

Гепатопротекторный и канцеропреентивный эффекты урсодезоксихолевой кислоты: потенциал применения Урсофалька в разных областях медицины

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) является универсальным гепатопротектором с антихолестатическими, антиапоптотическими, антифибротическими, противовоспалительными свойствами и может применяться врачами разных специальностей для защиты печени от повреждающего влияния различных лекарственных средств, а также для профилактики определенных видов злокачественных новообразований. В данном обзоре приведены результаты некоторых экспериментальных и клинических исследований, раскрывающих потенциал применения УДХК в терапии, педиатрии, хирургии, онкологии и других сферах медицины.

Профилактика последствий антибактериальной терапии Урсофальк и цефтриаксон

Марушко Ю.В. и соавт. обращают внимание практических врачей на высокий риск формирования билиарного сладжа (начальная стадия желчнокаменной болезни) у детей, которые получают лечение цефтриаксоном. Этот антибиотик широко используется педиатрами Украины в лечении респираторных и других инфекционных заболеваний у детей. Авторы провели исследование по изучению гепатопротекторных свойств УДХК у детей, у которых вследствие приема цефтриаксона наблюдалось формирование билиарного сладжа. В исследование включили 26 пациентов с различными инфекционными заболеваниями (инфекция дыхательных путей, мочеиспускательной системы), которые получали цефтриаксон в суточной дозе 60-100 мг/кг в течение 7-10 дней. Среди них было 15 мальчиков и 11 девочек в возрасте от 3 до 15 лет с выявленным билиарным сладжем в конце терапии цефтриаксоном. Основную группу составили 16 детей, получавших УДХК (Урсофальк суспензию); пациенты группы сравнения (10 детей) препарата УДХК не получали. УДХК в виде суспензии (Урсофальк суспензия) назначалась детям основной группы по окончании терапии цефтриаксоном в суточной дозе 10 мг/кг массы тела, разделенной на два приема, в течение месяца. В основной группе детей билиарный сладж был полностью устранен. Кроме того, назначение Урсофалька показало высокую эффективность в разрешении как внутри, так и внепеченочного холестаза.

Урсофальк и амоксициллин/клавуланат

Katsinelos P. и соавт. в 2000 г. сообщили о двух случаях желтухи у взрослых, развившейся после 2-недельной терапии амоксициллином/клавуланатом. Назначение УДХК в дозе 750 мг/сут привело к устойчивой нормализации уровня билирубина в крови и таких симптомов, как астения и кожный зуд. Эти клинические наблюдения еще раз подтверждают, что Урсофальк может эффективно устранять явления лекарственно-индуцированного холестаза.

El-Sherbiny G.A. et al. (2009) в экспериментах на грызунах изучали механизмы гепатотоксичности амоксициллина и клавулановой кислоты, а также эффект превентивного назначения УДХК в качестве гепатопротектора. На фоне введения антибиотиков у животных регистрировали повышение сывороточных уровней АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), билирубина, а также повышение образования свободных радикалов кислорода по результатам исследования гомогената печени наряду со снижением уровня эндогенного антиоксиданта глутатиона. Превентивное введение УДХК предупреждало или сводило к минимуму перечисленные биохимические нарушения и оксидативный дисбаланс, вызванные антибиотиками. Авторы исследования заключили, что УДХК действует как эффективный гепатопротектор при дисфункции печени, вызванной приемом амоксициллина/клавуланата, и что в основе этого эффекта лежит высокая антиоксидантная активность УДХК.

Урсофальк и противотуберкулезные препараты

Chen X. и соавт. (2011) показали, что УДХК защищает печень от токсического действия противотуберкулезных препаратов рифампицина и изониазида за счет антиапоптотического действия. В эксперименте на мышах поражение печени возникало через неделю введения изониазида (75 мг/кг) и рифампицина (150 мг/кг). Значительно повышались уровни АЛТ и ЩФ. При гистологическом исследовании печени мышей, получавших изониазид и рифампицин, были отмечены жировая дистрофия, которая сопровождалась некрозом и воспалением, а также явления апоптоза гепатоцитов. Пероральное введение УДХК за 30 мин перед приемом противотуберкулезных препаратов значительно уменьшало выраженность апоптоза.

