

Возможности применения урсодеоксихолевой кислоты (препарата «Урдокса») при дискинезиях желчевыводящих путей

В.И. Симаненков, О.А. Саблин, Е.А. Лутаенко, Т.А. Ильчишина

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Всероссийский Центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова МЧС России

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) остается одним из наиболее распространенных заболеваний пищеварительной системы. Эпидемиологические данные свидетельствуют, что 10% населения мира страдает желчнокаменной болезнью, и за каждое десятилетие число больных увеличивается примерно в два раза [1, 3]. У женщин желчнокаменная болезнь встречается в 2–3 раза чаще, чем у мужчин. Частота заболевания увеличивается у лиц обоего пола с возрастом [4, 8]. В классификации желчнокаменной болезни по макроскопическим изменениям в желчи, выявляемым с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), выделена начальная (предкаменная) стадия ЖКБ. На этой стадии, по данным УЗИ, изменения могут быть в виде густой и неоднородной желчи или в виде различных вариантов билиарного сладжа [3, 9].

Выделяют три основных варианта билиарного сладжа: микролитиаз, замазкообразная желчь, сочетание замазкообразной желчи с микролитами. Одним из важных аргументов, позволяющих расценивать билиарный сладж как начальную стадию формирования желчных камней, является тот факт, что со временем у 8–20% больных с билиарным сладжем образуются конкременты [8, 9]. У 30–60% пациентов наблюдается персистенция билиарного сладжа. Исчезновение (спонтанное или медикаментозно индуцированное) и повторное появление сладжа позволяет говорить о потенциальной обратимости желчнокаменной болезни на ранних стадиях и определяет терапевтическую перспективу лечения [4, 8].

Среди лекарственных средств, обладающих холеретическим и холекинетическим действием, особое место занимает урсодеоксихолевая кислота (УДХК). История применения УДХК в народной медицине насчитывает более двух тысяч лет. Еще в древнем Китае сухая медвежья желчь использовалась для лечения гепатобилиарной патологии [5, 6]. В последние десятилетия механизмы синтеза и энтерогепатической циркуляции пула желчных кислот были детально изучены. Установлено, что УДХК является третичной желчной кислотой, синтезируемой печенью из 7-липтохоловой кислоты. Урсодеоксихолевая кислота тормозит всасывание холестерина в кишечнике, оказывает умеренное ингибирующее влияние на активность ГМК-КоА-редуктазы и, тем самым, тормозит синтез холестерина, образует жидкие кристаллы с холестерином, содержащимся в перенасыщенной желчи. Хотя удельный вес УДХК среди желчных кислот составляет всего 1%, ее роль в поддержании реологии желчи, модуляции моторики билиарной системы можно рассматривать как ключевую [5, 8].

На отечественном фармацевтическом рынке представлено несколько лекарственных средств, содержащих УДХК и имеющих достаточно обширную доказательную базу [8, 9]. В связи с этим при появлении новых дженериков перед клиницистами возникает два ключевых вопроса: какова клиническая эффективность лекарственного средства и его эквивалентность по отношению к уже известным препаратам УДХК.

Для решения этих вопросов нами было предпринято открытое контролируемое мультицентровое исследование препарата «Урдокса». В исследовании приняли участие два центра: кафедра терапии и клинической фармакологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования на базе отделения гастроэнтерологии ГУЗ «Городская больница № 26» и Всероссийский Центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России.

Материалы и методы

В исследование были включены 40 больных (20 в одном центре и 20 в другом) в возрасте от 20 до 60 лет с верифицированным диагнозом дискинезии желчевыводящих путей и наличием билиарного сладжа.

В течение 4 недель пациенты получали 500 мг (2 капсулы по 250 мг) препарата «Урдокса» в сутки, всю дозу пациенты принимали на ночь, с рекомендацией запивать достаточным количеством воды.

