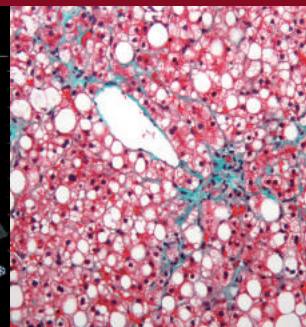
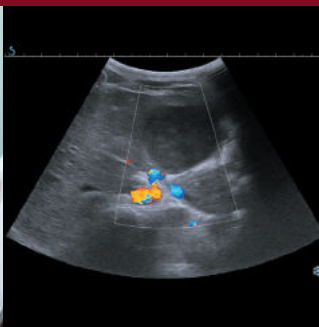
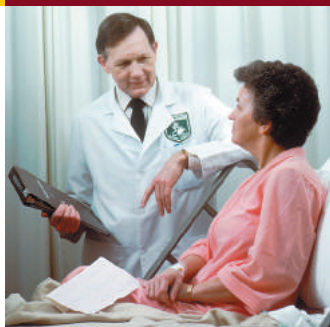


# Урсофальк® в клинической практике

Эффективная терапия заболеваний печени и желчных путей



## Научная редакция:

Д-р Станислав Ситкин  
(Dr. Stanislav Sitkin)  
Санкт-Петербург

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Germany



Лекарственные средства и субстанции, а также показания к применению препаратов, представленные в настоящем издании могут отличаться от таковых в вашей стране. За более подробной информацией обращайтесь, пожалуйста, в компанию «Др. Фальк Фарма ГмбХ» (Фрайбург, Германия) или к ее региональным партнерам (представителям, дистрибьюторам).

## Урсофальк® в клинической практике

Краткая характеристика	2
Механизмы действия	3
Урсофальк® при первичном билиарном циррозе	4
Урсофальк® при первичном склерозирующем холангите	6
Урсофальк® при желчнокаменной болезни	7
Урсофальк® при билиарном рефлюкс-гастрите	8
Урсофальк® при муковисцидозе	8
Урсофальк® при внутрипеченочном холестазе беременных	9
Урсофальк® в педиатрической практике	10
Урсофальк® при вирусных гепатитах В и С	11
Урсофальк® при других заболеваниях печени	12
Аутоиммунный гепатит (АИГ) и overlap-синдром	12
Токсические (лекарственные) поражения печени	13
Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)	14
Алкогольные поражения печени	14
Трансплантация печени	14
Другие показания к применению Урсофалька®	15
Профилактика холангиокарциномы и колоректального рака	15
Реакция «трансплантат против хозяина»	16
Трансплантация сердца	16
Профилактика диареи при химиотерапии	16
Псориаз	16
Окклюзия стентов желчных протоков	17
Иммуномодуляция при СПИД	17
Гиперхолестеринемия	17
Рекомендации по применению Урсофалька®	18
Литература	20

## Урсофальк®: Краткая характеристика

В качестве действующего вещества (активной субстанции) Урсофальк® содержит урсodeоксихолевую кислоту (УДХК), являющуюся золотым стандартом терапии холестатических заболеваний печени и холестериновых желчных камней. Еще в 1981 году группа гастроэнтерологов из Франкфурта (Германия), возглавляемая проф. У. Лейшнером, успешно использовала Урсофальк® для растворения желчных камней у пациентов с хроническим гепатитом.

Урсodeоксихолевая кислота (УДХК) представляет собой гидрофильную, не обладающую цитотоксичностью желчную кислоту, содержание которой в желчи человека составляет около 1%. Она является наименее агрессивной желчной кислотой – естественным компонентом желчи человека.

Первоначально урсodeоксихолевая кислота была рекомендована для растворения желчных камней и для лечения рефлюкс-гастрита. В настоящее время Урсофальк® считается стандартом терапии холестатических заболеваний печени с аутоиммунным компонентом, таких, например, как первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ) и др.

Урсофальк® характеризуется очень хорошей переносимостью даже при длительном приеме, достигавшем в отдельных случаях 14 лет и более.

### Лекарственные формы

- **Капсулы Урсофалька® 250 мг:**  
1 капсула содержит 250 мг УДХК
- **Суспензия Урсофалька® 250 мг/5 мл для приема внутрь – единственная в мире лекарственная форма УДХК для детей:**  
5 мл суспензии (= 1 мерная ложечка) содержат 250 мг УДХК.  
Суспензия Урсофалька® полностью биоэквивалентна капсулам (Setchell et al., 2005).



### Показания

- Лечение холестатических заболеваний печени, таких как первичный билиарный цирроз (ПБЦ), первичный склерозирующий холангит (ПСХ), overlap-синдром (ПБЦ/АИГ и ПСХ/АИГ) и др.
- Желчнокаменная болезнь (растворение и профилактика образования холестериновых желчных камней) и билиарный сладж
- Лечение билиарного рефлюкс-гастрита и рефлюкс-эзофагита

Применение Урсофалька® эффективно также при внутрпеченочном холестазае беременных (ВХБ), вирусных гепатитах В и С, токсических и алкогольных поражениях печени, неалкогольном стеатогепатите, фиброзе и циррозе печени, муковисцидозе, холестатических заболеваниях печени у детей, холестазае, ассоциированном с парентеральным питанием, холестазае после трансплантации печени и других органов, псориазе, а также в целях профилактики гепатоцеллюлярной карциномы, холангиокарциномы и колоректального рака.

