эффект [16, 48, 50–52]. Причем существенным моментом, влияющим на качество препарата, является качество субстанции. Стоимость субстанции составляет примерно половину себестоимости производства препаратов, поэтому производители все чаще стали закупать для производства лекарственных препаратов более дешевые субстанции в странах, которые, по данным Всемирной организации здравоохранения, являются основными поставщиками контрафактной фармацевтической продукции в мире. Качество этих субстанций часто бывает невысоким вследствие изменения методов синтеза, приводящего к появлению токсичных примесей и продуктов деградации [53].

Соответственно, появление новых дженериков УДХК на российском фармацевтическом рынке делает необходимой оценку их клинико-фармакологических характеристик. В нашей стране (как и в большинстве других стран мира) регистрация нового дженерика не требует изучения его терапевтической эквивалентности с брендом или с наиболее известным в данной стране дженериком. В связи с этим мотивация к проведению прямых сравнительных исследований лекарственных средств, имеющих одно и то же международное непатентованное название, у производителей новых дженериков отсутствует [5]. Несмотря на показанную биоэквивалентность, не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый фармакоэкономический эффект [23, 54]. Поэтому вполне оправданными являются пострегистрационные исследования, посвященные изучению отдельных клинико-фармакологических эффектов новых дженериков. Естественно, такие работы не позволяют дать клинические рекомендации класса А или В [5], но имеют существенное значение для практических врачей, ориентируя их в правильном выборе препарата с позиций терапевтической эффективности.

С учетом вышеизложенного внимание клиницистов должен привлечь отечественный препарат УДХК Урдокса производства АО ФП «Оболенское» (Россия), обладающий характеристиками, позволяющими считать его препаратом выбора для первичной и вторичной профилактики ЖКБ, проведения литолитической терапии. Урдокса производится из европейской субстанции (Industria Chimica Emiliana) по стандартам GMP на российском производстве, что позволяет предложить потребителям препарат высокого качества по привлекательной цене, особенно значимой при курсовом приеме. Благодаря доступной це-

не препарат может с успехом заменять более дорогие аналоги в рамках международного непатентованного названия УДХК [5, 16, 48]. Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных средств. Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше 3 лет.

Препарат успешно прошел все предусмотренные законодательством регистрационные процедуры, что позволяет говорить о его биоэквивалентности с ведущими лекарственными средствами, содержащими УДХК [5, 55]. Так, при изучении биоэквивалентности препарата у 18 здоровых добровольцев исследовалась относительная биодоступность препарата Урдокса (АО ФП «Оболенское», Россия) после перорального приема 1 капсулы, содержащей 250 мг УДХК. В качестве препарата сравнения использовали препарат производства компании «Д-р Фальк Фарма ГмбХ» (Германия) в той же дозе. Концентрацию УДХК в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Установлено, что полнота и скорость всасывания УДХК из препаратов производства АО ФП «Оболенское» (Россия) и компании «Д-р Фальк Фарма ГмбХ» (Германия) практически одинаковы, что позволило сделать вывод о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных форм [5].

Подтверждением фармацевтической эквивалентности препаратов Урдокса, Урсофальк и Урсосан является не только одинаковое количество активного вещества в 1 капсуле препарата, но и наличие идентичных инфракрасных спектров полученных при инфракрасной спектроскопии готовых лекарственных форм сравниваемых препаратов УДХК [22].

Восьмилетний опыт использования препарата Урдокса продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность и безопасность его применения у пациентов с различной патологией гепатобилиарной системы, подтвержденные исследованиями, проведенными в авторитетных медицинских центрах [56, 57–65].

Опубликованы результаты открытого рандомизированного контролируемого мультицентрового исследования, проведенного кафедрой терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования на базе отделения гастроэнтерологии ГУЗ «Городская больница № 26» и Всероссийским центром экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России. В исследование было включено 40 больных (20 – в одном центре и 20 – в другом) с верифицированным диагнозом дискинезии желчевыводящих путей и наличием БС, которые получали 500 мг препарата Урдокса в сутки в течение 4 нед. Проведенная терапия существенно и достоверно редуцировала выраженность практически всех компонентов болевого синдрома. Существенно уменьшилось число пациентов с болями в правом подреберье и эпигастриальной области. У подавляющего числа пациентов после лечения отсутствовала пальпаторная болезненность как в правом подреберье, так и в эпигастриальной области. Назначение препарата привело к выраженной и достоверной позитивной динамике всех компонентов диспептического синдрома. Примерно у 80% больных отмечено полное исчезновение горечи во рту и тяжести в эпигастрии. У всех пациентов, за исключением 2 человек, исчезла отрыжка. Более резистентным к терапии был метеоризм. Отмечено статистически достоверное снижение уровней общего билирубина, АСТ и АЛТ, объема ЖП [4, 5].

