

Урсодезоксихолевая кислота в практике гастроэнтеролога и терапевта: гепатопротекция и не только

Для лечения гепатобилиарной патологии терапевтами и гастроэнтерологами широко используется разнородная по происхождению и свойствам группа гепатопротекторов: растительные биофлавоноиды (экстракты расторопши пятнистой куркумы длинной, артишока полевого и др.), препараты фосфолипидов, аминокислоты (адеметионин, цитаргинин, глутаргин), альфа-липовая и урсодезоксихолевая кислоты, комплексные препараты на основе экстракта печени, витамины и витаминopodobные вещества. Немногие из этих средств обладают доказанной клинической эффективностью, при том что все демонстрируют полезные свойства в экспериментах. Одной из хорошо изученных молекул, эффекты которой выходят за рамки гепатопротекции, является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). О терапевтическом потенциале этого соединения наш корреспондент беседовал с главным внештатным специалистом МЗ Украины по специальности «гастроэнтерология», заведующей кафедрой гастроэнтерологии, диетологии и эндоскопии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, членом-корреспондентом НАМН Украины, доктором медицинских наук, профессором Наталией Вячеславовной Харченко.



Н.В. Харченко

? Чем обусловлено разнообразие полезных свойств УДХК?

— Урсодезоксихолевая кислота — третиная гидрофильная желчная кислота с выраженными метаболическими и антихолестатическими свойствами. В отличие от многих гепатопротекторов УДХК не чужеродна организму человека. В норме она синтезируется в гепатоцитах и тонкой кишке и является естественным компонентом желчи, но в отличие от первичных и вторичных гидрофобных желчных кислот не токсична. Содержание УДХК в общем пуле желчных кислот не превышает 5%, дополнительное введение УДХК извне дозозависимо повышает это соотношение. При систематическом приеме препаратов УДХК она становится основной желчной кислотой в гепатоцитах и в составе желчи — более 50% от общего пула, вытесняя из энтерогепатического оборота токсичные желчные кислоты (холевую, хенодесоксихолевую, литохолевую) путем конкурентного ингибирования их всасывания в кишечнике.

Основные свойства УДХК, применяемые в клинической практике:

- защита клеточных мембран гепатоцитов, холангиоцитов и кишечного эпителия от токсического действия гидрофобных желчных кислот;
- улучшение гепатобилиарного транспорта и реологических свойств желчи, предупреждение образования и роста конкрементов в желчном пузыре;
- угнетение абсорбции жиров в кишечнике, ускорение их утилизации;
- стимуляция выведения триглицеридов из гепатоцитов, подавление их синтеза из жирных кислот;
- подавление синтеза эндогенного холестерина и его экскреции в желчь, гиполлипидемическое действие.

Кроме того, УДХК обладает рядом дополнительных свойств, которые также находят точки приложения в патогенезе заболеваний печени и желчевыводящих путей. Иммуномодулирующее действие УДХК обусловлено угнетением экспрессии антигенов HLA-1 на мембранах гепатоцитов и HLA-2 — на холангиоцитах, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов. УДХК достоверно замедляет прогрессирование фиброза у больных первичным билиарным циррозом, муковисцидозом и алкогольным стеатогепатитом (антифибротический эффект). Кроме того, УДХК замедляет процессы преждевременного старения и гибели гепатоцитов и холангиоцитов (антиапоптотический эффект), снижает уровень перекисного окисления липидов и активирует ферменты антиоксидантной защиты организма.

? Как появилась и развивалась идея клинического применения УДХК?

