



УДК 615.244:616.(36+1/9)



СТЕПАНОВ Ю.М., КОСИНЬСКА С.В.

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ШИРОКОМУ СПЕКТРІ ПАТОЛОГІЇ ГЕПАТОБІЛІАРНОГО ТРАКТУ ТА ІНШИХ ОРГАНІВ ТА СИСТЕМ

Резюме. У статті викладено обґрунтування та особливості застосування урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) при широкому спектрі гепатобіліарної та позапечінкової патології. Наведено літературні дані та власні спостереження ефективності УДХК при багатьох захворюваннях. Окреслені перспективи застосування УДХК.

Урсодезоксихолева кислота (УДХК) як сполука відома понад 100 років, а як препарат існує близько 60 років. За цей час накопичений досвід використання УДХК при різних гепатобіліарній патології, а останнім часом — при позапечінкових нозологіях. Значною перевагою УДХК є те, що вона є нормальним метаболітом організму і фактично належить до так званої метаболічної терапії [1], що є найбільш фізіологічною.

УДХК є третинною жовчною кислотою (ЖК), кінцевим продуктом метаболізму холестерину (рис. 1).

На відміну від первинних та вторинних так званих токсичних гідрофобних кислот УДХК є більш гідрофільною та малотоксичною [2]. Вона міститься в нормальній жовчі людини, становлячи до 5 % пула жовчних кислот. Відомо, що на фоні прийому УДХК протягом декількох місяців кількість її у жовчі значно збільшується, сягаючи 50–60 % складу, що значно полегшує роботу гепатоциту [3].

Доведено ряд позитивних ефектів УДХК: антихолестатичний, цитопротективний, гіпохолестеринемічний, літолітичний, холеретичний, імуномодуючий, антиапоптотичний, антифібротичний, антипроліферативний [4]. Завдяки цим ефектам УДХК використовується при найширшому спектрі патології.

Мета роботи: показати широкий спектр застосування УДХК при гепатобіліарній та позапечінковій пато-

логії згідно з даними літератури та власних досліджень. Вказані дослідження проводились на базі клініки Інституту гастроентерології НАМН України за період 2004–2014 рр. Для обстеження та лікування хворих використано стандартні клінічні, лабораторні та інструментальні методи.

УДХК та жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ)

Нехірургічне лікування ЖКХ досягло значного прогресу за останні 20 років завдяки застосуванню УДХК для розчинення камінців [5, 6]. УДХК (Урсосан) збільшує розчинність холестерину за рахунок збільшення пула жовчних кислот та знижує синтез холестерину у жовчі. Є певні показання для проведення розчинення жовчних каменів УДХК. Це повинні бути чисто холестеринові конкременти, показником чого є рентген-негативність камінців при радіографічних методах, тривалість існування каменів до 1 року, розміри до 1 см [6]. За статистикою, цим критеріям відповідає близько 10–20 % хворих [5, 6]. Для розчинення жовчних каменів Урсосан рекомендується призначати в дозі 10 мг/кг маси тіла і більше.

© Степанов Ю.М., Косинська С.В., 2014

© «Гастроентерологія», 2014

© Заславський О.Ю., 2014

Наводимо клінічний приклад. Хвора Н., 51 року, без гастроентерологічного анамнезу, після епізоду гострого панкреатиту була призначена дієта з виключенням жирного, жареного, гострого. Хвора суворо дотримувалася рекомендацій, через 3 міс. звернулася з типовими біліарними болями. При УЗД візуалізувались множинні камені жовчного міхура, до 5 мм, без акустичної тіні, плаваючі. При попередньому УЗД (при гострому панкреатиті) у жовчному міхурі каменів не було. Призначений Урсосан 3 капс. 1 раз на день увечері. Вже через 3 міс. прийому та корекції дієти при УЗД камені не визначались. Цей ефект зберігався через 6 міс.

Якщо відзначаються позитивні зрушення, а саме зменшення кількості та розмірів конкрементів через 3–6 місяців від початку прийому, препарат продовжують приймати до повного розчинення каменів. Такий термін може досягати 4 років.

Наводимо клінічну ілюстрацію. Пацієнтка П., 42 років. Страждає від хронічного атрофічного гастриту, залізодефіцитної анемії. Неодноразово госпіталізована, останнім часом при УЗД жовчного міхура виявлені множинні конкременти 3–4 мм у діаметрі, чого раніше, при попередніх госпіталізаціях, не було. На тлі лікування Урсосаном 3 капс. (750 мг) 1 раз увечері (маса тіла хворої — 62 кг) при УЗД через 6 міс. — жовчний міхур 68 × 18 мм, але вміст — густа жовч, без конкрементів або зависі. Пацієнтка нерегулярно, але більшу частину часу приймає підтримуючу дозу 2 капс. Ще через 6 міс. при плановій госпіталізації при УЗД знову виявлені конкременти до 2–3 мм без акустичної тіні. Пацієнтка знову стала приймати препарат у повній дозі по 3 капс. 1 раз. Надалі при контрольному УЗД через кілька місяців конкременти знову не визначаються.

