



УДХК — «визитная карточка» современного гастроэнтеролога

У каждой страны есть свой узнаваемый символ: для Франции это Эйфелева башня, для Великобритании — Трафальгарская площадь, для Чехии — Карлов мост. Медицинские бренды различных стран тоже отличаются: гепатологи Евросоюза гордятся Европейской ассоциацией по изучению печени (European Association for the Study of the Liver, EASL), американские гастроэнтерологи восхваляют Американскую коллегия гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology, ACG), а также Американскую ассоциацию по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD).

Несмотря на такое научное разнообразие, все практикующие врачи независимо от того, являются ли они членами EASL, ACG или AASLD, ценят и уважают один препарат, обладающий различными механизмами действия (противовоспалительным, цитопротекторным, литолитическим, антиапоптотическим, холеретическим, гиполлипидемическим, иммуномоделирующим), — урсодезоксихолевую кислоту (УДХК). Именно этот препарат объединил научные сообщества Европы и Северной Америки, войдя в положения действующих руководств, регламентирующих лечение различных гастроэнтерологических заболеваний и став при этом своеобразной «визитной карточкой» компетентных специалистов.

Первичный билиарный цирроз

Рассматривая нюансы терапии первичного билиарного цирроза (ПБЦ), эксперты AASLD и EASL единодушно констатируют: «УДХК — стандарт лечения данного заболевания», а специалисты AASLD при этом добавляют: «УДХК — это единственный препарат, одобренный FDA для лечения ПБЦ» (K.D. Lindor, 2009). Эксперты обоих обществ оказались солидарны относительно рекомендуемой суточной дозировки препарата, но противоречат друг другу в вопросе начала терапии: в руководстве AASLD рекомендуется назначать УДХК симптоматическим больным, а специалисты EASL настаивают на необходимости лечения асимптоматических пациентов (U. Beuers, 2009).

Положения руководств AASLD «Первичный билиарный цирроз» (2009) и EASL «Лечение холестатических заболеваний печени» (2009)

AASLD	EASL
Пероральный прием УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут рекомендуется всем больным ПБЦ с измененными печеночными ферментами независимо от гистологической стадии заболевания (класс рекомендации I, уровень доказательств A)	Пациентам с ПБЦ, включая больных с асимптомным течением заболевания, следует рекомендовать прием УДХК (13-15 мг/кг/сут) на протяжении длительного промежутка времени (II-2, B1)

Большую роль в эффективности лечения ПБЦ играет суточная доза УДХК. Эксперты AASLD приводят результаты одного рандомизированного клинического исследования (РКИ), в котором сравнивалась эффективность трех различных дозировок УДХК. Оказалось, что лучший биохимический ответ на проводимую терапию был зафиксирован у пациентов, получавших УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут, по сравнению с соответствующим показателем у больных, принимавших низкие (5-7 мг/кг/сут) или

высокие (23-25 мг/кг/сут) суточные дозы препарата. Дизайн еще одного РКИ, в котором было зафиксировано снижение показателей летальности у больных ПБЦ, предполагал применение средней дозы УДХК — 13-15 мг/кг/сут. Эксперты AASLD подчеркивают, что терапия УДХК не только улучшает биохимические показатели печени, но и способствует замедлению прогрессирования заболевания. Представители этого на учного общества обращают внимание практикующих врачей на тот факт, что пациентам, нуждающимся в приеме секвестрантов желчных кислот, УДХК следует принимать с интервалом 2-4 ч до или после приема этих препаратов (I, C).

В руководстве EASL отмечается, что прием УДХК позволяет снизить вероятность трансплантации печени, летального исхода и увеличить длительную выживаемость.