В исследование не включались пациенты, имевшие следующие критерии исключения:

- 1) рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни;
- 2) не функционирующий желчный пузырь;
- 3) острый холангит;
- 4) острый холецистит;
- 5) цирротическая стадия хронического гепатита;
- 6) хроническая и острая печеночно-клеточная недостаточность;
- 7) хроническая и острая почечная недостаточность;
- 8) обтурация желчевыводящих путей;
- 9) эмпиема желчного пузыря;
- 10) повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Все пациенты обследовались по единой программе, протокол исследования включал следующие разделы: клинический, лабораторный и инструментальный, экспериментально-психологическое исследование (тестирование).

Клинический раздел включал балльную оценку болей в животе, их характер, локализацию, интенсивность. Оценивались такие компоненты диспептического синдрома, как чувство тяжести в эпигастальной области, изжога, отрыжка, горечь во рту. Форма стула оценивалась по Бристольской шкале. При пальпации определялась выраженность боли в эпигастальной области и в области правого подреберья.

Лабораторный раздел включал клинический и биохимический (АЛТ, АСТ, КФК, щелочная фосфатаза, билирубин, общий белок) анализ крови, копрограмму. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости детально изучался желчный пузырь: его размеры, толщина стенки, наличие билиарного сладжа и его выраженность.

Психологический статус пациентов оценивался с помощью опросника Бэка (наличие и выраженность депрессии), а также



Рис. 1. Динамика болевого синдрома на фоне терапии препаратом «Урдокса».

с помощью опросника Спилбергер-Ханина, изучалась личностная и реактивная тревога.

В соответствии с протоколом обследование проводилось до начала лечения и через 4 недели после завершения курсовой монотерапии препаратом «Урдокса». Поскольку средние величины всех изучавшихся параметров в исследовательских центрах не отличались, статистический анализ проведен применительно ко всей группе в 40 пациентов.

Результаты исследования

Рассмотрим влияние препарата «Урдокса» на болевой синдром. Результаты динамического наблюдения представлены на рис. 1. До лечения у большинства больных доминировали ноющие и распирающие боли средней интенсивности. Менее характерны боли в эпигастриальной области, вероятно, связанные с дуоденогастральным рефлюксом. Примерно у половины больных до лечения глубокая пальпация выявляла локальную болезненность в правом подреберье. Проведенная терапия препаратом «Урдокса» привела к существенной редукции выраженности практически всех компонентов болевого синдрома. Позитивная динамика по всем изучавшимся компонентам достоверна. Существенно уменьшилось число больных с болями в правом подреберье и эпигастриальной области. У подавляющего числа пациентов после лечения отсутствовала пальпаторная болезненность как в правом подреберье, так и в эпигастриальной области. Это дает основания предполагать, что терапия препаратом «Урдокса» не только уменьшает дизмоторные расстройства билиарной системы, но и уменьшает выраженность дуоденогастрального рефлюкса.

На рис. 2 представлены данные о влиянии препарата «Урдокса» на диспептический синдром у пациентов с дискинезией желчного пузыря и синдромом сладжа. Из изучавшихся параметров данного синдрома наиболее типичными в обследованной группе были тяжесть в эпигастрии и горечь во рту. Примерно половина пациентов предъявляли жалобы на изжогу. Менее типичными были жалобы на метеоризм, тошноту и отрыжку. Анализ предъявляемых жалоб позволяет считать, что у пациентов с дискинезиями желчного пузыря и феноменом сладжа развивается вторичная дуоденодискинезия и феномен дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. В задачи данного исследования не входило изучение состояния желудка, однако из литературных источников известно, что длительное течение дискинезии желчного пузыря сопровождается дуоденогастральным рефлюксом и хроническим антральным гастритом, не ассоциированным с *H. pylori* (Калинин А.В. и соавт., 2005). Наличие у пациентов метеоризма может быть связано

