# ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР ЭКСТРЕННОЙ И РАДИАЦИОННОЙ МЕДИЦИНЫ ИМ. А.М. НИКИФОРОВА МЧС РОССИИ

# ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ: ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

методическое пособие

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ 2013 Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Ледовская А.А.

Заболевания желчного пузыря: возможности терапии препаратами

урсодезоксихолевой кислоты

Методическое пособие.- СПб.: Абсолют Н, 2013.- 34 с.

ISBN 978-5-9904851-1-2

#### Рецензенты:

профессор кафедры пропедевтики Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, д.м.н. С.Н. Мехтиев

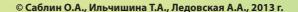
профессор кафедры хирургической гепатологии

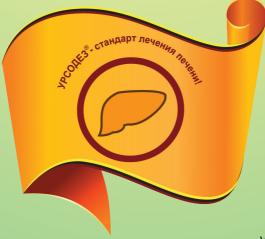
Санкт-Петербургского государственного

медицинского университета им. И.П. Павлова, д.м.н. Ю.П. Успенский

В методических рекомендациях изложены современные представления о патогенезе, диагностике и лечении таких заболеваний желчного пузыря как холестероз и желчно-каменная болезнь, включая билиарный сладж. Важное место в методических рекомендациях отведено оценке эффективности терапии данной патологии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Представлены результаты исследования по оценке эффективности лечения билиарного сладжа новым отечественным препаратом урсодезоксихолевой кислоты «Урсодез<sup>®</sup>».

Рекомендовано в качестве методического пособия для аспирантов, клинических ординаторов, а также врачей специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, врачей общей практики, терапевтов) и студентов медицинских вузов.





УДК 616.366-085.234

ISBN 978-5-9904851-1-2

ББК 54.13

# КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА

«СОГЛАСОВАНО»

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный гастроэнтеролог комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга профессор

) Е.И.Ткаченко

Первый заместитель председателя комитета по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга

В.Е.Жолобов

\_2013 г.

# Заболевания желчного пузыря: возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты методическое пособие

В методических рекомендациях изложены современные представления о патогенезе, диагностике и лечении таких заболеваний желчного пузыря как холестероз и желчно-каменная болезнь, включая билиарный сладж. Важное место в методических рекомендациях отведено оценке эффективности терапии данной патологии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Представлены результаты исследования по оценке эффективности лечения билиарного сладжа новым отечественным препаратом урсодезоксихолевой кислоты «Урсодез<sup>®</sup>».

Рекомендовано в качестве методического пособия для аспирантов, клинических ординаторов, а также врачей специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, врачей общей практики, терапевтов) и студентов медицинских вузов.

Методические рекомендации составлены: д.м.н., профессор, заведующий клиническим отделом терапии и профпатологии Клиники №1 ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, профессор кафедры внутренних болезней Медико-профилактического факультета с циклом терапии и нефрологии ФПК, СПбГМА им. И.И. Мечникова Саблин О.А.; к.м.н. клинический отдел общесоматический и профпатологии Клиники №1 ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России ИльчишинаТ.А. и к.м.н., врач-терапевт клинического отдела терапии и профпатологии Клиники №1 ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России Ледовская А.А.

# Содержание

Введение	5
Патология билиарного тракта, ассоциированная тарушением обмена холестерина и желчных кислот	5
Колестероз желчного пузыря	6
Сетчатая форма холестероза желчного пузыря	7
Толипозная форма холестероза желчного пузыря	8
Келчно-каменная болезнь: билиарный сладж1	0
Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот1	3
Клинические эффекты урсодезоксихолевой кислоты1	4
Печение холестероза желчного пузыря препаратами урсодезоксихолевой кислоты1	8
Печение желчно-каменной болезни препаратами урсодезоксихолевой кислоты2	0.
Эффективность лечения билиарного сладжа препаратом Урсодез®2	0.
2 1итература2	7

# Список сокращений

жкб	желчно-каменная болезнь		
KT	компьютерная томография		
удхк	урсодезоксихолевая кислота		
УЗИ	ультразвуковое исследование		

## Введение

Одной из актуальных проблем современной гастроэнтерологии является неуклонный рост заболеваний гепатобилиарной системы, оказывающих выраженное отрицательное влияние на качество жизни, течение сопутствующих заболеваний, переносимость фармакотерапии и характеризующихся высокой стоимостью лечения. Сегодня в мире количество больных с гепатобилиарной патологией постоянно растет и в настоящее время превышает 2 млрд. человек. Тенденция к полиморбидности, хронический рецидивирующий характер течения, а также изменение иммунного статуса у данных больных определяют выбор в пользу лекарственных препаратов не только с доказанной клинической эффективностью и безопасностью, но и обладающих плейотропным действием. Одними из наиболее перспективных лекарственных средств в терапии гепатобилиарной патологии с разнонаправленным клиническим потенциалом являются препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

# Патология билиарного тракта, ассоциированная с нарушением обмена холестерина и желчных кислот

В последние годы особый интерес клиницистов привлекает так называемая холестерин-ассоциированная патология билиарного тракта, основная причина формирования которой – перенасыщение желчи холестерином в результате дефицита желчных кислот.

К ней относят три патологических состояния:

- билиарный сладж;
- холестероз желчного пузыря;
- холецистолитиаз.

При этом примерно в половине случаев данная патология протекает на фоне гиперхолестеринемии. Для коррекции липидного обмена применяют целый ряд препаратов, оказывающих гиполипидемический эффект, наиболее распространенными из которых являются статины и фибраты. В то же время известно, что гиполипидемический эффект этих препаратов сопровождается перенасыщением желчи холестерином с последующим формированием у части пациентов билиарного сладжа и желчных камней, прогрессированием холестероза желчного пузыря и нарушением функций печени. Эти данные являются существенным аргументом, ограничивающим их применение при холестерин-ассоциированных заболеваниях гепатобилиарной системы (Дрожжина Ю.В., 2008).

#### ХОЛЕСТЕРОЗ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

Холестероз желчного пузыря представляет собой обменное заболевание, характеризующееся диффузным или очаговым накоплением в его стенке липидов, преимущественно в виде свободного и эстерифицированного холестерина. Среди пациентов с заболеваниями желчного пузыря холестероз встречается приблизительно в 40% случаев.

# В патогенезе холестероза желчного пузыря выделяют следующие механизмы:

- Нарушение липидного обмена (увеличение уровня в крови общего холестерина и ХС-ЛПНП).
- Увеличение концентрации холестерина и/или изменение соотношения желчных кислот и холестерина в желчи.
- Увеличение всасывания желчных мицелл, включающих холестерин, эпителием слизистой оболочки желчного пузыря.
- Изменение концентрации и соотношения аполипопротеинов сыворотки крови.
- Нарушение сократительной функции желчного пузыря.

При инфильтрации холестерином стенок желчного пузыря нарушается его моторная функция, что в условиях перенасыщения желчи холестерином способствует образованию холестериновых камней. Поэтому ряд исследователей (Савельев В.С., 2006; Щербинина М.Б., 2007; Mohan H., 2005) рассматривает холестероз желчного пузыря как одну из форм желчно-каменной болезни (ЖКБ).

Различают следующие формы холестероза желчного пузыря:

- сетчатую (около 70%);
- полипозную (около 9%);
- полипозно-сетчатую форму.

По распространенности патологических изменений выделяют:

- очаговую форму;
- тотальную форму.

## Сетчатая форма холестероза желчного пузыря

Условно протяженность гиперэхогенных включений свыше 5–15 мм считают признаком диффузной сетчатой формы холестероза желчного пузыря, менее 5 мм – очаговой формы.

Основным методом диагностики холестероза желчного пузыря является ультразвуковое следование (УЗИ). Наиболее трудной для диагностики считается сетчатая форма холестероза. Важными условиями диагностики данного состояния являются опыт исследователя и качественная ультразвуковая аппаратура. Ключевые моменты дифференциальной диагностики сетчатой формы холестероза желчного пузыря представлены в таблице 1.

