

Медикаментозная терапия желчнокаменной болезни: акцент на эффективности и фармакоэкономических аспектах

Одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии является неуклонный рост частоты патологии гепатобилиарной системы, оказывающей выраженное отрицательное влияние на качество жизни, течение сопутствующих заболеваний и характеризующейся высокой стоимостью лечения. Желчнокаменная болезнь (ЖКБ), или холелитиаз, – одно из наиболее распространенных заболеваний гепатобилиарной системы. Рассмотрим некоторые аспекты консервативного лечения ЖКБ.

Развитие ЖКБ обусловлено наличием камней в желчном пузыре и желчных протоках, образование которых происходит за счет изменения состава и застоя желчи (дисхолия), развития воспалительных процессов, моторно-тонических нарушений желчевыделения (дискинезия); развитию ЖКБ также способствует малоподвижный образ жизни. По данным ряда авторов, значительную роль в развитии ЖКБ играют генетические факторы, способствующие образованию в печени литогенной желчи, которая содержит много холестерина и мало фосфолипидов и желчных кислот.

Желчные камни выявляют у 10-15% населения развитых стран. У женщин ЖКБ встречается в 2-3 раза чаще, чем у мужчин, при этом у лиц обоего пола заболеваемость увеличивается с возрастом (У. Лейшнер, 2001). Так, каждая пятая из женщин в возрасте 40 лет и старше сталкивается с этим заболеванием. Предполагается, что статистика распространенности данного заболевания несколько занижена в связи с тем, что в большинстве случаев ЖКБ протекает латентно.

В зависимости от состава и особенностей формирования различают холестериновые, пигментные и смешанные камни. Образованию холестериновых камней способствуют перенасыщение желчи холестерином, выпадение его в осадок, формирование холестериновых кристаллов. Холестериновые камни, которые содержат не менее 70% холестерина, доминируют в структуре холелитиаза, составляя 80-90% всех желчных камней (В.Г. Передерий, С.М. Ткач, 1998).

Известно, что холестериновые камни образуются в желчном пузыре только при определенных изменениях химических свойств желчи: снижении содержания желчных кислот и повышении содержания холестерина. Наличие желчи, перенасыщенной холестерином, – обязательное условие образования конкрементов. Медикаментозная коррекция нарушенного химизма желчи должна быть направлена на стимуляцию синтеза и секреции желчных кислот, а также на подавление синтеза или секреции холестерина. Показано, что холестериновые камни диаметром до 20 мм эффективно поддаются медикаментозному растворению.

Классическим методом патогенетической терапии и профилактики ЖКБ является лечение препаратами урсодезокси-холевой кислоты (УДХК). Интересно, что начало применения УДХК в медицинской практике связано именно с лечением этой патологии: еще в 1975 г. была выявлена способность указанного вещества растворять холестериновые камни, затем стали активно изучать его терапевтические эффекты при патологии печени (Л.Б. Лазебник и соавт., 2002). Введение УДХК внутрь вызывает угнетение всасывания холестерина в кишечнике, а также синтеза холестерина в печени

(за счет угнетения фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы), тем самым уменьшая поступление холестерина в желчь. Все указанные процессы препятствуют образованию новых камней. Кроме того, препараты УДХК образуют с холестерином жидкие кристаллы, что дополнительно способствует растворению желчных камней. Среди общего пула желчных кислот доля УДХК составляет 0,5-5%; при пероральном приеме УДХК становится доминирующей желчной кислотой.

Сегодня в терапии холелитиаза используют только препараты УДХК, которые принимаются продолжительно (до полного растворения камней + 3 мес); хенодзоксикоголевая кислота и ее препараты для пероральной литолитической терапии не применяются из-за выраженных побочных явлений и плохой переносимости. В ряде исследований показано, что эффективность литолитической терапии с применением УДХК оказывается достаточно высокой и полного растворения камней удается достичь в 60-70% случаев (У. Лейшнер, 2001). Однако следует учитывать, что эффективность медикаментозного лечения зависит от своевременного начала лечения: при длительном существовании холестериновых камней происходит процесс их кальцинирования, в результате которого они постепенно теряют способность к медикаментозному растворению. Подчеркивается, что эффективность пероральной литолитической терапии зависит от правильного отбора пациентов на основании данных УЗИ (конкременты с гомогенной и низкоэхогенной структурой, мягкой акустической тенью позади или без нее), пероральной холецистографии («плавающие» конкременты), обзорной рентгенографии брюшной полости (рентгеннегативные камни).

На поздних стадиях ЖКБ, характеризующихся выраженной клинической симптоматикой, частым рецидивированием желчных колик, развитием острой или хронической формы калькулезного холецистита и другими опасными осложнениями, такими как эмпиема, перфорация желчного пузыря, механическая желтуха, пациенты подлежат хирургическому лечению. Специфика оперативного вмешательства определяется исходя из общего состояния организма и сопутствующих патологическому процессу изменений, сосредоточенных в области стенок пузыря и окружающих его тканей; учитываются и размеры конкрементов. Пероральная литолитическая терапия показана также в тех случаях, когда имеются противопоказания или отсутствуют показания к хирургическому лечению либо при отказе больного от операции (30% пациентов с ЖКБ). Противопоказаниями к хирургическому лечению ЖКБ являются тяжелые соматические заболевания, повышающие операционный риск, и некорректируемые нарушения свертывания крови.

