



اورسودی اوکسی کولیک اسید* (اورسودیول)

دکتر ثریا منظری

کلسترون موجود در سنگ‌های صفراوی، افزایش می‌دهد. این دارو از طریق افزایش جریان صفراوی در بیماران مبتلا به سیروز اولیه صفراوی در ساخته شدن اسیدهای صفراوی (Bile acid peal) تغییراتی می‌دهد.

اورسودیول در سال ۱۹۹۷ به عنوان درمان پیشگیرانه برای جلوگیری از تولید سنگ‌های صفراوی در بیمارانی که به سرعت وزن از دست می‌دهند، مورد تایید FDA قرار گرفت و در سال ۱۹۸۸ برای انحلال سنگ‌های صفراوی به عنوان جایگزین جراحی برداشتن کیسه صفرا در بیماران

- موارد استفاده این دارو عبارتند از:
- ۱ - انحلال سنگ‌های صفراوی حاوی کلسترون
 - ۲ - سیروز اولیه صفراوی
 - ۳ - انسداد التهابی اولیه مجرای صفراوی

■ **خصوصیات فارماکولوژیک**
این دارو مقدار کلسترون موجود در صفرا و سنگ‌های صفراوی را از طریق کم کردن کلسترون تولید شده توسط کبد، کاهش می‌دهد. اورسودیول مقدار کلسترونی را که توسط غذا جذب می‌شود، کاهش داده و تجزیه کلسترون را، به خصوص

اندکی از لیتوکولیک اسید به طور مجدد جذب شده، در کبد با گلایسین یا تورین کونژوگه گردیده و در سه مرحله سولفاته می‌شود. ترکیبات کونژوگه لیتوکولیک اسید سولفاته حاصل درون صفرا ترشح شده و سپس توسط مدفع دفع می‌گردد.

لیتوکولیک اسید، زمانی که به صورت قرص (قوی) برای حیوانات تجویز می‌شود، باعث آسیب کبدی می‌گردد که می‌تواند به دلیل نارسایی کبد در گونه‌های مشخصی که قادر به تشکیل سولفات کونژوگه نبوده‌اند، باعث مرگ شود.

برای دوزهای مولکولی یکسان اورسودیول و کنودیول، سطح ثابت لیتوکولیک اسید در اسیدهای صفراوی، با تجویز اورسودیول کمتر از کنودیول است. انسان و شامپانزه می‌توانند لیتوکولیک اسید را سولفاته نمایند. اگر چه آسیب کبدی در ارتباط با درمان اورسودیول نبوده است، ولی کاهش ظرفیت سولفات ممکن است در برخی افراد وجود داشته باشد. با این وجود، چنین نقصی با تجویز اورسودیول در چندین هزار بیمار در تجربیات بالینی هنوز به طور روشن ثابت نشده و باید فوق العاده نادر باشد. در افراد سالم حداقل ۷۰ درصد اورسودیول (کونژوگه نشده) به پروتئین پلاسمما اتصال می‌یابد. هیچ‌گونه اطلاعاتی در مورد پیوند اورسودیول کونژوگه به پروتئین پلاسمما در افراد سالم یا در بیماران مبتلا به سیروز اولیه صفراوی (PBC) وجود ندارد. حجم انتشار این دارو تعیین نشده، ولی به نظر می‌رسد که میزان کمی باشد به دلیل آن که مقدار زیادی از دارو در صفرا و روده کوچک پخش می‌شود.

ترکیبات کونژوگه لیتوکولیک اسید می‌توانند در ایلئوم توسط آنزیم‌های گوارشی دکونژوگه شده و در

مبتلابه سنگ‌های صفراوی غیرآهکی با قطر ۲۰ میلی‌متر یا کمتر توسط FDA به تصویب رسید. این دارو تنها دارویی است که برای درمان PBC (سیروز اولیه صفراوی) از سال ۱۹۹۸ مود تایید FDA می‌باشد.

■ مطالعات فراهامی زیستی

اورسودیول به صورت معمول به مقدار کمی در اسیدهای تام صفراوی در انسان وجود دارد (۵ درصد)، به دنبال تجویز خوراکی، بخش عمدہ‌ای از طریق انتشار غیرفعال به طور ناقص جذب می‌شود. پس از جذب، ترشح کبدی را تا حدود ۵۰ درصد بدون وجود بیماری کبدی، افزایش می‌دهد. زمانی که شدت بیماری کبدی افزایش می‌یابد، میزان ترشح کاهش پیدا می‌کند. اورسودیول درون کبد، با گلایسین و تورین کونژوگه شده و سپس داخل صفرا ترشح می‌شود. این ترکیبات در روده کوچک با مکانیسم‌های فعل و غیرفعال جذب می‌گردد. همچنین می‌توانند در ایلئوم توسط آنزیم‌های گوارشی دکونژوگه شده و اورسودیول آزاد گردد که مجدداً در کبد باز جذب و کونژوگه می‌شود. اورسودیول جذب نشده از درون کولون عبور می‌کند، در حالی که قسمت اعظم آن ۷ - D - هیدروکسیله شده و تبدیل به لیتوکولیک اسید می‌گردد. مقداری از اورسودیول، از طریق ماده واسط ۷ - اوکسو به کنودیول (Chenodiol) تبدیل می‌شود. کنودیول نیز ۷ - دهیدروکسیله گردیده و به شکل لیتوکولیک اسید (Lithocholic Acid) تغییر پیدا می‌کند. این متابولیتها بسیار کم محلول بوده و در مدفع ترشح می‌گردد. بخش

(و احتمالاً سایر داروهای پایین آورنده چربی خون) ترشح کلسترول کبدی را افزایش می‌دهند و تشکیل سنگ‌های صفراوی حاوی کلسترول را تشدید می‌کنند و از این رو، می‌توانند با اورسودیول اثرات متقابل داشته باشند.