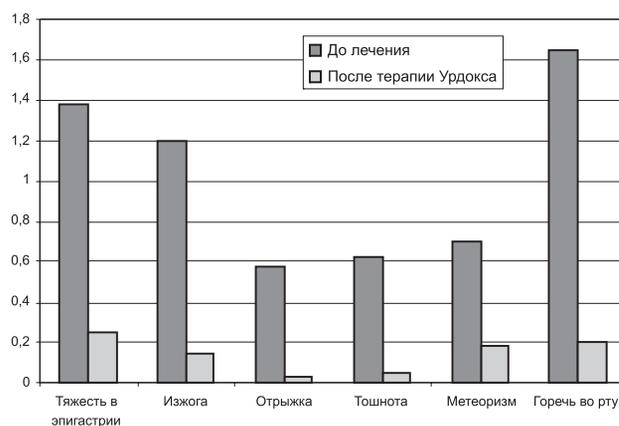


Рис. 2. Динамика диспептического синдрома на фоне терапии препаратом «Урдокса».

как с изменением энтерогепатической циркуляции пула желчных кислот, так и с вторичными нарушениями микробиоценоза в кишечнике.

Лечение препаратом «Урдокса» привело к выраженной и достоверной позитивной динамике во всех компонентах диспептического синдрома. Наиболее отчетливо лечение препаратом «Урдокса» повлияло на симптомы, связанные с моторными расстройствами желчного пузыря и двенадцатиперстной кишки. Примерно у 80% больных отмечено полное исчезновение горечи во рту и тяжести в эпигастрии. За исключением двух больных, у всех пациентов исчезла отрыжка. Более резистентным к терапии был метеоризм. Можно предполагать, что после нормализации моторики и энтерогепатической циркуляции пула желчных кислот не у всех пациентов происходит «автоматическое» устранение дисбиотических расстройств. Это делает актуальным дальнейшее изучение терапевтических возможностей сочетанного использования препарата «Урдокса» и пробиотиков.

Наряду с изучением динамики болевого и диспептического синдромов, в ходе курсовой терапии препаратом «Урдокса» анализировалось влияние данного лекарственного средства на частоту актов дефекации и характер стула. Необходимость такого анализа была связана с тем, что, судя по литературным данным, УДХК в терапевтических дозах может стимулировать моторику толстой кишки и в отдельных случаях вызывать диарейный синдром (Маев И.В. и соавт., 2006).

В данном исследовании характер стула оценивался по «Бристольской шкале стула». До начала лечения у пяти пациентов стул имел градации 5 и 6, то есть был характерным для диарейного синдрома. После терапии у всех этих больных отмечена нормализация стула. После лечения градации стула 5 имели

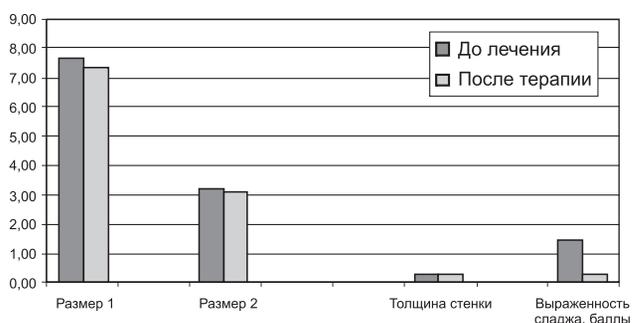


Рис. 3. Динамика УЗИ на фоне терапии препаратом «Урдокса» (размер 1 – длина желчного пузыря, размер 2 – ширина).

