

# Kwas ursodeoksycholowy w terapii chorób wątroby psów

KAMILA GLIŃSKA, JÓZEF NICPOŃ, WOJCIECH HILDEBRAND

Katedra Chorób Wewnętrznych i Pasożytniczych z Kliniką Chorób Koni, Psów i Kotów  
Wydziału Medycyny Weterynaryjnej AR, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław

Glińska K., Nicpoń J., Hildebrand W.

## Ursodeoxycholic acid in liver disease therapy in dogs

### Summary

Ursodeoxycholic acid is a 7-beta empire of chenodeoxycholic acid. The mechanism of its action lies in inhibiting HMG-CoA reductase activity. It is characterized by decreasing litogenicity of bile, anti-inflammatory and immunomodulatory properties. In the present study the possibilities of using ursodeoxycholic acid in the therapy of chronic liver diseases have been described. The research was carried out on a group of 20 dogs with symptoms of chronic liver disorders. All examined dogs demonstrated increased levels of AST, ALT, ALP, GGT and cholesterol. In 10 dogs the therapy included ursodeoxycholic acid at a dose of 15 mg/kg. After 30 and 60 days of therapy the control analysis of examined blood parameters was conducted. The group of dogs that had been administered ursodeoxycholic acid demonstrated remarkable improvement as well as the return to the regular values of the examined biochemical parameters.

**Keywords:** dog, liver disease

Wątroba odgrywa kluczową rolę w zachowaniu homeostazy metabolicznej, pośrednicząc w przemianie aminokwasów i węglowodanów, syntezie białek, degradacji leków i hormonów oraz w regulacji przemiany tłuszczów i cholesterolu (6).

Głównymi składnikami żółci są: woda, kwasy żółciowe, lecytyna, fosfolipidy, niezestryfikowany cholesterol (4). Pierwotne kwasy żółciowe: cholowy i chenodezoksycholowy syntetyzowane są w wątrobie z cholesterolu, sprzęgane z glicyną i tauryną, i wydzielane do żółci. Kwasy dezoksycholowy i lithocholowy powstają w okrężnicy jako metabolity przemiany pierwotnych kwasów żółciowych. Inne kwasy żółciowe występują w śladowych ilościach i ich wzmożone wydzielanie następuje w zespołach cholestatycznych (9, 10).

W procesach zapalnych wątroby dochodzi do zmian morfologicznych i czynnościowych hepatocytów, zaburzeń gospodarki sterolowej i przemiany kwasów żółciowych w organizmie. Rozpoznanie opiera się na wywiadzie, badaniu klinicznym oraz wynikach badań dodatkowych, ze szczególnym uwzględnieniem profilu wątrobowego surowicy krwi (AST, ALT, ALP, GGT, białko całkowite, bilirubiny, albuminy, kwasy żółciowe) i nerkowego (amoniak, mocznik, sód, potas, kreatynina) (6, 11).

W wywiadzie należy uwzględnić długotrwałe stosowanie leków przeciwpadaczkowych, glikokortykoi-

steroidów, leków przeciwpasożytniczych oraz innych preparatów o silnym działaniu hepatotoksycznym. Również należy zwrócić szczególną uwagę na dotychczasowe żywienie zwierząt. Nieodpowiednie zbilansowanie diety może niekorzystnie wpłynąć na czynność wątroby i nasilić jej uszkodzenie. Objawy kliniczne zazwyczaj są niespecyficzne i obejmują: anoreksję, kacheksję, poliurię, polidypsję, wymioty, napadową biegunkę, zaparcia i osłabienie, niekiedy wodobrzusze, żółtaczkę i zaburzenia neurologiczne (encefalopatia wątrobową). U niektórych zwierząt przebieg choroby jest bezobjawowy. W większości przypadków można stwierdzić powiększenie obrysu jamy brzusznej, bolesność w okolicy wątroby, wyniszczenie. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej wątroba jest powiększona lub pomniejszona o zmiennej echogeniczności (2, 4).

