

УДК 615.244

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА — «УРСОЛИЗИН»: ПРИМЕНЕНИЕ В НАСТОЯЩЕМ И БУДУЩЕМ

Е.В. Колесникова

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков

Ключевые слова: урсодезоксихолевая кислота, «Урсолизин», механизм действия, эффективность терапии.

Более 35 лет урсодезоксихолевою кислоту (УДХК) применяют в различных областях клинической практики. Открыть производство УДХК как лекарственного препарата позволил, собственно, синтез этого вещества в 1954 г. Т. Kanasawa, а в 1975 г. было впервые описано действие УДХК на желчь, вызывающее ее денатурацию и растворение мелких холестериновых камней. Это стало точкой отсчета применения урсодезоксихолевой кислоты при желчнокаменной болезни, в процессе которого было показано положительное влияние УДХК на функциональное состояние печени [2].

Для понимания области применения УДХК важно помнить, что это третичная желчная кислота, образующаяся эндогенным путем в организме. Синтезируясь в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, УДХК является продуктом бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК). Отличие УДХК от ХДХК состоит только в ориентации 7 β -гидроксильной группы, что определяет ее более гидрофильные свойства по сравнению с другими желчными кислотами, имеющими две или три гидроксильные группы.

Содержащиеся в желчи соли желчных кислот представлены в организме преимущественно ХДХК (38—54%), холиевой (26—39%) и дезоксихолевой (16—33%) кислотами. В незначительных количествах (до 0,1—5%) обнаруживают УДХК и литохолиевую кислоту. Важными на фоне лечения УДХК являются дозозависимые изменения соотношения желчных кислот: УДХК становится основным компонентом желчи, тогда как содержание ХДХК и других желчных кислот снижается. Более того, у пациентов с желчекаменной болезнью на фоне пероральной терапии УДХК она становится основной желчной кислотой в сыворотке крови, составляя около 48%. 96—99% УДХК связывается с белками сыворотки крови, а распределение ее ограничивается органами энтерогепатической системы и плазмой.

При заболеваниях печени отмечено более низкое накопление УДХК в желчи, что, вероятно, обусловлено либо снижением всасывания, что

приводит к уменьшению образования эндогенных мицелл из желчных кислот в дуоденальной желчи, либо уменьшением секреции.

Быстрый печеночный клиренс, несмотря на хорошее всасывание УДХК в кишечнике, определяет невысокий ее уровень в плазме крови и не отражает ее биодоступности, т. к. терапевтическая эффективность препарата при заболеваниях печени и желчевыводящих путей зависит от концентрации УДХК в органах энтерогепатической системы [3].

«Эффекту первого прохождения» (first pass effect) через печень подвергается 50—75% поступающего в организм препарата. В печени происходит эффективная конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, в то время как в кишечнике метаболизм УДХК осуществляется с помощью бактерий. Активная конъюгация с глицином и таурином осуществляется при прохождении УДХК через печень с формированием N-ацетил-конъюгатов. Затем УДХК в конъюгированной форме выделяется в желчь.

Пассивное всасывание конъюгатов происходит в тонкой кишке, активное — в терминальном участке подвздошной. Конъюгаты вновь проходят через печень и снова выделяются в желчь. УДХК и ее конъюгаты, не всосавшиеся в тонкой кишке, в дистальных отделах тонкой и толстой кишок метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом [1].

Первые наблюдения терапевтической эффективности УДХК приходятся на 1970-е годы, в которых отмечается ее позитивное влияние при лечении желчнокаменной болезни и сопутствующих хронических активных гепатитов. Первое двойное контролируемое исследование, показавшее, что на фоне приема УДХК не только растворяются холестериновые камни, улучшается самочувствие пациентов, но и снижается активность печеночных ферментов и билирубина, стало основанием для активного использования УДХК при заболеваниях печени.

