

# Урсодезоксихолевая кислота: на страже жизни и здоровья гастроэнтерологических больных

**Жизнь и здоровье – самые главные земные ценности – являются незаменимыми и основополагающими условиями для всех видов деятельности человека, в том числе полноценной самореализации, продления и продолжения рода, целенаправленного созидательного общественного труда. Иногда эти уникальные дары мироздания оказываются под угрозой – вирусные гепатиты, холестатические и аутоиммунные заболевания печени могут лишить трудоспособности, привести к ранней инвалидизации, сократить продолжительность жизни.**

В таких случаях на страже здоровья встает урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – единственная нетоксичная третичная гидрофильная желчная кислота, обладающая «миролюбивым» характером и способная вытеснять из энтерогепатической циркуляции токсичные для человеческого организма желчные кислоты (холевую, хенодезоксихолевую и литохолевую) в результате конкурентного ингибирования их всасывания в кишечнике.

Отличительной чертой УДХК, придающей ей уникальные свойства и определяющей возможность применения при самых различных заболеваниях, является многогранность действия. Цитопротекторный эффект считается основным полезным свойством препарата: именно благодаря способности защищать гепатоциты, холангиоциты и кишечный эпителий от токсического действия гидрофобных желчных кислот УДХК получила мировое признание и стала широко использоваться в клинической практике. Другие, не менее важные свойства (холеретическое, антихолестатическое, антифибротическое, антиапоптотическое, гипохолестеринемическое, иммуномодулирующее, антиоксидантное, литолитическое, канцеропреventивное) гармонично дополняют друг друга, расширяя и углубляя сферы применения УДХК.

В настоящее время УДХК используется для лечения самых разнообразных хронических гепатобилиарных заболеваний, являясь основным, а иногда единственным эффективным и безопасным лекарственным средством, способным справиться с патологическими проявлениями. УДХК – это уникальный гепатопротектор, обладающий обширной доказательной базой, подтвердивший свою эффективность и безопасность в рамках рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), систематических обзоров и метаанализов, но и занявший почетное место в международных руководствах различных авторитетных медицинских организаций: Американской ассоциации по исследованию заболеваний печени (AASLD), Европейской ассоциации по исследованию печени (EASL), Американской коллегии гастроэнтерологов (ACG).

## Первичный билиарный холангит

Относительно недавно, в 2009 г., Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило применение УДХК для лечения первичного билиарного цирроза, а эксперты AASLD и EASL единогласно назвали УДХК «стандартом лечения» этого заболевания (Lindor K.D. et al., 2009; Beuers U. et al., 2009). Трансформация термина, описывающего название этой патологии, в «первичный билиарный холангит» (ПБХ) не привела к изменению стандарта лечения: опубликованное в 2017 г. практическое руководство EASL рекомендует использовать УДХК в качестве препарата первой линии терапии. Оптимальной дозировкой, по мнению европейских экспертов, является доза УДХК из расчета 13-15 мг/кг/сут, она может быть принята перорально однократно или разделена на несколько приемов. Представители EASL настаивают на необходимости пожизненного применения УДХК и предусматривают возможность ее назначения при выявлении признаков перекрестного

синдрома ПБХ и аутоиммунного гепатита (АИГ), а также после проведения ортотопической трансплантации печени.

## Первичный склерозирующий холангит

Европейские и американские эксперты допускают возможность назначения УДХК больным первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). Представители EASL указывают, что «УДХК в дозе 15-20 мг/сут улучшает биохимические показатели печени и суррогатные маркеры прогноза у больных ПСХ» и присваивают этому постулату высшую (I, V1) степень доказательности (Beuers U. et al., 2009). Эксперты ACG также считают целесообразным использовать стандартные дозы препарата и не рекомендуют применять высокодозовую (28-30 мг/кг/сут) терапию УДХК (Lindor K. et al., 2015).

Результаты метаанализа 10 РКИ, проведенных G. Q. Zhu и коллегами (2015), упрочили позиции УДХК в лечении ПСХ. Китайские ученые доказали, что сочетанная терапия УДХК и метронидазолом позволяет не только достичь более значимого снижения уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) по сравнению с простым диспансерным наблюдением (средние различия -544,66;  $p < 0,001$ ), но и оказать благоприятное влияние на гистологическую картину печени в отличие от использования комбинации УДХК и микофенолата мофетила (относительный риск (ОР) 3,24) или монотерапии УДХК (ОР 1,33).

