

NOVINKA

URSOSAN®

urzodeoxycholová kyselina

VYŠŠIA SILA 400 mg KYSELINY URZODEOXYCHOLOVEJ



pre lepšiu compliance pacienta

SKRÁTENÁ INFORMÁCIA O LIEKU: URSOSAN 400 mg filmom obalené tablety

Zloženie: Každá filmom obalená tableta obsahuje 400 mg kyseliny urzodeoxycholovej. **Indikácie:** Na rozpustenie cholesterolových žlčových kameňov v žlčníku. Žlčové kamene sa nesmú na röntgenových snímkach zobrazovať ako tieň a nesmú mať v priemere viac ako 15 mm. Napriek žlčovým kameňom musí byť žlčník funkčný. Na symptomatickú liečbu primárnej biliárnej cholangitídy (PBC), za predpokladu neprítomnosti dekompenzovanej cirhózy pečene. **Pediatrická populácia:** Hepatobiliárna porucha súvisiaca s cystickou fibrózou u detí vo veku od 6 rokov a mladších ako 18 rokov. **Kontraindikácie:** URSOSAN sa nemá používať u pacientov s precitlivosťou na žlčové kyseliny alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok; akútnym zápalom žlčníka a žlčových ciest; oklúziou žlčových ciest; častými epizódami žlčníkovej koliky; kalcifikovanými žlčovými kameňmi; zhoršenou kontraktilitou žlčníka. **Pediatrická populácia:** neúspešná portoenterostómia alebo neobnovenie správneho prietoku žlče u detí s biliárnou atreziou. **Nežiaduce účinky:** riedka stolica alebo hnačka, bolesť v pravej hornej časti brucha (u pacientov s primárnou biliárnou cholangitídou). **Interakcie:** URSOSAN sa nemá podávať súčasne s cholestyramínom, kolestipolom alebo antacidami s obsahom hydroxidu hlinitého a/alebo smektitu (oxidu hlinitého), pretože môžu znižovať absorpciu UDCA. URSOSAN môže ovplyvniť absorpciu cyklosporínu z čreva. Interakcie boli ďalej pozorované s: ciprofloxacínom, rosuvastatínom, nitrendipínom, dapsónom a klofibrátom. **Upozornenie:** Počas prvých troch mesiacov liečby má lekár každé 4 týždne sledovať parametre pečevných funkcií AST, ALT a GGT a následne každé 3 mesiace. Pacientky, ktoré užívajú URSOSAN na rozpustenie žlčových kameňov, majú používať účinnú nehormonálnu antikoncepciu. Ak sa vyskytne hnačka, dávka sa musí znížiť a v prípadoch pretrvávajúcej hnačky sa má liečba ukončiť. **Dávkovanie:** URSOSAN je vhodný pre pacientov s telesnou hmotnosťou 47 kg a viac. Filmom obalené tablety sa majú užívať pravidelne, nerozžuté a majú sa zapíť tekutinou. Na rozpustenie cholesterolových žlčových kameňov: Približne 10 mg/kg/deň, večer pred spaním. Na symptomatickú liečbu primárnej biliárnej cholangitídy (PBC): Denná dávka závisí od telesnej hmotnosti a pohybuje od 12 do 16 mg/kg/deň (tj. od 2 do 4 filmom obalených tabliet). Počas prvých 3 mesiacov liečby sa má URSOSAN užívať v rozdelených dávkach v priebehu dňa nepretržite. U pacientov s PBC sa v zriedkavých prípadoch môžu klinické príznaky na začiatku liečby zhoršiť. V takom prípade sa má dávka URSOSANU znížiť na 1/2 tablety. Liečba má postupne pokračovať (zvyšovanie dennej dávky o 1/2 filmom obalenej tablety týždenne), až kým sa opäť nedosiahne dávka, ktorá bola naplánovaná v príslušnom pláne dávkovania. Deti s cystickou fibrózou (od 6 do 18 rokov) 20 mg/kg/deň v 2-3 samostatných dávkach, s ďalším zvyšovaním dávky na 30 mg/kg/deň, ak je to potrebné. **Balenie:** 10 až 100 filmom obalených tabliet (na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia). Pred predpísaním lieku si pozorne prečítajte Súhrn charakteristických vlastností lieku. **Dátum poslednej revízie textu:** 08/2022. **Držiteľ rozhodnutia o registrácii:** PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika.

