



Новые исследования лечебных и профилактических свойств урсодезоксихолевой кислоты

Нерешенные вопросы терапии первичного билиарного цирроза и первичного склерозирующего холангита

Несмотря на значимые достижения в понимании молекулярных механизмов развития холестаза в последние два десятилетия, улучшение диагностики и терапевтических стратегий нельзя назвать кардинальным. Ученые провели анализ литературы, посвященной терапии первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ). Кроме того, во внимание принимались рекомендации относительно лечения данных заболеваний Европейской ассоциации по изучению печени (European Association for the Study of the Liver – EASL) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases – AASLD).

ПБЦ – хроническое деструктивно-воспалительное заболевание печени аутоиммунной природы с вовлечением в процесс междольковых и септальных желчных протоков, приводящее к развитию холестаза. В настоящее время эффективной специфической терапии ПБЦ нет. Медикаментозное лечение ПБЦ, как и других холестатических заболеваний печени, условно можно разделить на терапию желчными кислотами и другими препаратами. Среди терапевтических подходов, базирующихся на использовании препаратов желчных кислот, наиболее эффективным является применение УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут. УДХК обладает холеретическим, цитопротекторным, антиапоптотическим, иммуномодулирующим и гипохолестеринемическим эффектами. Длительный прием УДХК улучшает биохимические показатели, включая уровень сывороточного билирубина, выживаемость, замедляет гистологическое прогрессирование, развитие цирроза и портальной гипертензии.

AASLD рекомендует использовать УДХК в лечении ПБЦ. Эта рекомендация соответствует классу I (уровень доказательств A). EASL поддерживает применение УДХК в лечении ПБЦ, однако предполагает, что доказательства эффективности длительного лечения являются менее надежными (II, B). Это несоответствие может быть частично связано с незавершенной дискуссией относительно качества выполненных исследований, что подчеркивается в двух Кокрановских метаанализах выживаемости пациентов на фоне терапии УДХК (J. Goulet et al., 1999; Y. Gong et al., 2008). В метаанализе исследований долгосрочной терапии УДХК показано значительное улучшение выживаемости без пересадки печени (J. Shi et al., 2006). Терапия УДХК также способствует снижению затрат на лечение пациентов с ПБЦ по сравнению с таковыми при использовании плацебо (K.M. Voberg et al., 2013).

В настоящее время предпринимаются попытки использования комбинации различных препаратов, в частности УДХК с метотрексатом, будесонидом, колхицином и др. Ни одна желчная кислота, помимо УДХК, в настоящее время не рекомендована для лечения ПБЦ.

ПСХ – хроническое холестатическое заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерирующим склерозом и сегментарной дилатацией внутри- и внепеченочных желчных протоков, которое приводит к развитию билиарного цирроза печени, портальной гипертензии и печеночной недостаточности. AASLD не рекомендует использовать УДХК в качестве медикаментозной терапии ПСХ (I, A).

Эксперты EASL предполагают, что УДХК улучшает биохимические показатели функции печени и суррогатные маркеры прогноза заболевания, при этом не доказано преимуществ препарата в улучшении выживаемости. Таким образом, имеющиеся на сегодня данные не позволяют сформулировать конкретные рекомендации относительно использования УДХК при ПСХ, полагают представители EASL.

Дискуссия относительно использования УДХК при ПСХ обусловлена рядом причин. Во-первых, клинические исследования УДХК при ПСХ имели низкое качество. Во-вторых, в одном испытании, дизайн которого предполагал прием высоких доз УДХК (28-30 мг/кг/сут), было показано увеличение риска нежелательных явлений, в частности дисплазии колоректального эпителия (J.E. Eaton et al., 2011).