В 1980-х годах появился ряд публикаций, отражающих результаты применения УДХК при хро-

нических холестатических поражениях печени у взрослых и детей, таких как первичный билиарный цирроз печени (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ). Чуть позже спектр применения УДХК расширился за счет алкогольной болезни печени, неалкогольного стеатогепатита, муковисцидоза. Эффективность УДХК оценена в исследованиях и при overlap syndrome (синдроме аутоиммунного перекреста), билиарной атрезии, синдроме Алажиля, болезни Кароли, доброкачественном рецидивирующем внутривисцеральном холестазах, СПИД-ассоциированной холангиопатии, холестазах, обусловленном парентеральным питанием, лекарственным холестазах, вследствие орального приема контрацептивов, антибиотиков и анаболических стероидов.

Многогранные эффекты УДХК обеспечивают широкий спектр терапевтических возможностей использования препарата.

Цитопротективное действие: благодаря гидрофильной группе (7β-гидроксил) УДХК встраивается в фосфолипидный слой клеточной мембраны гепатоцита и холангиоцита, восстанавливая структуру клеток и повышая устойчивость к повреждающим факторам (вирусам, лекарствам, алкоголю и др.).

Литолитическое действие: снижает литогенность желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждает образование и растворение холестериновых камней.

Гипохолестеринемическое действие: снижает всасывание холестерина в кишечнике и синтез его в печени, экскрецию последнего в желчь.

Холеретическое действие: 1) вытесняет пул токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами в подвздошной кишке; 2) стимулирует экзоцитоз в гепатоцитах путем активизации Са-зависимой 1-протеинкиназы, что приводит к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот; 3) индуцирует гидрокарбонатный холерез, усиливая выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Иммуномодулирующее действие: уменьшает экспрессию молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, снижает продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО-α, ИФН-γ).

Антиоксидантное действие: УДХК активизирует глутатионвосстанавливающие ферменты.

Вышеописанные механизмы действия не исчерпываются перечисленными. Они кардинально дополнились в конце XX и начале XXI века такими свойствами, как антиапоптотическое, антифибротическое и антиканцерогенное, что позволило не ограничиваться только применением УДХК в гепатологии.

В фармакотерапии это одно из новых направлений. По мере появления представлений об апоптозе появилась необходимость в поиске средств, воздействующих на него. Долгое время любую смерть клеток принято было называть некрозом, термином, который предложил еще Вирхов в

«Целлюлярной патологии». Сейчас известно, что гибель клеток может происходить не только путем некроза, но и с участием другого механизма, получившего название «апоптоз». Апоптоз определяют как сложный, тонко регулируемый активный процесс, при котором отдельные клетки подвергаются самодеструкции. При этом не повреждаются соседние клетки и не развивается воспалительная реакция. Важен тот факт, что с помощью апоптоза из тканей удаляются клетки с генетическими повреждениями, а также клетки, пораженные вирусами. Опасность для организма таких клеток очевидна, они подвергаются гибели путем апоптоза, что принято называть «альтруистическим суицидом». Апоптоз — программированная гибель клеток, и этой программой управляют особые гены. Как и во всякой биологической системе, такая регуляция осуществляется по антагонистическому принципу. Стимулирует апоптоз ген p53. Проапоптотическому гену p53 принадлежит важнейшая роль в противоопухолевой защите организма ввиду его способности предотвращать фиксацию генетических повреждений.

Учитывая, что апоптоз развивается не мгновенно, как некроз, а длится месяцами, а иногда и годами, появляются предпосылки для его предотвращения.

УДХК стали рассматривать в качестве препарата, обладающего противоапоптотическим действием. Экспериментальные исследования на изолированных гепатоцитах показали, что УДХК защищает митохондриальный аппарат клетки от повреждения, уменьшает окислительный стресс и ингибирует токсининдуцированный апоптоз. При изучении влияния урсодезоксихолевой, таурохолевой и дезоксихолевой кислот на протеины клеточного цикла, которые участвуют в апоптозе, было показано, что только УДХК регулирует эти протеины, увеличивая выживаемость гепатоцитов при одновременной регрессии фиброза [5].

