

Кардіопротекторні властивості УДХК

Жовчні кислоти (ЖК) відомі як важливі агенти для всмоктування жирів і метаболізму холестерину. Нещодавні дослідження засвідчили, що вони також регулюють енергетичний гомеостаз. Зокрема, ЖК беруть участь у внутрішньоклітинних сигнальних шляхах (наприклад, каскаді протеїнінази), синтезі циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і мобілізації кальцію. ЖК є лігандами для багатьох ядерних рецепторів гормонів, включно з фарнезоїдним рецептором X (FXR). ЖК також впливають на сигнальний шлях сфінгозин-1-фосфат і ВК (великі кальцій-і вольтажзалежні калієві) канали.

Гідрофобні ЖК можуть порушувати провідність серця і змінювати частоту серцевих скорочень. Підвищені рівні таких ЖК асоціюються з аритміями та хронічною серцевою недостатністю. У пацієнтів із цирозом печінки серцева дисфункція сильно корелює з підвищеними концентраціями гідрофобних ЖК у крові. Натомість урсодезоксихолева кислота (УДХК), що є найбільш гідрофільною ЖК, покращує периферичний кровотік у пацієнтів із серцевою недостатністю і захищає серце від реперфузійного ушкодження. У пацієнтів із холестазом УДХК нівелює шкідливу дію на серце таурохолату, який може спричиняти аритмії. Зрештою, в численних дослідженнях у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями УДХК покращувала серцеву функцію. Наявні доклінічні й клінічні дані свідчать про перспективу застосування УДХК як кардіопротекторного агента, особливо в пацієнтів з холестатичними захворюваннями печінки.

Hanafi N.I. et al. Overview of Bile Acids Signaling and Perspective on the Signal of Ursodeoxycholic Acid, the Most Hydrophilic Bile Acid, in the Heart. Biomolecules. 2018 Nov 27; 8 (4).

У Норвегії значно зросло застосування УДХК

Головними показаннями до призначення УДХК є лікування первинного біліарного цирозу, гепатобіліарних розладів при муковісцидозі, гастриту з рефлюксом жовчі та розчинення холестеринових жовчних каменів. Проте з огляду на виражені антиоксидантний, гепатопротекторний, імуномодулюючий і канцеропреентивний ефекти УДХК все частіше призначається пацієнтам з іншими патологічними станами.

Так, Kolberg і співавт. проаналізували національну базу даних Норвегії і встановили, що за останні 13 років частота призначення УДХК зросла на 237%. Тенденція до підвищення застосування УДХК відзначалася в усіх вікових категоріях пацієнтів.

Kolberg E.S. Increased prescribing of ursodeoxycholic acid in Norway. Int J Clin Pharm. 2018 Dec; 40 (6): 1454-1457.

УДХК сповільнює розвиток діабетичної ретинопатії

УДХК – природна третинна ЖК, позбавлена цитотоксичної дії. У попередніх дослідженнях було встановлено, що УДХК може покращувати зір. Метою дослідження Ouyang і співавт. було оцінити здатність УДХК зменшувати прояви діабетичної ретинопатії, а також вивчити механізми цієї дії.

На експериментальній моделі діабетичної ретинопатії було продемонстровано, що УДХК у різних концентраціях відновлює цілісність гематоретинального бар'єру, знижує експресію клаудину 1 та 19. Під впливом лікування УДХК відбувалася нормалізація товщини внутрішнього і зовнішнього ядерних шарів сітківки, а також зменшувалася ретинальна експресія фактора некрозу пухлини (TNF), інтерлейкіну-1 β , інтерлейкіну-6, молекули міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), індукцйбельної синтази оксиду азоту (iNOS) та судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). Загалом ці молекулярні ефекти вказують на здатність УДХК сповільнювати розвиток діабетичної ретинопатії, передусім завдяки відновленню цілісності гематоретинального бар'єра та зменшенню запалення сітківки.

Ouyang H. et al. Ursodeoxycholic acid ameliorates diabetic retinopathy via reducing retinal inflammation and reversing the breakdown of blood-retinal barrier. Eur J Pharmacol. 2018 Dec 5; 840: 20-27.