PRO.MED.CS Praha a.s.

Obchodné zastúpenie SK: PROM.MEDIC.SK spol. s r.o., Galvaniho 15/B, 821 04 Bratislava
<https://sk.promedcs.com/sk>

35 years
CARE & INNOVATION

PRO.MED.CS
Praha a.s.

Kľúčové a zásadné je zasiahnuť včas a efektívne

Sylvia Dražilová

Ochorenia pečene sú v populácii veľmi rozšírené. V tomto texte uvádzam stručný súčasný pohľad na tri vybrané ochorenia so zameraním na potenciálne terapeutické využitie kyseliny ursodeoxycholovej.

Interná med. 2024; 24 (10): 377-380

Kyselina ursodeoxycholová (UDCA) je hydrofilná žlčová kyselina, ktorá stimuluje aj cholangiocelulárnu sekréciu v súlade so stimuláciou hepatocelulárnej sekrécie. Má tiež antiapoptotický a protizápalový účinok a vzhľadom na jej priaznivý účinok na toxicitu žlče možno hovoriť aj o jej antitoxických vlastnostiach.

Aby sme však mohli naplno využiť jej účinky, je absolútne nevyhnutné zamerať sa na včasnú a presnú diagnostiku, viesť včas a správne indikovať liečbu v adekvátnej dávke a, prirodzene, aj priebežne vyhodnocovať a snažiť sa o maximálnu adhérenciu k liečbe.

Obrázok 1. UDCA a PBC – vplyv na progresiu

Author	Number of patients in the study	Dose of UDCA (mg/kg/day)	Follow-up (years)	Biochemistry	Symptoms	Histology	Disease progression	OLT-free survival
Poupon 1991	146	13-15	2	Yes	Yes	Yes	Yes	Not done
Poupon 1994*	146	13-15	4	Yes	Not done	Yes	Yes	Yes
Heathcote 1994	222	14	2	Yes	No	Yes	No	No
Lindor 1994	180	13-15	4	Yes	No	No	Yes	Yes
Eriksson 1997	116	7.7	2	Yes/No [§]	No	No	No	No
Combes 1995	151	10-12	2	Yes	Yes**	Yes/No ^{§§}	No	No
Poupon 1997	548***	13-15	4	Yes	Not done	Yes	Yes	Yes
Parés 2000	192	14-16	3.4	Yes	Yes	Yes	No	No

*Prolongation of the previous double-blind study (Poupon 1991) with an open 2-years period where all patients (both previously on UDCA and placebo) were treated with UDCA.

**Significantly reduced development of severe symptoms (fatigue/pruritus). However, mean score for pruritus and fatigue were not favourably affected.

***Analysis of combined data from three previously published trials (Heathcote 1994, Lindor 1994, Poupon 1994).

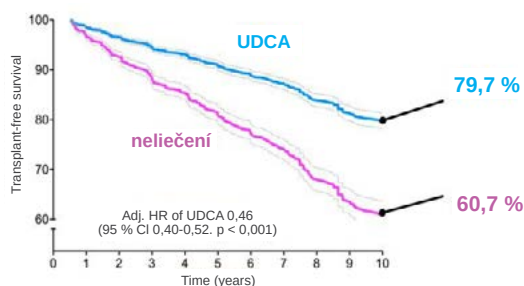
[§]Yes for serum enzymes, No for serum bilirubin.