Положения руководства EASL «Лечение холестатических заболеваний печени» (2009)

1. Благоприятный долгосрочный эффект от приема УДХК наблюдается у пациентов, находящихся на ранней стадии заболевания, а также у больных с хорошим биохимическим ответом (II-2, B1), который следует оценивать через год терапии (хороший биохимический ответ определяется как уровень сывороточного билирубина ≤ 1 мг/дл (17 мкмоль/л), щелочной фосфатазы (ЩФ) ≤ 3 норм, АСТ ≤ 2 норм («Парижские критерии») или как 40% снижение или нормализация уровня ЩФ («Барселонские критерии») (II-2, B1).
2. В настоящее время нет точных данных о том, как следует лечить пациентов с субоптимальным биохимическим ответом на терапию УДХК. Один из возможных вариантов лечения больных без цирроза печени (стадия 1-3) заключается в комбинации УДХК с будесонидом (6-9 мг/сут) (III, C2).

Перекрестный синдром ПБЦ/АИГ

В ряде случаев в клинической практике встречаются нозологические формы, имеющие наряду с признаками ПБЦ черты аутоиммунного гепатита (АИГ). В руководстве EASL впервые представлены четкие положения, описывающие тактику действия врача при лечении больных с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ (U. Beuers, 2009).

Положения руководства EASL «Лечение холестатических заболеваний печени» (2009)

1. Комбинированная терапия УДХК и кортикостероидами является рекомендуемым возможным методом лечения пациентов с перекрестным синдромом ПБЦ/АИГ (III, C2). Альтернативный подход в лечении этих больных заключается в первоначальном проведении монотерапии УДХК и последующем добавлении кортикостероидов только в том случае, если терапия УДХК не привела к достижению адекватного биохимического ответа на протяжении установленного отрезка времени (3 мес) (III, C2).

Первичный склерозирующий холангит

Применение УДХК при первичном склерозирующем холангите (ПСХ) — камень преткновения для экспертов

различных научных обществ: одни специалисты полностью поддерживают необходимость приема УДХК, другие категорически против такого метода лечения, а третьи допускают возможность применения указанного препарата. Например, эксперты EASL считают целесообразным назначение УДХК больным ПСХ (U. Beuers, 2009).

В 2010 г. было опубликовано руководство AASLD «Диагностика и лечение ПСХ», в котором приводились данные доказательной медицины об эффективности и безопасности терапии УДХК (R. Charman, 2010). Рассмотрев результаты нескольких РКИ, где было доказано, что прием УДХК в дозе 10-15 мг/кг/сут способствует достижению

Положения руководства EASL «Лечение холестатических заболеваний печени» (2009)

1. Имеющиеся данные свидетельствуют, что УДХК (в дозе 15-20 мг/сут) улучшает биохимические показатели печени и суррогатные маркеры прогноза (I, B1), но не оказывает значимого влияния на выживаемость больных ПСХ (III, C2).
2. В настоящее время имеются многообещающие, но ограниченные доказательства целесообразности применения УДХК с целью химиопрофилактики колоректального рака у больных ПСХ (II-2, C2). Целесообразность назначения УДХК следует рассмотреть у больных из группы высокого риска (отягощенный семейный анамнез по колоректальному раку, перенесенная колоректальная неоплазия или распространенный колит) (III, C2).

биохимического и гистологического улучшения у больных ПСХ, эксперты AASLD привели и совершенно противоположные данные. В одном многоцентровом РКИ, дизайн которого предусматривал применение высоких доз УДХК (28-30 мг/кг/сут) на протяжении длительного отрезка времени (5 лет), в основной группе было зафиксировано увеличение риска преждевременного летального исхода, трансплантации печени и развития серьезных нежелательных эффектов, несмотря на улучшение биохимических показателей печени. Указанное РКИ было досрочно завершено, а эксперты AASLD сделали весьма категоричный вывод.

Положения руководства AASLD «Диагностика и лечение ПСХ» (2010)

1. У взрослых больных ПСХ не рекомендуется использовать УДХК в качестве препарата для медикаментозного лечения (1A).
2. Не рекомендуется применять УДХК для химиопрофилактики колоректального рака у больных язвенным колитом и ПСХ (1B).

