

**Н.В. Харченко**, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, завідувача кафедрою гастроентерології, дієтології та ендоскопії  
Національної медичної академії післядипломного освіти ім. П.Л. Шупика, г. Київ



Н.В. Харченко

## К обсуждению статьи «Молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов урсодезоксихолевой кислоты: замедление регенерации и индукция состояния клеточного покоя»

В обзоре египетского автора Magd A. Kotb, опубликованном в 2012 г. (Kotb M.A. Molecular Mechanisms of Ursodeoxycholic Acid Toxicity & Side Effects: Ursodeoxycholic Acid Freezes Regeneration & Induces Hibernation Mode / International Journal of Molecular Sciences, 2012; Vol. 13, p. 8882-8914), собраны выборочные данные о токсичных эффектах урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), на основании которых предлагается ограничить клиническое применение ее препаратов.

Данная публикация вызвала широкий резонанс в медицинском сообществе. В определенной степени срабатывает стереотип: если в статье приводятся только положительные данные, это реклама, а если речь идет о токсичности и побочных эффектах, то это похоже на правду.

М.А. Kotb ссылается на множество источников и рассматривает только негативные результаты исследований УДХК, акцентирует внимание на побочных эффектах и делает заключение, что эта молекула обладает цитотоксическими и антипролиферативными свойствами, ослабляет клеточную регенерацию, подавляет иммунную систему, а ее терапевтическая эффективность при холестатических заболеваниях печени и желчнокаменной болезни (ЖКБ) не достигает уровня клинической значимости или не доказана. В заключительной части обзора автор анализирует систематические ошибки и методические погрешности клинических исследований, которые помешали вовремя обнаружить токсичность УДХК. Вместе с тем существует значительное количество исследований, которые подтверждают эффективность и безопасность УДХК и составляют доказательную базу для регистрации и использования этих препаратов. УДХК вошла в арсенал лекарственных средств для терапии заболеваний гепатобилиарной системы во всех развитых странах, в том числе в перечень основных препаратов Управления по контролю за безопасностью продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) и в Британский национальный формуляр (British National Formulary).

Исследования свойств этой молекулы и ее терапевтическое применение продолжают более 40 лет. Безусловно, еще не на все вопросы получены ответы. Для научного стиля большинства обзоров, посвященных УДХК, характерны цитирование противоположных результатов исследований и осторожность в выводах. Но можно ли считать обзор объективным, если его автор задался целью собрать в статье только негативные или только положительные результаты? Чтобы оценить достоверность и клиническую ценность подобной информации, следует также учитывать качество процитированных исследований, воспроизводимость полученных в них результатов, обоснованность выводов, логику причинно-следственных связей.

В настоящее время в Украине, как и в большинстве стран, официально зарегистрированы три показания к назначению УДХК: литолиз при ЖКБ, первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и рефлюкс-гастрит.

### Литолиз

Растворение мелких холестериновых конкрементов желчного пузыря при пероральном приеме УДХК в дозе 8-10 мг/кг/сут было и остается первым терапевтическим показанием для назначения препарата. УДХК снижает концентрацию холестерина в желчи и таким образом препятствует образованию холестериновых желчных камней на ранней стадии ЖКБ и при наличии билиарного сладжа. Необходимыми условиями для растворения уже сформировавшихся холестериновых конкрементов являются проходимость холедоха и сохранная функция желчного пузыря.

Данные об эффективности этого метода, которые можно найти в публикациях разных авторов, действительно противоречивы, поэтому при отборе кандидатов на литолиз следует проводить индивидуальную оценку соотношения польза/риск. Так, вероятность лизиса нескольких камней или единичного крупного конкремента диаметром 2 см и более практически нереальна, и пероральная литолическая терапия УДХК в данном случае считается нецелесообразной (P. Rotincasa et al., 2009). Литолиз противопоказан при повышенной чувствительности к компонентам препарата УДХК, карциноме желчного пузыря, «отключенном» желчном пузыре, осложненной ЖКБ. Также необходимо вовремя оценить промежуточные результаты терапии. Отсутствие положительной динамики ЖКБ в течение 6 мес лечения УДХК является плохим прогностическим признаком в отношении дальнейшего растворения конкрементов

(K.N. Lazaridis et al., 2001). Однако проведенный учеными из Saarland University (Германия) систематический обзор результатов 13 рандомизированных контролируемых исследований эффективности нехирургических стратегий по предотвращению образования камней в желчном пузыре у пациентов, которые теряют вес на фоне низкокалорийной диеты, показывает, что применение УДХК снижает риск образования конкрементов в данной группе (C.S. Stokes et al., 2013).