В исследованиях S. Sola, J. Sastre доказана способность УДХК взаимодействовать с ядерными стероидными рецепторами [23].

Показано, что антиапоптотический эффект УДХК реализуется за счет снижения концентрации ионизированного Са в клетках, что приводит к предотвращению выхода цитохрома С из митохондрий и блокирует активизацию каспаз, апоптоз холангиоцитов.

В 2005—2006 гг. появились данные не только об антиапоптотическом, но и антифибротическом действии УДХК как *in vivo*, так и *in vitro* — в эксперименте на животных и в клинике. Интересные результаты получены группой ученых, возглавляемой S. Cullen, позволившие показать не только антифибротическое действие, но и дозозависимый эффект УДХК. Пациентов с ПСХ разделили на три группы: первая получала препарат по 10 мг/кг в сутки, вторая — по 20 мг/кг, третья — по 30 мг/кг в сутки. Срок наблюдения составил 2 года. Согласно данным пункционной биопсии печени, наблюдалось достоверное гистологическое уменьшение фиброза — 9, 18 и 33% соответствен-

но. Сделан вывод о том, что в средних и высоких дозах УДХК обладает более выраженным антифибротическим эффектом [13].

Данные об антиапоптогическом и антифибротическом действии УДХК позволили предпринять попытки использования УДХК не только в рамках болезней печени, но и применительно к другим тканям организма.

Под руководством K.G. Rajesh проведен эксперимент на двух группах крыс линии Wistar. Животных подвергли окклюзии коронарной артерии в течение 30 мин. Одна из групп крыс за 180 мин до окклюзии получила УДХК в дозе 40 мг/кг, другая (группа сравнения) — препарат не получала. В результате этого в группе УДХК выход цитохрома С в цитозоль кардиомиоцитов составил 4,8 против 11,8% группы без УДХК, а зона некроза и апоптоза — 22,1 и 46,4% соответственно, то есть у крыс, получавших УДХК, изучаемые показатели были в 2 раза меньше [22].

Интересные данные относительно безопасности и возможностей применения УДХК при внутрипеченочном холестазах беременных, основанные на двадцатилетнем наблюдении, опубликованы в 2005 г. R. Zapata. Отмечено, что помимо уменьшения кожного зуда и желтухи, УДХК предотвращает неблагоприятное влияние холестаза на плод [19, 32].

В гастроэнтерологии нет, пожалуй, заболеваний, при котором использование УДХК было бы целесообразным.

Известно, что желчные кислоты в составе дуоденогастрального и дуоденогастроэзофагеального рефлюкса негативно влияют на состояние слизистой оболочки пищеварительного канала, в зависимости от концентрации, конъюгации и pH окружающей среды. Желчные кислоты (ЖК) способны снижать количество фосфолипидов в желудочной слизи. Желчный рефлюкс ассоциирован с формированием очагов кишечной метаплазии и пищеводом Барретта.

Подтверждением этому являются результаты исследований F. Banki и соавторов, которые анализировали в течение 10 лет факторы риска развития пищевода Барретта и показали, что единственным среди достоверных является заброс желчи, препятствовать которому может УДХК, предотвращающая дисплазию эпителия [7].

Способность УДХК уменьшать отрицательное влияние эндогенных желчных кислот послужило основанием для ее использования при рефлюкс-гастрите и повреждениях пищевода ЖК.

Получены данные о том, что УДХК хоть и не оказывает подавляющего действия на *H. pylori*, модифицирует гистологическую картину при гастрите [11].

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) — неспецифический язвенный колит (НЯК), болезнь Крона — заняли свою нишу в спектре показаний к назначению УДХК. Назначение при НЯК УДХК не только уменьшает активность аминотрансфераз, но и не вызывает обострения колитического процесса, а также снижает летальность.

Применение УДХК связано с уменьшением частоты дисплазии толстой кишки у пациентов с НЯК и ПСХ [29, 30].