**Таблица 1**. Дифференциальная диагностика сетчатой формы холестероза желчного пузыря (адаптировано из Буторовой Л.И., 2012)

Нозология	Основные клинические признаки	Основные признаки при УЗИ
Сетчатая форма холестероза желчного пузыря	Бессимптомное течение – 5%. Диспепсические жалобы – 30%. Болевой синдром – 25%. Сочетание болей и признаков диспепсии – 40%.	Множественные мелкие (до 1–4 мм) гиперэхогенные вкрапления в толще стенки желчного пузыря. Они не смещаются, не дают акустическую тень. Возможно наличие эффекта реверберации («хвост кометы») позади наиболее крупных включений холестерина.
Хронический холецистит	Часто в анамнезе острый холецистит. Длительное прогрессирующее течение с обострениями, проявляющимися болевым и диспептическим синдромом. При обострении - лейкоцитоз, повышение СОЭ, гипербилирубинемия.	Увеличение или уменьшение желчного пузыря. Неоднородное и неравномерное утолщение стенки желчного пузыря (до 7-15 мм), иногда ее слоистость. Конкременты, эхогенная взвесь, замазкообразная желчь в полости желчного пузыря. Аномальное расположение и смещение к желчному пузырю петель кишки, повышение эхогенности ложа желчного пузыря.
Аденомиоматоз	Специфических клинических проявлений нет. Дифференцируется с хроническим холециститом, карциномой желчного пузыря.	Значительное утолщение стенки желчного пузыря с мелкими эхонегативными включениями (синусами), реже гиперэхогенными включениями.
Рак желчного пузыря	У 80% - камни желчного пузыря. Клинические признаки варьируются от боли в брюшной полости до необъяснимой потери веса и желтухи.	Неравномерное утолщение (≥8- 15 мм) и неоднородная структу- ра стенки желчного пузыря. При доплерографии - нарушение структуры сосудистого рисунка.

## Полипозная форма холестероза желчного пузыря

«Полип» желчного пузыря – это любое образование в полости желчного пузыря, связанное с его стенкой. Из-за скринингового применения УЗИ частота выявления данного состояния значительно увеличилась и составляет около 4,3-6,9% среди пациентов гастроэнтерологического профиля (Inui K., 2011).

Недавние исследования показали, что подавляющее большинство полипов являются доброкачественными (75%), при этом 90% представляют собой холестериновые полипы. Холестериновые полипы, как правило, менее 10 мм. Заболевание чаще распространено у мужчин, соотношение мужчин к женщинам составляет 1,15 к 1 (Matos A., Baptista H., 2010).

Факторами риска для возникновения полипов желчного пузыря являются особенности липидного обмена, хронический гепатит В и генетическая предрасположенность. Существует тенденция к обратной зависимости между выявлением в желчном пузыре полипов и конкрементов (Gallahan W., Conway J., 2010).

Симптоматика полиповидных поражений желчного пузыря неспецифична, и во многих случаях отсутствует. Тем не менее, пациенты с полипами желчного пузыря могут страдать тошнотой, рвотой, болями в правом подреберье и проявлениями метаболического синдрома.

Для диагностики полипов желчного пузыря используют ультрасонографию, компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию, позитронную эмиссионную томографию, внутривенную холецистографию, чрескожную, чреспеченочную, тонкоигольную, аспирационную биопсию и холецистоскопию. УЗИ брюшной полости рассматривается как наилучший из имеющихся методов диагностики полипов желчного пузыря, не только из-за его доступности и низкой стоимости, но и из-за его высокой чувствительности и специфичности. Кроме обычного трансабдоминального УЗИ для диагностики полипов желчного пузыря используют следующие разновидности данного исследования: трехмерное, высокого разрешения, контрастное, эндоскопическое, а также в гармоническом режиме (Andren-Sandberg A., 2012).

Полипозная форма холестероза желчного пузыря является наиболее легко диагностируемой среди всех патологий и характеризуется наличием одиночного или множественных пристеночных несмещаемых образований повышенной эхогенности, с неровным зернистым контуром или структурой, без дистальной акустической тени. Холестериновые полипы

нередко имеют причудливую форму, часть их располагается на ножках, за счет чего они могут несколько смещаться. В ряде случаев холестериновые полипы сочетаются с сетчатой формой холестероза желчного пузыря.

По гистологическим данным выделяют полипы двух типов (Bang S., 2009):

- 1. Доброкачественные опухолевидные полипы: эпителиальные (папиллярная и непапиллярная аденома), соединительнотканные (гемангиома, липома, лейомиома, зернисто-клеточная опухоль), гиперплазия (аденоматоз, аденомиоматоз), гетеротопия (слизистой оболочки желудка, слизистой оболочки кишечника, поджелудочной железы, печени), воспалительные, холестериновые, смешанные, фиброксантогрануломатозное воспаление, паразитарные и другие.
- 2. Злокачественные полипы: аденокарцинома и смешанные формы (слизистые цистоаденомы, плоскоклеточный рак и аденоакантома).

В клинической практике выделяют следующие факторы риска опухолевого происхождения полипов:

- возраст пациентов (старше 60 лет);
- полип на широком основании или на длинной тонкой ножке;
- одиночный характер полипа;
- размеры полипа больше 6-10 мм в диаметре;
- сочетание полипа с наличием камней в желчном пузыре;
- первичный склерозирующий холангит;
- отрицательная динамика по сравнению с предшествующим УЗИ.

У пациентов с полипами на широком основании чаще выявляют злокачественные образования, и в большинстве случаев на более тяжелой стадии, чем у пациентов с полипами на ножке (Furukawa H., Kosuge T., 1998). Одно из возможных объяснений, что большинство видов рака желчного пузыря возникает на месте плоских диспластических изменений эпителия (Kwon W., Jang J., 2009). Тактика ведения пациентов с бессимптомными полипами желчного пузыря менее 1 см заключается в периодическом ультразвуковом контроле через 6-12 месяцев для обнаружения его быстрого роста. В то же время некоторые исследования показали, что диаметр одиночного полипа не является безопасным критерием исключения злокачественных новообразований (Ilias E., 2010; Inui K., 2011),

и поэтому некоторыми авторами в настоящее время рекомендуется холецистэктомия в случае выявления любого полипа более 6 мм (Lee J., 2008; Zielinski M., 2009).

Опухолевые полипы чаще одиночные, в то время как холестериновых полипов, как правило – несколько (Kwon W., Jang J., 2009). В то же время, в других исследованиях не выявлен более высокий опухолевый риск одиночных полипов, по сравнению с множественными (Park J., 2009).

Показания к холецистэктомии у пациентов с полипами желчного пузыря (Matos A., 2010):

- имеются клинические проявления полипов желчного пузыря;
- полипы диаметром более 10 мм;
- быстрорастущие полипы;
- ПОЛИПЫ НА ШИРОКОМ ОСНОВАНИИ ИЛИ ПОЛИПЫ С ДЛИННЫМИ НОЖКАМИ;
- пациент в возрасте старше 50 лет;
- наличие камней в желчном пузыре;
- полипы в шейке желчного пузыря;
- патологические изменения стенки желчного пузыря.

Полип желчного пузыря более 18 мм имеет высокую вероятность быть раком, поэтому он должен быть удален открытой холецистэктомией в стационаре, где возможна частичная резекция печени, и, возможно, лимфатических узлов (Gallahan W., Conway J., 2010).

При отсутствии факторов риска и признаков злокачественности полипа, выявляемых при УЗИ и КТ, пациенты наблюдаются через 6 месяцев. Если через 6 месяцев нет никаких изменений в размере, контурах и васкуляризации полипа, периодичность последующих осмотров, включающих УЗИ и при необходимости другие исследования, должны быть индивидуализированы. Чаще всего пациентам рекомендуют обследование через 12 месяцев (Andren-Sandberg A., 2012).

# Желчно-каменная болезнь: билиарный сладж

Одним из перспективных направлений в ведении пациентов с ЖКБ является возможность вторичной профилактики данной нозологической формы на «предкаменной» стадии (стадия билиарного сладжа).

Билиарный сладж (от латинского «biliaris» – желчный и английского «sludge» – грязь, тина, ледяная каша, ил, взвесь) – это скопление кристаллов холестерина, пигментных кристаллов и солей кальция в одном образовании, возникающее в билиарных протоках и желчном пузыре. Термином "билиарный сладж" обозначают любую неоднородность желчи, выявляемую при эхографическом исследовании. В 2002 году в России была утверждена и рекомендована классификация ЖКБ, в которой билиарный сладж выделен в качестве начальной, предкаменной стадии ЖКБ.

Анализ многочисленных литературных данных показывает, что частота выявления билиарного сладжа в различных популяциях колеблется в широких пределах и составляет:

- в общей популяции среди лиц, не страдающих желчнокаменной болезнью 2–4%;
- среди лиц, предъявляющих жалобы со стороны органов пищеварения 7–8%;
- среди лиц, предъявляющих жалобы, характерные для диспепсии билиарного типа 24 –55%.

Наиболее часто билиарный сладж выявляется у лиц с билиарной патологией. Так, по данным Ильченко А.А., среди 1500 больных с различной патологией билиарного тракта, обследованных с помощью УЗИ, билиарный сладж выявлен у 613 (41%).

Согласно современной классификации желчнокаменной болезни билиарный сладж относят к начальной (предкаменной) стадии. Выделяют три основных варианта билиарного сладжа: микролитиаз, замазкообразная желчь, сочетание замазкообразной желчи с микролитами. Ряд авторов, еще одним вариантом билиарного сладжа считают холестериновые полипы – фиксированные к стенке желчного пузыря несмещаемые образования с неоднородной структурой.