Перед началом консервативного лечения с применением препарата УДХК пациент должен быть информирован

о значительной продолжительности подобной терапии, которая составляет 6-12 мес, о значимости приверженности к лечению, являющейся определяющим моментом для достижения оптимального терапевтического эффекта, а также о том, что растворение камней не избавляет от рецидивов камнеобразования после окончания лечения. Очевидно, что выбор конкретного препарата для лечения ЖКБ должен осуществляться с учетом всех указанных факторов.

Особый интерес представляет изучение эффективности лечения предкамней стадии ЖКБ (билиарного сладжа). Несмотря на то что желчные камни образуются только у 8-20% больных с билиарным сладжем, его наличие может вызывать такие осложнения, как билиарная колика, острый холангит и острый панкреатит. Кроме того, есть данные, свидетельствующие о том, что билиарный микролитиаз является причиной постхолецистэктомических билиарных болей и дисфункции сфинктера Одди (V. Abeysuriya, K. Deen, 2010).

В 2007 г. в Германии были приняты Рекомендации по диагностике и лечению ЖКБ, в которых было зафиксировано, что УДХК (≥ 500 мг/день в течение 3-6 мес) достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной со значительной потерей массы тела ($>1,5$ кг/нед), и должна назначаться до тех пор, пока вес пациента полностью не стабилизируется (F. Lammert, 2007). Как в указанных рекомендациях, так и в целом ряде других работ особое внимание было обращено на то, что профилактика с помощью УДХК является экономически эффективным решением, существенно снижающим затраты на лечение (О.А. Саблин, Т.А. Ильчишина, А.А. Ледовская, 2013).

Одним из последних примеров эффективного превентивного действия УДХК является исследование, в котором осуществлялось динамическое наблюдение за участниками антарктической экспедиции. Применение УДХК приводило к растворению камней, образовавшихся в течение последних 6 мес, у 3 из 4 участников и исчезновению билиарного сладжа у всех исследуемых (M. Premkumar, T. Sable, 2012).

Поскольку лечение ЖКБ с применением препаратов желчных кислот представляет собой достаточно продолжительный процесс, большое значение имеют приверженность пациента к терапии и ее фармакоэкономические аспекты. Среди других препаратов УДХК, представленных на фармацевтическом рынке Украины, препарат Урсохол (фармацевтическая фирма «Дарница») выгодно отличается низкой стоимостью, обеспечивая доступность литолитической терапии для широкого круга потребителей.

Результаты клинических исследований свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости препарата Урсохол, сопоставимых с таковыми других препаратов УДХК. Исследования показали, что данный препарат тормозит синтез холестерина в печени, образует с молекулами холестерина жидкие кристаллы и препятствует его всасыванию в кишечнике, уменьшает литогенность желчи, снижает холатоксестеринный коэффициент, тем самым способствуя растворению холестериновых камней и предупреждая их образование.

Тенденция к полиморбидности, хронический рецидивирующий характер течения, а также изменение иммунного статуса у больных ЖКБ определяют выбор в пользу лекарственных препаратов не только с доказанной клинической эффективностью и безопасностью, но и обладающих плейотропным действием (О.А. Саблин, Т.А. Ильчишина, А.А. Ледовская, 2013). В мире опубликовано значительное количество работ, отражающих результаты контролируемых клинических испытаний УДХК, которые подтверждают эффективность и безопасность применения данной кислоты более чем при 45 нозологиях (О.Н. Минушкин, 2010). Патологическим обоснованием широкого использования УДХК в клинической практике является множественный механизм ее действия. Помимо способности растворять холестериновые камни при ЖКБ, УДХК обладает целым рядом других эффектов, таких как мембраностабилизирующий, гепатопротекторный, желчегонный и иммуномодулирующий. Известно, что УДХК обладает способностью встраиваться в клеточную мембрану гепатоцита, тем самым стабилизируя ее структуру и защищая клетку от повреждающих факторов (О.А. Саблин, Т.А. Ильчишина, А.А. Ледовская, 2013). Кроме того, УДХК индуцирует образование желчи, богатой бикарбонатами, способствуя увеличению ее пассажа и стимулируя выведение токсических желчных кислот через кишечник. Учитывая указанные свойства, препарат Урсохол показан к применению при целом ряде заболеваний печени, особенно при наличии холестатического синдрома.

Следует отметить, что применение Урсохола в целях растворения желчных камней показано при наличии холестериновых (рентгенотрицательных) камней размером не более 15-20 мм, функционирующем желчном пузыре, сохраненной проходимости пузырного и общего желчного протоков. Согласно современным рекомендациям контроль эффективности литолитической терапии при ЖКБ осуществляется каждые 6 мес посредством УЗИ и рентгенологического исследования желчевыводящих путей. Если через 6 мес от начала применения препарата при обследовании не отмечается уменьшения желчных камней, продолжение лечения считается нецелесообразным. Суточная доза Урсохола принимается однократно перед сном. Для лечения острых и хронических заболеваний печени и для растворения желчных камней Урсохол назначают в дозе 10 мг/кг/сут в течение продолжительного времени.

Помимо медикаментозного лечения, больным с диагнозом ЖКБ в обязательном порядке показаны гигиенический режим общего типа, рациональное питание, а также систематическая нагрузка в дозированных объемах. Питание должно быть частым (4-6 раз в день) и дробным (небольшими порциями), что способствует регулярному опорожнению желчного пузыря.

Учитывая роль УДХК в лечении патологии гепатобилиарной системы, значимость комплайенса, а также фармакоэкономические аспекты терапии, Урсохол может быть рекомендован для широкого применения как в стационаре, так и в амбулаторной практике.

Подготовила Катерина Котенко