■ عوارض جانبی

عوارض جانبی می‌تواند با هر دارویی حتی با داروهای OTC اتفاق بیفتد. برخی از این عوارض مانند مشکلات معده ملایم هستند که می‌توانند با مصرف دارو همراه غذا جلوگیری شوند. علاجیم خفیف ممکن است خود به خود از بین بروند، ولی اگر تداوم پیدا کنند، باید با پزشک مشورت شود. برای واکنش‌های شدید، بیمار باید بلافضله با پزشک تماس بگیرد. عوارض جانبی مشاهده شده با اورسودیول عبارتند از: تهوع، استفراغ، اسهال، نفخ، احساس طعم فلزی، یبوست، بثورات جلدی، سردرد و دردهای عضلانی.

عوارض شدید عبارتند از: خارش شدید، درد شدید عضلانی یا مفصلی، سرفه مزمن.

اورسودیول را به دلیل اینمی مناسب و مزایای مشخص آن، برای مدت طولانی به راحتی تجویز می‌کنند. در بیماران مبتلا به بیماری‌های سیروز اولیه صفراوی و انسداد التهابی مجاری صفراوی که این دارو را مصرف می‌کنند، به نظر می‌رسد که مدت طولانی‌تری نسبت به افرادی که دارو مصرف نمی‌کنند، زندگی کرده و به زودی مجبور به بیوند کبد نمی‌شوند. این دارو برای انحلال سنگ‌های صفراوی پیشنهاد نمی‌شود، به دلیل آن که برداشتن کیسه صفرا از طریق لапاروسکوپی

نتیجه اورسودیول آزاد می‌گردد که می‌تواند مجدداً در کبد باز جذب و دوباره کونژوگه گردد.

اورسودیول جذب نشده از داخل کولون عبور می‌کند و در آن ۷ - دهیدروکسیله شده و تبدیل به شکل لیتوکولیک اسید می‌گردد. این متabolیت‌ها خیلی کم محلول بوده و در مدفع جمع می‌شوند. بخش کوچکی از لیتوکولیک اسید دوباره جذب گردیده، در کبد با گلایسین و یا تورین کونژوگه شده و در ۳ مرحله سولفاته می‌گردد. لیتوکولیک اسید سولفاته کونژوگه به دست آمده در صفرا ترشح شده و سپس توسط مدفع دفع می‌گردد.

در زمان درمان، ترشح ادراری افزایش می‌یابد، ولی کمتر از ۱ درصد آن باقی می‌ماند. به غیر از بیماری‌های شدید کوله استاتیک در مدت تجویز طولانی مدت این دارو، به صورت یک ترکیب اصلی صفرا و اسیدهای صفراوی پلاسمای باشد. با دوز ۱۵g/kg - ۱۳ روزانه و طولانی مدت، اورسودیول ۵۰ - ۳۰ درصد صفرا و اسیدهای صفراوی پلاسمای را تشکیل می‌دهد.

■ تداخل دارویی

ترکیبات کمپلکس اسید صفراوی مانند کلستیرامین (Cholestyramine) و کولستیپول (Cholestipol) می‌توانند از طریق کاهش جذب این دارو با اورسودیول تداخل پیدا کنند. به نظر می‌رسد که آنتی‌اسیدهای حاوی آلمینینوم باعث جذب سطحی اسیدهای صفراوی به صورت *in vitro* شوند و ممکن است همانند ترکیبات اسیدهای صفراوی با این دارو تداخل پیدا کنند. استروژن‌ها، کنتراسپتیوهای خوراکی و کلوفیبرات

دوز منقسم همراه غذا تجویز می‌شود.

■ **شکل دارویی**
به صورت قرص و کپسول ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم موجود است.
به نام‌های [®] Actigall (Novartis) و Ursa 250 [®] (Axan) در ایران به صورت کپسول‌های ۲۵۰ میلی گرمی توسط هلال احمر وارد می‌شود.

خیلی راحت است. انحلال سنگ‌های صفراوی زمان طولانی نیاز دارد و در تعدادی از افراد ممکن است بعد از قطع دارو عود نماید ولی برای افرادی که نمی‌خواهند جراحی شوند یا در زمانی که جراحی خیلی خطربناک باشد، می‌توان از اورسودیول استفاده کرد.

■ **میزان مصرف**
قرص‌های ۲۵۰ و ۵۰۰ میلی گرم در درمان PBC به میزان ۱۵g/kg یا ۱۳ - ۲ در روز به صورت ۲ یا ۴

زیرنویس

*. Urso Deoxy Cholic Acid (UDCA)

*. PBC = Primary Biliary Cirrhosis

منابع

1. www.RXList.com
2. Martinedale 34.p: 1760-3
3. www.FDA.gov
4. www.gicare.com / pated / wiladial.htm