W diagnostyce klinicznej przewlekłych chorób wątroby najbardziej istotna jest analiza laboratoryjna krwi, która opiera się na badaniu hematologicznym i biochemicznym. W obrazie morfologicznym w niektórych przypadkach występuje anemia nieregeneratywna, leukocytoza, trombocytopenia. W przewlekłych schorzeniach wątroby następuje kilku- lub kilkunastokrotny wzrost aktywności enzymów wątrobowych aminotransferazy asparaginianowej (AST) i alaninowej (ALT) będący skutkiem zaburzeń przepuszczalności błony komórkowej hepatocytów (6). Dochodzi

do wzrostu aktywności enzymów wydzielniczych, fosfatazy alkalicznej (ALP) i gamma-glutamylotransferazy (GGT), co wskazuje na zaburzenia w odpływie żółci i jest wczesnym markerem cholestazy, poprzedzającym pojawienie się bilirubinemii. Następuje obniżenie poziomu białka całkowitego i albumin, będące skutkiem zaburzenia czynności wątroby (6, 11). Dodatkowo dochodzi do wzrostu stężenia amoniaku i obniżenia poziomu mocznika i glukozy.

Terapia przewlekłych zapaleń wątroby oparta jest na stosowaniu kortykosteroidów (z wyjątkiem polekowego uszkodzenia wątroby), preparatów hepatoprotekcyjnych (ornityny, fosfolipidów) i kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) (7, 8).

Kwas ursodeoksycholowy jest 7-beta empirem kwasu chenodeoksycholowego otrzymanym pierwotnie z żółci chińskiego czarnego niedźwiedzia (3, 5). Mechanizm działania kwasu ursodeoksycholowego polega na zmniejszeniu absorpcji cholesterolu i hamowaniu wątrobowej syntezy cholesterolu poprzez zmniejszenie aktywności reduktazy 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzymu A (HMG-CoA), jednakże bez zmniejszenia syntezy kwasów żółciowych (1, 9). UDCA obniża zawartość hydrofobowych kwasów żółciowych w hepatocytach i komórkach nabłonka dróg żółciowych, co zmniejsza uszkodzenie błon komórkowych hepatocytu. Dodatkowym efektem jego działania jest wytworzenie w żółci fazy ciekłokrystalicznej, która powoduje dyspersję tworzących się złogów cholesterolowych. UDCA powoduje spadek koncentracji białek będących promotorami procesu krystalizacji cholesterolu w żółci: IgG, IgA, haptoglobin, aminopeptydazy N i alfa 1 kwaśnej glikoproteiny (9). Po podaniu *per os* wchłaniany jest w jelicie cienkim, uczestniczy w krążeniu wątrobowo-jelitowym, a następnie w wątrobie sprzęgany jest z glicyną lub tauryną i wydzielany do żółci. Zastosowanie kwasu ursodeoksycholowego ma szczególne znaczenie w leczeniu schorzeń wątroby związanych ze wzrostem toksyczności żółci. Jest on stosowany w leczeniu kamicy żółciowej (z wyjątkiem kamieni zwapniałych i pochodzenia barwnikowego). Immunomodulujący efekt działania UDCA polega na zmniejszeniu produkcji immunoglobulin przez limfocyty B i obniżeniu produkcji interleukiny 1 oraz interleukiny 2 przez limfocyty T (4).

UDCA jest szeroko stosowany w medycynie ludzkiej w leczeniu pierwotnej marskości wątroby, pierwotnego stwardniającego zapalenia dróg żółciowych, wewnątrzwątrobowej cholestazy i powikłań wątrobowych mukowiscydozy (3, 5). Ma on właściwości zmniejszania litogeniczności żółci, przeciwzapalne i immunomodulujące, przez co może znaleźć szerokie zastosowanie w medycynie weterynaryjnej w leczeniu chorób wątroby, w których dochodzi do zaburzeń odpływu żółci i zmiany jej komponentów.