В исследовании, проведенном в Омском государственном медицинском университете, включившем 58 женщин в возрасте 30–54 лет с БС, получавших препарат Урдокса в дозе 10 мг/кг/сут в течение 3 мес., отмечено исчезновение БС у 50 пациенток (86,2%). У оставшихся 8 пациенток, из которых у 4 было сочетание замазкообразной желчи с микролитами, исчезновение БС было отмечено спустя 2 мес. дополнительной терапии в дозе 15 мг/кг [48, 66, 67]. Авторы отметили близость полученного эффекта в отношении БС с данными о результативности применения препарата Урсосан для лечения пациенток с БС, полученными ранее там же [53, 66, 68–71], что позволило сделать заключение о терапевтической эквивалентности этих препаратов УДХК в лечении БС [48].

На кафедре гастроэнтерологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ наблюдались 20 пациентов с БС, сохранявшимся более 3 мес. В 2 случаях он сочетался с хроническим бескаменным холециститом, в 4 – с хроническим панкреатитом и в 3 – со стеатогепатитом. Препарат Урдокса назначался в дозе 15 мг/кг/сут в течение 1 мес. Через 1 мес. полная элиминация БС зарегистрирована у 13 больных, у 3 человек количество взвеси уменьшилось более чем на 50%. У 5 человек с БС второго типа урсотерапия была продолжена, после 2 мес. БС был ликвидирован еще у 2 пациентов, у 3 он сохранялся, причем у 1 пациентки отмечено формирование мелких конкрементов. Соответственно, эффективность препарата при БС составляла 80%, авторы отметили необходимость более длительной урсотерапии при втором типе БС [12].

Заключение

УДХК представляет собой лекарственное средство плейотропного действия с хорошим профилем безопасности. Она является единственным лекарственным средством с доказанным действием на различные звенья билиарного литогенеза, соответственно, использование УДХК для растворения холестериновых камней в настоящее время является альтернативой холецистэктомии. Ее применение для первичной и вторичной профилактики ЖКБ имеет не только медицинское, но и социальное значение. Отечественный препарат Урдокса, производящийся в соответствии со стандартами GMP, характеризуется доказанной биоэквивалентностью референтному препарату и сопоставимой клинической эффективностью. Клиническая эффективность препарата в качестве средства профилактики и лечения ЖКБ и других заболеваний органов пищеварения доказана в большом числе клинических исследований, проведенных в авторитетных медицинских центрах. Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных средств, что позволяет рекомендовать данный препарат для назначения больным врачами «первого контакта».

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Физиологические эффекты желчных кислот

Профессор В.Б. Гриневич, д.м.н. Е.И. Сас

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Интерес к изучению физиологических свойств желчных кислот (ЖК) принципиально возрос после того, как ЖК были идентифицированы естественными лигандами фарнезоидного X-рецептора / ядерного рецептора ЖК (FXR/BAR или NR1H4). Метаболизм ЖК предопределяет его тесную связь с обменом холестерина. Однако изучение эффектов воздействия на фарнезоидный X-рецептор позволило установить механизмы влияния ЖК не только на enteroгепатическую циркуляцию и функциональную активность гепатоцитов, но и на углеводный и липидный обмен. Открытие ядерных и мембранных рецепторов ЖК позволило по-новому оценить физиологическую целесообразность enteroгепатической циркуляции как одного из механизмов регуляции метаболизма на поступление пищи или голод. Устанавливаются механизмы патогенетического воздействия на гепатобилиарную систему в условиях сахарного диабета, ожирения, дислипидемии. Зачастую это влияние, как и собственно воздействие на синтез первичных ЖК, носит интегративный характер, а иногда и двойственный, что требует регулярного анализа новых данных с целью их последующей интеграции в клиническую практику.

Ключевые слова: желчные кислоты, enteroгепатическая циркуляция, холестерин, фарнезоидный X-рецептор.

Для цитирования: Гриневич В.Б., Сас Е.И. Физиологические эффекты желчных кислот // РМЖ. МЕДИЦИНСКОЕ ОБОЗРЕНИЕ. 2017. № 2. С. 87–91.

ABSTRACT

Physiological effects of bile acids

Grinevich V.B., Sas E.I.

Military Medical Academy named after S.M.Kirov, St. Petersburg

Interest to studying the physiological properties of bile acids has increased after identification of the bile acids by the natural ligands of the farnesoid X receptor / nuclear bile acid receptor (FXR / BAR or NR1H4). Bile acids metabolism is closely connected with the cholesterol exchange. However, the study of effects on the farnesoid X receptor made it possible to establish mechanisms of the influence of bile acids not only on enterohepatic circulation and the functional activity of hepatocytes, but also on carbohydrate and lipid metabolism. The discovery of nuclear and membrane receptors of bile acids allowed a new