Такі дані отримують і інші дослідники [7].

Ще більш перспективним здається застосування УДХК при біліарному сладжі — докам'яній стадії ЖКХ згідно з сучасними класифікаціями. Нами проведена оцінка ефективності препарату Урсосан в 11 хворих із біліарним сладжем на тлі поєднаної гастроентерологічної патології, з них 8 жінок, 3 чоловіки, середній вік — $46,2 \pm 8,6$ року.

При УЗД виявлено біліарний сладж у вигляді гіперехогенної зависі у 6 (54,5 %) хворих, мікролітіаз 1–2 мм без акустичної тіні — у 2 (18,2 %) хворих, згусток

замазкоподібної жовчі — у 3 (27,3 %). Пацієнтам призначався Урсосан у дозі 10 мг/кг за 1 прийом увечері. Через 6 міс. після лікування при УЗД біліарний сладж не визначався в 100 % випадків. Пацієнтам рекомендовано продовжити препарат у тій же дозі ще 3 міс. Будь-яких побічних ефектів не відзначалося.

Хворим на ЖКХ, яким проведена холецистектомія, також показано призначення Урсосану протягом як мінімум 3 міс., а при розвитку постхолецистектомічного синдрому — ще триваліше [6].

Застосування УДХК при первинному біліарному цирозі (ПБЦ)

УДХК є першою лінією лікування ПБЦ [8]. Під впливом УДХК знижується синтез імунокомпетентних IgM (меншою мірою — IgG та IgA), зменшується експресія антигенів гістосумісності на гепатоцитах і холангіоцитах, що, у свою чергу, запобігає активації цитотоксичних Т-лімфоцитів. УДХК також зменшує продукцію автоантитіл і сприяє зниженню імунопатологічних реакцій при ПБЦ. За рахунок зменшення концентрації іонізованого Са у клітинах блокується вихід цитохрому С з мітохондрій, що, у свою чергу, запобігає активації каспаз і, відповідно, знижує апоптоз холангіоцитів. УДХК пригнічує секрецію токсичних жовчних кислот у жовч, всмоктування їх у клубовій кишці і тим самим сприяє їх виведенню з організму. Завдяки гідрофільності УДХК покращує текучість фосфоліпідного бішару мембрани гепатоцитів, відновлює структуру клітин і захищає їх від пошкоджень.

Є значна кількість даних про добру переносимість та позитивний ефект УДХК у таких хворих [8, 9].

Кокранівський огляд за 2012 р. (включав 16 рандомізованих клінічних досліджень, 1447 пацієнтів) показав, що у хворих на ПБЦ лікування УДХК не впливає на загальну смертність та частоту трансплантацій печінки, свербіж або втомлюваність, не спостерігається значного впливу на портальну гіпертензію та її наслідки — кровотечі та печінкову енцефалопатію. Але УДХК вірогідно покращує біохімічні показники та позитивно впливає на гістологічне прогресування за даними печінкової біопсії. УДХК значно знижує сироваткову концентрацію білірубину, лужної фосфатази (ЛФ) порівняно з плацебо. УДХК покращує рівні гамма-глутамінової транспептидази (ГГТ), амінотрансфераз (аланінамінотрансфераза, АЛТ; аспартатамінотрансфераза, АСТ), загального холестерину, імуноглобуліну М [10].

УДХК використовують як у монотерапії, так і в комбінованій терапії даного захворювання [8]. Розробляються алгоритми ведення хворих залежно від результатів застосування УДХК [14]. Показано, що недостатня відповідь або взагалі її відсутність на прийом УДХК асоціюється з прогресуванням патології, розвитком цирозу та гепатоцелюлярної карциноми [11, 12]. І навпаки, достатня відповідь на УДХК передбачає позитивний прогноз, бо асоціюється з високою виживаністю без трансплантації [13].