Kwas ursodeoksycholowy u psów i kotów w cholestazie wewnątrzwątrobowej, kamicy żółciowej i żółciowej marskości wątroby podaje się w dawce 10-15

mg/kg p.o. raz dziennie lub u dawce podzielonej w dwóch podaniach (2, 7, 10). Jest on dobrze tolerowany przez psy i koty (8). Do działań ubocznych należą sporadyczne wymioty i biegunka. U kotów stosując kwas ursodeoksycholowy zaleca się podawanie egzogennej tauryny, ponieważ wzrasta wydalanie z moczem kwasów żółciowych sprzężonych z tauryną.

Przeciwwskazaniem do stosowania UDCA jest żółtaczka mechaniczna, ostre zapalenie lub niedrożność dróg żółciowych, ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie trzustki oraz przetoka między drogami żółciowymi a przewodem pokarmowym. W Polsce UDCA dostępny jest w preparatach: Bilepar 150 mg (Istituto Bioterapio Nazionale), Ursocam 250 mg (Polfarmex), Ursosalk 250 mg (Dr Falk Pharma) oraz Ursopol 150 mg i 300 mg (INC Polfa Rzeszów).

Celem badań jest porównanie skuteczności konwencjonalnego leczenia przewlekłych chorób wątroby z leczeniem, w którym dodatkowo zastosowano kwas ursodeoksycholowy.

### Material i metody

Badania nad skutecznością kwasu ursodeoksycholowego przeprowadzono na 20 psach różnych ras i płci (14 samic i 6 samców), o masie ciała od 10 do 30 kg, w wieku 7-10 lat z objawami przewlekłego zapalenia wątroby. Psy były karmione karmami przemysłowymi. Za podstawowe kryteria kwalifikacji zwierząt do badań uznano wywiad, badanie kliniczne, ultrasonograficzne jamy brzusznej i laboratoryjne krwi. U większości osobników stwierdzono biegunkę na przemian z zaparciem, poliurię, polidypsje, sporadyczne wymioty, anoreksję. W badaniu ultrasonograficznym jamy brzusznej, stwierdzono powiększoną wątrobę o zmiennej echogeniczności struktury oraz poszerzenie naczyń wątrobowych. W analizie biochemicznej parametrów krwi uwzględniono: aktywność aminotransferazy asparaginianowej (AST), aminotransferazy alaninowej (ALT), fosfatazy alkalicznej (ALP), gamma-glutamylotransferazy (GGT), dodatkowo oznaczono poziom bilirubiny całkowitej, białka całkowitego, albumin, cholesterolu, trójglicerydów, mocznika, kreatyniny, glukozy i diastazy.

U wszystkich badanych psów stwierdzono podwyższenie aktywności (tab. 1) ALT i AST będących wskaźnikiem uszkodzenia komórki wątrobowej oraz wzrost aktywności GGT i ALP świadczący, między innymi, o zaburzeniach w odpływie żółci. U zwierząt stwierdzono dolną granicę

Tab. 1. Poziom wybranych parametrów krwi przed rozpoczęciem leczenia oraz w 60. dniu terapii

Badane parametry	Przed rozpoczęciem leczenia	Grupa I	Grupa II
AST (U/l)	98,3 ± 30	42 ± 30	38 ± 26
ALT (U/l)	452 ± 137	198 ± 152	88 ± 144
ALP (U/l)	1024 ± 480	712 ± 254	569 ± 212
GGT (U/l)	47 ± 13	38 ± 11	29 ± 7
Cholesterol (mmol/l)	13,7 ± 5	9,7 ± 5	7,3 ± 2

poziomu albumin ( $32 \pm 6$  g/l), białka całkowitego ( $57 \pm 5$  g/l) i mocznika ( $3,6 \pm 1,1$  mmol/l). Wartości pozostałych parametrów: diastaza, kreatynina, glukoza, trójglicerydy, bilirubina całkowita mieściły się w granicach przyjętych wartości referencyjnych (11). Stwierdzono także podwyższenie poziomu cholesterolu ( $13,7 \pm 5$  mmol/l).

