

О.Н.МИНУШКИН, д.м.н., профессор, ФГУ УНМЦ Управления делами Президента РФ, Москва

# Возможности применения урсосана в гастроэнтерологии

**Желчь человека содержит соли желчных кислот, состоящие из хенодеоксихолевой, холевой и деоксихолевой кислот, а также урсодеоксихолевую кислоту (УДХК), содержание которой в норме не превышает 5% от общего пула желчных кислот [1, 2]. Активное изучение клинической эффективности применения УДХК у больных желчнокаменной болезнью и заболеваниями печени началось после того, как в середине 50-х гг. XX в. японским ученым удалось синтезировать это вещество.**

**У**ДХК образуется в печени из 7-кетолитохоловой кислоты — продукта бактериального окисления хенодеоксихолевой кислоты. В связи с тем, что по сравнению с другими желчными кислотами УДХК более полярна и гидрофильна, при ее применении исключена возможность образования мицелл, токсичных для клеток печени. По данным ряда авторов [1, 3, 4, 5], при применении УДХК происходит снижение содержания токсичных желчных кислот, и она становится основным компонентом желчи. После попадания УДХК в печень, происходит ее эффективная конъю-

югация с глицином, таурином, N — ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, после чего она попадает в желчь. Конъюгаты пассивно всасываются в тонкой кишке и активно — в терминальной части тонкой кишки, затем вновь попадают в печень и вступают в новый цикл. Не всосавшиеся конъюгаты метаболизируются бактериями в толстой кишке и преимущественно выводятся с калом.

Холеретический эффект применения УДХК обусловлен тем, что она вытесняет пул токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурент-

**УРСОСАН**  
урсодеоксихолевая кислота

Урсосан  
30 капсул

*Первая звезда гепатологии*

- УРСОСАН – препарат первого выбора для патогенетической терапии заболеваний печени и желчевыводящих путей:
- Воздействует на максимальное число звеньев патогенеза заболеваний печени и желчевыводящих путей
- ЕДИНСТВЕННЫЙ в России препарат УДХК, выпускаемый на территории ЕВРОСОЮЗА и представленный компанией-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ
- Самый назначаемый препарат УДХК в России (данные компаний Комкон фарма, Фармэксперт 2009)
- Включен в перечень льготных лекарственных средств Федеральной программы ОНЛС/ ДЛО с 2004 года
- ВТОРОЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ в РОССИИ
- Производится на территории ЕВРОСОЮЗА в г. Прага (Чешская республика) на современном производстве, сертифицированном по GMP & ISO:9001



Представительство в Москве:  
Тел./факс: (495) 679-07-03, 679-06-06;  
E-mail: promedos@promedos.ru

ного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимулирует экзоцитоз в гепатоцитах путем активации Са-зависимой L-протеинкиназы, за счет чего уменьшается концентрация гидрофобных желчных кислот; индуцирует бикарбонатный холерез, увеличивая выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник. Антифибротический эффект заключается в том, что она ингибирует пролиферативную активность фибробластов, которая стимулируется фактором роста тромбоцитарного происхождения; уменьшает функциональную активность звездчатых клеток, связанную с поглощением апоптозных телец; уменьшает дегенерацию гепатоцитов и пролиферацию холангиоцитов. При применении УДХК происходит снижение концентрации ионизированного Са в клетках, что предотвращает выход цитохрома С из митохондрий, который, в свою очередь, блокирует активацию каскада и апоптоз гепатоцитов и холангиоцитов. За счет этого она оказывает антиапоптотическое действие. Цитопротективный эффект связан с тем, что УДХК встраивается в клеточную мембрану гепатоцита, которая благодаря этому становится более устойчивой к повреждающему действию токсичных агентов. Иммуномодулирующий эффект применения УДХК заключается в том, что она снижает синтез иммунокомпетентного Ig M, уменьшая продукцию аутоантител; уменьшает экспрессию молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, предотвращая активацию цитотоксических Т-лимфоцитов; уменьшает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ — 1,2,6, TNF —  $\alpha$ , ИНФ —  $\gamma$ ); снижает иммунопатологические реакции. УДХК оказывает гипохолестеринемическое действие за счет снижения всасывания холестерина в кишечнике, уменьшения синтеза холестерина в печени и его поступления в желчь. Также она оказывает литолитическое действие, уменьшая содержание холестерина в желчи, снижая ее литогенность, обеспечивая растворение имеющихся и предупреждая образование новых камней [6, 7, 8, 9].

В настоящее время препараты УДХК применяют как средства симптоматической терапии, используют в комбинированных схемах лечения, что позволяет заметно улучшить прогноз проводимой терапии. К таким препаратам относится урсосан. Это гепатопротекторное средство, оказывающее желчегонное, холелитолитическое, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое и иммуномодулирующее действие.

