

Применение урсодезоксихолевой кислоты в лечении вирусных гепатитов: веские аргументы «за»

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – это уникальный гепатопротектор с антихолестатическим, антиапоптотическим, антиоксидантным и иммуномодулирующим действием. Эти свойства УДХК могут служить основанием для ее назначения у пациентов с хроническими вирусными гепатитами при наличии противопоказаний к проведению противовирусной терапии, а также отягощающих факторов, таких как метаболический синдром, холестаз, алкогольное поражение печени.

Клинические исследования применения УДХК при хронических вирусных гепатитах В и С проводят с 1980-х годов. УДХК назначали как в комбинации с препаратами интерферона-альфа, так и для длительного лечения больных, у которых монотерапия препаратами интерферона была неэффективной. Доказано, что комбинация интерферона и УДХК, в отличие от монотерапии интерфероном-альфа или плацебо, за более короткий срок улучшает биохимические показатели и снижает активность воспалительных процессов в печени (T.L. Wright, 1992; M.G. Mutchnick, 1994).

Появление пегилированных интерферонов и успешная разработка новых противовирусных препаратов (рибавирин, ингибиторы протеаз) на некоторое время отодвинули на второй план исследования по вспомогательной терапии у данной категории пациентов. Однако сегодня известно, что достижению стойкого вирусологического ответа при вирусном гепатите С препятствует множество факторов как со стороны самого вируса (генотип 1 является наиболее устойчивым), так и со стороны пациента (метаболический синдром, жировой гепатоз, холестаз и др.). Более того, противовирусную терапию с интерферонами многие больные не переносят из-за выраженных побочных эффектов, и ее приходится прекратить. Поэтому частота полного излечения все еще остается неудовлетворительной, сохраняется высокий риск рецидива инфекции. Хронический гепатит В является трудноураваемой инфекцией, при которой полная эрадикация вируса достигается редко, поэтому всегда актуален поиск новых подходов и лекарств, улучшающих состояние печени и поддерживающих ее функции. По мере расшифровки тонких внутриклеточных механизмов действия УДХК (терапевтический потенциал этой уникальной молекулы до конца не раскрыт) появлялись новые данные в пользу ее применения в лечении вирусных гепатитов.

Уже в XXI веке клинические исследования гепатопротекторных свойств УДХК продолжились – в основном в Японии, где большинство случаев вирусного гепатита С вызвано вирусом генотипа 1b, устойчивого к стандартной терапии ИФН и рибавирином. В 2007 г. в авторитетном журнале Gut были опубликованы результаты рандомизированного исследования M. Omata et al., в котором 24-недельный курс лечения УДХК у больных хроническим гепатитом С, в том числе неотвечников на предыдущую противовирусную терапию, приводил к достоверному улучшению биохимических печеночных тестов независимо от вирусной нагрузки. 596 пациентов рандомизировали для приема УДХК в дозах 150, 600 или 900 мг/сут. Исходно повышенные уровни печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) дозозависимо снижались (АЛТ на 15-36%; АСТ на 13-30%; ГГТП на 22-50%) начиная с четвертой недели, в дальнейшем показатели оставались стабильными до окончания наблюдения. Хотя динамика уровня трансаминаз не различалась между группами 600 и 900 мг УДХК, концентрация ГГТП достоверно больше снижалась у пациентов, которые получали суточную дозу 900 мг. Исследователи сделали вывод, что доза УДХК 600 мг/сут является оптимальной для больных хроническим вирусным гепатитом С, а дозу 900 мг/сут можно назначать без ухудшения переносимости пациентам

с преобладающими нарушениями оттока желчи.

В большинстве опубликованных исследований УДХК при вирусных гепатитах назначали курсом 24 нед, но, по данным ряда авторов, длительность терапии 12-24 мес также является безопасной и хорошо переносится пациентами (A.F. Attili et al., 1994; M. Yagura et al. 1999; F. Lirussi et al. 1999). M. Omata и соавт. продлили терапию УДХК в дозе 600-900 мг/сут до 104 нед у 247 больных. В течение всего этого срока удавалось контролировать уровни печеночных трансаминаз и ГГТП. Ответ на терапию УДХК в этом и других исследованиях не зависел от генотипа вируса или вирусной нагрузки.

Комментируя выводы японских авторов в том же номере журнала Gut, французские гепатологи R. Poupon и L. Serfaty поделились собственным опытом применения УДХК у пациентов с хроническим гепатитом С. По их наблюдениям, дозы до 20 мг/кг массы тела в сутки, принимаемые длительно и постоянно (до 5 лет и более), хорошо переносятся и обеспечивают стабильную нормализацию биохимических показателей.

Возникает закономерный вопрос: какое прогностическое значение имеет нормализация печеночных проб на фоне приема УДХК у пациентов с хроническим вирусным гепатитом, если эрадикация вируса не достигнута? Другими словами, влияет ли терапия УДХК на исход гепатита, риск развития цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦ)?

