

Т.Л. Можина, к.м.н., ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

# УДХК: эффективная гепатопротекция с позиций доказательной медицины

**Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – нетоксичная гидрофильная третичная желчная кислота – заслуженно пользуется славой одного из самых эффективных и безопасных гепатопротекторов. Вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот (ЖК), обеспечиваемое УДХК за счет конкурентного захвата рецептора в подвздошной кишке, сопровождается реализацией разнообразных клинических эффектов: цитопротекторного, антифибротического, антиапоптотического, иммуномодулирующего, гипохолестеринемического, холеретического, литолитического (Кучерявый Ю.А., 2012).**

Среди этого многообразия фармакологических свойств особо выделяется способность УДХК нивелировать клинико-лабораторные проявления синдромов цитолиза и холестаза, а также мезенхимально-воспалительного синдрома. Обширная доказательная база, подтверждающая выраженные гепатопротекторные свойства препарата, позволила экспертам Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG) и Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) рекомендовать УДХК для лечения различных заболеваний печени. Завоевав лидирующие позиции в гепатопротекторной терапии, УДХК продолжает их успешно удерживать: результаты недавно опубликованных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и метаанализов подтверждают способность этой третичной ЖК предотвращать деструкцию гепатоцитов как при изолированном повреждении печени, так и при сопутствующих соматических заболеваниях.

## Первичный билиарный цирроз

Более 5 лет назад эксперты EASL (Beuers U. et al., 2009) и AASLD (Lindor K. et al., 2009) единодушно признали УДХК золотым стандартом лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ). В настоящее время УДХК сохраняет пальму первенства в терапии данной патологии, поэтому подавляющее большинство современных исследований направлено на изучение эффективности и целесообразности сочетания этого гепатопротектора с другими препаратами. Несмотря на многообразие подобных испытаний, еще ни одной комбинации лекарственных средств не удалось доказать свое превосходство над монотерапией УДХК.

Например, в работе K. Hosonuma и соавт. (2015) рассматривалась результативность сочетанной терапии УДХК и гипохолестеринемического препарата безафибрат. Указанную комбинацию исследователи рекомендовали больным ПБЦ с сопутствующей гиперлипидемией, сопоставляя ее эффективность и безопасность с монотерапией УДХК. Проанализировав данные клинико-лабораторного обследования через 8 лет после начала гепатопротекторной терапии, ученые установили, что сочетанный прием УДХК и безафибрата способствовал более значимому снижению уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и значений шкалы риска Мэйо (средние значения 290 МЕ/л и 0,91 соответственно) по сравнению с монотерапией УДХК (461 МЕ/л и 1,42 соответственно). В отличие от изолированного приема гепатопротектора дополнительное назначение безафибрата сопровождалось достоверным увеличением сывороточной концентрации креатинина (0,56 vs 0,94 мг/дл;  $p < 0,05$ ) и приводило к появлению мышечных болей, нарушению функции почек, что вынуждало врачей уменьшать дозу гипохолестеринемического препарата или отменять его прием, тогда как терапия УДХК хорошо переносилась пациентами, необходимости изменять суточную дозировку или прерывать гепатопротекторную терапию не возникало. Приняв во внимание отсутствие межгрупповых различий в показателях 8-летней выживаемости, K. Hosonuma и соавт. поставили под сомнение целесообразность дополнительного приема безафибрата, подтвердив тем самым эффективность и безопасность монотерапии УДХК в лечении ПБЦ.

## Первичный склерозирующий холангит

Целесообразность применения УДХК при первичном склерозирующем холангите (ПСХ) вызывает множество споров в научных кругах: представители AASLD не рекомендуют использовать этот препарат (Charman R. et al., 2010), тогда как эксперты EASL (Beuers U. et al., 2009) и ACG (Lindor K. et al., 2015) допускают возможность его назначения при условии использования стандартных суточных доз. Результаты метаанализа, представленного G.Q. Zhu и коллегами (2015), подтвердили правомочность данных рекомендаций и упрочили позиции УДХК в терапии ПСХ. Изучив результаты 10 РКИ, в которых анализировалась эффективность монотерапии УДХК и комбинации УДХК с метронидазолом / мофетила микофенолатом, ученые установили, что изолированная гепатопротекторная терапия способствует более выраженному снижению сывороточной