Установлено, что у 8-32% больных с билиарным сладжем в дальнейшем образуются конкременты. Немаловажным является и тот факт, что в 30-60% 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.

Для формирования билиарного сладжа, а в дальнейшем и желчных конкрементов необходимыми условиями являются следующие пусковые механизмы:

- 1. Снижение моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря;
- 2. Перенасыщение желчи холестерином в результате нарушения сложных биохимических процессов, главным из которых является усиление активности ГМГ-КоА-редуктазы, ведущее к увеличению синтеза холестерина, или снижение активности холестерин-7а-гидроксилазы, сопровождающееся уменьшением синтеза желчных кислот;
- 3. Нуклеация и преципитация кристаллов холестерина;
- 4. Агрегация кристаллов и формирование микролитов.

Российские гастроэнтерологи выделяют 3 основных типа билиарного сладжа (Ильченко А.А., Делюкина О.В., 2005):

- микролитиаз;
- эхо-неоднородная желчь с наличием различной плотности сгустков;
- сочетание замазкообразной желчи с микролитами.

По расположению в желчном пузыре и форме билиарный сладж классифицируют как:

- рассеянный;
- поверхностный;
- преципитирующий;
- туморообразный.

Данные формы отражают последовательные стадии формирования холестеринового камня. В целом, в зависимости от причин, данный процесс занимает от 3 до 36 месяцев (Тюрюмин Я.Л., 2012).

Несмотря на то, что желчные камни образуются только у 8–20% больных с билиарным сладжем, его наличие может вызвать 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 (Abeysuriya V., Deen K., 2010). Важность профилактических мероприятий показало и проведенное в США проспективное популяционное исследование с использованием данных более чем 14000 пациентов,

где было обнаружено, что у пациентов с ЖКБ повышен общий уровень смертности, в частности летальность от сердечно-сосудистых заболеваний и рака (Ruhl C., Everhart J., 2011).

# Энтерогепатическая циркуляция желчных кислот

Нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот имеет ключевое значение в формировании патологии билиарного тракта, обусловленной нарушением обмена холестерина и желчных кислот.

Жёлчь представляет собой сложную коллоидную систему, состоящую на 80% из воды, на 6% – из неорганических и на 14% – из органических компонентов. В сухой остаток желчи входят, в основном, желчные кислоты – 67%, а также фосфолипиды – 22%, белки – 4,5 %, холестерин – 4%, билирубин – 0,3% и в небольших количествах жирные кислоты, бикарбонаты, натрий, калий, кальций (Симаненков В.И., Лутаенко Е.А., 2010).

В желчи человека в основном содержатся холевая (3,7,12-триоксихолановая), деоксихолевая (3,12-диокихолановая) и хенодеоксихолевая (3,7-диоксихолановая) кислоты. Концентрация УДХК составляет лишь около 3% от общего пула желчных кислот. Урсодезоксихолевая кислота —  $3\alpha$ ,7 $\beta$ -дигидрокси,  $5\beta$ -холановая кислота — это гидрофильная, не обладающая цитотоксичностью третичная желчная кислота.

При заболеваниях печени отмечено более низкое накопление УДХК в желчи, что, вероятно, обусловлено либо снижением её всасывания, что приводит к уменьшению образования эндогенных мицелл из желчных кислот в дуоденальной желчи, либо уменьшением секреции (Колесникова Е.В., 2008).

Для нормального пищеварения в течение суток человеку необходимо 20-30 грамм желчных кислот. Это обеспечивается за счет энтерогепатической циркуляции желчных кислот, нарушение механизмов которой имеет ключевое значение в патогенезе камнеобразования. Синтезированные из холестерина в микросомах печени первичные желчные кислоты (холевая и хенодезоксихолевая) конъюгируют с глицином или таурином и попадают в двенадцатиперстную кишку, где принимают активное участие в процессах метаболизма и всасывания жиров.

Всасывание УДХК происходит вследствие пассивной диффузии в проксимальном отделе тощей кишки, а также с помощью активного транспорта в подвздошной кишке. В илеоцекальной зоне под влиянием бактерий происходит деконъюгация желчных кислот и превращение во вторичные желчные кислоты (литохолевую, дезоксихолевую и 7-кетолитохолевую).

Затем часть вторичных желчных кислот по системе воротной вены попадает в печень, а около 10% выделяется с калом. В печени из вторичных желчных кислот синтезируются третичные желчные кислоты (прежде всего УДХК). В зависимости от характера и количества принятой пищи количество энтерогепатических циклов желчных кислот в течение суток может достигать 5-10 (Ильченко А.А., 2010).

# Клинические эффекты урсодезоксихолевой кислоты

История лечебного применения желчных кислот насчитывает более 2000 лет и связана с употреблением внутрь высушенной желчи бурого медведя (лат. ursus— «медведь»). Впоследствии в 1902 году немецкий исследователь О.Хаммерстен описал желчную кислоту полярного медведя и впервые ввел термин «урсохолевая кислота». Оказалось, что именно УДХК и обладает лечебным эффектом, а медведи — это единственный вид млекопитающих, чей организм вырабатывает достаточно большое количество УДХК. В 1957 г. фармацевтическая компания «Токуо Tanabe» синтезировала субстанцию УДХК и представила ее на фармацевтический рынок в виде холеретического препарата под торговым названием «Urso» (Makino I., Tanaka H., 1998). В настоящее время срок действия патентной защиты на препарат истек, и сегодня на рынке представлены только генерические препараты.

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 (Минушкин О.Н., 2010). Патофизиологическим обоснованием ее широкого использования в клинической практике является множественный механизм действия, нюансы которого до сих пор являются актуальным предметом для исследований.

На основании результатов экспериментальных исследований выделяют три основных механизма действия препарата при заболеваниях печени (Paumgartner G., Beuers U., 2002):

- защита холангиоцитов от цитотоксического влияния гидрофобных желчных кислот;
- стимуляция гепатобилиарной секреции;
- защита гепатоцитов от апоптоза, индуцированного желчными кислотами.

Спектр клинических эффектов УДХК многогранен. Наиболее изученные из них представлены в таблице 2.

**Таблица 2.** Клинические эффекты УДХК

Эффект	Механизм
Литолитический	<ul> <li>формирование жидких кристаллов с молекулами холестерина;</li> <li>стимуляция выхода холестерина из камней в желчь.</li> </ul>
Антихолеста- тический	<ul> <li>подавление секреции токсических желчных кислот в желчь за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке;</li> <li>снижение всасывания холестерина в кишечнике;</li> <li>снижение синтеза холестерина в печени.</li> </ul>
Холеретический	<ul> <li>индукция бикарбонатного холереза, усиливающая выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник;</li> <li>стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активизации Са-зависимой 1- протеинкиназы</li> </ul>
Цитопротективный	• встраивание УДХК в фосфолипидный слой клеточной мембраны с ее стабилизацией и повышением устойчивости к повреждающим факторам.
Антиапоптический	вытеснение гидрофобных токсичных желчных кислот, разрушающих клеточные мембраны;     предотвращение выхода цитохрома С из митохондрий, что блокирует активацию каспаз и апоптоз-холангиоцитов
Гипохолестери- немический	<ul> <li>снижение синтеза холестерина в желчь;</li> <li>уменьшение кишечной абсорбции холестерина и стимуляция выхода холестерина из камней в желчь;</li> <li>умеренный подавляющий эффект на синтез холестерина в печени, путем торможения ГМК-КоА-редуктазы.</li> </ul>
Антифибротический	<ul> <li>ингибирование пролиферативной активности фибробластов, стимулированной фактором роста тромбоцитов;</li> <li>снижение высвобождения цитохрома С, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы;</li> <li>подавление активности звездчатых клеток и перисинусоидального коллагенообразования.</li> </ul>
Антиоксидантный	<ul> <li>изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот, их влияние на регенерацию печени через систему цитокинов;</li> <li>активизация глютатион-восстанавливающих ферментов.</li> </ul>
Антиканцерогенный	<ul> <li>точные механизмы воздействия УДХК на канцерогенез пока не известны;</li> <li>показана способность УДХК блокировать белки NK и APO-1.</li> </ul>
Иммуномоду- лирующий	<ul> <li>уменьшение экспрессии молекул HLA 1-го класса на гепатоцитах и HLA 2-го класса на холангиоцитах, что снижает их аутоиммунные свойства;</li> <li>снижение продукции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1,2,6, γ–интерферона, TNF-α).</li> </ul>

Кроме того, в отдельных работах на основании исследований in vitro УДХК рассматривается как возможный «прокинетический» агент, способный усилить постпрандиальное сокращение желчного пузыря (Guarino M., 2007). Улучшение сократительной способности гладкой мускулатуры желчного пузыря также может являться результатом предотвращения повреждения гладкомышечных клеток более гидрофобными и токсичными желчными кислотами (Portincasa P., 2012).