Під нашим спостереженням знаходяться 4 пацієнти з ПБЦ, які отримують базисну терапію Урсосаном

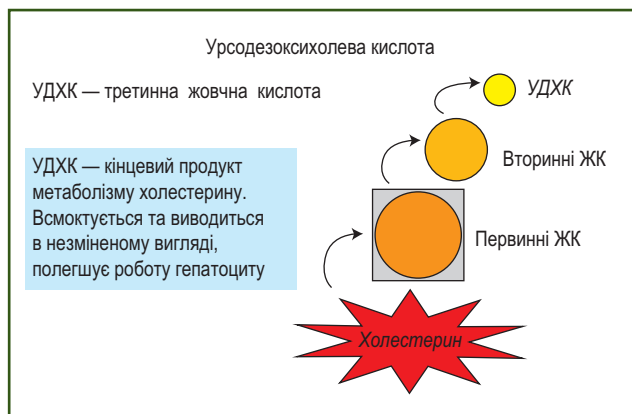


Рисунок 1 — Метаболізм УДХК

у дозі 10–15 мг/кг/добу. Діагноз встановлений уже власне на стадії цирозу — на еластометрії F4, визначається синдром портальної гіпертензії з варикозно розширеними венами стравоходу. З них 1 хворий отримує також метилпреднізолон та азатіоприн, 3 — метилпреднізолон. У всіх хворих спостерігається зменшення синдрому холестазу, але в жодного немає нормалізації показників цитолізу (2 — до нормальних АЛТ, АСТ), гіперхолестеринемії. Ще 1 пацієнтка віком 26 років захворіла після других пологів. Стан супроводжувався вираженою жовтяницею (загальний білірубін — до 234 г/л), синдромом холестазу й цитолізу, позитивними маркерами ПБЦ, але без портальної гіпертензії, тобто захворювання виявлено на ранній стадії. Через 4 місяці прийому Урсосану по 3 капс. 1 раз на добу всі показники нормалізувались. Зараз підкреслюється, що завдяки впровадженню маркерної діагностики ПБЦ його виявляють на більш ранніх стадіях [9], що значно покращує прогноз цих хворих. При оцінці ефективності монотерапії УДХК треба враховувати, що біохімічні показники за перший рік лікування раннього ПБЦ відображають тяжкість самого захворювання, а не відповідь на УДХК [15]. Тобто оцінювати ефективність необхідно більш тривало. Адже досі немає жодного ефективного препарату для лікування ПБЦ [16].

Треба зазначити, що ПБЦ — хронічне прогресуюче захворювання, тому показаний тривалий прийом УДХК. Але як тривалість прийому, так і його режим — безперервний чи епізодичний — досі чітко не визначено. Існують, наприклад, спостереження про прийом УДХК при ПБЦ протягом 29 років [15]. Крім того, УДХК застосовують у комплексній терапії і після трансплантації печінки [17].

УДХК і хронічний безкам'яний холецистит

При хронічному безкам'яному холециститі — запальному захворюванні жовчного міхура в результаті його мікробної контамінації — УДХК також може бути ефективною.

Для лікування холециститу Урсосан достатньо приймати в меншій дозі, ніж при ЖКХ, — по 2 капс. 1 раз увечері близько 1–3 міс. залежно від клінічної динаміки у пацієнта. Припускають, що УДХК, як і інші холеретики, може справляти і протизапальні ефекти [5].

Значною перевагою є те, що терапія УДХК, яка є також гепатопротектором та може поєднуватись з будь-якою іншою терапією, призначається на тлі антибіотиків (у випадку вираженого загострення запального процесу) і на тлі жовчогінних препаратів, що в такій комбінації використовуються коротким курсом 2–3 тижні.

Під нашим наглядом перебувало 19 пацієнтів із хронічним безкам'яним холециститом, на тлі хронічного гастродуоденіту (94,7 %), хронічного панкреатиту (68,4 % пацієнтів). При УЗД до лікування визначалися ознаки запалення в жовчному міхурі. Синдром правого підребер'я відзначався до лікування у 16 (84,2 %) пацієнтів.

На 10-й день лікування зникнення больового синдрому виявлено у 12 (63,2 %) хворих. Позитивна динаміка больового синдрому супроводжувалася відповідною динамікою диспептичних явищ. Суттєво зменшилися гіркота в роті, нудота, нормалізувалися випорожнення. При проведенні об'єктивного обстеження встановлено, що поліпшення суб'єктивного статусу, зникнення скарг відбувалися раніше, ніж об'єктивні зміни. Зникнення больовості в правому підребер'ї до 10-го дня відзначалося у 8 (42,2 %) хворих. Лабораторні дослідження виявили зменшення запального синдрому (зменшення лейкоцитозу, ШОЕ), зникнення анемії, лімфоцитозу. За даними УЗД жовчного міхура товщина стінки зменшилася з $(3,61 \pm 0,41)$ мм до $(2,87 \pm 0,64)$ мм ($p < 0,05$)

Таким чином, Урсосан може ефективно застосовуватися при хронічному безкам'яному холециститі в зазначених дозуваннях і тривалості.