Кроме того, существуют противоречивые экспериментальные данные относительно эффективности и безопасности высоких доз УДХК при ПСХ (S.N. Cullen et al., 2008). Во многих медицинских центрах все же продолжают использовать УДХК у пациентов с ПСХ, однако не назначают препарат в высоких дозах (R.W. Charlton, 2009). Как и при ПБЦ, единственным препаратом желчных кислот, используемым в лечении ПСХ, является УДХК. Определение групп пациентов с ПСХ, которым показано использование УДХК, оптимальных доз препарата и длительности терапии является областью научного интереса.

Многообразие эффектов УДХК определяет достоверное замедление прогрессирования заболеваний печени. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на улучшение качества оказания помощи пациентам с ПСХ и ПБЦ.

Karlsen T.H., Vesterhus M., Voberg K.M.
Aliment Pharmacol Ther 2014; 39: 282-301.

Эффективность применения УДХК и эндоскопической сфинктеротомии при установке билиарного стента: результаты лечения пациентов с конкрементами в общем желчном протоке

Специалисты из Keio University School of Medicine и National Tokyo Medical Center (Япония) провели исследование, в котором оценили эффективность УДХК и эндоскопической сфинктеротомии (ЭСТ) в лечении труднодоступных для хирургического удавления камней (локализирующихся в общем желчном протоке) у пациентов, подвергающихся процедуре установки билиарного стента.

В исследовании приняли участие 36 пациентов (17 мужчин и 19 женщин), средний возраст которых составил 86 лет. У больных выявлялись камни в общем желчном протоке, имевшие слишком большой размер, что затрудняло или делало невозможным эндоскопическую экстракцию, либо присутствовали общие противопоказания к выполнению процедуры (неудовлетворительное состояние здоровья, пожилой возраст). Всем пациентам производили установку постоянного билиарного стента, затем назначали УДХК либо проводили ЭСТ. Замена стента выполнялась в случае, если у пациента появлялись симптомы холангита или повышались уровни АЛТ и/или билирубина в сыворотке крови. Период между первой установкой билиарного стента и появлением указанных симптомов определялся как время проходимости стента.

В общей сложности в ходе исследования было проведено 63 процедуры эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) с целью установки стента: одна процедура ЭРХПГ была проведена у 21 пациента, две – у 10, три – у 2, четыре – у 2 и восемь процедур – у 1 пациента. После процедуры ЭРХПГ в 20 случаях назначалась УДХК в дозе 600 и 300 мг/сут (у 12 и 8 пациентов соответственно), 43 участникам этот препарат не назначался. В 28 случаях после процедуры ЭРХПГ пациентам проводили ЭСТ. В ходе исследования 8 участников умерли по причинам, не связанным с процедурой стентирования, 4 пациента были переведены в другие лечебные учреждения, поэтому прекратили участие в исследовании.

Результаты исследования показали, что среднее время проходимости стента было значительно дольше в группе лечения УДХК (1012 дней), чем в группе не принимавших этот препарат (354 дня; $p=0,0002$; отношение рисков – ОР – 0,253). Средняя продолжительность времени проходимости стента была значительно больше у пациентов, которым выполняли ЭСТ (1074 дня), чем у участников, не подвергавшихся этой процедуре (279 дней; $p=0,001$; ОР 0,439). Среднее время проходимости билиарного стента было значительно больше у пациентов, которым проводили стентирование с терапией УДХК и осуществлением ЭСТ (1211 дней), чем у пациентов в группе терапии УДХК либо ЭСТ (425 дней; $p=0,031$; ОР 0,3292). Среднее время проходимости было значительно больше у пациентов, которые использовали терапию УДХК либо ЭСТ, чем у пациентов, не использующих ни УДХК, ни ЭСТ (263 дня; $p=0,0465$; ОР 0,5124).

Учитывая полученные результаты, можно утверждать, что у пожилых пациентов применение билиарного стентирования в сочетании с терапией УДХК и проведением ЭСТ может рассматриваться как эффективный метод лечения камней в общем желчном протоке, которые трудно или невозможно удалить хирургическим путем.