Кроме того, получены доказательства способности УДХК предотвращать не только первичную дисплазию, но и рецидивы колоректальной аденомы в исходе ВЗК. Доказательством являются данные III фазы клинических испытаний УДХК для профилактики рецидива колоректальной аденомы. Лечение УДХК сопровождалось как снижением общей частоты рецидивов колоректального рака, так и статистически достоверным уменьшением (на 39%) рецидивов аденомы с дисплазией высокой степени [5].

Однако механизмы, посредством которых воздействует УДХК на канцерогенез, пока не известны. Хотя показана способность УДХК блокировать белки НК-κВ и АРО-1 [8].

С момента появления первых показаний к применению УДХК при билиарной патологии спектр показаний к ее применению существенно увеличился. Речь идет прежде всего о билиарном сладже, который является ключевым звеном патогенеза большинства заболеваний желчевыводящей системы. Это не только желчнокаменная болезнь, но и холецистит, холестероз желчного пузыря, холангит и билиарный панкреатит [28].

Долгие годы дискутировали по поводу тактики ведения пациентов с полипозными и полипозно-сетчатыми формами холестероза желчного пузыря. Накоплены данные, свидетельствующие об эффективности терапии УДХК у этой категории пациентов, которая зависит от количества и размеров полипов, сроков лечения и макроскопических изменений желчи. У пациентов с одиночным холестериновым полипом частота его полного растворения статистически достоверно выше по сравнению с больными, у которых множественные полипы. При однородной желчи в желчном пузыре повышается эффективность терапии УДХК до 95,6%, в то время как при неоднородной желчи и взвеси микролитов этот показатель составляет 80%. Еще одним важным обстоятельством является длительность терапии. Показано, что частота растворения холестериновых полипов возрастает при увеличении сроков лечения до 10—12 мес [3].

Важно отметить, что благодаря способности УДХК умеренно подавлять продукцию холестерина в печени, тормозя фермент его синтеза — ГМК-КоА-редуктазу, показано положительное ее влияние на липидный спектр сыворотки крови (снижение уровня холестерина, нормализация концентрации липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов), что зависит от возраста пациентов.

Получены доказательства эффективности УДХК при синдроме Жильбера. Учитывая, что при этом вторично возникает так называемый синдром сгущенной желчи, пациентов с такой патологией относят к группе риска по заболеваниям желчевыводящих путей вплоть до желчнокаменной болезни. Вот почему не только лечебное, но и профилактическое применение препаратов УДХК оправданно [12, 22].

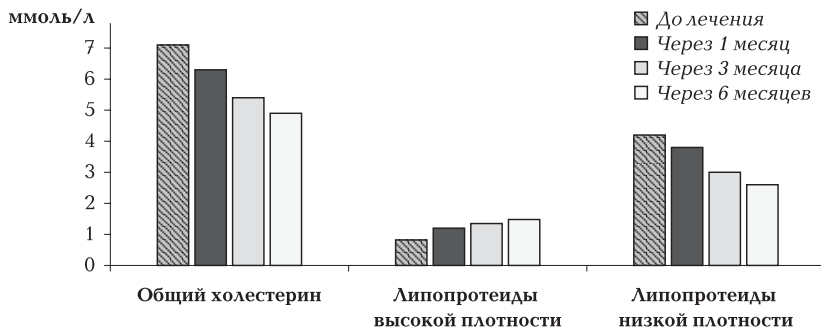


Рис. 1. Динамика показателей липидного профиля у пациентов с холестерозом желчного пузыря на фоне терапии «Урсолизином»

Однако самые крепкие позиции, связанные с областью применения, УДХК заняла, бесспорно, в гепатологии. Пожалуй, нет заболевания печени, которое протекало бы без клинически выраженного или субклинического холестаза. Данные об эффектах УДХК послужили поводом для использования препаратов на ее основе в качестве базовых при заболеваниях печени [15, 27, 31].

Назначение УДХК при неалкогольном стеатогепатите способствует положительной динамике биохимических показателей цитолиза и холестаза. Антифибротическое действие УДХК подтверждается снижением сывороточной концентрации N-терминального пептида коллагена III типа и матриксных металлопротеиназ при одновременном повышении уровней тканевых ингибиторов [6, 14].