^{§§}No for patients with advanced primary biliary cholangitis.

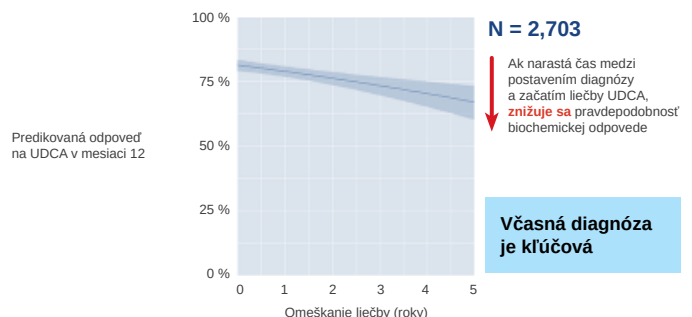
OLT – orthotopic liver transplantation

Obrázok 2. PBC liečba⁽¹⁾

Liečba UDCA je asociovaná s predĺženým prežívaním bez Tx



Čím dlhšie čakáme s liečbou, tým nižšia je odpoveď



UDCA v dávke 13-15 mg/kg/deň je prvolíniová liečba pre všetkých pacientov s PBC.

Najsilnejšie dôkazy o klinickom použití UDCA sú v súčasnosti pri primárnej biliárnej cholangitíde (PBC), ktorá je charakterizovaná nesupuratívnym zápalom postihujúcim žľožové cesty. Prevažná väčšina publikovaných prác zameraných na túto problematiku dokazuje priaznivý účinok UDCA na zlepšenie biochemických parametrov. Tieto práce tiež jasne poukazujú na potrebu používania UDCA v dostatočne vysokej dávke. Najmä pri dlhšom trvaní štúdií je zrejmy aj vplyv UDCA na histologické nálezy a najmä na prežívanie našich pacientov (obrázok 1).

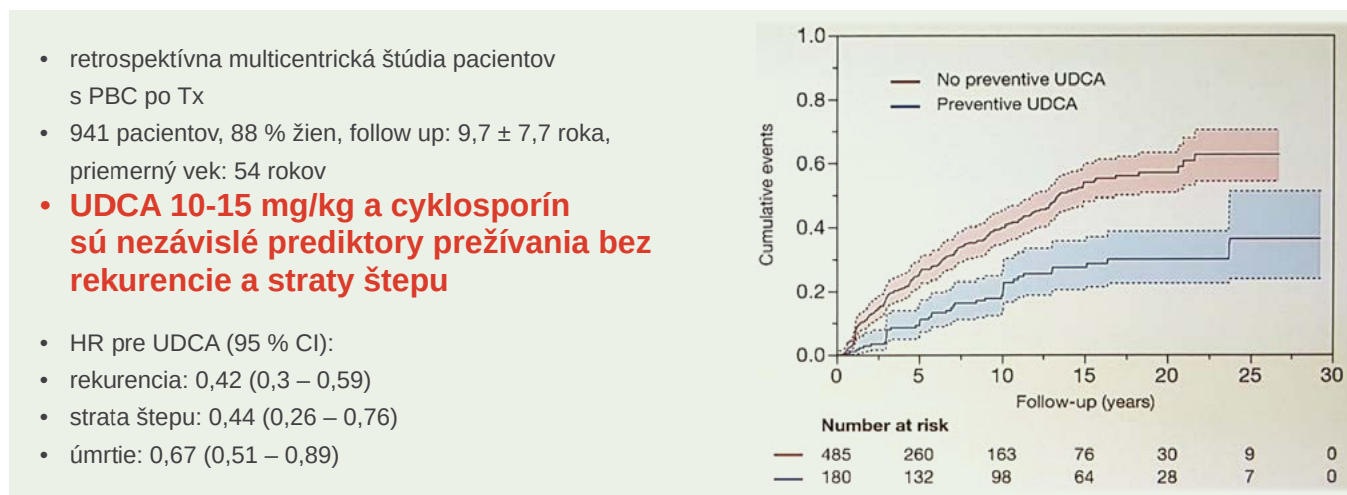
Preto je v súčasnosti liečba UDCA v dávke 13 až 15 mg/kg/deň indikovaná ako liečba prvej línie u všetkých pacientov s PBC⁽¹⁾. Ukázalo sa, že táto liečba je spojená s predĺženým prežívaním bez potreby transplantácie pečene. Rozhodujúcim imperatívom je však včasné zahájenie liečby v správnej dávke – čím dlhší je čas medzi stanovením diagnózy a nasadením UDCA, tým nižšia je pravdepodobnosť biochemickej odpovede (obrázok 2).