## Желчнокаменная болезнь

Появление клинической симптоматики желчнокаменной болезни (ЖКБ) является показанием к хирургическому лечению. Однако в руководстве Британского общества гастроэнтерологов по лечению холедохолитиаза подчеркивается: «Если конкременты не препятствуют оттоку желчи, то перед выполнением эндоскопического вмешательства следует прибегнуть к назначению УДХК, т. к. эта мера будет способствовать успешному проведению операции» (Williams E. et al., 2008).

Независимо от того, что с момента публикации этого руководства прошло почти 10 лет, японские гастроэнтерологи полностью разделяют мнение своих английских коллег (Tazuma S. et al., 2016). В рекомендациях Японского общества гастроэнтерологии предусматривается назначение пероральной литолитической терапии с использованием УДХК у пациентов, отказывающихся от проведения хирургического вмешательства (сила рекомендации: 2 (100%); уровень доказательности: В). Эксперты подчеркивают, что консервативная терапия УДХК значительно уменьшает риск появления желчной колики, проведения оперативного вмешательства или возникновения острого холецистита даже у симптоматических пациентов. Одно из положений этого руководства гласит: «Пероральная литолитическая терапия холелитиаза препаратами желчных кислот является эффективным способом лечения рентгеннегативных холестериновых камней у пациентов с неизменным желчным пузырем (сила рекомендации: 2 (100%); уровень доказательности: А)».

Различные руководства и рекомендации предлагают использовать разнообразные дозировки и схемы приема УДХК: одни предусматривают назначение препарата из расчета

7-11,1 мг/кг/сут, другие считают более целесообразной дозу 600 мг/сут и настаивают на необходимости употребления УДХК после каждого приема пищи либо однократно перед сном. Эффективность литолитической терапии рекомендуется оценивать посредством визуализирующих методов исследований через 6-12 мес лечения. Доказано, что УДХК улучшает сокращение желчного пузыря, увеличивает его объем, уменьшая тем самым интенсивность боли, а также редко вызывает появление побочных действий. Именно поэтому в японском руководстве УДХК рассматривается в качестве основного терапевтического агента для проведения медикаментозного литолиза. Кроме того, S. Tazuma и коллеги (2016) рекомендуют назначать УДХК при проведении ударно-волновой литотрипсии, т. к. прием этого препарата позволяет облегчить отхождение разрушенных конкрементов по внепеченочным желчным путям.

R. Yamamoto и соавт. (2016) представили убедительные доказательства целесообразности использования УДХК с целью вторичной профилактики холедохолитиаза. Проанализировав результаты проведенного ими многоцентрового РКИ, ученые установили, что при приеме УДХК рецидив холедохолитиаза развивается в 6,6% случаев, а при отсутствии медикаментозной профилактики он возникает в 18,6% случаев.

## Аутоиммунный гепатит

Несмотря на то что современным стандартом терапии АИГ являются иммуносупрессивные препараты (монотерапия преднизолоном или комбинация преднизолона с азатиоприном), УДХК может назначаться больным АИГ. Если иммуносупрессивная терапия оказалась недостаточно эффективной, эксперты AASLD предлагают использовать альтернативные лекарственные средства, в том числе УДХК (Manns M.P., 2010). Положения практического руководства EASL «Аутоиммунный гепатит» (2015) предусматривают назначение УДХК при выявлении признаков холестаза или диагностике таких перекрестных синдромов, как АИГ/ПБХ и АИГ/ПСХ (Lohse A.W., 2015).

Авторы недавно опубликованного РКИ, в котором приняли участие 136 пациентов с гистологически подтвержденным АИГ, считают целесообразным назначать УДХК больным этой патологией даже при уровне АЛТ  $\leq 200$  МЕ/л (Torisu Y. et al., 2017). К такому выводу исследователи пришли после анализа полученных результатов. Ученые рандомизировали больных для проведения монотерапии УДХК (основная группа;  $n=48$ ) и назначения преднизолона ( $n=88$ ). Впоследствии Y. Torisu и коллеги были вынуждены разделить основную группу на 2 подгруппы в зависимости от необходимости дополнительного назначения преднизолона: подгруппу 1а составили больные, не нуждавшиеся в этом иммуносупрессанте ( $n=34$ ), подгруппа 1б была представлена пациентами, которым аддитивно рекомендован преднизолон ( $n=14$ ). Оказалось, что монотерапия УДХК позволила добиться ремиссии заболевания у 71% больных: они достигли и удерживали ремиссию в среднем 49 мес. В подгруппе 1б 2 пациента достигли ремиссии АИГ, но нуждались в дополнительном назначении преднизолона в связи с рецидивом