УДХК і біліарні дисфункції

На сьогодні поняття «дискінезія жовчовивідних шляхів» заміщується поняттям «біліарні дисфункції», що відповідає формулюванню «Римських критеріїв III». Виділяють дисфункцію жовчного міхура, тобто гіпомоторну дискінезію жовчного міхура, і дисфункцію сфінктера Одді, або спазм сфінктера Одді. Хоча за характером це зовсім різні стани, результатом їх є погіршення відходження жовчі в дванадцятипалу кишку. Призначається УДХК при різних дискінетичних розладах біліарного тракту.

Застосування УДХК при хронічних вірусних гепатитах (ВГ)

Найбільш ефективними в лікуванні ВГ препаратами визнані інтерферони. Золотим стандартом терапії хронічного гепатиту С вважається комбінація препаратів інтерферону з рибавирином, або потрійна терапія [18, 19].

Крім етіотропної противірусної терапії або при її неможливості/недоступності при гепатитах і цирозах проводиться патогенетична і симптоматична терапія. Враховуючи, що будь-який лікарський засіб може спрацювати як гепатотоксичний, у терапії гепатитів і цирозів застосовується дуже обмежене коло препаратів із доведеними ефектами. Причому ці препарати повинні бути або метаболічно нейтральними, або мати точкові механізми дії, таким чином маючи точну позитивну дію, не справляючи побічних ефектів на сам гепатоцит. До таких засобів належить УДХК.

УДХК може призначатися як супутнє до противірусних препаратів лікування, так і як альтернативне самостійне лікування при неможливості проведення противірусної терапії [20]. Проведено значну кількість досліджень, що підтверджують ефективність УДХК при вірусних гепатитах. Так, за результатами багатоцентрового подвійного сліпого дослідження (Masao Omata et al., 2007) при лікуванні УДХК хворих на хронічний гепатит С протягом 24 тижнів спостерігалось вірогідне зниження трансаміназ (АЛТ, АСТ, ГГТ). Середнє зниження АЛТ становило –15,3 %, –29,2 % і –36,2 %

відповідно до збільшення дози УДХК. Істотно змінився спектр жовчних кислот у крові. Наприклад, при дозі 600 мг/добу процентне співвідношення жовчних кислот становило в середньому до лікування: холева кислота — 17,7 %, дезоксихолева кислота — 19,9 %, хенодезоксихолева — 55,4 %, урсодезоксихолева — 6,7 %, а через 6 міс. прийому УДХК — відповідно 5,9; 6,5; 24,6; 62,3 %. При цьому не змінювалося вірусне навантаження в жодній групі [21].

Подібні дані отримані і в інших дослідженнях [22]: поліпшення біохімічних показників, істотне уповільнення прогресування і появи печінково-клітинної недостатності. Так, у ряду пацієнтів зменшується цитоліз (АЛТ, АЛП), явища холестази (ЛФ, ГГТ). Особливо показана УДХК при поєднанні цитолізу з холестазом — з огляду на антихолестатичну дію.

Показано, що УДХК знижує частоту гепатоцелюлярної карциноми у хворих на вірусний гепатит С [23].

У той же час є суперечливі дані з приводу про- і антиапоптотичної дії УДХК при вірусних гепатитах. Тому застосування УДХК при вірусних ураженнях не є однозначним і повністю обґрунтованим [20].

Урсосан треба призначати в дозі 500–750 мг на добу залежно від маси тіла і комплайєнсу пацієнта. Режим призначення — 1 прийом увечері, мінімальна тривалість лікування — 6 місяців. Можна призначати Урсосан і довше, декілька років. Мабуть, немає іншого гепатопротектора, який можна було б призначати досить тривало.

Значною перевагою Урсосану є одночасна дія на жовчовивідну систему, тоді як звичайні жовчогінні препарати при гепатитах і цирозах протипоказані. Урсосан є оптимальним препаратом із точки зору поєднання гепатопротекторних, жовчогінних і антихолестатичних властивостей.

При цирозах печінки вірусного генезу в більшості випадків, якщо це не термінальна стадія, вдається стабілізувати стан пацієнтів, перевести субкомпенсований цироз у компенсований або декомпенсований цироз у субкомпенсований. Урсосан повинен входити в базову терапію лікування цирозу для постійного прийому.

Більшість експертів вважає, що терапія вірусних уражень печінки повинна бути індивідуалізованою, ґрунтуватися на всебічному обстеженні і враховувати сприятливі прогностичні фактори.

Альтернативним, а також супутнім для противірусної терапії може бути лікування Урсосаном.

Автоімунний гепатит

Автоімунний гепатит — тяжке активне прогресуюче ураження печінки автоімунної природи. На відміну від ПБЦ, при якому УДХК є препаратом першої лінії лікування, при автоімунному гепатиті Урсосан додається до базисної терапії кортикостероїдами та цитостатиками [24].

