

Безопасность применения урсодезоксихолевой кислоты

Сирочева Ш.М., Бахтиёр Ж.Г., Шерматова И.Б.

Ташкентский фармацевтический институт

e-mail: sirocevasahnoza@gmail.com

Аннотация: В статье проводится комплексный анализ урсодезоксихолевой кислоты, охватывающий её механизм действия при заболеваниях печени и историю открытия. Представлены метаанализы результатов исследований, подтверждающие безопасность урсодезоксихолевой кислоты при внутрипеченочном холестазах у беременных и холестазах у детей, а также описываются потенциальные побочные эффекты.

Abstract: The article provides a comprehensive analysis of ursodeoxycholic acid, covering its mechanism of action in liver diseases and the history of its discovery. Meta-analyses of research results confirming the safety of ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis in pregnant women and cholestasis in children are presented, and potential side effects are also described.

Ключевые слова: Урсодезоксихолевая кислота, внутрипеченочный холестаза беременных, холестаза у детей.

Keywords: Ursodeoxycholic acid, intrahepatic cholestasis in pregnancy, cholestasis in children.

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) — это гидрофильная желчная кислота естественного происхождения, образуемая кишечной флорой из хенодеоксихолевой кислоты. Оно физиологически присутствует в желчи человека, в небольшом количестве 1—5 % от общего количества жёлчных кислот в человеческом организме ^[4]. Препарат одобрен Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам (EMA). А также активно

употребляется пациентами, которые имеют заболевания печени и желчного пузыря [2-4].

История открытия УДХК:

1) Первые шаги:

- 1881 год: Немецкий химик Адольф Штрёкер обнаружил УДХК в желчи медведя. Это был первый шаг к пониманию ее роли в организме. В процессе исследования он обнаружил, что УДХК присутствовала у желчи черных медведей (34%), у белого медведя (17%), у бурого медведя (18%) [7].

- 1920-е годы: Исследователи установили, что УДХК является одним из основных компонентов желчи у многих млекопитающих, включая человека.

- 1950-е годы: Ученые начали изучать фармакологические свойства УДХК и ее влияние на печень.

2) Прорыв в изучении:

- 1960-е годы: Исследователи из Швеции обнаружили, что УДХК может растворять камни в желчном пузыре.

- 1970-е годы: Были проведены первые клинические испытания УДХК у людей. Результаты показали, что она эффективно растворяет холестериновые камни в желчном пузыре.

3) Признание и развитие:

- 1980-е годы: УДХК стала широко доступным лекарством для лечения камней в желчном пузыре.

- 1990-е годы: Дальнейшие исследования показали, что УДХК обладает широким спектром фармакологических свойств. Она оказалась эффективной при лечении ряда заболеваний печени.

- 2000-е годы: Продолжаются исследования для разработки новых применений УДХК в лечении заболеваний печени и других болезней.

В статье у профессора Макино (Makino), упоминается о первом препарате УДХК, который был произведен фармацевтической компанией «Токио Тонабе» [3].

Механизм действия УДХК:

Существует три основных механизмы действия УДХК [8]:

1) Защита холангиоцитов от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот. УДХК обладает цитопротекторным действием на холангиоциты, защищая их от цитотоксичности гидрофобных желчных кислот. Механизм действия УДХК включает в себя несколько ключевых аспектов:

- Изменение состава желчных кислот: УДХК, будучи более гидрофильной, чем гидрофобные желчные кислоты, такие как холевая кислота, конкурирует с ними за места связывания в желчных протоках. Это снижает концентрацию гидрофобных желчных кислот в желчи и, следовательно, их цитотоксичность для холангиоцитов [2].

- Прямое действие на холангиоциты: УДХК усиливает антиоксидантную защиту холангиоцитов, снижая окислительный стресс, вызванный гидрофобными желчными кислотами. УДХК может ингибировать воспалительные процессы в желчных протоках, подавляя выработку цитокинов и сводя к минимуму повреждение холангиоцитов [7-8].

2) Стимуляция гепатобилиарной секреции.

Механизмы этого действия несколько сложнее, чем простое увеличение желчеотделения. Вот как УДХК влияет на гепатобилиарную секрецию:

- Изменение состава желчи: Увеличение содержания гидрофильных желчных кислот, что приводит к изменению состава желчи, делая ее более жидкой и увеличивая ее объем. При этом, УДХК снижает концентрацию холестерина в желчи, что способствует растворению желчных камней и предотвращает их образование [2].