Урсофальк и гризеофульвин

Гризеофульвин остается препаратом выбора для лечения грибковых инфекций различной локализации. Однако еще в конце 1970-х годов появились данные о гепатотоксичности гризеофульвина, его способности вызывать холестаз, некроз гепатоцитов и цирроз печени вследствие нарушения метаболизма гема на уровне митохондриальных ферментов и развития печеночной порфирии. Choi S.-W. и соавт. (1991) в экспериментальном исследовании изучали биохимические и гистологические последствия длительного приема гризеофульвина и его комбинации с УДХК. Исследователи подтвердили гепатотоксичность гризеофульвина, обнаружив характерные для печеночной порфирии и холестаза изменения на микроскопическом и электронно-микроскопическом уровнях. В печени мышей, которые получали гризеофульвин в комбинации с УДХК, патологические изменения были минимальными. УДХК оказывала цитопротекторное и холеретическое действие, защищая печень от токсического влияния гризеофульвина.

Неврология

Урсофальк и такрин

Salmon L. и соавт. изучали возможность применения УДХК в качестве гепатопротектора у пациентов с болезнью Альцгеймера, которые принимали потенциально гепатотоксичный антихолинэстеразный препарат такрин. 14 пациентов с подтвержденным диагнозом болезни Альцгеймера получали такрин вместе с УДХК в дозе 13 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 105 дней. На фоне лечения уровень АЛТ в плазме крови оставался нормальным у 93% больных по сравнению с 69% из 100 пациентов контрольной группы, которые получали такрин без УДХК. В группе УДХК не было случаев умеренного повышения АЛТ (до 3 верхних границ нормы), в то время как трехкратное повышение АЛТ регистрировалось у 25% пациентов контрольной группы (p=0,036). Частота случаев выраженной гепатотоксичности такрина (с превышением трех верхних границ нормы АЛТ) была примерно одинаковой: 7% в группе УДХК и 6% в контрольной. Авторы исследования заключили, что УДХК может предупреждать умеренную гепатотоксичность такрина.

Гинекология

Урсофальк и эстрогены

Синтетический эстроген этинилэстрадиол, который широко применяется в гинекологической практике для лечения дисменореи, бесплодия и климактерических расстройств, также проявляет гепатотоксичность и может вызывать холестаз. В экспериментах in vivo на мышах и in vitro на изолированных гепатоцитах S. Pozzi et al. (2003) показали, что УДХК и ее тауриновый конъюгат — тауроурсодезоксихолевая кислота — ингибируют реакцию глюкуронидации этинилэстрадиола, в результате которой образуется гепатотоксичный метаболит — этинилэстрадиол-17β-глюкуронид.

Профилактика и лечение лекарственных гепатитов в онкологической практике

Флутамид — нестероидный антиандроген, который применяется в лечении рака предстательной железы, у 1-5% пациентов вызывает тяжелые токсические гепатиты. Cicognani C. et al. в 1996 г. опубликовали клинический случай острого гепатита с желтухой у пациента, который получал флутамид. Отмена флутамида и назначение УДХК привели к быстрому клиническому и биохимическому улучшению, пациент был выписан из стационара на шестую неделю.

Гепатотоксичность метотрексата, опосредованная окислительным стрессом, ограничивает применение этого цитостатика в ревматологической и онкологической практике. Uraz S. et al. (2008) экспериментально подтвердили, что метотрексат активирует реакции свободнорадикального окисления в ткани печени и вызывает гепатоцеллюлярный некроз, и что параллельное введение УДХК значительно уменьшает биохимические и гистопатологические последствия приема метотрексата.

