

Урсодезоксихолевая кислота (Урсофальк®): резюме клинического опыта и результаты новых исследований

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) – молекула с удивительным сочетанием полезных свойств, которые еще не до конца изучены. Препараты УДХК давно применяются в качестве гепатопротекторной и антихолестатической терапии у пациентов с заболеваниями печени и желчевыводящих путей. Дополнительные эффекты УДХК – гипохолестеринемический, иммуномодулирующий, антифибротический, антиоксидантный и антиапоптотический – расширяют возможности ее использования на другие сферы медицины. Хорошо зарекомендовавший себя в Украине препарат Урсофальк® – один из самых востребованных в практике гастроэнтерологов, семейных врачей, терапевтов, педиатров.

Основные свойства и сферы применения

УДХК – третичная гидрофильная желчная кислота, которая в отличие от первичных и вторичных гидрофобных желчных кислот не обладает цитотоксическим действием. У человека содержание УДХК в общем пуле желчных кислот не превышает 5%, но дополнительное введение УДХК извне дозависимо повышает это соотношение. При систематическом приеме препаратов УДХК она становится основной желчной кислотой в гепатоцитах и в составе желчи, выходящая из энтерогепатического оборота токсичные желчные кислоты – холевую, хенодесоксихолевую, литохолевую – путем конкурентного ингибирования их всасывания в кишечнике. Таким образом, главное полезное свойство УДХК – защита гепатоцитов, холангиоцитов и кишечного эпителия от токсического действия гидрофобных желчных кислот. Кроме того, УДХК оказывает ряд других положительных эффектов:

- улучшает гепатобилиарный транспорт и реологические свойства желчи, обнаруживает холеретический эффект;
- снижает абсорбцию жиров в кишечнике, способствует их адекватному метаболизму в печени;
- ингибирует синтез эндогенного холестерина и его экскрецию в желчь, проявляя гиполлипидемическое действие;
- стимулирует выведение триглицеридов из гепатоцитов посредством активации липопротеинлипазы, а также ингибирует их синтез из жирных кислот через активацию PPAR (пероксисомного пролифератор-активируемого рецептора).

В экспериментах *in vivo* и *in vitro* открываются все новые механизмы действия этого соединения на клеточном и молекулярном уровнях. УДХК подавляет активность фактора некроза опухолей (M. Neuman et al., 2002), возобновляет нарушенную деятельность естественных клеток-киллеров и может замедлять прогрессирование фиброза печени (Y. Nishigaki et al., 1996), модулирует процессы апоптоза гепатоцитов (M.L. Balmer et al., 2009).

УДХК является одним из важнейших средств лечения холестатических синдромов различной этиологии, а также других хронических заболеваний печени. Спектр заболеваний, при которых использование УДХК целесообразно и эффективно, включает вирусные гепатиты, лекарственные поражения печени, жировую болезнь печени (алкогольную и неалкогольную), первичный билиарный цирроз и циррозы другой этиологии, первичный склерозирующий холангит, муковисцидоз, хронические холециститы, сладж-синдром и желчно-каменную болезнь (ЖКБ), дискинезии билиарного тракта, синдром Жильбера, билиарный рефлюкс-гастрит и эзофагит, холестаз беременных, конъюгационную

желтуху новорожденных. Кроме того, появляется все больше данных о снижении риска развития злокачественных опухолей у пациентов, которые длительно принимают УДХК для лечения хронической гепатобилиарной патологии. Возрастные рамки контингента пациентов, у которых применяется УДХК, – от периода новорожденности до пожилого возраста.

Далее рассмотрены некоторые актуальные сферы клинического применения УДХК с позиций современных патофизиологических представлений и доказательной медицины.

Метаболический синдром и жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время рассматривается как печеночная манифестация глубоких нарушений липидного и углеводного обмена, развивающихся у лиц с морбидным ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2 типа. Патогенез диффузного поражения печени при алкогольной жировой болезни печени (АЖБП) дополняется прямым повреждающим действием этанола и ацетальдегида на мембраны гепатоцитов. Коррекция состава желчных кислот и углеводно-липидного метаболизма препаратами УДХК является патогенетически обоснованным подходом в комплексной терапии НАЖБП и АЖБП.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании французских авторов (V. Ratziu, V. de Ledinghen, F. Oberti и др., 2011) изучались эффективность и безопасность высоких доз УДХК (28-35 мг/кг/сут) у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом. В результате такой терапии было зафиксировано не только достоверное улучшение биохимических маркеров активности воспаления (снижение АЛТ, АСТ), но и уменьшение степени фиброза печеночной ткани. Медиана снижения степени фиброза печени по результатам FibroTest составила 18,0 и 10,5% на 6-м и 12-м месяце соответственно, в то время как у пациентов группы плацебо степень фиброза, напротив, увеличилась. Помимо этого, были получены неожиданные результаты в виде нормализации показателей углеводного обмена. У пациентов, получавших терапию УДХК, отмечено статистически достоверное снижение уровней глюкозы, инсулина, гликозилированного гемоглобина, а также индекса инсулинорезистентности НОМА по сравнению с соответствующими показателями у участников группы плацебо.

