



Новые исследования лечебных и профилактических свойств урсодезоксихолевой кислоты

Последствия отмены УДХК для лечения пациентов с первичным склерозирующим холангитом

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) – хроническое холестатическое заболевание печени, нередко осложняющее хронические воспалительные заболевания кишечника. Основными причинами смерти пациентов с ПСХ являются печеночная недостаточность и холангиокарцинома. При этом данные относительно каких-либо медицинских вмешательств, подтвердивших свою эффективность в рандомизированных исследованиях с участием пациентов с указанной патологией, отсутствуют. Ученые из Pomeranian Medical University (Польша) провели проспективное исследование, в котором оценили изменения в состоянии больных ПСХ после отмены терапии урсодезоксихолевой кислотой (УДХК).

В исследование включили 26 пациентов, которые принимали УДХК в дозе от 10 до 15 мг/кг/сут. Оценка состояния участников, биохимических параметров функции печени, уровня фактора роста фибробластов 19 (ФРФ 19) проводилась перед отменой терапии и 3 мес спустя. С помощью жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией в плазме крови пациентов определяли 29 метаболитов желчных кислот. Степень выраженности зуда и качество жизни, связанное со здоровьем (HRQoL – Health Related Quality of Life), оценивались по 10-балльной рейтинговой шкале (NRS), опроснику SF-36 и PBC-40.

Результаты исследования показали, что отмена УДХК приводит к значительному ухудшению биохимических параметров функции печени – повышению уровня аланинаминотрансферазы на 75,6% ($p < 0,0001$), γ -глутамилтрансферазы на 117,9% ($p < 0,0001$), билирубина на 50,0% ($p < 0,001$), аспартатаминотрансферазы на 45,0% ($p < 0,005$), а также к увеличению количества баллов по шкале MRS (Mayo Risk Score) ($p < 0,003$). Анализ содержания желчных кислот в плазме крови пациентов до и после отмены УДХК показал значительное снижение содержания литохолевой кислоты и ее производных без существенного изменения в концентрации первичных желчных кислот. Параметры холестаза, содержание тауриновых конъюгатов холевой кислоты и хенодезоксихолевой кислоты (ХДХК) коррелировали с уровнем сывороточного ФРФ 19. Существенного влияния на HRQoL отмена УДХК не оказала, однако 42% пациентов сообщили о появлении зуда.

В заключение следует отметить, что отмена приема УДХК у пациентов с ПСХ ассоциируется со значительным ухудшением биохимических показателей функции печени, негативно влияет на концентрацию метаболитов желчных кислот и повышает частоту появления зуда.

Wunsch E., Trottier J., Milkiewicz M., Raszeja-Wyszomirska J. et al. *Hepatology*. 2014 Feb 12. doi: 10.1002/hep.27074. [Epub ahead of print]

Профилактический прием УДХК улучшает выживаемость пациентов после аллогенной трансплантации стволовых клеток: результаты продолжительного рандомизированного исследования

Коллектив ученых из Финляндии и Швеции провел проспективное рандомизированное исследование, в котором оценивалась эффективность УДХК в профилактике печеночных осложнений после аллогенной трансплантации стволовых клеток. В исследование включили 242 пациента, из них 232 имели злокачественное заболевание. Участников исследования рандомизировали в группу терапии УДХК ($n=123$) или плацебо ($n=119$) в течение 3 мес после трансплантации.

Основные результаты исследования были представлены после однолетнего наблюдения. Они показали, что назначение УДХК значительно сокращало количество пациентов, у которых в результате трансплантации стволовых клеток развилось повышение уровня билирубина в сыворотке крови, а также возникла реакция «трансплантат против хозяина». В группе профилактического приема УДХК показатель смертности без рецидивов был ниже, а общая выживаемость – выше, чем в контрольной группе.