Рассмотрим подробнее возможности назначения урсосана для лечения заболеваний и функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.

В последнее время урсосан все чаще используют в симптоматической терапии первичного билиарного цирроза (ПБЦ). Дозы препарата подбирают в зависимости от стадии заболевания. Под нашим наблюдением находились 22 больные женщины с ПБЦ. Средний возраст пациенток составлял  $53,1 \pm 3,2$  года. Диагноз был поставлен на основании биохимического синдрома холестаза, который фиксировался на протяжении 2–5 лет, а также наличия антими-

тохондриальных антител (АМА) у всех больных (в титре 1:80—1:640). Некоторым больным была проведена пункционная биопсия с морфологическим изучением биоптата. Результаты вирусологических исследований (В, С, G, ТТ) по данным ПЦР были отрицательными у всех больных. Пациентам был назначен урсосан в дозе 15 мг/кг массы тела. Курс лечения составил 1 год. Каждые 3 месяца проводили биохимический контроль. В процессе лечения были получены следующие результаты: за первые 3 месяца значительно уменьшился или полностью нормализовался «синдром цитолиза» (АЛТ —  $103,7 \pm 2,3 \rightarrow 46,4 \pm 8,7$ ; АСТ —  $67,0 \pm 4,9 \rightarrow 33,2 \pm 7,7$ ), а также уменьшился уровень холестаза (ЩФ —  $369,9 \pm 4,2$  (исходно)  $\rightarrow 280,3 \pm 37,2$  (через 3 мес); ГТПП —  $207 \pm 3,3$  (исходно)  $\rightarrow 99,9 \pm 6,4$  (через 3 мес)). Также наблюдалась положительная динамика с нормализацией цитолиза и заметным уменьшением и стабилизацией синдрома холестаза и уровня АМА.

В дальнейшем больным было назначено поддерживающее лечение урсосаном в дозе 500–750 мг/сут. При попытке отмены лечения, как правило, происходило повышение биохимических показателей, титра АМА, нередко превосходящее исходные показатели, что требовало перехода к лечебным дозам, а у 4-х больных — к дозе 20 мг/кг/сут.

В настоящее время период наблюдения за пациентами, проходящими курс лечения урсосаном, составляет 5–6 лет, состояние больных стабильное, самочувствие удовлетворительное.

Урсосан можно использовать для профилактики рецидивов камней в желчном пузыре. Это подтверждается следующими результатами исследования. Урсосан был назначен 90 больным с патологией желчного пузыря. В I группу вошло 60 пациентов (40 женщин, 20 мужчин), в том числе 30 больных с билиарным сладжем, 20 — с множественными камнями (диаметр 3–5 мм), 6 — с множественными камнями (диаметр 6–10 мм), 4 — с единичными камнями (диаметр 6–10 мм). Средний возраст больных составлял  $50,7 \pm 3,1$  года (от 31 до 72 лет). Во II группу вошли 30 больных (13 женщин, 17 мужчин), страдавших холестерозом желчного пузыря, в том числе 20 больных — с сетчатополипозной формой и 10 больных — с диффузной сетчатой формой. Средний возраст больных составлял  $45,6 \pm 7,3$  года (от 19 до 70 лет).

В I группе урсосан назначали по 10 мг/кг/сут — для больных желчнокаменной болезнью; 5–7 мг/кг/сут для больных сладжем. Курс лечения составлял 6–12 месяцев. Один раз в 2–3 месяца проводили контрольное УЗИ. После проведенного лечения у 50 больных наблюдалось полное растворение камней, осадка; у 6 — уменьшение размеров камней; у 2 — увеличение размеров камней; у 2 — отсутствие динамики. Переносимость лечения была хорошей. У 4 пациентов отмечалась тенденция к послаблению стула, которая носила временный характер и не требовала уменьшения дозы препарата или отмены лечения. И 4 больных, не проявивших тенденцию к растворению камней, были оперированы в течение года. Камни у них носили билирубиновый характер.

Пациенты из II группы принимали урсосан по 15 мг/кг/сут. Курс лечения составлял от 6 месяцев до 1,2 года. В результате проведенной терапии у 70% больных восстановилась стенка желчного пузыря. Эффект не был достигнут у 3 больных. Это, видимо, было обусловлено резким снижением сократительной способности желчного пузыря, в результате чего не была достигнута эффективная концентрация УДХК.

В связи с тем, что результаты лечения больных урсосаном в обеих группах можно оценить как очень хорошие, данный метод лечения, при соблюдении показаний, можно рассматривать как альтернативу операции.