Первинний склерозуючий холангіт

Первинний склерозуючий холангіт є хронічним холестатичним захворюванням печінки неясної етіології, що характеризується фіброзуючим запаленням і руй-

нуванням позапечінкових і/або внутрішньопечінкових жовчних проток. У світі вважається однією з поширених причин для трансплантації печінки [9, 25].

Лікування його залишається неоднозначним і малоефективним. У різних контрольованих і неконтрольованих клінічних дослідженнях оцінювали кілька потенційно ефективних препаратів, у тому числі метотрексат, кортикостероїди, циклоспорин, такролімус і колхіцин, але жоден не був визнаний ефективним. У той же час УДХК розглядається як один із найбільш ефективних засобів [25].

Також є дані, що на фоні прийому УДХК у дозі 15–20 мг/кг спостерігалися поліпшення біохімічних печінкових проб і стабільність гістологічних змін печінки [25].

У той же час великі дози (25–30 мг/кг/добу) можуть бути небезпечні і не рекомендовані для призначення [26].

Неалкогольний стеатоз і стеатогепатит

Однією з актуальних проблем сучасності є стеатогепатоз та стеатогепатит на фоні проблеми ожиріння та атеросклерозу. Вважають, що стеатоз печінки асоціюється з підвищенням ризику серцево-судинної смертності. Активно досліджується роль УДХК у корекції та лікуванні стеатозних уражень печінки [27–29].

Призначається Урсосан також тривало, у дозі 2–3 капс. 1 раз увечері. При стеатозі препарат можна поєднувати з есенціальними фосфоліпідами чи статинами протягом 3–6 міс. до поліпшення УЗД-картини та/або нормалізації печінкових проб. Доза Урсосану, яку використовували, коливалася від 500 до 1000 мг на добу. Тривалість курсу лікування залежала від багатьох факторів, насамперед це комплайєнс пацієнта, тому що в таких хворих часто відсутні болі й диспепсія, що мотивують до тривалого лікування.

Метаболічний синдром

Продовжує вивчатись місце УДХК при метаболічному синдромі. Так, в експерименті показано, що УДХК полегшує розвиток фруктозоіндукованого метаболічного синдрому, зокрема зменшується рівень глюкози, інсуліну, загального холестерину, тригліцеридів, а також систолічний та діастолічний тиск, та гістологічно виявляється менше ураження стінки аорти [30]. Подібні дані отримані й іншими дослідниками [28].

На жаль, як показує досвід, без корекції дієти, зміни способу життя, підвищення фізичної активності лікарська терапія сама по собі недостатньо ефективна для корекції такої системної патології. Хоча, якщо є супутній стеатогепатоз або навіть гепатит, то, безумовно, така терапія є доцільною, тим більше що інша ще менш ефективна.

Алкогольна хвороба печінки

Урсосан призначається і при алкогольних ураженнях печінки, хоча ефективність його застосування саме при даній патології досить суперечлива. Так, у більш ранніх дослідженнях показано, що призначення УДХК

не впливало на виживаність хворих на алкогольний цироз [31]. Разом із тим є дані і щодо позитивного ефекту препарату та покращення під його впливом біохімічних показників при алкогольних гепатитах [32, 33].

Гепатоцелюлярна карцинома

Закономірно, що УДХК може бути застосована й при іншій патології. Є досвід застосування УДХК при гепатоцелюлярній карциномі. Так, *in vitro* встановлено, що УДХК індукує апоптоз у клітинах гепатоцелюлярної карциноми [34]. Такі дані розширюють горизонти застосування УДХК.

Дуоденогастральний рефлюкс, рефлюкс-гастрит, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

Рефлюкс-гастрит є окремою формою гастриту і пов'язаний із дією агресивного дуоденального рефлюксату на слизову оболонку шлунка. Для зменшення токсичності рефлюксату, нормалізації обміну жовчі в лікування таких пацієнтів, крім комплексної терапії антисекреторними препаратами, включають УДХК (Урсосан) 1 капс. 3 рази на день після їжі коротким курсом, близько 2–3 тижнів.

Показана ефективність УДХК навіть при стравоході Барретта. При цьому виявлена антиоксидантна та превентивна дія на уражену слизову [35].

Холестаз вагітних

Враховуючи, що УДХК є нормальним метаболітом організму, метаболічно нейтральною речовиною, не вступає безпосередньо в біохімічні реакції в печінці, всмоктується і виводиться в незміненому вигляді, мабуть, її можна вважати найбезпечнішим препаратом для лікування холестаза вагітних [36]. Вона впливає на всі механізми холестаза, із боку як печінки, так і жовчного міхура, що виводить цей препарат на перший план у таких хворих. Призначення УДХК, як і призначення будь-яких інших холеретиків, протипоказане при вираженому механічному компоненті у зв'язку з можливим різким посиленням жовтяниці.