Mohammed Saif M. et al. (2012) в проспективном рандомизированном исследовании изучали гепатопротекторный эффект УДХК у 39 детей, которые получали химиотерапию по поводу острого лимфобластного лейкоза. В основной группе (n=19) УДХК назначали на 6 мес параллельно с химиотерапией, затем отменяли и наблюдали детей еще 3 мес. В контрольной группе (n=20) дети получали только химиотерапию в течение 9 мес. Прием УДХК ассоциировался с лучшей переносимостью химиотерапии и стабилизацией уровней печеночных трансаминаз.

Раковая кахексия характеризуется прогрессирующей деградацией жировой и мышечной ткани, атрофией скелетных мышц, снижением массы тела, истощением. Эти изменения происходят на фоне повышенной продукции провоспалительных цитокинов. Противовоспалительные и антиапоптотические свойства УДХК могут найти применение и в этом направлении. Немецкие исследователи под руководством Tschirner A. в 2012 г. представили результаты экспериментальной работы, в которой показали тенденцию к уменьшению потери жировой и мышечной тканей, массы тела и повышению выживаемости животных с раковой кахексией, развившейся вследствие гепатомы Yoshida, которые получали

УДХК. На рост опухоли прием УДХК не влиял.

Урсофальк и канцеропревенция

Использование УДХК ассоциировано с более низкой частотой развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с вирусным гепатитом С и циррозом печени. Такие результаты были получены в открытом сравнительном клиническом исследовании японских авторов (Terao K. et al., 2005). 102 пациента с циррозом печени, ассоциированным с гепатитом С (стадия А по Child-Pugh), получали либо УДХК (n=56), либо препараты растительного происхождения с противовоспалительным действием, например глицирризин (n=46).

Доза УДХК составляла 150-600 мг в день, длительность терапии — в среднем 3 года.

Суммарная частота развития гепатоцеллюлярной карциномы за 5 лет наблюдения у пациентов, получавших УДХК, составила 17,9%, что достоверно ниже, чем у пациентов, не получавших УДХК (39,1%; p=0,025).

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — относительно редкое холестатическое заболевание печени и желчевыводящих путей, которое в 70-80% случаев ассоциировано с воспалительными заболеваниями кишечника. У таких пациентов отмечается повышенный риск развития колоректального рака вследствие канцерогенного влияния вторичных желчных кислот на кишечный эпителий. В ретроспективном когортном сравнительном исследовании Wolf J.M. et al. (2005) изучалось влияние УДХК на развитие дисплазии, колоректального рака и смертность среди пациентов с язвенным колитом и ПСХ. Из 120 пациентов, включенных в анализ, 28 получали терапию УДХК в различных дозах в течение 3,4±2,7 года, но не меньше 6 мес. Кумулятивная частота дисплазии или рака не различалась между группами УДХК и контроля (p=0,17), однако показатель общей смертности у пациентов, которые получали УДХК, был достоверно ниже (p=0,023). По результатам анализа сделан вывод, что УДХК может повышать выживаемость пациентов с ПСХ и язвенным колитом.

В исследовании Rudolph G. et al. (2007) длительная терапия УДХК у пациентов с ПСХ снижала риск развития холангиокарциномы. С 1987 по май 2005 г. в исследование последовательно включили 150 пациентов с ПСХ, но без холангиокарциномы на момент включения. Все они получали терапию УДХК в дозах 8,8-21 мг на 1 кг массы тела в день: с 1987 по 1995 г. — 8,8-15,3 мг/кг; с 1995 по 2000 г. — 13,8-17,4 мг/кг; с 2001 по 2005 г. — 18-21 мг/кг, а в некоторых случаях и более высокие дозы. В качестве контроля были взяты данные пациентов клиники Мэйо, которые не получали УДХК. Средняя длительность терапии УДХК составила 6,4 года. Длительность наблюдения за пациентами достигала 18 лет с ежегодным контролем. Общая частота развития холангиокарциномы за весь период составила 3,3% (у 5 пациентов). Через 8,5 лет терапии УДХК ни у одного пациента в дальнейшем случаев развития холангиокарциномы не отмечалось. Исследователи заключили, что риск развития холангиокарциномы у пациентов с ПСХ, принимающих УДХК, снижается пропорционально длительности терапии.