— В 1902 г. профессор Хаммарстен (Швеция) впервые выделил из желчи полярного медведя кислоту, которую назвал урсохолоиновой (от лат. ursus — медведь). Химическая структура УДХК была установлена в 1936 г. японским ученым Ивасаки, а синтез ее был осуществлен в 1954 г. другим японским исследователем Каназава. В 1957 г. высокоочищенная субстанция УДХК в Японии была впервые выведена на фармацевтический

рынок как холеретический препарат. В 1975 г. Makino I. и соавт. впервые продемонстрировали литогенный эффект УДХК, заключающийся в десатурации желчи и растворении мелких холестериновых камней. Это послужило основанием для использования препаратов УДХК в лечении желчнокаменной болезни. Оказалось, что такая терапия сопровождается снижением активности печеночных биомаркеров цитолиза и холестаза. Это обстоятельство дало толчок для изучения возможностей применения УДХК при различных заболеваниях печени. Вскоре препараты на основе УДХК стали одним из важнейших средств лечения холестатических синдромов различной этиологии. Благодаря расшифровке ряда механизмов действия на молекулярном и клеточном уровнях показания к применению препаратов УДХК эволюционировали от холеретика и средства для химической литотрипсии при холестериновом калькулезе желчного пузыря до базисного гепатопротектора для терапии хронических диффузных заболеваний печени и ее защиты от медикаментозной нагрузки в онкологической практике и других сферах медицины.

В настоящее время спектр заболеваний, при которых использование УДХК целесообразно и эффективно, продолжает расширяться.

? Опишите более подробно основные показания к назначению УДХК.

— Назначение препаратов УДХК патогенетически обосновано в первую очередь при заболеваниях, которые сопровождаются внутрипеченочным холестазом: при хронических гепатитах (алкогольных, медикаментозных, вирусных) с холестатическим компонентом, первичном склерозирующем холангите, первичном билиарном циррозе, муковисцидозе с поражением печени, атрезии желчевыводящих путей, желтухе беременных. Применение УДХК у больных хроническими диффузными заболеваниями печени способствует улучшению функциональных показателей органа, а также гистологической картины печеночной паренхимы. На фоне терапии УДХК быстро снижаются исходно повышенные уровни печеночных трансаминаз (АСТ, АЛТ) и маркеров холестаза — щелочной фосфатазы и гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), наблюдается положительная динамика состояния больных.

Длительный прием препаратов УДХК в высоких дозах является единственным общепринятым подходом к консервативному лечению первичного билиарного цирроза. Известно, что такая терапия значительно и достоверно улучшает течение этого тяжелого заболевания. Единственной альтернативой остается трансплантация печени.

Коррекция состава желчи, метаболизма желчных кислот и триглицеридов препаратами УДХК является патогенетически обоснованным подходом в комплексной терапии неалкогольной и алкогольной жировой болезни печени.

В клинических исследованиях при длительном приеме УДХК (12 мес) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом не только снижалась активность цитолитического синдрома, но и наблюдалась тенденция

к нормализации сывороточных уровней глюкозы, инсулина, гликозилированного гемоглобина, а также уменьшению индекса инсулинорезистентности НОМА. Клинически подтвержденная способность УДХК оказывать влияние на обмен глюкозы, холестерина и триглицеридов открывает новые перспективы профилактики и лечения не только метаболического синдрома и хронических диффузных заболеваний печени, но и сердечно-сосудистой патологии. Метаболический синдром, жировую болезнь печени, атеросклероз и ишемическую болезнь сердца можно рассматривать как коморбидные заболевания с общими звеньями патогенеза, опосредованными нарушениями метаболизма холестерина, липопротеидов и углеводов. Включение препарата УДХК в комплексную терапию больных с сердечно-сосудистой патологией не только смягчает последствия лекарственной нагрузки на гепатоциты, но и имеет патогенетическое значение в отношении коррекции гиперлипидемии. В клинических исследованиях, проведенных за рубежом и в Украине, сочетанное назначение УДХК и статинов усилило гиполлипидемический эффект последних.