Nishizawa T., Suzuki H., Takahashi M. et al.
Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013; 28: 63-67.

Применение урсодезоксихолевой кислоты для лечения внутрипеченочного холестаза беременных

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) – наиболее часто встречающаяся патология печени у женщин в периоде гестации.

По причине стертой клинической симптоматики заболевание сложно диагностировать на раннем этапе, что ассоциируется с запоздалым назначением лечения и повышением риска развития серьезных осложнений у плода и новорожденного, в частности накоплением в их организме желчных кислот.

В настоящее время для лечения ВХБ используют препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК). Полагают, что благодаря своей гидрофильности УДХК способствует защите желчных протоков от повреждения гидрофобными желчными кислотами и стимулирует экскрецию всех гепатотоксических компонентов, тем самым улучшая функциональные показатели печени.

Коллектив ученых из Великобритании, Швеции и Франции провел исследование, целью которого было определить профиль желчных кислот у беременных с ВХБ и плода, а также изучить эффективность и безопасность лечения данного заболевания препаратами УДХК. В исследовании приняли участие 18 женщин с ВХБ, которые не получали терапию; 46 беременных с ВХБ, использующих препараты УДХК, и 15 пациенток без патологии печени (группа контроля). У беременных, страдающих ВХБ, и участниц группы контроля в течение всего периода наблюдения проводился забор венозной и пуповинной крови, в сыворотке которой методом жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии высокого разрешения (HPLC-MS/MS) анализировали уровни 19 желчных кислот.

Результаты показали, что лечение УДХК значительно снизило концентрацию желчных кислот в сыворотке материнской крови ($p=0,0001$), тем самым уменьшая трансплацентарный клиренс фетальных желчных кислот. Лечение УДХК не вызвало клинически значимого увеличения концентрации литохолевой кислоты, которая обладает повреждающим действием и вызывает поражение печени и желчного пузыря.

Таким образом, исследование показало, что лечение УДХК оказывает нормализующее действие в отношении уровня желчных кислот у матери и плода. Не получено доказательства того, что лечение УДХК увеличивает концентрацию гепатотоксичной литохолевой кислоты как в пуповинной, так и в материнской крови.

Geenes V., Lovgren-Sandblom A., Benthin L. et al.
PLoS One. 2014 Jan 8; 9(1): e83828.

Подготовила **Ольга Татаренко**

УРСОСАН

урсодезоксихолева кислота

Урсосан
ФОРМА ВИПУСКУ: По 10 капсул у блистері; по 1, 5 або 10 блистерів у картонній коробці. Характеристики: Фармакотерапевтична група. Засоби, що застосовують при захворюваннях печінки та жовчовивідних шляхів. Препарати жовчних кислот. Код АТС А05А02.
Показання: Для розчинення рентгеноконтрастних холестеринних 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 циррозу (ПБЦ) за умови відсутності декompенсованого циррозу печінки.
Противопоказання: Підвищена чутливість до урсодезоксихолевої кислоти та інших компонентів препарату; гострі запальні захворювання жовчного міхура або жовчних протоків; непрохідність жовчних шляхів (загальної жовчної протоки або трьох третин міхура); виражені порушення функції печінки (цироз, порушення скорочення жовчного міхура). Препарат не призначають хворим із жовчним міхуром, що не візуалізується радіологічними методами, з кальцифікованими каменями, або тими, 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 цирроз. 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 циррозу спостерігалася декompенсація циррозу печінки, яка частково регресувала 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 наліється в інструкції для медичного застосування

PRO.MED.CS
Prata a.s.

Представництво «ПРО.МЕД.СІ.ПРАГА» в Україні
04655, м.Київ, вул. Богдана Хмельницького, 14, 2-й поверх. Тел.: (044) 500-33-81, office@promedcs.ua / www.promedcs.ua

Р.п. UA93636/01/01
22157987