Таблица 1. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии препаратом «Урдокса»

Параметр	До лечения	После курсовой терапии	Достоверность
L (лейкоциты)	6,19 ± 0,29	6,02 ± 0,23	p > 0,05
Тр. (тромбоциты)	287,9 ± 11,1	279,7 ± 8,2	p > 0,05
Hb (гемоглобин)	137,8 ± 2,4	140,2 ± 2,1	p > 0,05
Эр (эритроциты)	4,67 ± 0,1	4,75 ± 0,1	p > 0,05
СОЭ	12,8 ± 2,4	8,6 ± 0,8	p > 0,05
АЛТ (аланинаминотрансфераза)	28,6 ± 2,6	24,4 ± 1,4	p < 0,05
АСТ (аспартатаминотрансфераза)	25,9 ± 1,7	21,2 ± 1,0	p < 0,05
КФК (креатинфосфокиназа)	104,9 ± 9,0	95,9 ± 7,6	p > 0,05
ЩФ (щелочная фосфатаза)	85,4 ± 5,4	79,0 ± 5,2	p > 0,05
Б (билирубин)	15,1 ± 0,9	11,6 ± 0,6	p < 0,05

3 пациента, 6 баллов – 1 пациент. У всех этих больных до лечения отмечались градации 3 и 4 по Бристольской шкале. Средние величины этого параметра составили: до лечения (3,5 ± 0,2), а после курсовой терапии препаратом «Урдокса» (3,8 ± 0,1). Различия не достоверны (p > 0,05). Таким образом, можно утверждать, что курсовая терапия препаратом «Урдокса» в суточной дозе 500 мг у пациентов с дискинезиями желчного пузыря не приводит к развитию диарейного синдрома.

Достаточно ожидаемыми были результаты динамического биохимического обследования, поскольку до лечения выраженных отклонений в изучавшихся параметрах не было.

Как видно из таблицы, в ходе лечения ни один из изучавшихся показателей не вышел за границы условной нормы. В то же время обращает на себя внимание, что по трем изучавшимся параметрам наблюдалась достоверная динамика. Это две аминотрансферазы, отражающие цитолитический синдром и общий билирубин. Естественно, что трактовка такой динамики весьма гипотетична. Тем не менее, можно предполагать, что она связана с улучшением процессов энтерогапатической циркуляции пула желчных кислот, холеретическими и холекинетическими эффектами препарата «Урдокса», а также гепатопротективными свойствами УДХК, детально описанными в литературе [2, 4].

Одним из центральных методов объективизации клинических эффектов препарата «Урдокса» в данной работе было ультразвуковое исследование. Рис. 3 свидетельствует, что курсовая терапия привела к достоверному, но весьма умеренному

уменьшению размеров желчного пузыря (p < 0,05). Поскольку в исследование не включались пациенты с воспалительными изменениями в желчном пузыре, толщина стенки не изменилась. Наиболее важным результатом следует считать достоверное и существенное уменьшение выраженности сладжа после курсовой терапии препаратом «Урдокса».

Необходимо отметить, что терапия препаратом «Урдокса» приводила к уменьшению выраженности ситуационной тревоги и повышению психологического компонента качества жизни. Вероятно, это можно связать с уменьшением выраженности болевого и диспептического синдромов, т.е. соматогенно-го радикала тревоги.

Как уже отмечалось, при появлении новых дженериков всегда возникает вопрос об их эквивалентности «старым» лекарственным средствам, содержащим то же активное вещество. В соответствии с принятыми в России, США и ЕЭС правилами, установление биоэквивалентности двух лекарственных средств позволяет предполагать их терапевтическую эквивалентность. Несмотря на некоторую дискусионность данного положения, оценка биоэквивалентности остается одним из важнейших компонентов процедуры регистрации нового дженерикового лекарственного средства. Препарат «Урдокса» при регистрации был исследован на биоэквивалентность с таким референтным препаратом, как «Урсофальк». На рис. 4 представлены фармакокинетические кривые данных препаратов. Анализ этих кривых свидетельствует о полной биоэквивалентности этих лекарственных средств.

Выводы:

1. Курсовая терапия препаратом «Урдокса» приводит к редукции болевого синдрома и исчезновению пальпаторной болезненности в зоне проекции желчного пузыря.

2. Лечение препаратом «Урдокса» устраняет основные проявления диспептического синдрома. Наиболее выраженный эффект отмечается по отношению к отрыжке и тошноте. Чувство тяжести в эпигастральной области и горечь во рту у отдельных пациентов сохраняются.