В 2015 г. вышло в свет практическое руководство ACG, в котором также рассматривалась двойственная ситуация, сложившаяся относительно применения УДХК у больных ПСХ (K.D. Lindor, 2015). Эксперты ACG привели данные ряда РКИ, в части которых не было зафиксировано улучшения биохимических показателей печени (доза УДХК — 13-15 мг/кг/сут), тогда как в других имела место стойкая нормализация ферментов печени (доза УДХК — 17-23 мг/кг/сут). Приняв во внимание отрицательные результаты одного РКИ (ухудшение общего самочувствия, частое развитие варикозного расширения вен, увеличение потребности в проведении трансплантации печени), предуматривавшего применение высоких доз

УДХК (28-30 мг/кг/сут), эксперты ACG сделали более мягкое заключение.

Положения руководства ACG «Первичный склерозирующий холангит» (2015)

1. УДХК в дозе >28 мг/кг/сут не следует использовать в лечении больных ПСХ (сильная рекомендация, высокое качество доказательств).

В то же время специалисты ACG отмечают, что большинство практикующих врачей используют для лечения ПСХ препараты УДХК, предпочитая назначать ее в средней дозировке (15-20 мг/кг/сут), несмотря на недостаточное количество данных доказательной медицины, поддерживающих этот терапевтический подход.

Аутоиммунный гепатит

В отношении лечения аутоиммунного поражения печени эксперты ведущих научных обществ единодушны: стандартом терапии АИГ являются иммуносупрессивные препараты (монотерапия преднизолоном или использование комбинации преднизолона с азатиоприном). В случае если стандартное лечение оказалось неэффективным, для достижения субоптимального ответа эксперты AASLD предлагают использовать альтернативные лекарственные средства, в том числе УДХК (M.P. Manns, 2010). Специалисты AASLD подчеркивают, что УДХК не обладает выраженными иммуносупрессивными свойствами. В связи с этим возлагать надежды на УДХК как на основное патогенетическое средство не стоит, а ее применение у больных АИГ следует рассматривать в качестве дополнительной, поддерживающей терапии.

В практическом руководстве EASL «Аутоиммунный гепатит» (2015) предусматривается возможность назначения УДХК больным АИГ только при наличии перекрестных (вариантных) синдромов АИГ/ПБЦ и АИГ/ПСХ (A.W. Lohse, 2015):

Положения руководства EASL «Аутоиммунный гепатит» (2015)

1. Больным АИГ с признаками ПБЦ (вариантный синдром АИГ/ПБЦ) рекомендовано назначение комбинированной терапии УДХК и иммуносупрессантами (III).
2. У больных АИГ, имеющих признаки ПСХ (вариантный синдром АИГ/ПСХ), следует рассмотреть целесообразность назначения УДХК в дополнение к иммуносупрессивной терапии (III).
3. У больных с преобладанием признаков АИГ альтернативный подход к лечению заболевания заключается в первоначальном назначении иммуносупрессантов и последующем добавлении УДХК в случае, если ответ на прием иммуносупрессантов признан недостаточным (III).

Желчнокаменная болезнь

Подходы к лечению желчнокаменной болезни (ЖКБ) разнятся в зависимости от стадии заболевания и наличия/отсутствия клинических проявлений. В руководстве Национального института здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании «ЖКБ: диагностика и лечение холецистита, холестистита и холедохолитиаза» (2014) значится: «У бедите пациентов с бессимптомным течением ЖКБ, у которых выявлены конкременты в неизменном желчном пузыре или неизмененных желчных протоках, что они не нуждаются в лечении до тех пор, пока не появятся симптомы заболевания».



Появление клинической симптоматики ЖКБ является показанием к хирургическому лечению. Однако эксперты Британского общества гастроэнтерологов (BSG) в «Руководстве по лечению конкрементов общего желчного протока» (2008) предусматривают возможность проведения литолитической терапии перед эндоскопическим вмешательством (в случае если камни не обтурируют холедох), а также указывают на целесообразность послеоперационного приема УДХК (E.J. Williams, 2008).

Положения руководства BSG «Лечение конкрементов общего желчного протока» (2008)

1. Если размеры конкрементов общего желчного протока исключают возможность эндоскопического удаления, то пероральный прием УДХК может способствовать последующему успешному проведению эндоскопического вмешательства (IIa, B).
2. После успешного восстановления проходимость общего желчного протока следует рассмотреть вопрос о целесообразности длительного приема УДХК (IIb, B).