заболевания (15 и 35 месяцев спустя после начала терапии). Остальные больные из этой подгруппы смогли добиться индукции ремиссии посредством УДХК, но на протяжении последующих 7 мес им потребовалось введение преднизолона в схему лечения. В подгруппе 1а монотерапия УДХК сопровождалась меньшей активностью цитолиза и более низкими уровнями АЛТ ( $p=0,023$ ), а также снижением интенсивности воспалительного процесса в печени по данным гистологического анализа ( $p=0,025$ ) по сравнению с подгруппой 1б. Ученые установили фактор, определяющий эффективность монотерапии УДХК при АИГ: им оказался уровень АЛТ  $\leq 200$  МЕ/л. Таким образом, назначение УДХК больным АИГ позволит смягчить течение заболевания и воспрепятствовать появлению некоторых побочных действий преднизолона.

## Вирусные гепатиты

Целесообразность включения УДХК в схемы лечения острых и хронических вирусных гепатитов подтверждена в целом ряде клинических исследований, но самые убедительные данные были представлены W. Chen и коллегами (2007) – экспертами Кокрановского сотрудничества, выполнившими систематический обзор результатов 29 РКИ. Ученые доказали, что назначение УДХК больным хронической НВВ-инфекцией ассоциировано с достоверным снижением уровня активности сывороточных трансаминаз после завершения гепатопротекторной терапии. Применение УДХК при хронической НСВ-инфекции позволяет уменьшить риск обнаружения патологических значений АЛТ по окончании курса лечения (ОР 0,82; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76-0,90) и завершению диспансерного наблюдения (ОР 0,91; 95% ДИ 0,85-0,98). В этой когорте больных терапия УДХК также ассоциировалась с достоверным снижением значений индекса Knodell, характеризующего гистологическую активность заболевания (взвешенная разность средних 0,20; 95% ДИ 0,08-0,31). Эксперты доказали, что прием УДХК, несмотря на отсутствие прямого противовирусного эффекта у этого гепатопротектора, позволяет значительно уменьшить риск обнаружения HBsAg и ДНК НВВ по окончании курса лечения и истечении диспансерного наблюдения у больных острым НВВ соответственно.

Последующие результаты клинических исследований подтвердили правомочность выводов, сделанных экспертами Кокрановского сотрудничества. В работе, выполненной под руководством M. Omata (2007), использовалась интересная градация дозы УДХК: больных хронической НСВ-инфекцией рандомизировали для приема 150 мг ( $n=199$ ), 600 мг ( $n=200$ ) или 900 мг УДХК ( $n=197$ ) на протяжении 24 нед. Оказалось, что прием 150, 600 и 900 мг УДХК способствовал достоверному снижению средних значений АЛТ на 15,3, 29,2 и 32,6% соответственно; концентрация АСТ уменьшилась на 13,6, 25,0 и 29,8%, а содержание  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) сократилось на 22,4, 41,0 и 50,0% соответственно. Хотя динамика АЛТ и АСТ достоверно не отличалась у больных, принимавших гепатопротектор в суточной дозе 600 и 900 мг, максимальное снижение ГГТП зафиксировано у пациентов, получавших 900 мг/сут УДХК. Поэтому M. Omata и коллеги считают наиболее оптимальной дозировкой УДХК, необходимой для снижения уровня АЛТ и АСТ у больных хронической НСВ-инфекцией, дозу в 600 мг/сут. Ученые рекомендуют назначать более высокие дозы препарата (900 мг/сут) пациентам с ранее существовавшей гепатобилиарной патологией.

S. Sato и соавт. (2009) предпочитают изначально использовать УДХК в суточной дозе 900 мг, поскольку эта мера позволяет добиться более значимого ( $p < 0,05$ ) снижения уровня АЛТ, АСТ, ГГТП и сопровождается увеличением ( $p = 0,05$ ) количества тромбоцитов у больных хронической HCV-инфекцией.

Применение УДХК при хроническом течении HBV-гепатита также ассоциировано со статистически значимым ( $p < 0,05$ ) снижением уровня ГГТП, щелочной фосфатазы (ЩФ), АЛТ (Wang X. et al., 2010).

#### Неалкогольная жировая болезнь печени

Целесообразность использования УДХК в лечении неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) и неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) подтверждена в целом ряде клинических исследований. Например, M. Balmer и соавт. (2009) доказали, что комбинация УДХК и витамина Е положительно сказывается не только на активности аминотрансфераз, но и на гистологической картине печени у больных НАСГ, а также сопровождается снижением интенсивности апоптоза гепатоцитов и восстановлением циркулирующего уровня адипонектина.