Liečba pomocou UDCA sa však ukázala ako účinná aj pri profylaktickom podávaní u pacientov po transplantácii pečene v dôsledku PBC. Retrospektívna multicentrická štúdia zahŕňajúca 941 pacientov (88 % žien; follow-up 9,7; 7,7 roka; priemerný vek 54 rokov) ukázala, že UDCA v dennej dávke 10 – 15 mg/kg a cyklosporín boli nezávislými prediktormi prežívania bez recidívy a straty štepu. Zodpovedajúce HR pre UDCA pre recidívu boli 0,42 (95 % CI: 0,3 až 0,59), stratu štepu 0,44 (0,26 až 0,76) a úmrtie 0,67 (0,51 až 0,89) (obrázok 3).

Ak UDCA nie je dostatočne účinná, je indikovaná liečba druhej línie. Hoci stále neexistuje jednoznačný konsenzus o jej optimálnej forme (kyselina obeticholová, látky modulujúce PPAR atď.), vždy ide o liečbu add-on k podávanej UDCA⁽²⁾.

Máme tiež veľmi kvalitné dôkazy o účinnosti UDCA pri primárnej sklerotizujúcej cholangitíde (PSC), ktorá je charakterizovaná ako fibrotický zápal postihujúci malé alebo veľké žľožovody. Žiaľ, transplantácia pečene je tu stále jedinou kauzálnou liečebnou modalitou⁽³⁾.

Obrázok 3. PBC oddaľuje rekurenciu a predlžuje prežívanie štepu (Corpechot C et al. EASL 2019)



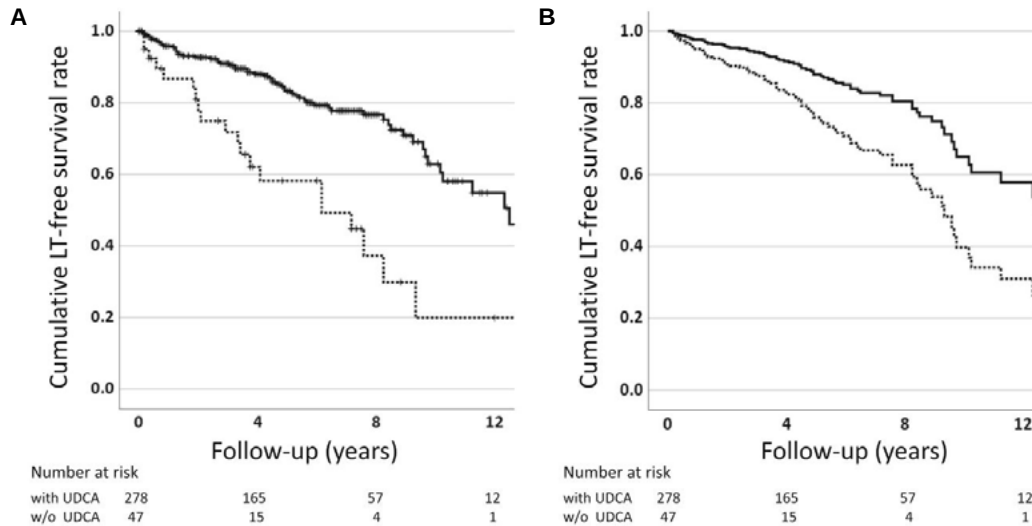
Obrázok 4. UDCA a PSC: vplyv na progresiu⁽³⁾