В настоящее время исследования по оценке иммуномодулирующего эффекта УДХК ведутся в нескольких направлениях:

- влияние УДХК на лимфоциты и моноциты;
- влияние УДХК на антиген-презентирующие механизмы (на основной комплекс гистосовместимости класса I и II гепатоцитов и эпителиальных клеток желчных путей);
- изучение активации глюкокортикоидных рецепторов с помощью УДХК.

В ряде работ последнего десятилетия получены результаты, показывающие, что у пациентов с первичным билиарным циррозом печени УДХК подавляет экспрессию HLA в эпителии желчных протоков, нормализует естественную киллерную активность лимфоцитов и некоторые другие их природные функции (Parés A., 2006). При хронических вирусных гепатитах В и С прием УДХК сопровождается нивелированием аномальной экспрессии антигенов HLA-1 на гепатоцитах и HLA-2 на холангиоцитах, и, тем самым вызывает снижение степени их повреждения Т-лимфоцитами, приводит к уменьшению продукции цитокинов и иммуноглобулинов (Corpechot C et al., 2005).

### Основными показаниями к назначению УДХК являются:

- ЖКБ, включая билиарный сладж;
- Первичный билиарный цирроз печени;
- Первичный склерозирующий холангит;
- Алкогольная болезнь печени;
- Неалкогольный стеатогепатит:
- Хронические вирусные гепатиты;
- Кистозный фиброз печени;
- Атрезия внутрипеченочных желчных путей;



# НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА МОЗГА

\* рекомендуемая цена в аптеках

МНН: Никотиноил гамма-аминомасляная кислота

Фармакотерапевтическая группа: ноотропы

Форма выпуска:



50 мг №30

- ⊌ Используется в комплексной профилактике инсульта
- Улучшает мозговое кровообращение и память
- Лечит мигрень
- Нормализует сон
- Купирует острую алкогольную интоксикацию
- Борется с расстройствами мочеиспускания
- Повышает физическую и умственную работоспособность
- Показан больным сахарным диабетом

Производится в соответствии с европейскими стандартами GMP. Сертификат (Good Manufacturing Practice) № SZV-AU-4 выдан Европейским агенством в 2007 г., подтвержден в 2009 г., в 2011 г.



# УРСОДЕЗ®

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА



\* рекомендуемая цена в аптеках

# СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНИ

- Субстанция европейского производителя (Италия)
- Входит в стандарты лечения печени и ЖКТ
- Входит в перечень бесплатного обеспечения льготников
- Наилучшее соотношение «цена-качество»



50 КАПСУЛ	УРСОДЕЗ 250 мг №50 блистеры
100 КАПСУЛ	УРСОДЕЗ 250 мг №100 блистеры

Производится в соответствии с европейскими стандартами GMP. Сертификат (Good Manufacturing Practice) № SZV-AU-4 выдан Европейским агенством в 2007 г., подтвержден в 2009 г., в 2011 г.



## **ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА УРСОДЕЗ®**

Регистрационный номер: ЛСР-004408/10

Торговое название препарата: Урсодез®

Международное непатентованное название: урсодезоксихолевая кислота

Лекарственная форма: капсулы

#### Состав:

одна капсула содержит:

активного вещества: урсодезоксихолевой кислоты - 250 мг; вспомогательные вещества: крахмал прежелатинизированный (крахмал 1500) -73,0 мг, кремния диоксид коллоидный (аэросил) - 5,0 мг, магния стеарат - 2,0 мг; оболочка капсулы: титана диоксид, желатин

#### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

Гепатопротекторное средство, оказывает желчегонное действие. Уменьшает синтез холестерина в печени, всасывание его в кишечнике и концентрацию в желчи, повышает растворимость холестерина в желчевыводящей системе, стимулирует образование и выделение желчи. Снижает литогенность желчи, увеличивает в ней содержание желчных кислот; вызывает усиление желудочной и панкреатической секреции, усиливает активность липазы, оказывает гипогликемическое действие. Вызывает частичное или полное растворение холестериновых камней при энтеральном применении, уменьшает насыщенность желчи холестерином, что способствует мобилизации холестерина из желчных камней. Оказывает иммуномодулирующее действие, влияет на иммунологические реакции в печени: уменьшает экспрессию некоторых антигенов на мембране гепатоцитов, влияет на количество Т-лимфоцитов, образование интерлейкина-2, уменьшает количество эозинофилов.

#### Фармакокинетика

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) абсорбируется в тонкой кишке за счет пассивной диффузии (около 90 %), а в подвздошной кишке посредством активного траспорта. После приема внутрь в разовой дозе (500 мг) максимальная концентрация в сыворотке крови (Стах) через 30, 60, 90 мин составляет 3.8, 5.5, 3.7 ммоль/л соответственно. Связь с белками плазмы - высокая - до 96-99 %. Проникает через плацентарный барьер. При систематическом приеме урсодезоксихолевая кислота становится основной желчной кислотой сыворотки крови (48 % общего содержания желчных кислот). Терапевтический эффект препарата зависит от концентрации УДХК в желчи. Метаболизируется в печени (клиренс при "первичном прохождении" через печень) в тауриновый и глициновый конъюгаты. Образующиеся конъюгаты секретируются в желчь. Около 50-70 % общей дозы выводится через кишечник. Незначительное количество невсосавшейся урсодезоксихолевой кислоты поступает в толстый кишечник, где подвергается расщеплению бактериями (7-дегидроксилирование); образующаяся литохолевая кислота частично всасывается из толстой кишки, но сульфатируется в печени и быстро выводится в виде сульфолитохолилглицинового или сульфолитохолилтауринового конъюгата.

#### Показания для применения

Растворение холестериновых камней желчного пузыря, билиарный рефлюкс-гастрит, первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации, хронические гепатиты различного генеза, первичный склерозирующий холангит, кистозный фиброз (муковисцидоз), неалкогольный стеатогепатит, алкогольная болезнь печени, дискинезия желчевыводящих путей.

#### Противопоказания для применения

- Рентгенположительные (с высоким содержанием кальция) желчные
- Нефункционирующий желчный пузырь;
- Острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника:
- Цирроз печени в стадии декомпенсации;
- Выраженные нарушения функции печени, почек, поджелудочной
- Повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- Взрослые и дети с массой тела до 34 кг.

#### Побочное действие

Диарея, тошнота, боль в эпигастральной области и правом подреберье, кальцинирование желчных камней, повышение активности "печеночных" трансаминаз, аллергические реакции.

При лечении первичного билиарного цирроза может наблюдаться преходящая декомпенсация цирроза печени, которая исчезает после отмены препарата.

### ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

#### Способ применения и дозы

Лечение				
Заболевание	Способ применения и дозы	Длительность лечения		
Растворение холестериновых камней	10 мг Урсодеза® на 1 кг массы тела в сутки	6-12 месяцев		

Принимать ежедневно вечером, перед сном (капсулы не разжевывают), запивая небольшим количеством жидкости

Билиарный рефлюкс-гастрит	ежедневно	от 10-14 дней до 6 месяцев, при необходимости - до 2 лет

Принимать по 250 мг ежедневно вечером перед сном, запивая небольшим количеством воды

Лечение				
Хронический гепатит различного генеза, неалкогольный стеатит, алкогольная болезнь печени	от 10 до 15 мг Урсодеза® на 1 кг массы тела в 2-3 приема	6-12 месяцев и более		
Первичный склерозирующий холангит, кистозный фиброз (муковисцидоз)	от 12 до 15 мг Урсодеза® на 1 кг массы тела; при необходимости доза может быть увеличена до 20 - 30 мг на 1 кг массы тела в 2-3 приема	от 6 месяцев до нескольких лет		
Дискинезия желчевыводящих путей	10 мг Урсодеза® на 1 кг массы тела в 2 приема	от 2 недель до 2 месяцев		
Печение				

#### Расчет суточного количества капсул в зависимости от массы тела пациента и рекомендуемой дозы препарата на 1 кг массы тела

	Масса тела	10 мг/кг/сут	12 мг/кг/сут	15 мг/кг/сут	20 мг/кг/сут	30 мг/кг/сут
	34-35 кг	1 капс	2 капс	2 капс	3 капс	4 капс
	36-40 кг	2 капс	2 капс	2 капс	3 капс	5 капс
	41-45 кг	2 капс	2 капс	3 капс	4 капс	5 капс
	46-50 кг	2 капс	2 капс	3 капс	4 капс	6 капс
	51-55 кг	2 капс	3 капс	3 капс	4 капс	7 капс
ı	56-60 кг	2 капс	3 капс	4 капс	5 капс	7 капс
1	61-65 кг	3 капс	3 капс	4 капс	5 капс	8 капс
	66-70 кг	3 капс	3 капс	4 капс	6 капс	8 капс
	71-75 кг	3 капс	4 капс	5 капс	6 капс	9 капс
	76-80 кг	3 капс	4 капс	5 капс	6 капс	10 капс
ı	81-85 кг	3 капс	4 капс	5 капс	7 капс	10 капс
ı	86-90 кг	4 капс	4 капс	6 капс	7 капс	11 капс
	91-95 кг	4 капс	5 капс	6 капс	8 капс	11 капс
	96-100 кг	4 капс	5 капс	6 капс	8 капс	12 капс
ı	101-105 кг	4 капс	5 капс	6 капс	8 капс	13 капс
	106-110 кг	4 капс	5 капс	7 капс	9 капс	13 капс

#### Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Колестирамин, колестипол и антациды, содержащие алюминии гидроксид или смектит (алюминия оксид), снижают абсорбцию урсодезоксихолевой кислоты в кишечнике и таким образом уменьшают ее поглощение и эффективность. Если же использование препаратов, содержащих хотя бы одно из этих веществ, все же является необходимым, их нужно принимать минимум за 2 часа до приема Урсодеза.