Урсосан можно использовать для лечения гепатита. Рассмотрим результаты лечения 30 больных с хроническим гепатитом С (холестатический вариант), получавших данный препарат в дозе 12–15,0 мг/кг/сут и 30 больных с хроническим алкогольным гепатитом (холестатический вариант) — получавших препарат в дозе 15 мг/кг/сут. Средний возраст больных составлял  $51,2 \pm 8,6$  лет (от 24 до 70 лет), продолжительность заболевания — в среднем 10,5 лет. Степень активности процесса была умеренная — уровень трансаминаз — 4–5 норм, холестаза умеренный. В группе алкогольного гепатита холестаза был выраженным: ЩФ — 3–5 норм, ГТП — 10–15 норм.

В целом пациенты переносили терапию хорошо. У 4-х больных было отмечено послабление стула, которое не потребовало изменять характер лечения. Через 2 месяца лечения урсосаном наблюдалось значительное снижение кожного зуда, через 3 месяца — положительная динамика биохимических показателей. При полной отмене препарата у 1/3 больных, особенно у пациентов с кожным зудом, через 2–4 недели наблюдался возврат активности процесса, что требовало возобновления лечения.

Урсосан также применяют в терапии хронической билиарной недостаточности. Под нашим наблюдением находились 30 больных (17 мужчин, 13 женщин) с хронической билиарной недостаточностью (в группу вошли больные с патологией печени и уменьшенной продукцией желчи; правосторонней гемиколэктомией и нарушением вторичного обмена желчных кислот; холецистэктомией и значительными потерями желчных кислот). Средний возраст пациентов составлял 43,6 лет. Больным был назначен

урсосан в дозе 10 мг/кг/сут. Курс лечения составлял 1–3 месяца. Эффективность проводимой терапии оценивали по динамике клинических проявлений. При возврате симптомов билиарной недостаточности лечение возобновлялось. Эффект от проведенной терапии сохранялся в течение 3–6 месяцев.

Урсосан можно использовать в терапии рефлюкс-эзофагита, возникающего после проведения гастрэктомии. Нами было проведено лечение 5 пациентов с эрозивной формой эзофагита. Они принимали урсосан в суточной дозе 750 мг в течение 6–12 месяцев. После 3–4 недель лечения было отмечено купирование приступов изжоги. В течение 4–6 месяцев наблюдалась положительная эндоскопическая динамика, в связи с чем доза урсосана была уменьшена до 250 мг/сут.

Урсосан назначают при хроническом рефлюкс-гастрите для того, чтобы снизить синтез желчных кислот и уменьшить в пуле количество токсичных. Под нашим наблюдением находились 20 больных (10 мужчин и 10 женщин) с данным заболеванием. В основе рефлюкса лежала патология двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит, патология кишечника, приводящие к дуоденостазу или повышению внутрибрюшного давления. Больным назначали урсосан в суточной дозе 10 мг/кг/сут. Курс лечения составил 2 месяца.

Клинический эффект наступил через 2–3 недели лечения. Во всех случаях было зарегистрировано эндоскопическое улучшение. Эффект от проведенной терапии сохранялся в течение 3–6 месяцев.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученный нами положительный опыт лечения урсосаном подтверждает, что данный препарат можно использовать для лечения патологии желчного пузыря, хронических заболеваний печени, хронической билиарной недостаточности, хронического рефлюкс-гастрита, рефлюкс-эзофагита, возникшего у больных после проведения гастрэктомии, а также других заболеваний и функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. «Урсодезоксихолевая кислота при алкогольной болезни печени: патогенетическое и клиническое обоснование применения». «Клинические перспективы гастроэнтерологии и гепатологии», №1, 2004, 15–20.
2. Надинская М.Ю. «Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах». *Consillium medicum*, 2003, т. 5, №6, 318–322.
3. Рейзис А.Р. «Урсодезоксихолевая кислота — Урсосан: действие и сферы применения в настоящем и будущем». Медицинское информационное издание, выпуск №1, 2007 г., 1–11 стр.
4. Рейзис А.Р. «Применение препаратов урсодезоксихолевой кислоты (урсосана) в лечении острых и хронических вирусных гепатитов». Информационное письмо 2006 г., стр. 1–19.
5. Шерлок Ш., Дули Дж. «Заболевания печени и желчных путей» «Гэотар — Медицина», 2002, с. 3, 254.
6. Beuers U. et al. «Formation of isoursodeoxycholic acid in man». *J. Hepatol* 1991, 13, 97–103.
7. Hempeling W. et al. «Systematic review unca — adverse effects and drug interactions». *Aliment Pharmacol*, 2003, 18, 963–972.
8. Neuman D. «Hepatoprotective properties of UDCA». *J. Gastroenterology*, 1993, 104, 1865–70.
9. Hofman A. «Pharmacology of UDCA an enterohepatic drug» *Scand. J. Gastroenterology suppl*, 1994, 204, 1–15.