Zlepšuje biochemické parametre						Trend k zlepšeniu prežitia, dobrá tolerancia		
Author	Year	Number of patients in the study	Dose of UDCA/day (mg/kg)	Type of trial	Trial period (months)	LFTs improved?	Symptoms improved?	Liver histology improved?
O'Brien et al.	1991	12	10	Open-label	30	Yes	Yes	Not done
Beuers et al.	1992	14	13-15	Double-blind, placebo-controlled	12	Yes	No	Yes
Lo et al.	1992	23	10	Double-blind, placebo-controlled	24	Yes	No	No
Stiehl et al.	1994	20	750 mg	Double-blind, placebo-controlled*	15-63	Yes	No	Yes
De Maria et al.	1996	59	600 mg	Double-blind, controlled	24	No	Not done	Not done
Lindor et al.	1997	105	13-15	Double-blind, placebo-controlled	6-72 (median 26)	Yes	No	No
van Hoogstraten et al.	1998b	48	10	Double-blind, single vs multiple doses	24	Yes	No	Not done
Mitchell et al.	2001	26	20-25	Double-blind, placebo-controlled	24	Yes	No	Yes
Harnois et al.	2001	30	25-30	One-stage design	12	Yes	Not done	Not done
Okolicsanyi et al.	2003	86	8-13	Retrospective, case-control	42±26 for cases 38±25 for controls	Yes	Yes	Not done
Olsson et al.	2004, 2005	219	17-23	Double-blind, placebo-controlled	60	Yes	No	Not done

LFT – liver function test (biochemistry)

*Double-blind, placebo-controlled were only 3 months (after 1 year of UDCA treatment of all patients).

Obrázok 5. UDCA zlepšuje prežívanie bez Tx pri PSC⁽⁶⁾

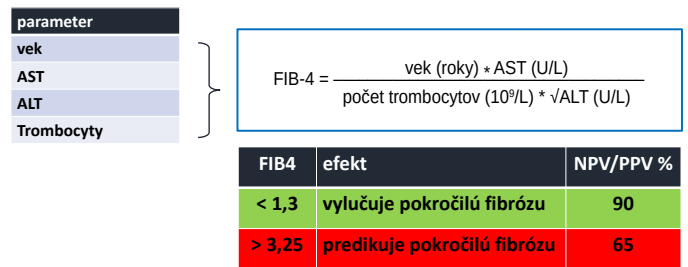


UDCA významne zlepšuje biochemické parametre u pacientov s PSC, ale očakávania týkajúce sa vplyvu na prežívanie a klinicky relevantné koncové ukazovatele sa, žiaľ, nenaplnili. Je však zrejmy priaznivý trend v účinnosti a je dobre tolerovaný. Prekvapivo, UDCA v dávke 28 až 30 mg/kg viedla k zvýšenému riziku hepatálnych príhod napriek zlepšeniu biochemických parametrov⁽⁴⁾ (obrázok 4).

Kontroverziu ohľadom UDCA u ľudí s PSC predstavujú recentne publikované práce, ktoré naznačujú, že vysadenie UDCA zhoršuje biochemické parametre, Mayo skóre a symptómy⁽⁵⁾. Zaujímavé sú aj klinické pozorovania, ktoré naznačujú, že nízke dávky UDCA významne znižujú riziko vzniku kolorektálneho karcinómu, zatiaľ čo vyššie dávky môžu toto riziko zvyšovať. Určite veľmi recentná je práca japonských autorov, v ktorej v retrospektívnom sledovaní preukázali významný priaznivý vplyv UDCA na prežívanie pacientov s PSC bez transplantácie⁽⁶⁾ (obrázok 5).