Перспективи застосування УДХК у профілактиці та лікуванні нейродегенеративних захворювань

Хвороба Альцгеймера (ХА) є провідною причиною деменції в усьому світі. При ХА у багатьох клітинах відбуваються патологічні зміни в мітохондріях, які передують розвитку класичних агрегатів у головному мозку. Раніше на численних експериментальних моделях ХА та хвороби Паркінсона було встановлено, що УДХК покращує мітохондріальну функцію фібробластів. Метою цього дослідження було оцінити вплив УДХК на функцію мітохондрій і морфологію фібробластів, отриманих від пацієнтів зі спорадичною та сімейною ХА.

Було встановлено, що незалежно від форми ХА фібробластам властиві однакові порушення потенціалу мітохондріальної мембрани й зміни морфології мітохондрій. Проте мітохондріальне дихання було зниженим при спорадичній і підвищеним при сімейній ХА. Морфологічні зміни у фібробластах проявлялися зменшенням кількості мітохондрій, підвищеним скупченням мітохондрій навколо ядра та збільшенням кількості подовжених мітохондрій.

У дослідженні вперше було продемонстровано, що лікування УДХК підвищує потенціал мітохондріальних мембран, посилює дихання мітохондрій і зменшує кількість патологічно змінених мітохондрій у фібробластах пацієнтів з ХА. Крім того, під впливом УДХК підвищувався рівень динамін-асоційованого протеїну 1 (Drp1) у мітохондріях. Drp1 – це фермент, який регулює розщеплення мітохондрій. У пацієнтів з ХА рівень Drp1 знижується, а підвищення Drp1 чинить нейропротекторний ефект.

На думку авторів, отримані результати вказують на перспективи застосування УДХК у профілактиці та лікуванні нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Паркінсона, ХА й інших деменцій.

Bell S.M. et al. Ursodeoxycholic Acid Improves Mitochondrial Function and Redistributes Drp1 in Fibroblasts from Patients with Either Sporadic or Familial Alzheimer's Disease. J Mol Biol. 2018 Oct 19; 430 (21): 3942-3953.

Вплив УДХК на глікемічні маркери: систематичний огляд і метааналіз клінічних досліджень

УДХК широко використовується в лікуванні захворювань печінки, але, на думку багатьох авторів, ця ЖК також має значний потенціал застосування як регулятор метаболічних функцій. Щоб краще дослідити це питання, міжнародна група вчених виконала систематичний огляд відповідних клінічних досліджень, наявних у базах даних PubMed, Scopus, Web of Science та Google Scholar станом на квітень 2018 р.

Метааналіз 7 досліджень показав, що лікування УДХК забезпечує значне зниження рівнів глюкози натще (-3,30 мг/дл; $p=0,034$), глікованого гемоглобіну (HbA_{1c} ; -0,41%; $p=0,042$) та інсуліну плазми (-1,50 мг/дл; $p=0,025$). Крім того, прийом УДХК асоціювався з тенденцією до зниження індексу інсулінорезистентності HOMA-IR (-0,20 мг/дл; $p=0,057$).

Таким чином, результати метаналізу засвідчили значний позитивний вплив УДХК на гомеостаз глюкози.

Sanchez-Garcia A. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on glycemic markers: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Pharmacol Res. 2018 Sep; 135: 144-149.

УДХК сприяє виробленню глюкагоноподібного пептиду в пацієнтів з діабетом і хворобами печінки

Метою дослідження було оцінити вплив УДХК на секрецію глюкагоноподібного пептиду-1 (GLP-1), який регулює толерантність до глюкози, в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу в поєднанні з хронічною хворобою печінки (ХХП).

У дослідженні взяли участь 16 пацієнтів з Японії, у яких мали місце діабет 2 типу і ХХН. Учасників розподілили на дві рівні групи: одна група отримувала УДХК 900 мг/добу протягом 12 тиж, потім ситагліптин 50 мг/добу теж протягом 12 тиж; інша – навпаки, спочатку приймала ситагліптин, потім – УДХК.

Як показали результати, незалежно від послідовності призначення УДХК значно знижувала рівень HbA_{1c} ($p=0,01$) і підвищувала секрецію GLP-1 ($p<0,01$). Крім того, під час лікування УДХК у пацієнтів знижувалася маса тіла (в середньому -1,9 кг; $p=0,04$).

Учені дійшли висновку, що УДХК позитивно впливає на перебіг діабету 2 типу на тлі ХХН. Цей ефект, імовірно, забезпечується здатністю УДХК підвищувати секрецію GLP-1.