Преимущества пероральной литолической терапии с использованием УДХК — неинвазивность, хорошая переносимость, о чем сообщается в большинстве публикаций, а также возможность амбулаторного лечения. И хотя пероральная литолическая терапия будет эффективной не у всех больных, а только у 50-60%, этот метод занимает свое место в арсенале лечебных подходов.

### Первичный билиарный цирроз

Длительный прием препаратов УДХК является общепринятым подходом к консервативному лечению ПБЦ. Ответ на терапию действительно различается — от полной резистентности до замедления прогрессирования заболевания — и зависит от фенотипа ПБЦ, возраста, пола пациента и других, еще не до конца изученных факторов. В связи с этим актуальным направлением исследований в настоящее время является поиск предикторов эффективности УДХК на ранних этапах терапии у данной категории больных.

М.А. Kotb в своем обзоре неоднократно упоминает о том, что в клинических исследованиях эффективности применения УДХК использовались суррогатные конечные точки (нормализация биохимических показателей), которые не отражают влияния терапии на прогноз. Однако в других исследованиях именно улучшение биохимических показателей (билирубина, трансаминаз, щелочной фосфатазы) на 3-м и 6-м месяце терапии УДХК ассоциировалось с повышением качества и увеличением продолжительности жизни больных ПБЦ (L.N. Zhang et al., 2013). Мы имеем большой опыт применения препаратов УДХК у больных ПБЦ. Результаты многолетних наблюдений свидетельствуют об эффективности лечения у большинства пациентов с ПБЦ: уменьшении зуда, других клинических проявлений заболевания; улучшении лабораторных и инструментальных показателей.

В рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), посвященных ведению пациентов с холестатическими заболеваниями печени, как препарат выбора для терапии ПБЦ указана УДХК в дозе 13-15 мг/кг/день, причем эта рекомендация имеет высший (I) класс и уровень доказательств А. Аналогичную позицию УДХК занимает в практическом руководстве Американской ассоциации по изучению болезней печени (AASLD): рекомендуется для терапии пациентов с ПБЦ независимо от гистологической стадии, которые имеют аномальные значения ферментов печени (I, A).

Еще одно холестатическое заболевание, при котором предполагается эффективность высоких доз УДХК, — первичный склерозирующий холангит (ПСХ), но результаты проведенных исследований противоречивы и не позволяют внедрить соответствующее показание (G. Rogorpat et al., 2011).

Можно согласиться с заявлением М.А. Kotb, что термин «гепатопротектор» в отношении УДХК использовать не совсем корректно. Если говорить о гепатопротекторах, то истинное гепатопротекторное действие имеют только вакцины против вирусных гепатитов. Вместе с тем способность УДХК вытеснять гидрофобные желчные кислоты из энтерогепатической циркуляции уменьшает токсичное действие желчных кислот на гепатоциты (протекция!) и эпителий желчных канальцев.

### Рефлюкс-гастрит и эзофагит

Назначение препаратов УДХК патогенетически обосновано для нейтрализации повреждающих эффектов билиарного рефлюкса при забросе дуоденального содержимого в полость желудка и пищевода. УДХК замещает токсичные гидрофобные желчные кислоты в составе рефлюктата, что ведет к редукции клинической симптоматики и эндоскопических признаков повреждения слизистых оболочек желудка и пищевода. Эти эффекты подтверждены результатами нескольких контролируемых исследований, проведенных в разное время, в том числе с эндоскопическим и гистологическим контролем (A.B. Stefaniwsky et al., 1985; P. Pazzi et al., 1989; M. Ozkaya et al., 2002).