U wszystkich psów zastosowano terapię opartą na podawaniu: amoksycyliny w dawce 20 mg/kg, dexametazonu 0,5 mg/kg, ornityny, fosfolipidów. Wszystkie zwierzęta podczas leczenia były żywione przemysłową zbilansowaną dietą dla psów z chorobami wątroby.

Psy podzielono na dwie grupy. Grupę pierwszą stanowiło 10 psów leczonych konwencjonalnie, grupę drugą stanowiło 10 psów, u których oprócz leków konwencjonalnych dodatkowo stosowano kwas ursodeoksycholowy w preparacie Ursopol firmy INC Polfa Rzeszów. Preparat był podawany w dawce 15 mg/kg raz dziennie w postaci kapsułek. Po 30 i po 60 dniach leczenia wykonano kontrolną analizę biochemiczną krwi obejmującą aktywność: AST, ALT, ALP, GGT i cholesterolu. Kontrole leczniczej skuteczności kwasu ursodeoksycholowego, zgodnie z wytycznymi medycyny ludzkiej oparto na badaniach wykonanych po 60-dniowej terapii (3, 5). Podczas podawania UDCA u psów objętych badaniami nie zauważono żadnych efektów działań ubocznych.

### Wyniki i omówienie

Po 30 dniach terapii w obu grupach zwierząt nastąpiła znaczna poprawa ogólnego stanu zdrowia. Zwierzęta wykazywały większą aktywność fizyczną. W grupie psów, w której włączono do leczenia UDCA ustąpiły objawy manifestujące się: biegunką, zaparciami, poliurią i polidypsją. Podczas badania klinicznego przy omacywaniu jamy brzusznej w okolicach wątroby nie stwierdzono bolesności. W grupie kontrolnej u większości psów nadal utrzymywały się objawy kliniczne choroby bez znacznego złagodzenia.

Pierwsze badanie parametrów krwi u wszystkich zwierząt wykazało znaczne obniżenie poziomu AST o 20-45%, ALT o 23-30%, ALP o 15-30% i GGT o 10-21%. Druga analiza została wykonana po 60 dniach od rozpoczęcia leczenia (tab. 1).

Analizując uzyskane w badaniach wyniki w grupie zwierząt poddanych leczeniu z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego należy podkreślić, że o wiele szybciej nastąpiła poprawa kliniczna i powrót do normy wartości badanych parametrów biochemicznych. Na szczególną uwagę zasługuje obniżenie poziomu enzymów wydzielniczych: fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy i cholesterolu w porównaniu z grupą kontrolną, co świadczy o zmniejszeniu absorpcji i spadku wątrobowej syntezy cholesterolu.

W leczeniu przewlekłych schorzeń wątroby podstawowa terapia w wielu przypadkach charakteryzuje się małą skutecznością. Uporczywe objawy kliniczne stwarzają szczególne trudności terapeutyczne, co skłania do wprowadzania leczenia uzupełniającego, działającego objawowo. Zastosowanie UDCA zmniejsza aktywność fosfatazy alkalicznej, gamma-glutamylotransferazy, aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej oraz normalizuje poziom cholesterolu w surowicy krwi, mając zastosowanie w leczeniu przewlekłych chorób wątroby u psów z objawami cholestazy wewnątrzwątrobowej.

tranferazy, aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej oraz normalizuje poziom cholesterolu w surowicy krwi, mając zastosowanie w leczeniu przewlekłych chorób wątroby u psów z objawami cholestazy wewnątrzwątrobowej.