Ефективність Урсосану показана в публікації Ю.М. Степанова, В.Б. Ягмур [37]. У проведеному дослідженні під спостереженням знаходились 19 жінок із внутрішньопечінковим холестазом вагітних віком від 18 до 34 років, зі строком вагітності від 25 до 30 тижнів. На фоні лікування Урсосаном у добовій дозі 10–15 мг/кг за 3 прийоми до кінця вагітності було досягнуто зменшення інтенсивності шкірного свербіжу та зниження показників холестаза.

Кардіальний цироз печінки, серцева недостатність

При розвитку кардіального цирозу печінки лікування будується за принципами лікування цирозу іншої етіології. Фактором портальної гіпертензії у цьому випадку є серцева недостатність, насамперед право-

шлуночкова, з набряками, збільшенням нижньої порожнистої вени. За нашими даними, у таких пацієнтів також може бути ефективним прийом Урсосану. Препарат призначається в дозі 2–3 капс. 1 раз на ніч тривало, як і при іншій гепатобілярній патології. Так, у пацієнтки Н., яка одержувала лікування з приводу хронічної серцевої недостатності стадії ІІА-В (торасемід, верошпірон, гідрохлортiazид, лізиноприл, клопидогрель, дигоксин), на тлі ішемічної хвороби серця, недостатності мітрального і трикуспідального клапанів, починалась декомпенсація кардіального цирозу. На тлі проведеної інтенсивної терапії процес не тільки стабілізувався, але й істотно регресував: відзначалися зниження білірубіну з 78 г/л до 20,1 г/л, нормалізація АЛТ, АСТ. Суттєво зменшилися прояви серцевої недостатності.

У літературі викладені окремі спостереження, що збігаються з нашими даними [38]. Для розробки схем лікування потрібні нові дослідження в цьому напрямку.

УДХК — засіб лікування захворювань суглобів?

Ураховуючи, що УДХК фактично стоїть на перехресті метаболічних шляхів, покращує екскрецію жовчі, з якою виводиться більшість гідрофобних екзогенних та ендогенних токсичних субстанцій, закономірними є позапечінкові ефекти УДХК. Завдяки цьому досить зрозумілими є ефекти при патології суглобів. Так, S.J. Moon, J.H. Jeong, J.Y. Jhun et al. [39] встановили, що при ураженні хряща прийом УДХК зменшує кількість прозапальних цитокінів, зменшує кількість остеокластів у зоні ураження, тобто дегенерацію хряща, справляє ноцицептивний та превентивний ефекти. Хондропротективні властивості УДХК реалізуються шляхом супресії оксидативного ураження та інгібування катаболічних факторів, що беруть участь в ураженні хряща.

Вивчають ефекти УДХК на хрящ при холестазі та жовтяниці [40]. У клітинних культурах показано підвищення диференціації та мінералізації остеобластів, нейтралізацію ушкоджуючих ефектів білірубіну на остеобласти на фоні прийому препарату. У цьому напрямку потрібні подальші дослідження та клінічні вивчення.

Висновки

Урсосан є ефективним, безпечним, універсальним препаратом для лікування широкого спектра патології, як гепатобілярної, так і позапечінкової. Урсосан є препаратом першої лінії лікування при ПБЦ, ЖКХ, хронічному холециститі, біліарних дисфункціях, альтернативним або додатковим — при вірусних, аутоімунних ураженнях печінки. Важливими є перспективи застосування цієї гідрофільної кислоти при метаболічному синдромі, кардіальній патології, захворюваннях кістково-суглобового апарату. Повністю механізми дії УДХК не розкриті, але цей препарат поєднує гепатопротекторний, жовчогінний та антихолестатичний ефекти, а також інші позитивні ефекти на фоні метаболічної індивідуальності, безпечності, доброї переносимості.