Патогенез диффузного поражения печени при злоупотреблении алкоголем дополняется прямым повреждающим действием этанола и ацетальдегида на мембраны гепатоцитов. Обязательным условием эффективного лечения алкогольной болезни печени является отказ от употребления спиртных напитков. Назначение УДХК целесообразно на любой стадии алкогольной болезни печени. Безусловно, УДХК показана при холестатическом варианте острого алкогольного гепатита, так как приводит к быстрому разрешению холестаза, существенно уменьшению мучительного кожного зуда и улучшению биохимических показателей. Выявленные при гистологическом исследовании печени признаки внутрипеченочного холестаза ассоциированы с плохим прогнозом алкогольной болезни печени. Поэтому наличие биохимических или гистологических указаний на холестаз при хроническом алкогольном гепатите, компенсированном и субкомпенсированном циррозе является показанием для включения УДХК в схемы терапии. Цитопротекторный эффект УДХК обосновывает ее назначение также при выраженном стеатозе печени без активного воспаления.

Препараты УДХК посредством подавления биосинтеза холестерина в печени и его абсорбции в кишечнике препятствуют образованию холестериновых желчных камней на ранней, физико-химической стадии желчнокаменной болезни и при наличии билиарного сладжа.

УДХК является эффективным средством фармакотерапии холестатических заболеваний печени во время беременности, безопасным как для беременной, так и для плода.

УДХК не только защищает гепатоциты печени матери от повреждающего действия токсичных желчных кислот, но и снижает риск их попадания в амниотическую жидкость и кровотока плода, что улучшает клинические исходы беременности, снижает частоту преждевременных родов и других акушерских осложнений.

По последним данным, длительный прием УДХК по поводу хронических заболеваний печени и желчевыводящих путей снижает риск развития злокачественных опухолей печени и желчных протоков, а также рака толстой кишки. Считается, что превентивный эффект УДХК в отношении колоректального рака связан с устранением канцерогенного влияния вторичных желчных кислот на кишечный эпителий.

Таким образом, препараты УДХК относятся сегодня к лекарствам первого выбора для патогенетической терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей. Но эта молекула продолжает удивлять исследователей. В экспериментах in vivo и in vitro открываются все новые полезные эффекты УДХК на клеточном и молекулярном уровнях.

? Какие рекомендации по выбору и дозированию препаратов УДХК вы можете дать врачам?

— Доза УДХК подбирается индивидуально, в зависимости от цели назначения и переносимости. Эффективная суточная дозировка УДХК при внутрипеченочном холестазе колеблется от 10 до 25 мг/кг массы тела в сутки (1,5-2 г/сут); доза препарата равномерно распределяется на 3-4 приема. Данные об улучшении показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с метаболическим синдромом и стеатогепатитом и были получены в зарубежных исследованиях с назначением высоких доз УДХК (28-35 мг/кг/сут).

При желчнокаменной болезни препарат УДХК назначают из расчета 10-15 мг/кг/сут. Исходя из того что физиологический пик содержания холестерина в желчи наблюдается в ночной период, литолитический эффект УДХК, принятой однократно перед сном, считается наиболее выраженным.

Следует помнить о том, что УДХК — это свободная желчная кислота, которая поступая в печень, подлежит конъюгированию. Около 70% УДХК связывается с аминокислотой таурином, остальные 30% — с глицином. Механизмы конъюгации следует учитывать в клинической практике. Отсутствие терапевтического эффекта от назначения препаратов УДХК может быть связано с дефицитом таурина, который наблюдается, например, при недостаточном потреблении белков животного происхождения. В таких случаях эффективность препаратов УДХК можно повысить коррекцией диеты или дополнительным назначением таурина.

На фармацевтическом рынке Украины УДХК представлена целым рядом препаратов отечественного и зарубежного производства. При выборе препарата следует учитывать соотношение «цена/качество». Хорошо зарекомендовавший себя препарат Урсосан (PRO.MED.CS Praha a. s.) соответствует современным требованиям и занимает достойное место среди европейских брендов. Уже более десяти лет он востребован в практике гастроэнтерологов, терапевтов, педиатров и врачей других специальностей.

Подготовил Дмитрий Молчанов