- Изменение активности желчных кислотных транспортеров: УДХК может стимулировать активность BSEP (канальцевый желчный кислотный транспортер), что увеличивает выведение желчных кислот из клетки в желчь. УДХК может ингибировать активность NTCP (натрий-зависимый желчный кислотный транспортер), что снижает поступление желчных кислот из крови в клетку [7].

- Влияние на моторику желчного пузыря: УДХК может стимулировать сокращение желчного пузыря, что способствует выведению желчи в двенадцатиперстную кишку [2-4].

- Влияние на воспалительные процессы: УДХК обладает противовоспалительным действием, что может снизить воспаление в желчных протоках и улучшить отток желчи [8].

3) Защита гепатоцитов от апоптоза, индуцированного желчными кислотами.

Механизмы этого действия многогранны и включают в себя:

- Снижение концентрации токсичных желчных кислот: УДХК стимулирует синтез более гидрофильных желчных кислот в печени, что также снижает концентрацию токсичных желчных кислот в желчи и крови, а значит, и в гепатоцитах [7-8].

- Прямое воздействие на внутриклеточные сигнальные пути: УДХК активирует сигнальные пути, связанные с выживанием гепатоцитов, подавляя апоптоз и стимулируя пролиферацию. УДХК может ингибировать активность каспаз, ключевых ферментов апоптотического каскада, предотвращая разрушение клетки. УДХК может стимулировать выработку антиапоптотических белков, таких как Bcl-2 и Bcl-xL, которые препятствуют апоптозу [4-8].

- Снижение воспаления: УДХК обладает противовоспалительным действием, что снижает воспаление в печени, которое также может стимулировать апоптоз гепатоцитов.

Безопасность применения у беременных женщин:

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) — это заболевание печени, которое встречается у некоторых женщин во время беременности. Оно характеризуется застоем желчи в печени, что приводит к повышению уровня желчных кислот в крови. Один из первых симптомов – это сильный кожный зуд, который усиливается в ночное время суток ^[9]. Обычно развивается в III триместре беременности, самостоятельно разрешается через несколько дней после родов и часто повторяется при последующих беременностях. У женщин с ВХБ нередко наблюдается осложненное течение беременности и родов. Это объясняется тем, что при прохождении через плацентарный барьер желчные кислоты вызывают интоксикацию плода и снижают тонус матки. Накопление желчных кислот в печени эмбриона усиливает выделение простагландинов и повышает чувствительность миометрии к окситоцину и сократительность матки. Этим объясняется высокая частота преждевременных родов (11-13%). Гипоксия плода в родах возрастает до 22%, а риск его смерти в 4 раза выше, чем при физиологическом течении беременности ^[9]. УДХК, является единственным препаратом, который эффективно помогает устранить симптомы ВХБ. Имеются много экспериментальных исследований, которые доказывают безопасность применения УДХК при ВХБ, например, исследования, проведенные в больнице Сант’Орсола (Италия). Они лечили пациенток с диагнозом ВХБ повышенной дозировкой УДХК 20-25 мг/кг/сут три раза в день. Высокая дозировка была выбрана с целью вызвать более быстрое накопление УДХК в желчи (дневная скорость абсорбции УДХК составляет примерно 30% от введенной дозы) и сократить время, необходимое для достижения терапевтического уровня. В результате их исследование показало, что даже высокие дозы УДХК нетоксичны как для матери, так и для плода. Исследование также предполагает, что увеличение дозировки УДХК таким образом не только облегчает зуд у большинства пациенток и регулирует биохимические параметры холестаза во время беременности, но и улучшает клинические исходы у матери после родов.

Более того, ни у одной из пролеченных пациенток не было обнаружено необходимости в ранних родах. Однако влияние УДХК на исходы для плода или матери еще предстоит доказать ^[11].

Безопасность применения у детей:

Холестаза является распространенным педиатрическим заболеванием, к основным клиническим симптомам, которого относятся: желтуха, зуд, гепатоспленомегалия (увеличение размеров печени и селезенки) и нарушение функции печени. Обычно у большинства детей с холестазом прогноз хороший, если их вовремя диагностировать и начать лечение. Однако, если его не обнаружить и не начать лечение вовремя, оно серьезно повлияет на рост и развитие детей, вызовет тяжелые и необратимые неврологические нарушения и даже приведет к циррозу печени и смерти. УДХК широко используемый гепатопротекторный препарат, на протяжении многих лет является основным препаратом для лечения холестаза у детей ^[5-12]. Результаты исследования статьи «Эффективность и безопасность урсодезоксихолевой кислоты у детей с холестазом: систематический обзор и метаанализ», опубликованной в международном журнале PLOS One, свидетельствуют о том, что: УДХК показала свою эффективность и безопасность при лечении холестаза у детей любого возраста, однако врачи должны соблюдать осторожность, начиная с низких доз (10 мг/кг/сут). Несмотря на положительные результаты, необходимо проведение дополнительных исследований с участием большего количества детей и более длительным периодом наблюдения для оценки долгосрочного воздействия УДХК. Это позволит получить более точные данные о безопасности и эффективности препарата у детей ^[12].