Неалкогольная жировая болезнь печени

Казалось бы, применение УДХК при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) патогенетически оправданно. К сожалению, с точки зрения доказательной медицины УДХК не относится к препаратам категории А, поэтому она не вошла ни в одно из крупных руководств, посвященных этой проблеме. Так, в совместном руководстве AASLD и ACG «Диагностика и лечение НАЖБП» (2012) отмечается, что по сравнению с плацебо УДХК не оказывает значимого влияния на гистологическую картину печени у больных НАСГ (N. Chalasani, 2012). Поэтому в действующих рекомендациях AASLD и ACG значится следующее.

Положения руководства AASLD и ACG «Диагностика и лечение НАЖБП» (2012)

1. УДХК не рекомендуется для лечения НАЖБП или НАСГ (I, B).

Алкогольная болезнь печени

Алкогольная болезнь печени (АБП) – еще одно заболевание, при котором назначение УДХК, обладающей противовоспалительным, цитопротекторным, антиапоптотическим свойствами, на первый взгляд, является логичным и целесообразным. К сожалению, в руководствах EASL, AASLD, ACG, посвященных лечению АБП, нет указаний на необходимость применения гепатопротекторов. В то же время в действующем отечественном унифицированном клиническом протоколе оказания первичной, вторичной медицинской помощи больным алкогольным гепатитом (МЗ Украины, 2013) последнее при среднетяжелом и тяжелом течении заболевания рекомендуется назначать гепатопротекторы. Одним из двух гепатопротекторов, рекомендованных МЗ Украины для лечения этой патологии, является УДХК.

Положения клинического протокола МЗ Украины «Алкогольный гепатит» (2013)

1. Рекомендуется прием УДХК в капсулах по 250-500 мг из расчета суточной дозы 13-15 мг/кг на протяжении 3-6 мес.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Нюансы лечения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) подробно рассматриваются в руководстве, опубликованном ACG в 2012 г. Несмотря на тщательный анализ

медикаментозной терапии рефрактерной ГЭРБ, американские эксперты уделили мало внимания такому вопросу, как лечение ГЭРБ, вызванной смешанным рефлюктом. В этой ситуации на помощь приходит клинический протокол оказания медицинской помощи больным ГЭРБ, разработанный МЗ Украины (2013). В этом протоколе отмечается, что при наличии в рефлюктате примеси желчных кислот целесообразно использовать УДХК.

Положения клинического протокола МЗ Украины «Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь» (2013)

1. Рекомендуется прием УДХК в течение 1-2 мес при наличии смешанного рефлюктата.

Лекарственно-индуцированное повреждение печени

Характеризуя лекарственно индуцированные поражения печени, эксперты EASL рекомендуют различать три типа токсического повреждения: холестатический, гепатоцеллюлярный и смешанный. Диагностировать холестатический тип лекарственного повреждения печени следует на основании изменения биохимических показателей (ЩФ >2 норм или АЛТ/ЩФ <2 норм) и наличия связи между временем приема лекарственного средства, появлением

Положения руководства EASL «Лечение холестатических заболеваний печени» (2009)

1. Пробный курс лечения с применением УДХК или кортикостероидов рассматривается как экспериментальный в связи с отсутствием данных адекватных контролируемых исследований (III, C2).

характерной клинической картины и отсутствием признаков других заболеваний печени. Эксперты EASL рекомендуют как можно быстрее отменить прием препарата, вызвавшего повреждение печени, проводить тщательный клинический и биохимический мониторинг состояния пациента (III, C2).

Генетические заболевания печени

Эксперты EASL считают применение УДХК оправданным и целесообразным при ряде генетических заболеваний печени.