УДХК рассматривали как дополнение к стандартной терапии при остром гепатите С, монотерапия при хроническом гепатите при противопоказаниях к противовирусной терапии или невозможности ее проведения по каким-либо причинам, а также как адьювант интерферонотерапии при противопоказаниях к назначению рибавирина [10, 17, 19].

Результаты исследовательской группы Masao Omata позволили расширить спектр показаний к применению УДХК при хроническом вирусном гепатите С (HCV) — особенно у «неответчиков» на противовирусное лечение. Показано, что у пациентов, у которых ранее не удалось достичь устойчивого вирусологического ответа после терапии интерфероном в сочетании с рибавирином с HCV-РНК+, назначение УДХК в течение 24 нед в дозе 600 мг/сут способствовало снижению уровня гамма-глутамилтрансферазы на 40,5%, АЛТ — на 26,0%. Становится очевидным, что способность УДХК снижать трансферазную активность может косвенно свидетельствовать об уменьшении темпов развития фиброза печени и частоты возникновения гепатоцеллюлярной карциномы [16].

Во многих исследованиях, проводившихся десятилетиями, подтверждена высокая терапевтическая эффективность УДХК при ПБЦ, ПСХ, АИГ, синдроме «перекреста», вирусных и алкогольных гепатитах.

В последние годы получены новые данные. A. Pares (2006) опубликовал результаты наблюдения за пациентами с ПБЦ, получавшими по 15 мг/кг в сутки УДХК на протяжении 1,5—14 лет. Показатели выживаемости оказались существенно выше,

чем представлены в модели Мейо, и составили 61,0% [9, 18].

S.N. Cullen и соавторы (2008) показали эффективность высоких доз УДХК при ПСХ — 30 мг/кг в сутки в течение 2 лет [13, 24].

К. Тагао подтвердил также и антиканцерогенное действие УДХК, наблюдая за больными компенсированным циррозом печени в исходе HCV-инфекции в течение 5 лет. Гепатоцеллюлярная карцинома развилась у 17,9% пациентов, принимавших УДХК, и у 39,1% контрольной группы [25].

Впечатляющие данные представлены в мета-анализе Y. Тау, посвященном веноокклюзионной болезни печени как осложнению трансплантации костного мозга. Часть из 824 пациентов профилактически перед операцией получала УДХК, другие — плацебо или комбинацию других препаратов. В группе, профилактически получавшей УДХК, отмечено достоверное снижение частоты веноокклюзионной болезни (относительный риск составил 0,34; [0,17—0,66]) и летальности (относительный риск составил 0,58; [0,35—0,95]) [26].

В Украине накопился достаточный опыт применения УДХК при заболеваниях гепатобилиарной системы. В марте 2008 г. в Украине появился новый препарат УДХК — «Урсолизин» (производитель Magis Farmaceutici S.p.A., Италия, субстанция Erregierge S.p.A., Италия).

Отличительной особенностью «Урсолизина» является то, что одна капсула содержит 150 мг или 300 мг УДХК. Это весьма существенно, так как практический врач может адекватно подобрать дозу в конкретной ситуации, т. к. спектр применения УДХК слишком велик.

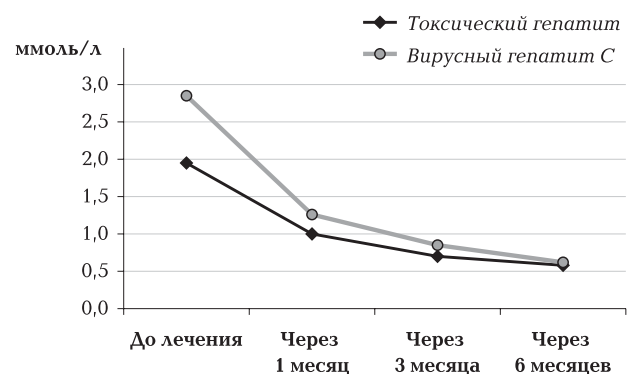


Рис. 2. Динамика содержания АЛТ на фоне терапии «Урсолизином»