концентрации билирубина (средние различия (СР) -13,92;  $p < 0,001$ ) и уровня АЛТ (СР -484,34;  $p < 0,001$ ), чем обычное динамическое наблюдение. Сочетанная терапия УДХК с метронидазолом сопровождалась недостоверным улучшением гистологической картины печени по сравнению с диспансерным наблюдением (ОР 1,08), монотерапией УДХК (ОР 1,33), комбинацией УДХК и мофетила микофенолата (ОР 3,24). Несмотря на то что комбинированная терапия УДХК с метронидазолом позволяла достичь более значимого снижения АЛТ в отличие от диспансерного наблюдения (СР -544,66;  $p < 0,001$ ), она достоверно чаще вызывала появление побочных действий, чем монотерапия УДХК (ОР 5,09), комбинация УДХК с мофетила микофенолатом (ОР 4,80) или динамическое наблюдение (ОР 7,21). Основываясь на полученных данных, китайские ученые рекомендуют использовать УДХК в лечении ПСХ при условии комбинации ее с метронидазолом, так как именно это сочетание позволяет улучшить не только биохимические показатели, но и гистологическую картину печени.

## Внутрипеченочный холестаз беременных

УДХК прочно удерживает пальму первенства в лечении внутрипеченочного холестаза беременных (ВХБ): руководства ACG (1999), EASL (2009), а также современные данные доказательной медицины убедительно подтверждают эффективность этого гепатопротектора в нивелировании клинико-лабораторных проявлений ВХБ, а также в улучшении прогноза для плода.

Среди множества работ в данной области следует особо выделить метаанализ 9 РКИ, в котором сравнивалась эффективность УДХК с другими препаратами, плацебо или отсутствием медикаментозной терапии в лечении ВХБ (Vasq Y. et al., 2012). В отобранных РКИ для купирования явлений внутрипеченочного холестаза беременным назначали УДХК ( $n=207$ ), плацебо ( $n=70$ ), холестирамин ( $n=42$ ), дексаметазон ( $n=36$ ), S-аденозилметионин ( $n=65$ ) или не применяли медикаментозную терапию ( $n=34$ ). Как показали результаты обобщенного анализа, в отличие от перечисленных активных препаратов сравнения, прием УДХК позволял полностью нивелировать кожный зуд (отношение шансов – ОШ – 0,23; 95% ДИ 0,07-0,74;  $p < 0,01$ ) или значительно уменьшить его интенсивность (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,13-0,55;  $p < 0,0001$ ), а также нормализовать (ОШ 0,23; 95% ДИ 0,10-0,50;  $p < 0,001$ ) или снизить (ОШ 0,24; 95% ДИ 0,11-0,52;  $p < 0,0001$ ) уровень АЛТ; гепатопротекторная терапия также сопровождалась снижением сывороточной концентрации ЖК (ОШ 0,37; 95% ДИ 0,19-0,75;  $p < 0,001$ ). Кроме того, на фоне лечения УДХК уменьшилось количество преждевременных родов (ОШ 0,44; 95% ДИ 0,24-0,79;  $p < 0,01$ ), снизилась распространенность дистресс-синдрома плода (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,25-0,86;  $p < 0,01$ ) и респираторного дистресс-синдрома (ОШ 0,30; 95% ДИ 0,12-0,74;  $p < 0,01$ ). Новорожденные, появившиеся у матерей, принимавших УДХК, реже нуждались в лечении в отделениях интенсивной терапии (ОШ 0,49; 95% ДИ 0,25-0,98;  $p = 0,046$ ). Учитывая выраженный цитопротекторный эффект и способность УДХК уменьшать вероятность развития неблагоприятных исходов как для матери, так и для плода, Y. Vasq и соавт. единодушно рекомендуют использовать УДХК для лечения ВХБ.

## Неалкогольная жировая болезнь печени

Несмотря на то что в рекомендациях EASL по лечению неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), опубликованных в 2016 г., УДХК не была включена в перечень обязательных препаратов, многие ученые считают целесообразным применение этого гепатопротектора. К такому выводу пришли P. Parikh и соавт. (2016), сравнив эффективность УДХК и витамина Е в лечении данной патологии. В РКИ, проведенном этими учеными, приняли участие 250 больных НАЖБП с повышенным уровнем АЛТ ( $> 40$  МЕ/л), не имевших сопутствующего сахарного диабета; впоследствии их рандомизировали для приема 400 мг витамина Е ( $n=100$ ) или 300 мг УДХК ( $n=150$ ) 2 раза в сутки на протяжении 52 недель. Первичной конечной точкой данного РКИ явилась нормализация значений АЛТ, вторичной конечной точкой было количество пациентов, у которых на фоне лечения