3. Тонус желчного пузыря на фоне терапии препаратом «Урдокса» существенно не меняется. В то же время, учитывая, что терапия препаратом «Урдокса» приводит к исчезновению болевого и диспептического синдромов, можно предположить, что данное лекарственное средство оптимизирует моторику желчного пузыря.

4. У абсолютного большинства пациентов суточная доза препарата «Урдокса» 500 мг оказалась достаточной для устранения билиарного сладжа, что позволяет рассматривать этот препарат в данной дозе в качестве терапии для первичной профилактики желчнокаменной болезни.

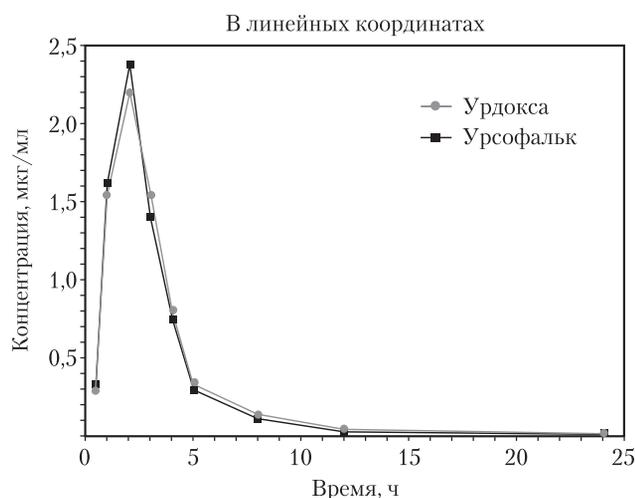


Рис. 4. Фармакокинетические кривые препаратов «Урдокса» и «Урсофальк».

5. Отмечена хорошая переносимость препарата «Урдокса» больными с билиарной патологией. Отсутствовала тенденция к развитию диарейного синдрома. Напротив, из 7 пациентов с исходной тенденцией к диарее в ходе терапии у 6 отмечалось нормализация стула по Бристольской шкале.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей* / Под ред. В.Т. Ивашкина. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2002. – 416 с.
2. *Краткое руководство по гастроэнтерологии* / Под ред. В.Т. Ивашкина, Ф.И. Комарова, С.И. Раппопорта. – М.: ООО «Издат. дом «М-Вести», 2004. – 458 с.
3. *Ильченко А.А.* Желчнокаменная болезнь. – М.: Анахарсис, 2004. – 200 с.
4. *Лейшнер У.* Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 264 с.
5. *Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А.* Клиническая фармакология. – М.: Феникс, 2008. – 349 с.
6. *Клиническая фармакология* / Под ред. академика РАМН, профессора В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1050 с.
7. *Секреты гастроэнтерологии* / Пер. с англ. – М.-СПб.: ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2001. – 1023 с.
8. *Дадвани С.А., Ветшев П.С., Шулушко А.М. и др.* Желчнокаменная болезнь. – М.: Изд. дом «Видар-М», 2000. – 139 с.
9. *Маев И.В., Самсонов А.А., Салова Л.М.* Дисфункциональные расстройства билиарного тракта: Учебное пособие. – М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ и СРРФ, 2006. – 71 с.
10. *Белоусов А.С., Водолагин В.Д., Жаков В.П.* Диагностика, дифференциальная диагностика и лечение болезней органов пищеварения. – М.: Медицина, 2002. – 424 с.
11. *Vaioccyi et al.* Ursodeoxycholic and tauroursodeoxycholic acids decrease proliferative and secretory capacity of cholangiocytes from cholestatic bile duct ligated rats // *Gut*. – 2002. – Vol. 45. – P. A 72.
12. *Petroni M.L., Jazvari R.P. et al.* Ursodeoxycholic acid alone or with chenodeoxycholic acid for dissolution of cholesterol gallstones: a randomized multicentre trial // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2001. – Vol. 15. – P. 123–128.