Таблиця. Дози и длительность терапии УДХК при заболеваниях печени и пищеварительного канала

Автор	Нозология	Доза и длительность курса
H.J. Sugerman	Желчнокаменная болезнь	1200 мг (6 мес)
R. Bettini, M. Gorini	АБП	450 мг (6 мес)
J. Holoman M.L. Balmer	НАСГ	750 мг (6—12 мес) 300 мг + витамин Е (24 мес)
C. Puoti, A. Magrini	Хронический гепатит С, монотерапия	450 мг (6 мес)
Masao Omata	Хронический гепатит С («неответчики» на противовирусное лечение)	600 мг (24 нед)
J.G. Silva	Рефлюкс-гастрит	600 мг (12 мес)

На базе гастроэнтерологического отделения ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины» проведена оценка эффективности «Урсолизина» у 25 пациентов с токсическим поражением печени, 12 — с хроническим гепатитом С, которым была противопоказана противовирусная терапия, и 18 больных — с холестерозом желчного пузыря.

«Урсолизин» назначали по 450 мг/сут (по 1 капсуле 150 мг утром и по 1 капсуле 300 мг — вечером) 6 мес. В динамике лечения оценивали клинико-биохимические параметры, а также сонографические показатели, которые контролировали через 1, 3 и 6 мес.

В процессе лечения «Урсолизином» уже к 10-м суткам у больных токсическим и хроническим вирусным С гепатитами заметно уменьшилось течение астенодепрессивного и диспепсического синдромов. Снизилась активность щелочной фосфатазы на 30—40% уже в конце 1-го месяца применения «Урсолизина». Спустя 3 мес лечения достоверно снизился уровень АЛТ, АСТ, гамма-глутамилтрансферазы, содержание общего билирубина — на 45,8% и общего холестерина — на 37,5%. Исчезли явления внутривисцерального холестаза, по данным УЗИ.

У пациентов с холестерозом желчного пузыря к 3-му месяцу терапии «Урсолизином» существенно изменился липидный спектр, то есть не только снизился уровень холестерина до контрольных значений, но и повысился уровень липопротеидов высокой плотности на 22,4% и снизился уровень липопротеидов низкой плотности на 10,2%. Сонографически наблюдались нормализация толщины стенки желчного пузыря, а также исчезновение осадка в его полости (рис. 1).

У пациентов всех групп достоверно снизилась активность АЛТ ($P < 0,05$; рис. 2). В последние годы высокую концентрацию АЛТ рассматривают как специфический и чувствительный показатель не только активности патологического процесса в печени, но и фиброза. Поэтому, на наш взгляд, снижение концентрации АЛТ в сыворотке крови при токсическом и вирусном С гепатитах можно рас-

сматривать как показатель, отражающий уменьшение темпов фиброгенеза в печени. Такая динамика АЛТ, вероятно, обусловлена антифибротическими свойствами «Урсолизина», что способствует предотвращению прогрессирования заболевания при токсическом и вирусном поражениях.

Итак, назначение «Урсолизина» как при токсическом гепатите, так и при вирусном С гепатите, протекающих с синдромом холестаза, оказывает выраженный и быстрый антихолестатический эффект, проявляющийся как обратной динамикой клинических симптомов, так и нормализацией биохимических показателей холестаза и цитолиза. Помимо цитопротективного эффекта «Урсолизина», который отмечался во всех группах наблюдения, гиполипидемическое действие особенно явно прослежено в группе пациентов с холестерозом желчного пузыря, что связано со способностью препарата модифицировать метаболизм холестерина, влияя на синтетические процессы в печени.

Таким образом, становится очевидным целесообразность назначения «Урсолизина» при токсических и вирусных гепатитах, а также холестерозе желчного пузыря.

В таблице представлены те нозологические формы, при которых рекомендуемая доза УДХК, содержащаяся в препарате «Урсолизин», является не только доказано эффективной, но и позволяет повысить приверженность к терапии.