V súčasných európskych usmerneniach pre UDCA sa uvádza, že UDCA v dávke 15 až 20 mg/kg/deň sa môže podávať ľuďom s PSC, pretože sa preukázalo, že zlepšuje hepatálne tes-

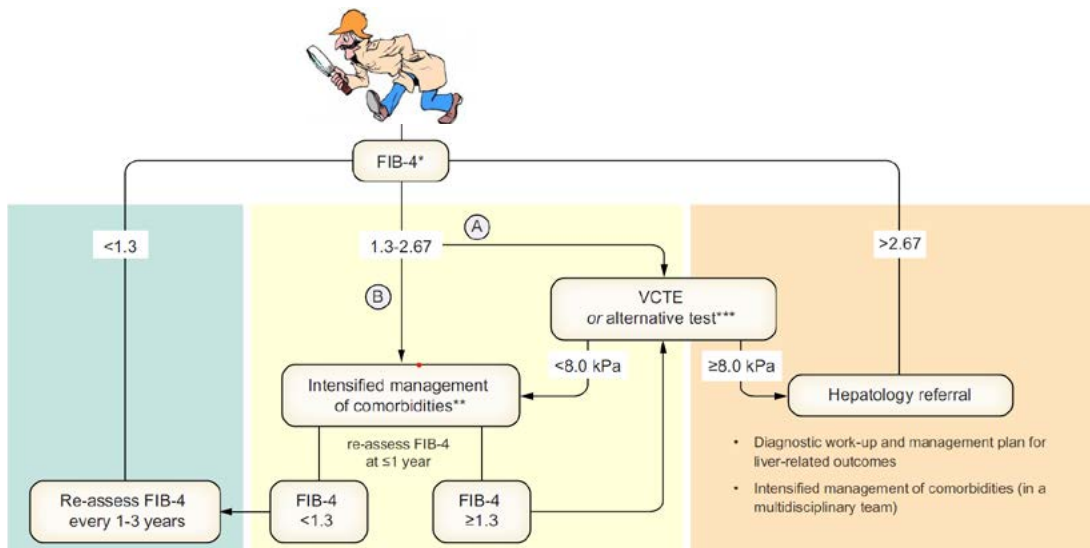
Obrázok 6. FIB-4 je odporúčanný NIT na skrining fibrózy pre primárnu prax⁽¹³⁾



ty a prognostické ukazovatele. UDCA v dávke 28 až 30 mg/kg/deň je u pacientov s PSC kontraindikovaná⁽⁷⁾.

V súčasnosti nás veľmi znepokojuje steatotické ochorenie pečene spojené s metabolickou dysfunkciou (MASLD, predtým označované ako NAFLD/NASH)⁽⁸⁾. Jeho prevalencia celosvetovo výrazne narastá a zvyšuje sa aj počet pacientov, u ktorých sa

Obrázok 7. FIB-4 a stratifikácia rizika v primárnej praxi – odporúčanie EASL⁽⁹⁾



následne vyvinie kompenzovaná alebo dekompenzovaná cirhóza. Pacienti majú vyššiu nielen hepatálnu, ale aj kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu. Nemožno opomenúť skutočnosť, že ochorenie môže progredovať do hepatocelulárneho karcinómu aj v cirhoticky nezmenenom pečenevom parenchýme.

Diagnostika ochorenia v štádiu klinických príznakov tu rozhodne nie je dostatočná. Zachytenie ochorenia v jeho najranejších štádiách je rozhodujúce pre vhodnú intervenciu. Vhodným nástrojom na tento účel je tzv. FIB-4 (**obrázok 6**).