После 10-летнего периода наблюдения положительное влияние УДХК на показатель общей выживаемости и безрецидивной смертности сохранилось: общая выживаемость составила 48% в группе УДХК и 38% в группе плацебо ($p=0,037$), безрецидивная смертность – 28 и 41% соответственно ($p=0,01$). Анализ долгосрочных результатов пациентов, выживших через 1 год после трансплантации, не показал существенных различий между группами пациентов в отношении частоты развития реакции «трансплантат против хозяина», рецидивов, показателей безрецидивной смертности, выживаемости без заболевания или общей выживаемости. Эти долгосрочные результаты подтверждают роль УДХК в профилактике осложнений у пациентов, перенесших процедуру аллогенной трансплантации стволовых клеток.

Ruutu T., Juvonen E., Remberger M. et al. *Nordic Group for Blood and Marrow Transplantation*. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Jan; 20 (1): 135-138. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.10.014. Epub 2013 Oct 17.

УДХК в терапии заболеваний желчного пузыря: незаконченная история

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) представляет собой важную проблему системы здравоохранения. Основным неинвазивным безоперационным способом удаления холестериновых желчных камней долгое время является медикаментозное растворение конкрементов желчными кислотами. Первый успешный опыт растворения холестериновых желчных камней желчными кислотами, а именно ХДХК, был документирован в 1972 г. Однако обеспокоенность специалистов вызывали разнообразные побочные действия ХДХК: дозозависимое увеличение уровня аминотрансфераз, холестерина липопротеинов низкой плотности и частоты случаев диареи. Поскольку более гидрофильная по сравнению с ХДХК УДХК оказалась столь же эффективной в растворении желчных камней и более безопасной в отношении риска развития побочных эффектов, она стала объектом ряда исследований, многочисленные результаты которых представлены в литературе.

УДХК в фармакологических дозах значительно (на 40-60%) уменьшает насыщение желчи холестерином путем торможения его абсорбции в кишечнике и снижения его секреции в желчь. Более того, хорошо известно, что УДХК уменьшает токсичность желчных кислот, которые могут повредить мембраны клеток и вызвать холестаз.

Впервые УДХК для растворения желчных камней применили в 1998 г. (I. Makino, H. Tanaka, 1998). Впоследствии препарат стали использовать для лечения холестериновых камней желчного пузыря в качестве альтернативы холецистэктомии (M.G. Roma et al., 2011). Хотя практически все желчные камни состоят из холестерина, лишь около 10% пациентов с ЖКБ можно лечить с помощью системной терапии УДХК (P. Portincasa et al., 2012). Для успешного растворения камней УДХК необходимы следующие условия:

- камни холестеринового состава;
- размер камней не более 2 см в диаметре;
- камни заполняют не более половины объема желчного пузыря;
- полностью сохранена функция желчного пузыря;
- полная проходимость желчевыводящих путей;
- отсутствие выраженных воспалительных явлений в желчном пузыре и желчных протоках, хронических декомпенсированных заболеваний печени.

Рекомендуемая доза УДХК для лечения ЖКБ составляет 8-10 мг/кг/сут, более высокие дозы препарата, как было показано в исследованиях, не имеют дополнительных преимуществ. В течение 1 мес терапии размер камня уменьшается в среднем на 1 мм, при этом наиболее важным фактором, влияющим на скорость растворения камней, является их исходный размер (K.N. Lazaridis et al., 2001). Клиническое исследование показало полное исчезновение мелких камней (<5 мм) с помощью терапии УДХК в течение 6 мес (P. Portincasa et al., 2012). После полного растворения камней терапию УДХК следует продолжить еще на 3 мес для растворения микроскопических камней, которые не обнаруживаются с помощью УЗИ. Отсутствие динамики или минимальное изменение диаметра желчных камней в течение 6-12-месячной терапии УДХК служит неблагоприятным прогностическим показателем (K.N. Lazaridis et al., 2001).

Еще одной терапевтической областью применения УДХК является билиарный сладж. Появлению этого синдрома способствуют быстрая потеря веса, беременность, парентеральное питание и трансплантации солидных органов. Благоприятный эффект УДХК в лечении билиарного сладжа был показан в клиническом исследовании с участием пациентов с идиопатическим острым панкреатитом. Применение УДХК в течение 3-6 мес предотвратило развитие ЖКБ и сократило частоту эпизодов обострений панкреатита на протяжении 44 мес наблюдения (K.N. Lazaridis et al., 2012).