### Piśmiennictwo

1. Abraham L. A., Charles J. A., Holloway S. A.: Effect of oral ursodeoxycholic acid on bile acid tolerance test in healthy dog. Aust. Vet. J. 2004, 82, 157-160.
2. Hoskins J.: Chronic hepatitis usually show history of increased serum liver enzymes. DVM Newsmagazine 2004, 1, 10-13.
3. Husa P., Chalupa P., Husova L.: Kwas ursodeoksycholowy jest skuteczny również w leczeniu autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Gastroenterol. Pol. 2001, 8, 149-152.
4. Imamura M., Nakajima H., Takahashi H., Yamauchi H., Seo G.: Bile acid metabolism, bacterial bowel flora and intestinal function following ileal pouch-anal anastomosis in dogs, with reference to the influence of administration of ursodeoxycholic acid. Tohoku J. Exp. Med. 2000, 190, 103-117.
5. Kiluk A., Romatowski J.: Kwas ursodeoksycholowy – sukces terapeutyczny leku? Gastroenterol. Pol. 2001, 8, 73-78.
6. Lechowicki R.: Choroby wątroby psów i kotów. SI-MA, Warszawa 2003, 215-219.
7. Maddison J.: Drug and liver disease. Proc. World Small Animal Veterinary Association World Congress, Vancouver 2001, s. 34-36.
8. Meyer D. J., Thomson M. B.: Use of ursodeoxycholic acid in dog with chronic hepatitis: effect on serum hepatic test and endogenous bile acid composition. J. Vet. Inter. Med. 1997, 11, 195-197.
9. Portincasa P., Van Erpecum K. J., Vanberger-Henegouwen G. P.: Cholesterol crystallisation in bile. Gut. 1997, 41, 138-141.
10. Todd R.: Management of chronic liver disease in dogs. Proc. Atlantic Coast Veterinary Conference, Atlantic City 2001, s. 73-75.
11. Winnicka A.: Wartości referencyjne podstawowych badań laboratoryjnych. SGGW, Warszawa 1997, 37-44.

Adres autora: lek. wet. Kamila Glińska, pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław; e-mail: kamilaglińska@o2.pl

### MAKOSCHEY B., BEER M.: Ocena ryzyka transmisji wirusów szczepionkowych za pośrednictwem niedokładnie oczyszczonych aparatów iniekcyjnych. (Assessment of the risk of transmission of vaccine viruses by using insufficiently cleaned injection devices). Vet. Rec. 155, 563-564, 2004 (18)

W związku ze wzrostem liczby stad świń i bydła stosowanie jednorazowego sprzętu do szczepienia zwierząt jest nieekonomiczne. Stosowanie sprzętu do iniekcji wielokrotnych pociąga za sobą określone ryzyko. Badania, czy śladowe ilości jednej szczepionki mogą wywołać serokonwersję, gdy podaje się inną szczepionkę, wykonano z handlową inaktywowaną szczepionką przeciwko wirusowej biegunce bydła (BVD) z dodatkiem różnej ilości inaktywowanej delecyjnej szczepionki markerowej (gE) przeciwko herpeswirusowi bydła typ 1 (BHP-1). Eksperyment przeprowadzono na 35 sztukach bydła w trzech grupach doświadczalnych. Zastosowano jedną dawkę szczepionki przeciwko BVD i szczepionkę BHV-1 w końcowym rozcieńczeniu 1 : 50, 1 : 500 i 1 : 5000. W kolejnych trzech grupach zastosowano jedną dawkę szczepionki BVD i żywą szczepionkę markerową BHP-1 w rozcieńczeniu 1 : 50, 1 : 500 i 1 : 5000. Jedna grupa otrzymała tylko szczepionkę przeciwko BVD. Szczepienia powtórzone po 4 tygodniach. Szczepionki podano podskórnie w szyję w objętości 2 ml. W surowicy określono miano przeciwciał dla gE BHV-1 testem ELISA oraz miano przeciwciał neutralizujących wirusa. Po szczepieniu inaktywowaną szczepionką markerową BHP-1 w rozcieńczeniu 1 : 50 tylko u 2 z 5 sztuk pojawiły się przeciwciała dla gE, ale w niskim mianie i brak było przeciwciał neutralizujących. Natomiast u wszystkich sztuk szczepionych szczepionką przeciwko BVD i żywą szczepionką markerową testem ELISA stwierdzono 4 tyg. po szczepieniu przeciwciała dla gE i przeciwciała neutralizujące.