уменьшился уровень АЛТ, снизилась степень активности заболевания по данным шкалы NAFLD fibrosis score, улучшилось самочувствие. Оказалось, что назначенная терапия позволила достичь первичной конечной точки 14% пациентов, получавших витамин Е, и 19% больных, принимавших УДХК ( $p=0,2$ ). Прием витамина Е и УДХК сопровождался статистически сопоставимым снижением уровня АЛТ (56 vs 63%;  $p=0,2$ ), уменьшением значений шкалы NAFLD fibrosis score (44 vs 47%;  $p=0,69$ ), улучшением самочувствия (78 vs 67%;  $p=0,058$ ). Основываясь на полученных данных, иранские ученые утверждают, что «УДХК является эффективной и безопасной альтернативой витамину Е в лечении НАЖБП у пациентов, не имеющих сопутствующего сахарного диабета и цирроза печени».

## Трансплантация печени

Гепатопротекторные свойства УДХК доказаны не только в популяции пациентов с различной органической патологией печени, но и у больных, перенесших ортотопическую трансплантацию печени. Подобный вывод был сделан в работе S.Y. Wang и соавт. (2012), которые рекомендовали больным, перенесшим это серьезное оперативное вмешательство, принимать УДХК в дозе 13-15 мг/кг/сут ( $n=56$ ) или плацебо ( $n=56$ ) на протяжении 4 недель. Проанализировав значения печеночных показателей в динамике лечения, ученые установили, что уровни АЛТ, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) у пациентов, получавших УДХК, достоверно ( $p < 0,05$ ) снизились по сравнению с больными из группы плацебо. Несмотря на то что прием гепатопротектора не оказал значимого влияния на сроки жизнедеятельности трансплантата и выживаемость пациентов, S.Y. Wang и соавт. рекомендуют назначать УДХК больным, перенесшим ортотопическую трансплантацию печени, для эффективного нивелирования явлений цитолиза и холестаза.

## Педиатрия и гериатрия

Эффективность и безопасность применения УДХК доказана не только у взрослых пациентов, но и у детей и стариков. В работе M. Saif и соавт. (2012) гепатопротекторная терапия с применением УДХК использовалась для нормализации состояния функциональных печеночных проб у детей с острым лимфобластным лейкозом, получающим противоопухолевые препараты ( $n=39$ ). В процессе РКИ пациенты распределялись на две группы: основную и контрольную. Дети, составившие основную группу ( $n=19$ ), принимали УДХК совместно с химиотерапией на протяжении 6 месяцев, затем прекращали использование гепатопротектора и получали только химиотерапию еще в течение 3 месяцев. Пациентам, вошедшим в состав контрольной группы, рекомендовали 9-месячный курс химиотерапии без сопутствующего приема гепатопротектора. Проанализировав результаты исследования, ученые доказали, что одновременный прием УДХК и противоопухолевых медикаментов позволяет безопасно снизить/нормализовать уровень аминотрансфераз у детей с острым лимфобластным лейкозом.

Практическим опытом применения УДХК у геронтологических пациентов поделились G. Troisi и соавт. (2013): исследователи назначали этот гепатопротектор больным в возрасте 65-85 лет, страдающим метаболическим синдромом и НАЖБП ( $n=87$ ). Пациентов рандомизировали для соблюдения диетических рекомендаций ( $n=44$ ) или дополнительного приема 300-450 мг/сут УДХК ( $n=43$ ) на протяжении 6 месяцев. Сравнив результаты лабораторно-инструментального обследования до и после 6-месячного курса лечения, ученые отметили благоприятное влияние УДХК на степень тяжести заболевания: по данным ультразвукографии, выраженность стеатоза печени у всех пациентов, получавших УДХК и соблюдавших диету, снизилась в среднем на 75%, а уровни АЛТ, АСТ и ГГТП достоверно уменьшились уже на 3-м месяце терапии ( $p < 0,001$ ) по сравнению с больными, не принимавшими УДХК. «УДХК улучшает функциональные пробы печени и результаты ультразвукового обследования у гериатрических пациентов с НАЖБП или неалкогольным стеатогепатитом», – утверждают итальянские ученые.

Таким образом, современные данные доказательной медицины убедительно свидетельствуют об эффективности при различных заболеваниях УДХК – плейотропного гепатопротектора, характеризующегося высоким профилем безопасности и обширным спектром клинического применения.