Установлено, что длительная 12-месячная терапия высокими дозами УДХК (28-35 мг/кг/сут) позволяет достоверно снизить уровень АЛТ по сравнению с плацебо (28,3 vs 1,6%;  $p = 0,001$ ), уменьшить выраженность фиброза по данным фибротеста ( $p < 0,001$ ) у больных НАСГ. Высокодозовая терапия УДХК ассоциировалась с благоприятными изменениями уровня гликемии и степени инсулинорезистентности (Ratziu V. et al., 2011).

Применение УДХК (300-450 мг/сут) у гериатрических больных НАЖБП с сопутствующим метаболическим синдромом сопровождалось снижением выраженности ультразвуковых признаков стеатоза печени, улучшением функциональных печеночных проб ( $p < 0,001$ ), тенденцией к нормализации уровня гликемии и уменьшению степени инсулинорезистентности (Troisi G. et al., 2013).

Систематический обзор 12 РКИ ( $n = 1160$ ), в 7 из которых оценивалась эффективность монотерапии УДХК, в остальных – результативность сочетанного применения УДХК и витамина Е, полиен фосфатидилхолина, силимарина, глицирризина и тиопропина в лечении НАСГ, подтвердил результативность УДХК в лечении НАЖБП. Z. Xiang и коллеги (2013) установили, что монотерапия УДХК способствовала достоверному улучшению функции печени (данные 5 РКИ) и уменьшению выраженности стеатоза/фиброза печени (данные 2 РКИ). Комбинированная терапия УДХК также ассоциировалась с нормализацией функциональных проб печени (данные 5 испытаний) и снижением активности воспаления (данные 2 исследований).

Несмотря на то что руководства AASLD (2017) и EASL (2016) не предусматривают применение УДХК для лечения НАЖБП, а в качестве терапии первой линии гистологически подтвержденного НАСГ без сахарного диабета (СД) рекомендуют использовать витамин Е (800 МЕ/сут) или пиоглитазон, многие ведущие гастроэнтерологи не согласны с таким решением. Например, ученые под руководством P. Parikh (2016), не поддерживающие данную рекомендацию экспертов AASLD и EASL в отношении УДХК, опубликовали результаты проведенного ими РКИ, в котором приняли участие больные НАЖБП без цирроза/СД и с высокими уровнями АЛТ. Пациентов рандомизировали для приема витамина Е (400 мг 2 р/сут;  $n = 100$ ) или УДХК (300 мг 2 р/сут;  $n = 150$ ) на протяжении 52 нед. Больным рекомендовали изменить привычный образ жизни, снизить массу тела на 5% и увеличить физическую активность. 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 и имело место клиническое улучшение. Оказалось, что назначенная терапия позволила

достичь первичной конечной точки 14% пациентов, получавшим витамин Е, и 19% больных, принимавшим 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%;  $p = 0,058$ ); терапия витамином Е и гепатопротектором одинаково хорошо переносилась пациентами (98 vs 95%;  $p = 0,2$ ). Основываясь на полученных данных, P. Parikh и коллеги считают, что УДХК является эффективной и безопасной альтернативой витамину Е в лечении НАЖБП у пациентов, не имеющих сопутствующего СД и цирроза.

#### Снижение массы тела

Хорошо известно, что быстрое снижение массы тела может привести к образованию конкрементов в желчном пузыре. C. Stokes и коллеги (2014), авторы метаанализа 13 РКИ ( $n = 1836$ ), считают, что сделать похудение безопасным может УДХК: прием

этого препарата позволяет уменьшить риск возникновения камней в желчном пузыре по сравнению с контролем (ОР 0,33; 95% ДИ 0,18-0,60, NNT=6). Кроме того, применение УДХК ассоциировалось с уменьшением риска выполнения холецистэктомии по поводу симптоматических камней желчного пузыря (ОР 0,20; 95% ДИ 0,07-0,53).

Несколько метаанализов, опубликованных недавно, подтвердило эффективность УДХК в профилактике возникновения холестолитиаза после бариатрических вмешательств. L. Adams и коллеги (2016) установили, что 6-12-месячный курс терапии УДХК позволяет значительно ( $p = 0,032$ ) снизить вероятность появления конкрементов в желчном пузыре после выполнения рикавальной резекции желудка. Аналогичные результаты получены в работах D. Magouliotis и соавт. (2017) и E. Abdallah и соавт. (2017).