Урсодезоксихолевая кислота может усилить поглощение циклоспорина из кишечника. В отдельных случаях Урсодез может снижать всасывание ципрофлоксацина. Гиполипидемические лекарственные средства (особенно клофибрат), эстрогены, неомицин или прогестины увеличивают насыщение желчи холестерином и могут снижать способность растворять холестериновые желчные конкременты.

#### Беременность и период грудного вскармливания

Препарат противопоказан в период беременности и лактации.

#### Влияние на способность к вождению автотранспорта и

### управлению механизмами

Не имеется данных о влиянии урсодезоксихолевой кислоты на способность управлять транспортными средствами и работать с

Форма выпуска - капсулы 250 мг №50 и №100

Срок годности - 5 лет.

Условия отпуска - по рецепту

# ТРИДУКАРД®

Триметазидин 35 мг

с модифицированным высвобождением





\* рекомендуемая цена в аптеках

# ЗАЩИТА СЕРДЦА 24 ЧАСА

- Ишемическая болезнь сердца
- **✓** Профилактика приступов стенокардии в комплексной терапии
- **✓** Головокружение, снижение слуха

**60 таблеток**`

Тридукард® 35 мг №60 с модифицированным высвобождением

30 таблеток

Тридукард® 35 мг №30 с модифицированным высвобождением



Производится в соответствии с европейскими стандартами GMP. Сертификат (Good Manufacturing Practice) № SZV-AU-4 выдан Европейским агенством в 2007 г., подтвержден в 2009 г., в 2011 г.



- Холестероз желчного пузыря;
- Постхолецистэктомический синдром;
- Холестаз при парентеральном питании;
- Профилактика и лечение лекарственно-индуцированных холестатических синдромов (эстрогены, цитостатики и др.);
- Рефлюкс-гастриты и рефлюкс-эзофагиты, пищевод Барретта;
- Дискинезия желчного пузыря и сфинктера Одди.

За сравнительно небольшой временной период доказательная база клинического применения УДХК значительно расширилась. Данные о плейотропных эффектах УДХК послужили поводом для её использования не только в качестве базового препарата при заболеваниях печени, но и при экстрабилиарной патологии. Так установлено, что УДХК одновременно положительно влияет на патологические процессы в желчном пузыре и печени, а также снижает гиперхолестеринемию. Поэтому при отсутствии факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии у больных с холестерин-ассоциированной патологией билиарного тракта, протекающей на фоне умеренно выраженной гиперхолестеринемии, урсотерапия позволяет добиться липидкорригирующего эффекта без применения статинов (Ильченко А.А., 2010).

Но необходимо учитывать, что наличие гиперхолестеринемии при холестерин-ассоциированной патологии билиарного тракта является фактором, снижающим эффективность урсотерапии, что требует или увеличения доз препарата либо его комбинации с другими липидкорригирующими средствами (Григорьева И.Н., 2009; Звенигородская Л.А., 2011; Ильченко А.А., 2010; Вгада М., 2009). Возможности гипохолестеринемического действия УДХК также подтверждают публикации зарубежных коллег (Cabezas Gelabert R., 2004; Balmer M., 2008).

Важными достоинствами УДХК являются возможность применения её в детском возрасте, во II–III триместрах беременности для лечения внутрипеченочного холестаза беременных, отсутствие значимых побочных эффектов и наличие обширной доказательной базы (степень доказательности А–В), подтверждающей клиническую эффективность препарата.

# Лечение холестероза желчного пузыря препаратами урсодезоксихолевой кислоты

Основным средством патогенетического лечения при холестерозе желчного пузыря являются препараты УДХК. В многочисленных клинических исследованиях доказана эффективность УДХК при всех формах холестероза. По данным А.А. Ильченко, при наличии однородной желчи в желчном пузыре эффективность урсотерапии в сроки лечения до 1 года является наиболее высокой и составляет 95,8% (полное растворение всех холестериновых полипов в 12,5%, части полипов – в 41,7%, уменьшение их размеров – в 41,7%, не получено эффекта в 4,1%).

При сопутствующем наличии неоднородной желчи и взвеси микролитов эффективность урсотерапии составила 80%, при присутствии сгустков или густой неоднородной желчи – 54,2%, при замазкообразной желчи – 37,5%.

Частота растворения холестериновых полипов возрастает при увеличении сроков лечения и достигает максимальной величины после 10–12 месяцев лечения.

Применение УДХК служит дифференциально-диагностическим тестом для разграничения холестериновых и истинных полипов, а также методом лечения холестериновых полипов желчного пузыря (Лазебник Л.Б., 2010). При отсутствии факторов риска рекомендовано проведение теста с УДХК: пациентам назначается препарат по 1-2 капсулы на ночь в течение 3–6 месяцев с последующим УЗ-контролем. При положительной динамике рекомендуется продолжить лечение препаратом до полного растворения полипов (Осипенко М.Ф. и соавт., 2001).

В настоящее время доказана возможность разрешения холестероза желчного пузыря с восстановлением его сократительной функции на фоне применения препаратов УДХК. Подавляющее большинство исследований в этой области выполнено отечественными учеными.

Так, в работе О.Н.Минушкина (2010) общая эффективность лечения с восстановлением нормальной структуры стенки желчного пузыря была достигнута у 70% больных. Почти у всех больных на фоне лечения УДХК восстановилась сократительная способность желчного пузыря. Однако автор отмечает, что у 20% пациентов эффект был частичный (без восстановления сократительной способности желчного пузыря), а у 10% больных урсотерапия оказалась неэффективной, что являлось основанием для рассмотрения вопроса о хирургическом лечении.

Назначение пациентам с холестерозом желчного пузыря липидкорре-

гирующей терапии в виде статинов или фибратов считается нецелесообразным, ввиду того что их применение увеличивает перенасыщение желчи холестерином и тем самым ускоряет темпы роста уже имеющихся полипов и образование новых. Однако, исследование О.Н. Овсянниковой и соавт. (2008) у пациентов с холестерозом желчного пузыря и сопутствующей дислипидемией показало, что добавление к терапии симвастатином препаратов УДХК приводит к достижению целевых значений общего холестерина, ЛПНП и ЛПВП и не сопровождается гепатотоксическим эффектом симвастатина.

Дополнительным преимуществом препаратов УДХК в терапии холестероза является доказанный их иммуномодулирующий эффект, особенно на показатели Т-клеточного звена иммунитета. При этом влияние урсотерапии на иммунный статус при холестерозе желчного пузыря зависит от исходного показателя общего холестерина крови.

Установлено, что более выраженный нормализующий эффект лечения препаратами УДХК отмечается у больных без нарушения холестеринового обмена и проявляется в виде (Щербина М.Б., 2008):

- достоверного увеличения количества Т-лимфоцитов (CD3);
- увеличения количества Т-хелперов;
- полного восстановления индекса иммунорегуляции (Тх/Тс);
- снижения до нормы количества IqA;
- снижения как абсолютного, так и относительного количества В-клеток;
- тенденции к снижению уровня ЦИК.

Препараты УДХК при холестерозе желчного пузыря применяют в тех же дозах, что и для растворения холестериновых желчных камней (10-15 мг/кг массы тела). Однако в случае частичного эффекта урсотерапии необходим прием более высоких доз препарата или более продолжительное лечение. После нормализации макроморфологических изменений требуется продолжение приема препарата в поддерживающей дозе 7,5 мг/кг в сутки.

Варианты поддерживающей терапии: перманентный или прерывистый (Минушкин О.Н, 2010). Отдаленные результаты консервативной терапии при холестерозе желчного пузыря изучены мало. По отдельным сообщениям частота рецидивов холестериновых полипов составляет примерно 10% в год. Проводимые в этих случаях повторные курсы терапии препаратами УДХК позволяют добиться положительного эффекта в значительно более короткие сроки по сравнению с предыдущим лечением (Буторова Л.И., 2012).