### Безопасность, переносимость и практические аспекты применения УДХК

В статье М.А. Kotb приводится перечень нежелательных явлений и осложнений, якобы ассоциированных с приемом УДХК: лихорадка, гепатит, холангит, синдром исчезновения желчных протоков, печеночная недостаточность, диарея, пневмония, интерстициальная болезнь легких, судороги, мутагенное и канцерогенное действие. Однако анализ возможных молекулярных механизмов токсичности выглядит неубедительно, поскольку одни и те же свойства в разных условиях и у разных пациентов могут быть как терапевтическими, так и повреждающими. Кроме того, нужно доказать причинно-следственную связь между приемом препарата и нежелательными явлениями. Например, в научной дискуссии о том, является ли эффект подавления апоптоза полезным или вредным, точка еще не поставлена, поэтому пока нельзя дать однозначную оценку клинического значения этого эффекта УДХК при различной патологии. Возможно, что характер сигнала, сообщаемого молекулой УДХК клетке (про- или антиапоптотический), зависит от типа и функционального статуса клетки в момент экспозиции и в случае нормально функционирующего гепатоцита эффект будет противоположным таковому для гепатоцита в условиях цирроза (D. Black, 2004; H. Moshage, 2004; G. Svegliati-Baroni, 2005).

Также хорошо известно, что результаты исследований in vitro и экспериментов на животных далеко не всегда воспроизводятся и находят подтверждение в клинических испытаниях. Поэтому «последней инстанцией» доказательной медицины считаются результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований и их метаанализов. И в данном случае результаты исследований и многолетняя клиническая практика свидетельствуют о том, что УДХК — один из безопасных препаратов, который может назначаться длительно, а у некоторых категорий больных — в течение многих лет, без серьезных побочных эффектов.

М.А. Kotb утверждает, что применение УДХК при холестатических заболеваниях у детей запрещено на основании имеющихся данных о якобы неэффективности и опасных побочных эффектах. Однако в Клиническом руководстве по терапии новорожденных Департамента здравоохранения Южной Австралии УДХК в форме суспензии является препаратом для терапии холестаза новорожденных, связанного с парентеральным питанием и другими хроническими заболеваниями печени (South Australian Neonatal Medication Guidelines, 2012). Несмотря на то что единственным возрастным ограничивающим фактором применения УДХК является способность ребенка глотать пероральные твердые лекарственные формы, на основании чего такие формы препаратов УДХК не рекомендуются детям до 5 лет, особенности и безопасность использования УДХК у детей нуждаются в изучении и уточнении.

При оценке эффективности и безопасности любого препарата необходимо учитывать, как он применялся. Следует помнить о том, что дозы, режим приема и длительность терапии УДХК назначаются в зависимости от цели (показания), массы тела пациента, а также с учетом индивидуальной переносимости. Например, доза для литолиза выше, чем для лечения билиарного рефлюкса, а при ПБЦ рекомендуется разделение высокой суточной дозы на 3 приема. Если эти рекомендации игнорировать, возникает опасность не получить пользы от лечения и вызвать побочные эффекты, которые дискредитируют препарат или метод лечения. На практике также важно учитывать метаболизм УДХК в печени, который зависит от доступности конъюгирующих аминокислот — таурина и глицина. Отсутствие терапевтического эффекта УДХК может быть связано с дефицитом таурина, который наблюдается, например, при недостаточном потреблении белков животного происхождения. В таких случаях эффективность препаратов УДХК можно повысить коррекцией диеты.

Таким образом, препараты УДХК остаются в арсенале средств для лечения патологии гепатобилиарной системы по утвержденным регуляторными органами показаниям. Продолжаются исследования эффективности и безопасности УДХК при различных патологических состояниях. Данные доказательной медицины на сегодняшний день не дают повода сомневаться в терапевтических возможностях и безопасности УДХК при соблюдении рекомендаций по показаниям, дозированию и длительности терапии.