Хорошо известно, что эрадикация вируса замедляет или останавливает прогрессирование фиброза и снижает риск развития ГЦ. Поэтому возможность противовирусной терапии следует рассмотреть у всех пациентов, которым она показана. Вместе с тем польза от продолжения терапии интерферонами у больных без вирусологического ответа не доказана. Препараты интерферона у неотвечников с гепатитом С не замедляют прогрессирование фиброза в цирроз и не предотвращают развитие ГЦ по данным рандомизированного исследования L. Fartoux (2007). Однако по результатам некоторых ретроспективных исследований, у пациентов с биохимическим ответом (снижением уровня трансаминаз) продолжение терапии интерфероном все-таки замедляло процессы фиброза и уменьшало частоту случаев ГЦ (H. Y. Oshida et al., 1999). Повышение уровня трансаминаз является фактором риска прогрессирования фиброза печени (P. Mathurin et al., 1998; K. Tago et al., 2002). Уровень трансаминаз в анализе крови отражает активность печеночного воспаления, которое стимулирует фиброгенез или даже канцерогенез через модуляцию фактора NF-κB. Следовательно, можно ожидать, что нормализация трансаминаз под действием УДХК улучшает исход гепатита.

В двух контролируемых исследованиях (A.F. Attili et al., 1994; R.E. Poupon et al., 2000) не наблюдалось достоверного замедления фиброгенеза на фоне приема УДХК, однако причиной нейтральных результатов мог быть короткий интервал между двумя биопсиями печени. В исследовании с участием 102 пациентов с гепатитом С и стадией цирроза А по Чайлд-Пью К. Tago et al. (2005) показали, что терапия УДХК в средней дозе 473,7±183,0 мг/сут длительно (37,3±15,9 мес) достоверно уменьшает

кумулятивный риск развития ГЦ за 5 лет: 17,9% (10 из 56 обследованных) по сравнению с 39,1% (18 из 46 пациентов) в группе контроля (p=0,025). Результаты этого исследования подтверждают, что УДХК может защитить пациентов с хроническим вирусным гепатитом С от развития рака печени.

Какие именно эффекты УДХК влияют на канцерогенез, остается предметом дискуссий, поскольку в этом исследовании не подтвердилась связь между снижением уровня трансаминаз и уменьшением риска развития ГЦ. Известно, что при регулярном пероральном приеме УДХК защищает холангиоциты и гепатоциты от токсичных гидрофобных желчных кислот, вытесняя их из энтерогепатической рециркуляции. Но поскольку холестаз – нечастое явление при вирусных гепатитах, механизмы сдерживающего влияния УДХК на фиброгенез и канцерогенез, по-видимому, больше связаны с ее антиапоптотическим эффектом, нежели с антагонизмом к токсичным желчным кислотам.

В многочисленных экспериментах показано, что УДХК, взаимодействуя с ядерными транскрипционными факторами гепатоцитов, блокирует патологический каскад медиаторов, запускающих апоптоз (M.L. Balmer et al., 2009). Устраняя или частично нейтрализуя этот важнейший механизм прогрессирования поражения печени при хроническом гепатите С,

терапия с применением УДХК сдерживает процессы фиброза, что является мерой профилактики ГЦ и одной из главных долгосрочных целей лечения.

Клинически подтвержденная способность УДХК оптимизировать углеводно-липидный обмен за счет влияния на состав желчи, всасывание жиров в кишечнике и синтез триглицеридов и холестерина обостряет ее назначение пациентам с вирусными гепатитами на фоне метаболического синдрома и стеатоза печени (V. Ratziu, 2011). Ожирение, гипергликемия и стеатоз существенно снижают эффективность противовирусной терапии препаратами интерферона, а устранение этих факторов до начала приема противовирусных лекарственных средств повышает шансы на эрадикацию вируса (С.В. Федорченко, 2013). Наличие биохимических или гистологических указаний на холестаз, например, у больных со смешанной алкогольно-вирусной этиологией гепатита, также является показанием для включения УДХК в схемы терапии.

Таким образом, длительный прием УДХК может стать хорошей альтернативой для пациентов с хроническими вирусными гепатитами, которые не являются кандидатами на проведение современной противовирусной терапии или не переносят ее. А у больных с дополнительными факторами риска назначение УДХК способствует эффективной коррекции последних, создавая условия для действия противовирусных препаратов и повышая шансы на излечение.

Подготовил Дмитрий Молчанов

3

УРСОЛИВ

Урсодезоксихолевая кислота

капсулы 250 мг №50

Эффективное дополнение к комплексной терапии вирусных гепатитов

Урсолив — родом из Италии!

Информация для врачей и работников здравоохранения

МЕГА We care

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО «МЕГА ЛАЙФСАЙНСІЗ ПАБЛІК КОМПАНИ ЛІМІТЕД» В УКРАЇНІ:
03035, г. Київ, Соломенська пл. 2, офіс 100
Тел.: (044)248-80-16, тел./факс: (044)537-01-60
Інформація для лікарів для використання у професійній діяльності