Еще в нескольких исследованиях было показано, что лечение УДХК значительно снижает частоту осложнений ЖКБ. В частности, в одной из работ с 18-летним периодом наблюдения было отмечено, что у пациентов с симптоматической ЖКБ лечение УДХК по сравнению с отсутствием терапии снижает риск развития острого холецистита (S. Tomida et al., 1999).

Серия исследований *in vivo* подтвердили противовоспалительное действие УДХК. Их результаты подтверждают гипотезу о том, что литогенная желчь, содержащая избыток холестерина, служит разрешительной средой в желчном пузыре, которая изменяет нормальный баланс между гидрофобными желчными кислотами и защитными механизмами желчного пузыря. Желчные кислоты стимулируют образование активных форм кислорода, способных инициировать воспалительные процессы и холецистит. УДХК уменьшает избыток холестерина и нейтрализует гидрофобные желчные кислоты, тем самым восстанавливая равновесие между агрессивными факторами и защитными механизмами желчного пузыря (M.P. Guarino et al., 2007).

Большое количество исследований эффективности УДХК в лечении заболеваний желчного пузыря и печени, которые были опубликованы в литературе в течение последних нескольких лет, указывают на положительный терапевтический эффект этого препарата. Появляются доказательства новых полезных свойств УДХК, поэтому история данного лекарственного вещества далека от завершения.

Guarino M.P., Cocco S., Altomare A. et al.

World J Gastroenterol. 2013 Aug 21; 19 (31): 5029-5034. doi: 10.3748/wjg.v19.i31.5029.

Подготовила **Ольга Татаренко**

УРСОСАН

урсодезоксихолева кислота

Холитонітнік

Урсосан
форма ВІПУСКУ: По 10 капсул у білесті; по 1, 5 або 10 білестів у картонній коробці. Характеристики: Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Препарати жовчних кислот, Код АТС А05А 02.

Показання: Для розчинення рентгеноконтрастних холестеринових жовчних каменів у жовчному міхурі (жовчні камені мають бути не більше 15 мм у діаметрі, а жовчний міхур, незважаючи на наявність жовчних каменів, має функціонувати). Для лікування гастриту з рефлюксом жовчі. Для симптоматичного лікування первинного біліарного цирозу (ПБЦ) за умов відсутності декомпенсованого цирозу печінки.

Протипоказання: Підвищена чутливість до урсодезоксихолевої кислоти та інших компонентів препарату; гострі запальні захворювання жовчного міхура або жовчних протоків; непереносимість жовчних кислот (загальної жовчної протоки або протоки міхура); виражені тяжкі порушення функції печінки і нирок; порушення скорочень жовчного міхура. Препарат не призначають хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується радіологічними методами, з кальцифікованими каменями, або такими, що мають часті жовчні колики.

Побічні реакції: З боку травної системи: часто – рідке випорожнення; рідко – діарея; дуже рідко – скрги на сильний біль у правому підребер'ї у хворих на первинний біліарний цироз. З боку печінки, жовчовивідних шляхів і жовчного міхура: рідко – транзиторне підвищення активності печінкових трансаміназ; дуже рідко – може спостерігатися кальцифікація жовчних каменів, нудота, блювання. При терапії розвинених стадій первинного біліарного цирозу спостерігалася декомпенсація цирозу печінки, яка частково ретривала після припинення лікування. Алергічні реакції: дуже рідко – кропив'янка (тільки на початку лікування).

Інформація про лікарський засіб для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування

Представництво «ПРО МЕДІС Прага а.с.» в Україні
04655, м. Київ, вул. Богатирська, 1А, 2-й поверх. Тел.: (044) 500-33-81, office@promedcs.ua / www.promedcs.ua

PRO.MED.CS
Praha a.s.