Столь многогранные терапевтические возможности УДХК диктуют необходимость в активном введении препарата в повседневную практику не только врача-гастроэнтеролога, гепатолога, но и терапевта. Для этого подходит еще один препарат УДХК — «Урсолизин».

Препарат «Урсолизин» позволит расширить сферу применения УДХК. Как отметила S. Benedetti (2005), «... путь, которым мы прошли от представления об УДХК как только об антихолестатике до нынешнего понимания глубинных иммуномодулирующих, антиапоптотических и других многосторонних механизмов ее действия — один из самых впечатляющих в современной фармакологии».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* Лечение больных с первичным билиарным циррозом печени // Аутоиммунные заболевания печени в практике клинициста.— М.: М-Вести, 2001.— 102 с.
2. *Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В.* Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения // Консилиум медикум.— 2002.— № 6.— Т. 4.— С. 324—326.
3. Холестероз желчного пузыря: руководство / Под ред. А.А. Ильченко, И.А. Морозова, С.Г. Хомерики, Ю.Н. Орлова.— М.: Гэотар-Медиа, 2007.— 232 с.
4. *Alberts D. S., Martinez M.E., Hess L.M. et al.* Phase III trial of ursodeoxycholic acid to prevent colorectal adenoma recurrence // *J. Natl. Cancer Inst.*— 2005.— Vol. 97.— P. 846—853.
5. *Azzoroli F., Mehalw, Soroka C.I. et al.* UDCA diminishes Fas-ligand induced-apoptosis in mouse hepatocytes // *J. Hepatol.*— 2002.— Vol. 36 (1).— P. 49—54.
6. *Balmer M.L., Schmitter K., Dufor J.F.* The effect of UDCA in combination with vitamin E on adipokines in patients with NASH // *J. Hepatol.*— 2008.— Vol. 48, N 2.— P. 337.
7. *Banki F., DeMeester S.R., Mason R.Y. et al.* // *Am. J. Gastroenterol.*— 2005.— Vol. 100.— P. 5560—5617.
8. *Chah S.A., Volkov Y., Arfin O. et al.* // *Cancer.*— 2006.— Vol. 41 (14).— P. 2160—2169.
9. *Chan C.W., Gunsar F., Feudjo et al.* Long-term UDCA therapy for primary cirrhosis: a follow up to 12 years // *Aliment. Pharmacol. Ther.*— 2005.— Vol. 21.— P. 217—226.
10. *Chen W., Liu Y., Glund C.* Bile acids for viral hepatitis, 2003 // *Cochrane Database Syst. Rev.*— 2003.— 2.
11. *Chon C.Y., Parc Y.Y. Korean Y.* // *Hepatol.*— 2006.— Vol. 12 (3).— P. 364—372.
12. *Clark V.C. Levy C.* // *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.*— 2007.— N 6.
13. *Cullen S.N., Rust C., Fleming K., Edwards C.* High dose ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis is safe and effective // *Hepatol.*— 2008.— Vol. 48 (5).— P. 792—800.
14. *Holoman J., Glasa J., Kasar J. et al.* Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Correlation to morphology and effect of therapy // *Hepatol.*— 2000.— N 32.— P. 210.
15. *Katsinelos P., Vasiliadis I., Paakiouta F. et al.* UDCA for the treatment of amoxicillin-clavulanate potassium (Augmentin R)-induced intra-hepatic cholestasis: report of two cases // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 2000.— Vol. 12 (3).— P. 365—368.
16. *Mas M.R., Tasci J. Viral S.A. et al.* // *J. Hepatol.*— 2006.— Vol. 44 (suppl. 2).— P. 128—129.
17. *Mikov M., Faucettm J.P., Kuhajda K. et al.* // *Drag. Metab. Pharmacokinet.*— 2006.— Vol. 31 (3).— P. 237—251.
18. *Pares A., Caballeria L., Rades Y.J.* // *Hepatol.*— 2006.— Vol. 130 (3).— P. 715—720.