Побочные эффекты:

Лечение УДХК хорошо переносится. После перорального приема желчная кислота абсорбируется за счет неионной диффузии, в основном в тонкой кишке и в небольшой степени — в ободочной кишке. При проведении сервисной терапии пациентам с уже имеющимся холестазом

и пониженной билиарной секрецией эндогенных желчных кислот следует учитывать факт возможного снижения ее абсорбции. В подобных клинических ситуациях рекомендован прием препарата вместе с едой, поскольку в таких условиях будет лучше происходить солюбилизация кислоты в смешанных мицеллах. При систематическом приеме концентрация УДХК в желчи коррелирует с суточной дозой препарата. Однако после насыщения до определенного процентного содержания УДХК дальнейшего увеличения ее концентраций в желчи не происходит, что позволяет предполагать возможную целесообразность последующего уменьшения суточной дозировки принимаемого препарата до поддерживающей дозы — 1–2 капсулы в сутки. Фоновая сочетанная патология — гастриты, язвенная болезнь желудка/двенадцатиперстной кишки, хронический панкреатит — не являются противопоказаниями к назначению УДХК. В литературе имеются сообщения о наличии ряда нежелательных явлений при приеме УДХК, в частности, понос, тошнота, боль в эпигастральной области и правом подреберье, кальцинирование желчных камней, повышение активности печеночных ферментов, преходящая декомпенсация цирроза печени. Указанные проявления исчезают после отмены препарата [1].

Вывод: УДХК — это естественная гидрофильная желчная кислота, которая играет важную роль в функционировании печени и желчного пузыря. С момента ее открытия в 1881 году УДХК прошла путь от научного открытия до широко применяемого лекарства, одобренного ведущими регуляторными органами. Так же, имеет существенное достижение в эффективном лечении внутрипеченочного холестаза беременных и холестаза у детей.

Литература:

1. Радченко В. Г., Селиверстов П. В., Ситкин С. И. НОВЫЕ АСПЕКТЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

2. Э.П.Яковенко, С.С.Вялов. Безопасность урсодезоксихолевой кислоты: доказательства или слухи о токсичности?
3. О.Н.МИНУШКИН. Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
4. Magd A. Kotb. Molecular Mechanisms of Ursodeoxycholic Acid Toxicity & Side Effects: Ursodeoxycholic Acid Freezes Regeneration & Induces Hibernation Mode
5. Liang H., Siyu L., Jingjing Ch., Yu Z., Ke L., Linan Z., Xuehua J., Lingli Z. Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in children with cholestasis: A systematic review and meta-analysis
6. Lee R. H., Diane L.C., Edgard E., Martin C.C., Hirotsune I., Alan F.H. Ursodeoxycholic acid in the Ursidae: biliary bile acids of bears, pandas, and related carnivores
7. Gustav Paumgartner and Ulrich Beuers. Ursodeoxycholic Acid in Cholestatic Liver Disease: Mechanisms of Action and Therapeutic Use Revisited
8. О.М. ДРАПКИНА, Е.Л. БУЕВЕРОВА. Урсодезоксихолевая кислота: терапевтическая ниша в практике интерниста
9. 12. Григорьев П.Я. Яковенко Э.П. Внутрпеченочный холестаз при болезнях печени от диагноза до лечения. Леч, врач, - 1999. - N 6. - С. 42-45.
10. Хворик Н.В., Лискович В.А., Недвецкая И.И. Влияние урсодезоксихолевой кислот на течение и исходы родов у беременных с внутрпеченочным холестазом.
11. Giuseppe M., Rizzo N., Azzaroli F., Simoni P., Bovicelli L., Miracolo A., Simonazzi G., Coecchia A., Nigro G., Mwangemi C., Festi D., Roda E. Ursodeoxycholic Acid Administration in Patients With Cholestasis of Pregnancy: Effects on Primary Bile Acids in Babies and Mothers
12. Бабаджанян Е.Н. Опыт использования урсодезоксихолевой кислоты у детей с органическими заболеваниями печени. УДК 616.36-053.2-085.244-085.27