Список літератури

1. Чекман И.С. Современные аспекты метаболической коррекции / И.С. Чекман, В.С. Сухоруков, И.В. Леонтьева, С.О. Ключников // *Здоров'я України*. — 2007. — № 7. — С. 12.
2. High-performance liquid chromatographic determination of ursodeoxycholic acid after solid phase extraction of blood serum and detection-oriented derivatization / Nobilis M., Pour M., Kunes J. [et al.] // *J. Pharm. Biomed. Anal.* — 2001. — Vol. 24, № 5–6. — P. 937–946.
3. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C / M. Omata, H. Yoshida, J. Toyota [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56, № 12. — P. 1747–1753.
4. Ursodeoxycholic acid inhibits liver X receptor α -mediated hepatic lipogenesis via induction of the nuclear corepressor SMILE / J.M. Lee, G.T. Gang, D.K. Kim [et al.] // *J. Biol. Chem.* — 2014. — Vol. 289, № 2. — P. 1079–1091.
5. Effect of ursodeoxycholic acid on inflammatory infiltrate in gallbladder muscle of cholesterol gallstone patients / S. Carotti [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* — 2010. — Vol. 22, № 8. — P. 866–873.
6. Portincasa P. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be / P. Portincasa, A.D. Ciaula, L. Bonfrate, D.Q. Wang // *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 3, № 2. — P. 7–20.
7. Ursodeoxycholic acid therapy in gallbladder disease, a story not yet completed / M.P. Guarino, S. Cocca, A. Altomare [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 19, № 31. — P. 5029–5034.
8. Parés A. Old and novel therapies for primary biliary cirrhosis / A. Parés // *Semin. Liver Dis.* — 2014 Aug. — 34(3). — 341–51.
9. Abhyankar A. Immunosuppressive therapy in immune-mediated liver disease in the non-transplanted patient / Abhyankar A., Tapper E., Bonder A. // *Pharmaceuticals (Basel)*. — 2013. — Vol. 7(1). — P. 18–28.
10. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis / Rudic J.S. et al. // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2012 Dec 12. — 12. — CD000551.
11. Lammers W.J. Predicting outcome in primary biliary cirrhosis / Lammers W.J., Kowdley K.V., van Buuren H.R. // *Ann. Hepatol.* — 2014. — Vol. 13, № 4. — P. 316–326.
12. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid / E.M. Kuiper [et al.] // *Gastroenterology*. — 2009. — Vol. 136(4). — P. 1281–1287.
13. Biochemical response to ursodeoxycholic acid predicts survival in a North American cohort of primary biliary cirrhosis patients / C. Lammert [et al.] // *J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 49(10). — P. 1414–1420.
14. Poupon R. Evidence-based treatment of primary biliary cirrhosis // *Dig. Dis.* — 2014. — Vol. 32(5). — P. 626–630.
15. Biochemical criteria at 1 year are not robust indicators of response to ursodeoxycholic acid in early primary biliary cirrhosis: results from a 29-year cohort study / V. Papastergiou [et al.] // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol. 38(11–12). — P. 1354–1364.
16. Al-Harthy N., Kumagi T. Natural history and management of primary biliary cirrhosis // *Hepat. Med.* — 2012. — Vol. 4. — P. 61–71.
17. Effect of post-liver transplantation administration of ursodeoxycholic acid on serum liver tests and biliary complications: a randomized clinical trial / S.Y. Wang [et al.] // *Zhonghua Gan. Zang. Bing. Za Zhi*. — 2014. — Vol. 22, № 7. — P. 529–535.
18. Effect of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes and bile acid metabolism in chronic active hepatitis C virus infection / S. Nojiri [et al.] // *Hepatol. Res.* — 2009. — Vol. 39(1). — P. 21–30.
19. Randomized trial of interferon- α plus ursodeoxycholic acid versus interferon plus placebo in patients with chronic hepatitis C / R.E. Poupon [et al.] // *Scand. J. Gastroenterol.* — 2000. — 35. — P. 642–649.
20. Poupon R. Ursodeoxycholic acid in chronic hepatitis C / R. Poupon, L. Serfaty // *Gut*. — 2007. — Vol. 56, № 12. — P. 1652–1653.
21. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C / M. Omata [et al.] // *Gut*. — 2007. — Vol. 56, № 12. — P. 1747–1753.
22. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients / S. Sato [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2009. — Vol. 15, № 22. — P. 2782–2786.
23. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis / K. Tarao [et al.] // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* — 2005. — Vol. 14, № 1. — P. 164–169.
24. Management of autoimmune hepatitis: Focus on pharmacologic treatments beyond corticosteroids / M. Casal Moura [et al.] // *World J. Hepatol.* — 2014. — Vol. 6, № 6. — P. 410–418.
25. Meta-analysis: ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis / C.K. Triantos, N.M. Koukias, V.N. Nikolopoulou, A.K. Burroughs // *Aliment. Pharmacol. Ther.* — 2011. — Vol. 34, № 8. — P. 901–910.
26. High Dose Ursodeoxycholic Acid for the Treatment of Primary Sclerosing Cholangitis / Keith D. Lindor, Kris V. Kowdley, Velimir A.C. Luketic [et al.] // *Hepatology*. — 2009. — Vol. 50, № 3. — P. 808–814.
27. A randomized controlled trial of high-dose ursodeoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis / V. Ratzju, V. de Ledinghen, F. Oberti [et al.] // *Journal of hepatology*. — 2011. — Vol. 54. — P. 1011–1019.
28. Ursodeoxycholic acid improves insulin sensitivity and hepatic steatosis by inducing the excretion of hepatic lipids in high-fat diet-fed KK-Ay mice / Tsuchida T., Shiraishi M., Ohta T., Sakai K., Ishii S. // *Metabolism: clinical and experimental*. — 2012. — Vol. 61. — P. 944–953.
29. Ursodeoxycholic lysophosphatidylethanolamide improves steatosis and inflammation in murine models of nonalcoholic fatty liver disease / Pathil A., Mueller J., Warth A., Chamulitrat W., Stremmel W. // *Hepatology*. — 2012. — Vol. 55, № 5. — P. 1369–1378.
30. Mahmoud Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Fructose-Induced Metabolic Syndrome in Rats / Amr A.A. Mahmoud, Shima M. Elshazly // *PLoS One*. — 2014. — Vol. 9, № 9. — e106993.
31. A randomized controlled trial of ursodeoxycholic acid in patients with alcohol-induced cirrhosis and jaundice / G. Pelletier, D. Roulot, T. Davion [et al.] // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 37, № 4. — P. 887–892.
32. Bettini R. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyl-toxic hepatopathy / R. Bettini, M. Gorini // *Clin. Ter.* — 2002. — Vol. 153, № 5. — P. 305–307.