19. *Perez M.J., Macias R.J., Marin J.J.* Maternal cholestasis induced placental oxidative stress and apoptosis Protective effect of ursodeoxycholic acid // *Placenta.*— 2006.— Vol. 27 (1).— P. 34—41.
20. *Pustl T., Beuers U.* // *World J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 12 (22).— P. 3487—3495.
21. *Rajesh K.G., Suzuki R., Maeda H. et al.* Hydrophilic bile salt ursodeoxycholic acid protects myocardium against reperfusion injury in a PI3K/Akt dependent pathway // *J. Mol. Cell. Cardiol.*— 2005.— Vol. 39 (5).— P. 766—776.
22. *Reizis A.R., Matanina N.V., Shmarov D.A.* The apoptosis of peripheral blood mononuclear cells during viral hepatitis in children and its correlation by ursodeoxycholic acid // *Hepatol.*— 2006.— 297.— Vol. 44 (suppl. 2).— P. 116.
23. *Sola S., Amaral J.D., Castro R.E. et al.* Nuclear translocation of UDCA by the glucocorticoid receptor is required to reduce TGF-beta1-induced apoptosis in rat hepatocytes // *Hepatol.*— 2005.— Vol. 42.— P. 925—934.
24. *Silvera M.G., Lindor K.D.* High dose ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis // *Hepatol.*— 2008.— Vol. 48 (5).— P. 692—694.
25. *Tarao K., Fujisvama S., Ohkawa S. et al.* Cancer epidemic C // *Biomarkers Prev.*— 2005.— Vol. 14 (1).— P. 164—169.
26. *Tay J., Tinmoutn A., Fergusson D. et al.* // *Biol. Blood Marrow Transplant.*— 2007.— Vol. 13 (2).— P. 206—217.
27. *Ter Borg P.C., Schalm S.W., Hansen B.E. et al.* // *Am. J. Gastroenterol.*— 2006.— Vol. 101 (9).— P. 2044—2050.
28. *Tsubacio K., Kiriyaama K., Matsushima N. et al.* Autoimmune pancreatitis successfully treated with UDCA // *Intern. Med.*— 2002. Dec.— Vol. 41 (12).— P. 1142—1146.
29. *Tung B.Y., Emond M.J. Haggitt R.S. et al.* Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis // *Ann. Intern. Med.*— 2001.— Vol. 134.— P. 89—95.
30. *Worthington J., Chpman R., Orphnet* // *J. Rare Dis.*— 2006.— Vol. 24.— P. 1—44.
31. *Yui S., Saeki T., Kamamoto R., Jwami K.* // *J. Biochem. (Tokyo).*— 2005.— Vol. 138 (2).— P. 151—157.
32. *Zapata R., Sandoval L., Palma J. et al.* // *Liver Juf.*— 2005.— P. 548—574.

УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВА КИСЛОТА — «УРСОЛІЗИН»: ЗАСТОСУВАННЯ У СЬОГОДЕННІ ТА МАЙБУТНЬОМУ

О.В. Колеснікова

Наведено сучасні погляди на механізми дії урсодезоксихолевої кислоти та результати великомасштабних досліджень, які підтверджують ефективність урсодезоксихолевої кислоти у різних сферах терапевтичної практики. Описано новий препарат урсодезоксихолевої кислоти «Урсолізин», особливістю якого є зручне дозування, яке дає змогу індивідуально підбирати препарат і підвищити прихильність пацієнтів до терапії.

URSODEOXYCHOLIC ACID – URSOLIZIN: THE PRESENT AND FUTURE APPLICATION

O.V. Kolesnikova

The article presents the modern views on the mechanisms of action of ursodeoxycholic acid (UDCA). The results are presented of the large-scale trial that confirm therapeutic efficacy UDCA in different spheres of therapeutic practice. The new UDCA preparation – Ursolizin, has been described with the specific feature – comfortable dosage allowing to provide the individual drug dose titration thus increasing patients' compliance to therapy.