Shima K.R. et al. Ursodeoxycholic acid potentiates dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin by enhancing glucagon-like peptide-1 secretion in patients with type 2 diabetes and chronic liver disease: a pilot randomized controlled and add-on study. BMJ Open Diabetes Res Care 2018; 6 (1): e000469.

УДХК полегшує мукозит, індукований 5-фторурацилом

Кишковий мукозит є частим ускладненням хіміотерапії, у зв'язку з чим актуальним є пошук ефективних препаратів для його профілактики і лікування. Відомо, що УДХК стабілізує клітинні мембрани, діє як антиоксидант і регулює апоптоз, забезпечуючи загальний цитопротекторний ефект. Метою цього експериментального дослідження було оцінити здатність УДХК захищати кишечник від мукозиту, зумовленого 5-фторурацилом (5-ФУ).

Результати продемонстрували, що УДХК достовірно зменшувала втрату маси тіла, рівні запальних цитокінів і ушкодження ворсинок кишечника в групах, які отримували УДХК 10 і 100 мг/кг/добу. У цих же групах істотно, порівняно з контрольною групою, знизилися рівні TNF та інтерлейкіну-6.

За висновком авторів, УДХК може застосовуватися як захисний агент проти ураження кишечника, спричиненого хіміотерапією.

Kim S.H. et al. Ursodeoxycholic acid attenuates 5-fluorouracil-induced mucositis in a rat model. Oncol Lett 2018; 16 (2): 2585-2590.

Фармакоекономічна оцінка застосування УДХК у лікуванні первинного біліарного холангіту

Первинний біліарний холангіт (ПБХ) – це хронічне запальне аутоімунне холестатичне захворювання печінки, яке за відсутності лікування зазвичай прогресує в біліарний цироз. Метою лікування ПБХ є полегшення симптомів, зокрема свербіння та загальної слабкості, а також профілактика прогресування в цироз.

Європейські та британські клінічні рекомендації наголошують на потребі стратифікації ризику й індивідуалізованого підходу у веденні пацієнтів із ПБХ. Першою лінією терапії захворювання є УДХК. Оцінка клінічної відповіді на лікування ґрунтується на покращенні сироваткових печінкових тестів, зокрема на наблизенні до нормальних рівнів лужної фосфатази через 1 рік. Після року на лікування УДХК відповідають принаймні 2/3 пацієнтів. Доза УДХК обирається залежно від маси тіла і зазвичай становить 13-15 мг/кг/добу. У третини пацієнтів із частковою відповіддю адекватний ефект можна отримати після 2 років лікування шляхом підвищення дози УДХК.

Встановлено, що у Великій Британії значна кількість пацієнтів із ПБХ отримують недостатню дозу УДХК. Оптимізація дозування УДХК у таких хворих дозволяє суттєво зменшити захворюваність, смертність і потребу в трансплантації печінки, що реалізується у вигляді значного фармакоекономічного ефекту.

Chapman R.W. Cost effectiveness of using ursodeoxycholic acid to treat primary biliary cholangitis. Br J Hosp Med (Lond). 2018 Aug 2; 79 (8): 460-464.

Нові механізми гепатопротекторної дії УДХК

Метою цього дослідження було вивчити молекулярні механізми гепатопротекторної дії УДХК і вітаміну Е за допомогою новітніх методів діагностики.

Пацієнтів з ожирінням і печінковою дисфункцією рандомізували для лікування УДХК (300 мг двічі на день) або вітаміном Е (400 МО двічі на день) протягом 8 тиж.

Уже після 4 тиж терапії УДХК значно покращувала оцінку печінкової функції, ефективно зменшувала рівні деоксихолевої кислоти в печінці та мікроРНК-122 у крові. Глобальний метаболомний аналіз показав, що УДХК регулює уремичні токсини (гіпурову кислоту, p -крезолсульфат, метаболіти індолу), антиоксиданти (аскорбінову кислоту, N -ацетил-L-цистеїн) і сигнальний шлях фенілаланіну-тирозину. Метагеномний аналіз виявив здатність УДХК позитивно впливати на кишковий мікробіом, зокрема підвищувати кількість *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*. Натомість вітамін Е подібних ефектів не продемонстрував.

Отримані результати свідчать, що УДХК ефективно покращує печінкову функцію; ця дія принаймні частково забезпечується антиоксичною й антиоксидантною активністю УДХК, а також позитивним впливом на кишковий мікробіом.