Účinná liečba sa musí vždy zamerať na príčinu (nadváha/obezita) a liečbu komorbidít (diabetes mellitus, dyslipidémia, kardiovaskulárne ochorenia). Z hľadiska farmakoterapie sa snažíme potlačiť prítomnú zápalovú reakciu a zabrániť fibrotizácii pečenevého tkaniva. Nové európske usmernenia poskytujú nový pohľad na klasifikáciu a diagnostiku ochorenia, pričom zohľadňujú vyššie uvedený parameter FIB-4 vhodný na stratifikáciu rizika v primárnej starostlivosti⁽⁹⁾ (**obrázok 7**).

Metabolické účinky žľočových kyselín sa stále skúmajú aj pri tomto ochorení, a to z hľadiska ich vplyvu na imunitné procesy (inhibícia bakteriálnej translokácie, zníženie rizika endotoxémie, zvýšenie expresie defenzínov, zlepšenie hojenia) alebo ich vplyvu na rôzne typy receptorov (TGH5 – GLP-1, VDR, pregnanový X-receptor, PPAR)⁽¹⁰⁾.

Pokiaľ ide o používanie UDCA, aspoň meta-analýza 9 randomizovaných klinických štúdií preukazuje jej priaznivý účinok na pokles ALT, najmä u Európanov ($p = 0,003$), starších ľudí ($p = 0,001$) a pri dlhodobom užívaní ($p = 0,008$). Priemerná dáv-

Obrázok 8. (Drastich P. ústne zdelenie)



ka UDCA bola 17,3 mg/kg/deň⁽¹¹⁾. Okrem toho niektoré staršie práce tiež naznačujú významný priaznivý účinok na parametre fibrózy pri dávkach 28 až 35 mg/kg/deň⁽¹²⁾. Takéto dávky pokladáme v súčasnosti za kontraindikované.

Záverom môžeme uviesť, že UDCA sa ani zďaleka nepodáva vždy v správnej dávke pri všetkých týchto diagnózach a často sa podáva v nedostatočnej dávke. To treba mať vždy na pamäti, pretože adekvátna dávka je rozhodujúca na dosiahnutie očakávaného liečebného účinku (**obrázok 8**).

Adresa pre korešpondenciu:
doc. MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.
II. Interná klinika UPJŠ LF a UNLP Košice

Literatúra

1. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul; 67(1): 145-172.
2. Dražilová S, Koky K, Macej M. The treatment of primary biliary cholangitis: from shadow to light. Therap Adv Gastroenterol. 2024 Jul 29; 17: 17562848241265782.
3. Chazouillères O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M, Couzigou P, Labayle D, Trinchet JC. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 1990 Jul; 11(1): 120-123.
4. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2009 Sep; 50(3): 808-814.
5. Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2014 Sep; 60(3): 931-940.
6. Arizumi T, Tazuma S, Isayama H et al. Ursodeoxycholic acid is associated with improved long-term outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. J Gastroenterol. 2022 Nov; 57(11): 902-912.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2022 Sep; 77(3): 761-806.
8. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023 Apr 1; 77(4): 1335-1347.
9. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024 Sep; 81(3): 492-542.
10. Jiao TY, Ma YD, Guo XZ et al. Bile acid and receptors: biology and drug discovery for nonalcoholic fatty liver disease. Acta Pharmacol Sin. 2022 May; 43(5): 1103-1119.
11. Zhang W, Tang Y, Huang J, Hu H. Efficacy of ursodeoxycholic acid in nonalcoholic fatty liver disease: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. Asia Pac J Clin Nutr. 2020; 29(4): 696-705.
12. Ratzliff V, de Ledinghen V, Oberti F et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2011 May; 54(5): 1011-1019.
13. Xiao G. et al. Hepatology 2017; 66(5): 1486-1501; 43: 1317-1325., EASL CPG: J Hepatol 2021; 73(3): 659-689.

Článok uverejnený so súhlasom vydavateľa:
EDUprofiiPHARM, MEDICUSnews2024; číslo 3, ročník VI, 3/2024.