Положения руководства EASL «Лечение холестатических заболеваний печени» (2009)

1. УДХК в дозе 20-30 мг/кг/сут улучшает биохимические печеночные показатели (I, C1) и гистологическую картину печени (III, C1) у пациентов с муковисцидозассоциированной патологией печени.
2. УДХК улучшает биохимические показатели печени у части больных прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом (III, C2).
3. Терапия УДХК, рифампицином или назобилиарный дренаж остаются экспериментальными методами лечения доброкачественного рецидивирующего внутрипеченочного холестаза (III, C2).

Внутрипеченочный холестаз беременных

В настоящее время УДХК успешно применяется для лечения внутрипеченочного холестаза беременных. Еще в 1999 г. положения руководства ACG «Заболевание печени у беременных» предусматривали назначение УДХК (13-15 мг/кг/сут) при явлениях внутрипеченочного холестаза в период гестации. В настоящее время эта рекомендация практически не изменилась.

Положения руководства EASL «Лечение холестатических заболеваний печени» (2009)

1. У беременных с внутрипеченочным холестазом терапией 1-й линии является назначение УДХК в дозе 10-20 мг/кг/сут. УДХК уменьшает выраженность зуда и улучшает биохимические показатели печени (I, B1).
2. УДХК может быть назначена беременным с холестатическим заболеванием печени со II-III триместра беременности при появлении клинической симптоматики заболевания (I, B1).

Расширяя границы

УДХК любима и уважаема не только гастроэнтерологами и гепатологами. В настоящее время врачи других специальностей успешно используют УДХК в своей практической деятельности. В 2013 г. Британский комитет по стандартам в гематологии (BCSH) и Британское общество трансплантации крови и костного мозга (BSBM) опубликовали практическое руководство «Диагностика, лечение веноокклюзионной болезни / синдрома сину соидальной обструкции (СОС) после трансплантации гематопозитических стволовых клеток» (F.L. Dignan, 2013). Рассматривая данные нескольких РКИ и одного систематического обзора, эксперты констатировали, что прием УДХК в дозе 600-900 мг/сут на протяжении более 3 мес (20 дней перед трансплантацией, 80 дней после трансплантации) позволяет уменьшить риск возникновения веноокклюзионной болезни (ОР 0,34; 95% ДИ 0,17-0,66). Основываясь на данных доказательной медицины, специалисты утверждают следующее.

Положения руководства BCSH/BSBMT (2013)

1. УДХК рекомендуется для профилактики веноокклюзионной болезни/СОС (2С).
2. Следует рассмотреть возможность одновременного приема УДХК и дефибрида у больных из группы высокого риска развития веноокклюзионной болезни.

Прием УДХК также может быть рекомендован желающим быстро нормализовать массу тела. К такому выводу пришли С.С. Stokes и соавт. (2014), авторы метаанализа 13 РКИ (n=1836). Хорошо известно, что быстрое снижение

веса может привести к образованию конкрементов в желчном пузыре. Сделать похудение безопасным может УДХК: по сравнению с контролем прием этого препарата позволяет уменьшить риск возникновения камней в желчном пузыре (ОР 0,33; 95% ДИ 0,18-0,60; NNT=6). Исследователи отметили, что указанный эффект был сильнее выражен в тех РКИ, в которых для снижения массы тела использовались только диетические рекомендации (ОР 0,17; 95% ДИ 0,11-0,25), по сравнению с РКИ, где коррекция веса осуществлялась с помощью бариатрической хирургии (ОР 0,42; 95% ДИ 0,21-0,83; p=0,03). Кроме того, прием УДХК ассоциировался со снижением риска выполнения холецистэктомии по поводу симптоматических камней желчного пузыря (ОР 0,20; 95% ДИ 0,07-0,53).

В клиническом руководстве по фармакотерапии новорожденных Департамента здравоохранения Южной Австралии (South Australian Neonatal Medication Guidelines, 2012) указывается, что УДХК в форме суспензии является препаратом для лечения холестаза новорожденных, связанного с парентеральным питанием и другими хроническими заболеваниями печени.

Столь многогранные терапевтические возможности УДХК делают этот препарат «визитной карточкой» не только современного гастроэнтеролога и гепатолога, но и врачей других специальностей – гематологов и диетологов.

Список литературы находится в редакции.

Подготовила **Лада Матвеева**