# Лечение желчно-каменной болезни препаратами урсодезоксихолевой кислоты

Одно из основных направлений фармакотерапии ЖКБ на ранней стадии – это устранение билиарного сладжа и улучшение функционального состояния билиарной системы.

Известно, что УДХК особенно активна в отношении недавно сформированного сладжа. Наглядным примером эффективного воздействия УДХК на быстро сформированный сладж является лечение пациентов, находящихся на разгрузочных диетах в связи с патологическим ожирением (Shiffman M., 1995).

В 2007 году в Германии были приняты Рекомендации по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, в которых было зафиксировано, что УДХК (≥500 мг в день в течение 3–6 месяцев) достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной со значительной потерей массы тела (> 1,5 кг в неделю), и должна назначаться до тех пор, пока вес пациента полностью не стабилизируется (Lammert F., 2007). Особое внимание было обращено на то, что профилактика с помощью УДХК является экономически эффективным решением, существенно снижающим затраты на лечение.

Отдельно необходимо отметить стойкий эффект урсотерапии, так, у пациентов с идиопатическим панкреатитом и сладжем после начального курса УДХК, последующие профилактические курсы более эффективно предотвращают рецидивы обострения панкреатита и возникновение билиарной взвеси (Ros E., 1991; Testoni P., 2000; Saraswat V., 2004).

Одним из последних примеров эффективного превентивного действия УДХК является работа индийских авторов, в которой проводилось динамическое наблюдение за участниками антарктической экспедиции. Прием УДХК привел к растворению камней, образовавшихся в течение последних 6 месяцев у 3 человек из 4 и исчезновению билиарного сладжа у всех исследуемых (Premkumar M., Sable T., 2012).

# Эффективность лечения билиарного сладжа препаратом Урсодез®

Клиническое и медико-социальное значение терапии билиарного сладжа чрезвычайно велико, поскольку именно эффективная терапия билиарного сладжа создает реальные перспективы для снижения развития желчно-каменной болезни и, как следствие, снижения в последующем числа выполняемых холецистэктомий. Препараты желчных кислот и, в

частности, УДХК являются базисными не только для профилактики, но и для лечения билиарного сладжа.

Представляет особый интерес изучение эффективности лечения предкаменной стадии желчно-каменной болезни (билиарного сладжа) появившимся на российском рынке дженериком УДХК – препаратом Урсодез<sup>®</sup>. Экспериментальными исследованиями в 2009г. доказано, что препарат Урсодез<sup>®</sup> производства ЗАО «Северная звезда», Россия является биоэквивалентным препарату сравнения Урсофальк «Д-р Фальк Фарма ГмбХ», Германия.

В связи с этим в ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова» МЧС России проведено клиническое исследование с целью оценки клинической эффективности и безопасности препарата Урсодез® в терапии билиарного сладжа. Для чего нами было обследовано 20 пациентов с наличием билиарного сладжа, верифицированного ультразвуковым методом исследования, до и после лечения 500 мг/сут. препаратом Урсодез® в течение 4 недель.

Возраст пациентов варьировал от 20 до 55 лет (средний возраст  $40.0 \pm 13.9$  года). Соотношение мужчин и женщин 1:1.

Критериями исключения были желчные камни, нефункционирующий желчный пузырь, острый холангит, острый холецистит, цирроз печени в стадии декомпенсации, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, обтурация желчных протоков, эмпиема желчного пузыря, повышенная чувствительность к компонентам препарата.

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

Наибольшее количество больных (65,0%) имело длительность заболевания до 5 лет. Особенности начала заболевания у обследованных больных представлены в таблице 3. При изучении анамнеза заболевания обращало внимание преобладание боли в правом подреберье, тошноты и запоров в качестве первого симптома у обследованных.

**Таблица 3.** Особенности начала заболевания у обследованных больных

С какого симптома началось заболевание	%
Боль в правом подреберье	55,0
Тошнота	55,0

С какого симптома началось заболевание	%
Горечь во рту	35,0
Запоры	45,0
Бессимптомное выявление сладжа по результатам УЗИ	40,0

Наиболее характерными клиническими проявлениями билиарного сладжа являлись болевой синдром, а также синдром желудочной и кишечной диспепсии.

Характеристика болевого синдрома у обследованных больных до и после лечения Урсодезом® приведена в таблице 4. Болевой синдром наблюдался у 95,0% больных до лечения и достоверно (p<0,01) реже (у 35,0%) после лечения. До и после лечения пациентов преимущественно беспоко-или периодическая тяжесть, чувство распирания (60,0%) в правом подреберье (95,0%) или слабые боли, жжение (35,0%) в верхней половине живота (40,0%). Наличие жжения в эпигастрии у больных сладж-синдромом вероятно обусловлено дуоденогастральным рефлюксом.

До лечения у 3 пациентов была боль в левом подреберье и у 1 пациента боль отдавала в спину. После лечения данная локализация и иррадиация боли, характерная для хронического панкреатита, не выявлялись.

После лечения практически не изменилась частота выявления боли в эпигастрии (35,0%) и достоверно (p<0,01) снизилась частота выявления боли в правом подреберье (30,0%).

**Таблица 4.** Частота и характеристика болевого синдрома

Характеристика болевого синдрома	до лечения, %	после лечения, %	р	
Наличие боли	95,0	35,0	p<0,01	
Интенсивность:				
слабая	90,0	35,0	p<0,01	
умеренная	10,0	0		
Локализация				
правое подреберье	95,0	30,0	p<0,01	
левое подреберье	15,0	0		
в верхней половине живота	40,0	35,0		
Характер боли:				
тяжесть, чувство распирания	60,0	35,0		

Характеристика болевого синдрома	до лечения, %	после лечения, %	р
жжение	35,0	0	p<0,05
тупая, ноющая	25,0		
острая, схваткообразная	0	0	
Характер боли:			
постоянная	0	0	
периодическая	95,0	35,0	p<0,01
Иррадиация боли:			
в спину	5,0	0	

При анализе времени возникновения боли после приема пищи, зависимости ее интенсивности от характера пищи достоверных отличий в анализируемых группах не выявлено.

При пальпации живота у больных с билиарным сладжем до лечения чаще выявлялась болезненность в проекции желчного пузыря и слабо-положительные желчепузырные симптомы (табл.5). После лечения Урсодезом® отмечалась достоверная регрессия данных симптомов. Выявляемая в значительном проценте случаев (в 65%) болезненность в подложечной области, вероятно обусловленная хроническим гастритом, имела тенденцию к незначительному снижению на фоне лечения.

**Таблица 5.** Локализация болезненности при пальпации живота у обследованных больных

Локализация болезненности	до лечения, %	после лечения, %	р
В подложечной области	85,0	35,0	
В проекции желчного пузыря	80,0	15,0	p<0,05
Положительные желчепузырняе симптомы:			
слабо-положительные	55,0	10,0	p<0,01
положительные	30,0	0	
В левом подреберье	10,0	0	
В пилородуоденальной области	15,0	10,0	
В проекции поджелудочной железы	15,0	5,0	

Диспептический синдром (табл. 6) проявлялся горечью во рту, чувством раннего насыщения (переполнения после еды), тошнотой, отрыжкой горьким, которые достоверно урежались на фоне приема Урсодеза®, веро-

ятно за счет нормализации билиарной моторики и улучшения опорожнения желудка.

Таблица 6. Частота выявления симптомов желудочной диспепсии у обследованных больных

Симптомы	до лечения, %	после лечения, %	р
Горечь во рту	90,0	15,0	p<0,01
Изжога	25,0	15,0	
Отрыжка:			
воздухом	25,0	35,0	
кислым	15,0	10,0	
пищей	5,0	0	
горьким	30,0	0	
тухлым	5,0	0	
Тошнота	60,0	5,0	p<0,01
Чувство раннего насыщения (переполнения после еды)	40,0	5,0	p<0,05

Обложенность языка выявлялась до лечения у 95,0% обследованных больных, а после лечения у 45,0%. При этом до лечения в 70,0% случаев была характерна обложенность языка желтым налетом, а после лечения только в 15,0% случаев.

Таблица 7. Частота выявления симптомов кишечной диспепсии у обследованных больных

Симптомы	до лечения, %	после лечения, %	р
Запор	85,0	15,0	p<0,01
Диарея	0	5,0	
Вздутие живота	70,0	30,0	p<0,05
Урчание живота	15,0	45,0	

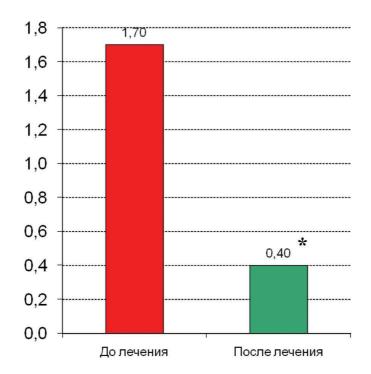
Анализ симптомов кишечной диспепсии у обследованных больных обнаружил достоверное уменьшение частоты запоров и вздутия живота на фоне приема Урсодеза (см. табл.7).