Эксперты EASL в своем руководстве по профилактике, диагностике и лечению холестолитиаза (2016) рекомендуют

пациентам, стремящимся снизить свой вес посредством поддержания низкокалорийной диеты или выполнения бариатрического вмешательства, профилактически принимать УДХК в дозе 500 мг/сут вплоть до стабилизации массы тела.

Современная гепатопротекторная терапия невозможна без препарата, подтвердившего свою эффективность и безопасность в многочисленных клинических исследованиях, вошедшего в международные рекомендации по лечению различных заболеваний печени и желчевыводящих путей, – УДХК. Продолжающееся изучение терапевтических свойств этой молекулы приводит к расширению клинических показаний по ее применению, делая УДХК совершенным, образцовым защитником здоровья и жизни гастроэнтерологических больных.

Подготовила Татьяна Можина

Список литературы находится в редакции.

# Урсофальк®

Урсодезоксихолевая кислота

## Оригинальный препарат УДХК с доказанной эффективностью и безопасностью

### Дозировка и длительность терапии Урсофальком

#### При заболеваниях билиарного тракта:\*

-  **Дискинезия желчного пузыря**
  - 5–7 мг/кг массы тела в сутки
  - курсами по 1–3 месяца
-  **Хронический бескаменный холецистит**
  - 5–7 мг/кг массы тела в сутки
  - курсами по 1–3 месяца
-  **Билиарный сладж**
  - 8–10 мг/кг массы тела в сутки
  - курсами по 3–6 месяца
-  **Холестероз желчного пузыря**
  - 10–15 мг/кг массы тела в сутки
  - 6–12 месяцев и более
-  **ЖКБ**
  - 10–15 мг/кг массы тела в сутки
  - 6–18 месяцев
-  **Постхолецистэктомический синдром**
  - 5–7 мг/кг массы тела в сутки
  - курсами по 1–3 месяца
-  **Билиарный рефлюкс**
  - по 1 капсуле 250 мг на ночь
  - от 10–14 дней до 2 месяцев
-  **Профилактика колоректального рака**
  - 8–15 мг/кг в день
  - непрерывно длительно

#### При заболеваниях печени:\*\*\*

-  **Первичный билиарный цирроз**
  - 13–15 мг/кг массы тела в сутки
  - постоянно
-  **Первичный склерозирующий холангит**
  - 15–25 мг/кг массы тела в сутки
  - постоянно
-  **Алкогольная болезнь печени**
  - 13–15 мг/кг массы тела в сутки
  - 6 месяцев
-  **Вирусный гепатит**
  - 10 мг/кг массы тела в сутки
  - 6–12 месяцев и более
-  **Неалкогольный стеатогепатит**
  - 13–15 мг/кг массы тела в сутки
  - 12 месяцев и более
-  **Поражение печени при муковисцидозе**
  - 20–40 мг/кг массы тела в сутки
  - постоянно
-  **Внутрипеченочный холестаз беременных**
  - 15–20 мг/кг массы тела в сутки на 1–3 приема
  - три недели
-  **Профилактика гепатоцеллюлярной карциномы**
  - 250–750 мг в день
  - непрерывно длительно

Улучшает симптоматику<sup>1-3</sup>  
Замедляет прогрессирование<sup>1</sup>  
Защищает от осложнений<sup>2</sup>  
Увеличивает продолжительность жизни<sup>3</sup>

Информация для специалистов медицины и фармацевции для использования в профессиональной деятельности. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией. Хранить в недоступном для детей месте.

- 1) Shi J. et al. Am J Gastroenterol. 2006; 101(7):1529-38.
- 2) Lindor KD et al. Mayo Clinic Proc. 1997; 72:137-40.
- 3) Parés A et al. Gastroenterology. 2006; 130(3): 715-20.
- 4) Terao K, Fujiyama S, Onkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al. Ursodeoxycholic acid is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005; 14(11):1644-9.
- 5) Itoh S, Kono M, Akimoto T. Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. Clin Exp Dermatol. 2007; 32(4):398-400.
- 6) Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. Hepatol Res. 2008; 38(2):123-31.
- 7) Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D. Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. 2006; 26(3):350-2.
- 8) Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA. The impact of ursodeoxycholic acid on cancer, dysplasia and mortality in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. Aliment Pharmacol Ther. 2005; 22(9):783-8.



PC № UA/3746/01/01; UA/3746/02/01; UA/3746/03/01



Представительство «АльпенФарма АГ»  
04075 Киев, Пуца-Водица, ул. Лесная, 30-А,  
тел.: (044) 401-81-03, 401-81-04, 401-84-31,  
факс.: (044) 401-81-01

Alpen Pharma Group