Метаболический синдром, жировую болезнь печени, атеросклероз и ишемическую болезнь сердца объединяют общие звенья патогенеза, связанные с нарушениями обмена холестерина, липопротеинов и углеводов. Клинически

подтвержденная способность УДХК оптимизировать обмен глюкозы, холестерина и триглицеридов открывает новые перспективы профилактики и лечения не только метаболического синдрома и хронических диффузных заболеваний печени, но и сердечно-сосудистой патологии. Включение препарата УДХК в комплексную терапию не только смягчает последствия лекарственной нагрузки на гепатоциты, но и имеет патогенетическое значение в коррекции гиперлипидемии. В клинических исследованиях, проведенных за рубежом и в Украине, сочетанное назначение УДХК и статинов усиливало гиполлипидемический эффект последних (G. Mazzella et al., 1992; М.Н. Долженко, А.Я. Базилиевич, 2010).

Медико-социальное бремя метаболического синдрома и связанной с ним жировой болезни печени увеличивается с возрастом, а возможности фармакотерапии у лиц пожилого возраста, как правило, ограничены худшей переносимостью и высоким риском межлекарственных взаимодействий с препаратами для лечения сопутствующих заболеваний. В этом аспекте УДХК обладает преимуществом как безопасное и хорошо изученное во всех возрастных группах средство. В недавно опубликованном исследовании (G. Troisi et al., 2013) оценивались распространенность и степень выраженности стеатоза печени у лиц пожилого возраста, а также эффективность УДХК в ведении данной возрастной категории пациентов. У 87 обследованных больных 65-85 лет с метаболическим синдромом распространенность стеатоза печени составила 100%. Больные были рандомизированы в 2 группы терапии: гипохолестериновая низкокалорийная диета (1200 ккал/сут у женщин и 1500 ккал/сут у мужчин) + УДХК в дозе 300-450 мг/сут в течение 6 мес (n=43); только диета (n=44). В результате в первой группе выраженность стеатоза печени достоверно уменьшилась у 75% больных, уровни АЛТ, АСТ и ГГТП значительно снизились уже через 3 мес терапии по сравнению с таковыми во второй группе (p<0,001). Более того, УДХК снова проявила нормализующий эффект в отношении исходно измененных у этих пациентов гликемии и чувствительности к инсулину. Авторы сделали вывод о несомненной эффективности применения УДХК при стеатозе печени на фоне метаболического синдрома у пациентов пожилого и старческого возраста.

Билиарный цирроз печени

Длительный прием препаратов УДХК в высоких дозах является единственным общепринятым подходом к консервативному лечению первичного билиарного цирроза (ПБЦ). Известно, что такая терапия значительно и достоверно улучшает течение этого тяжелого заболевания.

Единственной альтернативой указанной тактике остается трансплантация печени. При назначении УДХК у пациентов с ПБЦ отмечаются значительная редукция синдрома цитолиза (снижение активности АЛТ, АСТ), уровня маркеров холестаза (щелочной фосфатазы и ГГТП), положительная динамика состояния.

Актуальным направлением исследований в настоящее время является поиск факторов, которые могут служить предикторами эффективности УДХК на ранних этапах терапии у данной категории больных. Китайские исследователи задались целью установить, может ли биохимический ответ на терапию УДХК служить прогностическим маркером долгосрочных результатов лечения ПБЦ. До настоящего времени было принято ориентироваться на степень улучшения или нормализацию биохимических показателей к концу первого года лечения препаратами УДХК. В проспективное исследование включили 187 больных ПБЦ, которых наблюдали в среднем 5,8 года (от 1,3 до 14 лет). Уровни выживаемости за 5 и 10 лет составили 86 и 63% соответственно. Нормализация биохимических показателей с высокой вероятностью (p<0,0001) достигалась уже в первые 3 месяца приема УДХК. Еще большую прогностическую ценность продемонстрировали благоприятные биохимические сдвиги через 6 мес. На основании этих данных авторы предлагают использовать в качестве надежного прогностического теста биохимическое исследование через 6 мес терапии препаратами УДХК. Это позволит более своевременно (на полгода раньше, чем по действующим стандартам) выявлять пациентов с неблагоприятным прогнозом, у которых необходимо пересмотреть стратегию ведения (L.N. Zhang et al., 2013).

В проведенном недавно в Великобритании масштабном исследовании (M. Carbone et al., 2013), включившем 2353 пациента с ПБЦ, были проанализированы такие факторы, как пол и возраст участников, в отношении влияния на эффективность терапии УДХК. Авторы с высокой вероятностью установили, что мужской пол является независимым отрицательным фактором эффективности терапии УДХК: 72% успеха лечения против 80% у женщин (p>0,05). Не менее важным фактором оказался возраст пациентов на момент установления диагноза: чем моложе пациент, тем хуже он отвечает на лечение. Среди лиц с дебютом ПБЦ в возрасте до 30 лет терапия была эффективной менее чем в половине случаев против 90% у пациентов с диагнозом ПБЦ, установленным в возрасте старше 70 лет (p<0,0001).

Медикаментозный литолиз при желчнокаменной болезни

Совершенствование методов диагностики и накопление знаний о патогенезе ЖКБ обусловили существенное изменение подходов к ее лечению с тенденцией к сокращению хирургической активности и акцентом на консервативных и малоинвазивных методах, в частности на профилактике камнеобразования и медикаментозном литолизе. Препараты УДХК посредством подавления биосинтеза холестерина в печени и его