Анализ биохимических показателей крови не выявил проблем безопасности использования препарата Урсодез<sup>®</sup>. В целом показатели не превышали референтных значений, за исключением достоверного снижения уровня АлТ,

ГГТП и билирубина на фоне лечения Урсодезом® за счет улучшения печеночного метаболизма, уменьшения внутри- и внепеченочного холестаза.

Верификация билиарного сладжа у обследованных больных проводилась по результатам УЗИ. Наряду со сладж-синдромом у больных отмечалось увеличение поджелудочной железы в 35,0 % случаев, контуры её чаще были нечеткие (25,0 %), эхоструктура неоднородная (30,0%), изменение эхогенности наблюдалось у всех пациентов, в сторону как повышения в 35,0%, так и в сторону снижения (60,0%).

При УЗИ желчного пузыря у 35,0% обследуемых выявлялась деформация и у 10,0% - уплотнение стенки желчного пузыря. Ультразвуковые признаки билиарной гипертензии в виде расширения холедоха – отсутствовали.



**Рис. 1.** Выраженность билиарного сладжа в баллах по данным УЗИ до и после приема препарата Урсодез® у обследованных больных.

Обозначения: \* - уровень значимости p<0,01

Чрезвычайно важно, что через 4 недели на фоне терапии Урсодезом® полная элиминация билиарного сладжа зарегистрирована у 70,0 % пациентов, а у 30,0% пациентов с сохраняющимся билиарным сладжем отмечалась положительная динамика. Интенсивность билиарного сладжа в целом достоверно (p<0,01) уменьшилась с 1,7 до 0,4 баллов. Прием препарата Урсодез® привел к незначительному уменьшению размеров желчного пузыря (p>0,05). Толщина стенки желчного пузыря не изменилась.

При изучении психологического статуса с помощью шкалы самооценки Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина был выявлен средний уровень тревожности как личностной, так и реактивной (ситуационной) до проведения лечения препаратом Урсодез <sup>®</sup>. После окончания курса терапии не выявлено значимых изменений в показателях личностной и реактивной тревожности.

По всем шкалам опросника SF-36 у пациентов с билиарным сладжем было установлено снижение качества жизни, как по физическим, так и по психологическим составляющим. После проведенной терапии препаратом Урсодез <sup>®</sup> обнаружено достоверное (p> 0,05) улучшение физического компонента качества жизни.

Таким образом, у пациентов с билиарным сладжем курсовая терапия препаратом Урсодез® в суточной дозе 500 мг достоверно улучшает реологические свойства желчи, устраняет билиарный сладж. Терапия Урсодезом® больных билиарным сладжем приводит к купированию болевого абдоминального синдрома, желчепузырных симптомов, устраняет основные проявления синдромов желудочной и кишечной диспепсии, а также способствует повышению качества жизни и характеризуется хорошей переносимостью препарата.

## Литература

- 1. *Буторова Л.И*. Холестероз желчного пузыря: патогенез, клиника, диагностика, принципы консервативной терапии: пособие для врачей / М. Форте принт, 2012. 52 с.: ил.
- 2. Григорьева И.Н., Поздняков Ю.М. Статины и урсодезоксихолевая кислота: сотрудничество или нейтралитет? // [Электронный ресурс]. URL:http://cyberleninka.ru/article/n/statiny-i-ursodezoksiholevaya-kislota-sotrudnichestvo-ili-neytralitet.
- 3. Дрожжина Ю.В. Эффективность урсотерапии при холестеринассоциированной патологии желчного пузыря дисс. . . . канд. мед. наук. Москва, 2008.- 107 с.: ил.
- 4. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Рус. Медицин. Журн. 2011. №19. С. 1061-1067.
- 5. *Ильченко А.А.* Желчные кислоты в норме и при патологии // Эксперим. и клин. гастроэнтерол. —2010. № 4. С. 3-13.
- 6. *Ильченко А.А., Делюкина О.В.* Клиническое значение билиарного сладжа // Consil. Medicum. Гастроэнтерология. 2005. №2. С. 14-19.
- 7. *Колесникова Е.В.* Урсодезоксихолевая кислота «Урсолизин»:применение в настоящем и будущем // Укр. Терапевт. Жур-нал. 2008. -№4. –С. 96 101.
- 8. *Минушкин О. Н.* Возможности консервативного лечения холестероза желчного пузыря // Медицинский совет. -2010. № 5 -6. C.5-8.
- 9. *Минушкин О.Н.* Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в клинической практике //Мед. совет. 2010. №1-2. С.12-16.
- 10. Савельев В.С., Магомедов М.С., Ревякин В.И. и др. Диагностика и результаты лечения внепеченочных билиарных дисфункции при желчно-каменной болезни // Consilium Medicum.- 2006. №8. С. 17-26.
- 11. *Симаненков В.И., Лутаенко Е.А.* Методические рекомендации применения урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. [Электронный ресурс]. URL: http://www.urdoksa.ru/articles/362/.
- 12. *Тюрюмин Я.Л., Шантуров В.А., Тюрюмина Е.Э.* Патогенез и лечение холестеринового холецистолитиаза (обзор) // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2012. № 2 (84), часть 2. С. 174-179.
- 13. Осипенко М.Ф., Бикбулатова Е.А., Панкова Л.Ю. и др. Опыт использования Урсосана для дифференциальной диагностики полиповидных образований желчного пузыря // Рос. гастроэнтерол. журн. 2001.- № 2.- С. 103-108.
- 14. *Щербина М.Б., Бабец М.И., Кудрявцева В.И.* Влияние «Урсофалька» на иммунный статус с холестерозом желчного пузыря в зависимости от показателя общего холестерина сыворотки крови // Сучасна гастроенторол.— 2008.— № 1.—С. 62—66.
- 15. *Щербинина М.Б., Закревская Е.В., Короленко А.С., Лымарь Л.И.* Холестероз и хронический холецистит: сравнительный анализ состояния стенки желчного пузыря // Морфологія. 2007. Том I №3. С. 94 100.
- 16. Abeysuriya V., Deen K., Navarathne N. Biliary microlithiasis, sludge, crystals, microcrystallization, and usefulness of assessment of nucleation time // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2010. Vol. 9(3). –P. 248-253.
- 17. Andren-Sandberg A. Diagnosis and management of gallbladder polyps // Am. J. Med. Sci. 2012.-Vol. 4(5). P. 203–211.
- 18. Balmer M., Dufour J. Treatment of hypercholesterolemia in patients with primary biliary cirrhosis might be more beneficial than indicated // Swiss Med. Wkly. 2008.-Vol. 26.- P. 415-419.
- 19. Bang S. Natural course and treatment strategy of gallbladder polyp // Korean J. Gastroenterol. 2009. Vol.53. P.336–340.
- 20. *Braga M., Grace M., Lenis J.* Efficacy and safety of ursodeoxycholic acid in primary, type lla or Ilb hypercholesterolemia: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial // Atherosclerosis. 2009.-Vol.203(2) P. 479-482.
- 21. Cabezas Gelabert R. Effect of ursodeoxycholic acid combined with statins in hypercholesterolemia treatment: a prospective clinical trial // Rev. Clin. Esp. 2004.- Vol.204(12).- P.632-635.
- 22. Furukawa H., Kosuge T., Shimada K. et al. Small polypoid lesions of the gallbladder. Differential diagnosis and surgical indications by helical computed tomography // Arch. Surg. 1998. Vol. 133. P. 735–739.
- 23. Gallahan W., Conway J. Diagnosis and management of gallbladder polyps // Gastroenterol.Clin. North