Kim D.J. et al. Ursodeoxycholic acid improves liver function via phenylalanine/tyrosine pathway and microbiome remodelling in patients with liver dysfunction. Sci Rep. 2018 Aug 8; 8 (1): 11874.

Підготував **Андрій Буряк**

Середньозважені ціни на імпортні та вітчизняні препарати УДХК станом на жовтень 2018 р.*	
Препарат, виробник, упаковка	Середньозважена ціна упаковки, грн
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 100	1 277,37
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), таблетки 250 мг № 100	993,80
Урсохол® , «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 100	860,83
Урсофальк®, Alpen Pharma AG (Швейцарія), капсули 250 мг № 50	667,81
Урсосан®, PRO.MED.CS Praha (Чехія), капсули 250 мг № 50	583,65
Урсохол® , «Фармацевтична фірма «Дарниця» (Україна), капсули 250 мг № 50	443,98

* Дані системи дослідження ринку «Фармстандарт» (ТОВ «Моріон»).

URSODEOXYCHOLIC ACID

УРСОХОЛ®

50/100
КАПСУЛ

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця



ВІТЧИЗНЯНА ФАРМАЦЕВТИЧНА
КОМПАНІЯ РОКУ*

* За результатами конкурсу споживчих вподобань
«Вибір року» в Україні 2016, 2017
www.choice-of-the-year.com.ua

ВІЛЬНИЙ РУХ ЖОВЧІ!

ЗНИЖУЄ НАСИЧЕНІСТЬ
ЖОВЧІ ХОЛЕСТЕРИНОМ¹

ПОКРАЩУЄ СЕКРЕТОРНУ
ЗДАТНІСТЬ ГЕПАТОЦИТІВ¹

ЕФЕКТИВНИЙ ПРИ
ЗАХВОРЮВАННЯХ
ПЕЧІНКИ ТА ХОЛЕСТАЗИ¹

ЯКІСТЬ
ПІДТВЕРДЖЕНО
СЕРТИФІКАТОМ
GMP

УРСОХОЛ®. Склад: діюча речовина: ursodeoxycholic acid; 1 капсула містить урсодеооксихолієвої кислоти 250 мг. **Лікарська форма.** Капсули. Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовуються при біліарній патології. Код АТС А05А А02. Засоби, що застосовуються при захворюваннях печінки, ліпотропні речовини. Код АТС А05В. **Показання:** Розчинення рентгеннегативних холестеринових жовчних каменів розміром не більше 15 мм у діаметрі у хворих із функціонуючим жовчним міхуром, незважаючи на присутність у ньому жовчного(их) каменя(нів). Лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Симптоматичне лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умови відсутності декомпенсованого цирозу печінки. **Протипоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату. Гостре запалення жовчного міхура. Гостре запалення або непрохідність жовчних проток. Застосування хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується рентгенологічними методами, з кальцифікованими каменями жовчного міхура, з порушенням скоротливості жовчного міхура, з частими жовчними коліками. Цироз печінки у стадії декомпенсації.

Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка. Незначну кількість урсодеооксихолієвої кислоти знайдено у жовчі людини. Після перорального застосування урсодеооксихолієва кислота знижує насиченість жовчі холестерином, пригнічуючи його поглинання у кишечнику і знижуючи секрецію холестерину в жовч. Можливо, завдяки дисперсії холестерину та утворенню рідких кристалів відбувається поступове розчинення жовчних каменів. Згідно з сучасними даними вважають, що ефект урсодеооксихолієвої кислоти при захворюваннях печінки та холестази обумовлений відносною заміною ліпофільних, подібних до детергентів токсичних жовчних кислот гідрофільною цитопротекторною нетоксичною урсодеооксихолієвою кислотою, покращенням секреторної здатності гепатоцитів та імунорегуляторними процесами. **Побічні реакції:** пастоподібні випороження або діарея, при лікуванні первинного біліарного цирозу – можливий абдомінальний біль з локалізацією у правому підребер'ї, кальцифікація жовчних каменів, при терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу – декомпенсація печінкового цирозу, яка частково регресувала після припинення лікування, реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/9018/01/01. Інформація приведена в скороченні. Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату.

Джерело інформації: ¹ Інструкція для медичного застосування препарату УРСОХОЛ®

ІНФОРМАЦІЯ ПРИЗНАЧЕНА ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ В СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ РОЗПОВСЮДЖУЄТЬСЯ ВИКЛЮЧНО НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця». 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13, www.darnitsa.ua