33. Comparison on the efficacy and safety of biphenyl dimethyl dicarboxylate and ursodeoxycholic acid in patients with abnormal alanine aminotransferase: multicenter, double-blinded, randomized, active-controlled clinical trial / S.H. Lee, G.J. Cheon, H.S. Kim [et al.] // *Korean J. Gastroenterol.* — 2014. — Vol. 64, № 1. — P. 31-39.

34. Ursodeoxycholic acid induction of hepatocellular carcinoma cell apoptosis in vitro / Zhu L., Shan L.J., Liu Y.J. et al. // *J. Dig. Dis.* — 2014. — Sep 12. doi: 10.1111/1751-2980.12191.

35. In Barrett's esophagus patients and Barrett's cell lines, ursodeoxycholic acid increases antioxidant expression and prevents DNA damage by bile acids / S. Peng, X. Huo, D. Rezaei [et al.] // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver. Physiol.* — 2014. — Vol. 307, № 2. — P. G129-139.

36. Grand'Maison S. The effects of ursodeoxycholic Acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studie / Grand'Maison S., Durand M., Mahone M. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2014. — Vol. 36, № 7. — P. 632-641.

37. Применение урсодезоксихолевой кислоты при внутрипеченочном холестазах беременных / Степанов Ю.М., Ягмур В.Б., Ягмур С.С., Мельниченко Л.Я. // *Гастроэнтерология.* — 2012. — Вып. 46. — С. 394-403.

38. Ursodeoxycholic acid in patients with chronic heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover trial / S. Haehling, J.C. Schefold, E.A. Jankowska [et al.] // *Am. Coll. Cardiol.* — 2012. — Vol. 59, № 6. — P. 585-592.

39. Ursodeoxycholic Acid ameliorates pain severity and cartilage degeneration in monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis in rats / S.J. Moon, J.H. Jeong, J.Y. Jhun [et al.] // *Immune Netw.* — 2014. — Vol. 14, № 1. — P. 45-53.

40. Ursodeoxycholic acid increases differentiation and mineralization and neutralized the damaging effects of bilirubin on osteoblastic cells / M. Dubreuil, S. Ruiz-Gaspa, P. Peris [et al.] // *Liver international.* — 2013. — Vol. 33, № 7. — P. 1029-1038.

Отримано 12.10.14 ■

Степанов Ю.М., Косинская С.В.

Государственное учреждение «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ШИРОКОМ СПЕКТРЕ ПАТОЛОГИИ ГЕПАТОБИЛИАРНОГО ТРАКТА И ДРУГИХ ОРГАНОВ И СИСТЕМ

Резюме. В статье изложены обоснование и особенности применения урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) при широком спектре гепатобилиарной и внепеченочной патологии.

Приведены литературные данные и собственные наблюдения эффективности УДХК при многих заболеваниях. Обозначены перспективы применения УДХК.

Stepanov Yu.M., Kosynska S.V.

State Institution «Institute of Gastroenterology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Dnipropetrovsk, Ukraine

FEATURES OF URSODEOXYCHOLIC ACID USE IN VARIOUS PATHOLOGIES OF HEPATOBILIARY TRACT AND OTHER ORGANS AND SYSTEMS

Summary. The article describes the rationale and features of ursodeoxycholic acid (UDCA) application in a wide range of hepatobiliary and extrahepatic pathology. The lit-

erature data and own observations of UDCA efficacy in many diseases are provided. The prospects for UDCA use are determined.