- Am. 2010. Vol.39. P.359-367.
- 24. *Guarino M., Cong P., Cicala M. et al.* Ursodeoxycholic acid improves muscle contractility and inflammation in symptomatic gallbladders with cholesterol gallstones // Gut.- 2007.-Vol. 56.- P. 815-820.
- 25. Ilias E. Gallbladder polyps: How should they be treated and when? // Rev. Assoc. Med. Bras. 2010 Vol. 56. –P. 258–259.
- 26. Inui K., Yoshino J., Miyoshi H. Diagnosis of gallbladder tumors // Intern. Med. 2011. Vol.50. P.1133–1136.
- 27. Kwon W., Jang J., Lee S., Hwang D. et al. Clinicopathologic features of polypoid lesions of the gallbladder and risk factors of gallbladder cancer // J. Korean Med. Sci. 2009.- Vol. 24. P. 481–487.
- 28. *Lammert F., Neubrand M., Bittner R. et al.* S-3 guidelines for diagnosis and treatment of gallstones. German Society for Digestive and Metabolic Diseases and German Society for Surgery of the Alimentary Tract // J. Gastroenterol. 2007.- Vol. 45(9).- P. 971–1001.
- 29. Lee J., Lee K., Jung J. et al. Factors associated with malignancy in gallbladder polyps without gallbladder stone // Korean J. Gastroenterol. -2008. Vol. 52.- P. 97–105.
- 30. Makino I., Tanaka H. From choleretic preparation to immune response modifier: historic overview of ursodeoxycholic acid therapeutic use // J. Gastroenterol. Hepatol.- 1998. Vol. 13(6). P. 659–664.
- 31. *Matos A., Baptista H., Pinheiro C., Martinho F.* Gallbladder polyps: how should they be treated and when? // Rev. Assoc. Med. Bras. 2010. Vol. 56(3). P. 318-321.
- 32. Parés A., Caballería L., Rodés J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid // Gastroenterology. 2006. Vol. 130(3).- P. 715–720.
- 33. Park J., Hong S., Kim Y. et al. Long-term follow up of gallbladder polyps // J. Gastroenterol. Hepatol. 2009. Vol. 24.- P. 219–222.
- 34. Ros E., Navarro S., Bru C., Garcia-Puges A., Valderrama R. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy // Gastroenterol. 1991.Vol.101.- P. 1701-1709.
- 35. Shiffman M., Kaplan G., Brinkman-Kaplan V., Vickers F. Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program // Ann. Intern. Med. 1995.- Vol.15.- P.899-905.
- 36. Zielinski M., Atwell T., Davis P. et al. Comparison of surgically resected polypoid lesions of the gallbladder to their pre-operative ultrasound characteristics // J. Gastrointest. Surg. 2009. Vol. 13. P19–25
- 37. Лазебник Л. Б., Ильченко Л. Ю., Голованова Е. В. Урсодезоксихолевая кислота в клинической практике // [Электронный ресурс]. URL: http://www.medpharmconnect.com/Education\_and\_career/Articles/2950.htm.
- 38. *Paumgartner G., Beuers U.* Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited // Hepatol. 2002. –Vol. 36. P.525—531.
- 39. Portincasa P., Ciaula A., Bonfrate L., Wang D. Therapy of gallstone disease: What it was, what it is, what it will be // World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther. 2012.-Vol. 6(2).- P. 7-20.
- 40. Corpechot C., Carrat F., Bahr A. et al. The effect of ursodeoxycholic acid the on the natural course of primary biliary cirrhosis // Gastroenterol. 2005. Vol. 128. P. 297–303.
- 41. *Premkumar M., Sable T.* Obesity, dyslipidemia and cholesterol gallstone disease during one year of Antarctic residence // Rural Remote Health. 2012. Vol.12(4). P. 2186.
- 42. Ros E., Navarro S., Bru C. et al. Occult microlithiasis in 'idiopathic' acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodeoxycholic acid therapy // Gastroenterol.- 1991.- Vol.101(6).- P. 1701-1709.
- 43. Ruhl C., Everhart J. Gallstone disease is associated with increased mortality in the United States // Gastroenterol. 2011. Vol.140(2).-P.508-516.
- 44. Saraswat V., Sharma B., Agarwal D. et al. Biliary microlithiasis in patients with idiopathic acute pancreatitis and unexplained biliary pain: response to therapy // J. Gastroenterol. Hepatol. 2004. Vol.19(10).- P. 1206-1211.
- 45. *Testoni P., Caporuscio S., Bagnolo F., Lella F.* Idiopathic recurrent pancreatitis: long-term results after ERCP, endoscopic sphincterotomy, or ursodeoxycholic acid treatment // Am. J. Gastroenterol. 2000.-Vol. 95(7). P. 1702-1707.

### Рецензия

на методические рекомендации О.А. Саблина, Т.А. Ильчишиной, А.А. Ледовской «Заболевания желчного пузыря: возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты»

В методических рекомендациях подробно изложены современные представления о патогенезе, диагностике и лечении таких заболеваний желчного пузыря как холестероз, желчно-каменная болезнь и билиарный сладж. Достаточно подробно авторами рассмотрен спектр клинических эффектов урсодезоксихолевой кислоты при билиарной патологии.

Отдельного внимания заслуживают результаты собственного исследования авторов по оценке эффективности лечения предкаменной стадии желчно-каменной болезни (билиарного сладжа) отечественным препаратом урсодезоксихолевой кислоты - Урсодез®. Установлено, что у пациентов с билиарным сладжем курсовая терапия препаратом Урсодез® в суточной дозе 500 мг достоверно улучшает реологические свойства желчи, устраняет билиарный сладж, приводит к купированию болевого абдоминального синдрома, устраняет основные проявления синдромов желудочной и кишечной диспепсии, а также способствует повышению качества жизни и характеризуется хорошей переносимостью препарата.

Все вышеизложенное дает достаточные основания для положительной оценки методического пособия. Данные методические рекомендации предназначены для аспирантов, клинических ординаторов, а также врачей-специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, врачей общей практики, терапевтов) и студентов медицинских вузов.

Профессор кафедры хирургической гепатологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова» Минздравсоцразвития России, доктор медицинских наук, профессор Подпись д.м.н. профессора Ю.П. Угленского заверяю  2013 года.
Choi sir kapam D Wy W SOOW COM

### Рецензия

на методические рекомендации: «Заболевания желчного пузыря: возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты» О.А. Саблина, Т.А. Ильчишиной, А.А. Ледовской

Актуальность данного методического пособия обусловлена неуклонным ростом заболеваний гепатобилиарной системы, оказывающих выраженное отрицательное влияние на качество жизни, течение сопутствующих заболеваний, переносимость фармакотерапии и характеризующихся высокой стоимостью лечения.

К положительным сторонам работы можно отнести интерес авторов к так называемой холестерин-ассоциированной патологии билиарного тракта, к которой относят три патологических состояния: билиарный сладж, холестероз желчного пузыря и холецистолитиаз. Авторами подробно изложены современные представления о патогенезе, диагностике и лечении данных заболеваний желчного пузыря.

Важное место в методических рекомендациях отведено оценке эффективности терапии данной патологии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Но особый интерес в данной работе представляет изучение эффективности лечения предкаменной стадии желчно-каменной болезни (билиарного сладжа) препаратами урсодезоксихолевой кислоты, поскольку именно эффективная терапия билиарного сладжа создает реальные перспективы для снижения развития желчно-каменной болезни и, как следствие, снижения в последующем числа выполняемых холецистэктомий.

Авторами проведено клиническое исследование эффективности и безопасности лечения билиарного сладжа появившимся на российском рынке препаратом урсодезоксихолевой кислоты - Урсодез®.

Таким образом, методические рекомендации, разработанные сотрудниками ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, актуальны, обладают практической новизной и могут быть рекомендованы в качестве методического пособия для врачей-специалистов (гастроэнтерологов, хирургов, врачей общей практики, терапевтов).

Профессор кафедры госпитальной терапии — главный врач поликлиники «Эксперт» доктор медицинских наук, профессор	
«ЗЗ» апреля 2013 года. Подпись д.м.н., профессора С.Н.Мехтиев аверию («ЗЗ» апреля 2013 года.	
Полискова заверно СУГЛИСХТ ИССИС	2

# УРСОДЕЗ®

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА

www.ursodez.ru

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Растворение холестериновых камней желчного пузыря

Билиарный рефлюкс-гастрит

Первичный билиарный цирроз печени при отсутствии признаков декомпенсации



### ВКЛЮЧЕНЫ В НОВУЮ ИНСТРУКЦИЮ:

Хронические гепатиты различного генеза

Первичный склерозирующий холангит

Кистозный фиброз (муковисцидоз)

Неалкогольный стеатогепатит

Алкогольная болезнь печени

Дискинезия желчевыводящих путей

# СТАНДАРТ ЛЕЧЕНИЯ ПЕЧЕНИ

ВХОДИТ В СТАНДАРТЫ ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ И ЖКТ ВХОДИТ В ПЕРЕЧЕНЬ БЕСПЛАТНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ЛЬГОТНИКОВ



- Компания работает с 1996 года
- Производство расположено в пригороде Санкт-Петербурга.
- Производственные мощности 1 млрд. таблеток и капсул в год
- Используется импортное современное оборудование:
  - KILIAN, Германия;
  - САМ, Италия;
  - SEJON G, Корея;
  - SHIMADZU, Япония.



Сертификат GMP (Good Manufacturing Practice) выдан Европейским агентством в 2007 г., подтвержден в 2009 г., в 2011 г.

# Каждую секунду продается 1 упаковка лекарственных средств, выпущенных ЗАО «Северная Звезда»



www.ns03.ru www.tridukard.ru www.ursodez.ru