**Урсodeоксихолевая кислота – единственная желчная кислота, не обладающая цитотоксичностью**

**Лекарственные формы Урсофалька®:**  
• капсулы 250 мг  
• суспензия 250 мг/5 мл

## Урсофальк®: Механизмы действия

Урсодеоксиголевая кислота (УДХК) не только играет важную роль в лечении холестатических заболеваний печени, но и хорошо зарекомендовала себя в профилактике как колоректального рака, так и холангиокарциномы. Однако не все тонкие механизмы этого действия раскрыты к настоящему времени. Определяющее патофизиологическое значение при хронических воспалительных заболеваниях печени имеют процессы воспаления и апоптоза (Solá et al., 2005; Weitzel et al., 2005, Baisini et al., 2004).

Solá et al. (2005) смогли показать, что УДХК подавляет апоптоз клеток печени у крыс, индуцированный TGF-β. Апоптотическое действие в таких случаях основывается на непосредственном взаимодействии между УДХК и глюкокортикоидным рецептором (ГР). При этом не наблюдаются связывания УДХК с ДНК и трансактивации ГР-зависимых генов, а происходит прямое связывание УДХК с ГР и транслокация указанного комплекса в ядро клетки. Эти данные были подтверждены и в других исследованиях (Weitzel et al., 2005). Получены доказательства взаимодействия УДХК с другими факторами транскрипции, а также непосредственного связывания УДХК с ДНК. Взаимодействие УДХК с глюкокортикоидными рецепторами рассматривается, таким образом, как один из компонентов механизма действия этой желчной кислоты.

Способность взаимодействия с эстрогеновыми рецепторами может, в свою очередь, привести к взаимодействию УДХК с контрацептивными средствами. Результаты исследования Baisini et al. (2004) показали, что одновременный прием УДХК и контрацептивных препаратов не влияет на фармакокинетику этинил-эстрадиола. Как концентрация данного вещества в плазме (AUC), так и показатели его максимальной концентрации ( $C_{max}$ ) не различались у пациентов, получающих УДХК или плацебо. Таким образом, можно исключить индукцию цитохрома P450 при приеме УДХК, а, следовательно, и повышение интенсивности метаболизма этинил-эстрадиола. УДХК, соответственно, может назначаться одновременно с контрацептивными средствами.

Самые последние исследования показали, что у пациентов с холестатическими заболеваниями печени урсодеоксиголевая кислота действует путем стимуляции различных белков холеретического транспорта (активирует экспрессию и интеграцию MRP2 и BSEP в канальцевых мембранах, стимулируя таким образом экскрецию желчных кислот с желчью; стимулирует базолатеральный MRP3, что повышает дисперсию солей желчных кислот в систему энтерогепатической циркуляции; активирует сложную сеть внутриклеточных сигнальных молекул). Иммуномодулирующее же действие УДХК обеспечивается путем лиганд-независимой активации глюкокортикостероидных рецепторов (Dilger et al., 2005; Ikegami & Matsuzaki, 2008).

Клинические исследования продемонстрировали также достоверное профилактическое действие урсодеоксиголевой кислоты в отношении развития холангиокарциномы и колоректального рака (Schramm и Galle, 2005; Stiehl et al., 2002; Brandsaeter et al., 2004; Rudolph et al., 2007; Alberts et al., 2005; Khare et al., 2005). Возможно, что в данном случае важную роль, помимо других факторов, играет уменьшение содержания антагонистов деоксиголевой кислоты в стуле.

**Урсофальк®  
обладает  
плейотропными  
эффектами**

## Урсофальк® при первичном билиарном циррозе

В терапевтическом действии Урсофалька® при холестатических заболеваниях печени важную роль (помимо изменения состава пула желчных кислот) играют такие механизмы, как влияние на иммунологические процессы (иммуномодулирующий эффект), противовоспалительное действие, защита клеток печени и эпителия желчных протоков, а также влияние на апоптоз.

**Урсофальк®  
достоверно  
замедляет  
прогрессирование  
ПБЦ и повышает  
выживаемость**

Урсофальк® считается в настоящее время препаратом первой линии при первичном билиарном циррозе. Подавляющее число контролируемых исследований, включающих, в общей сложности, более 1000 пациентов на разных стадиях ПБЦ, свидетельствует о высокой или очень высокой эффективности УДХК. Так, Урсофальк® в дозе 13–15 мг/кг в день достоверно уменьшает выраженность симптомов у большинства пациентов. Кожный зуд, доставляющий наибольшие неудобства, значительно уменьшается или даже полностью купируется, что приводит к существенному улучшению качества жизни. Кроме того, улучшаются или полностью нормализуются биохимические показатели печени. Прием Урсофалька® снижает риск развития внепеченочных осложнений цирроза, таких как варикозно расширенные вены пищевода, позволяет отсрочить или даже избежать трансплантации печени, достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов (Parés et al., 2006; Shi et al., 2006; ter Borg et al., 2006; Lee et al., 2007).

Результаты клинических исследований показали, что в ряде случаев при первичном билиарном циррозе наиболее эффективна комбинация Урсофалька® с будесонидом (Буденофальк®), позволяющая достоверно улучшить гистологическую картину печени. Так, в двух таких исследованиях была наглядно продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность будесонида при комбинированной терапии с УДХК у пациентов с ПБЦ без признаков цирроза печени (Rautiainen et al., 2006; Rabahi N., 2010).

### Результаты лечения Урсофальком® при ПБЦ

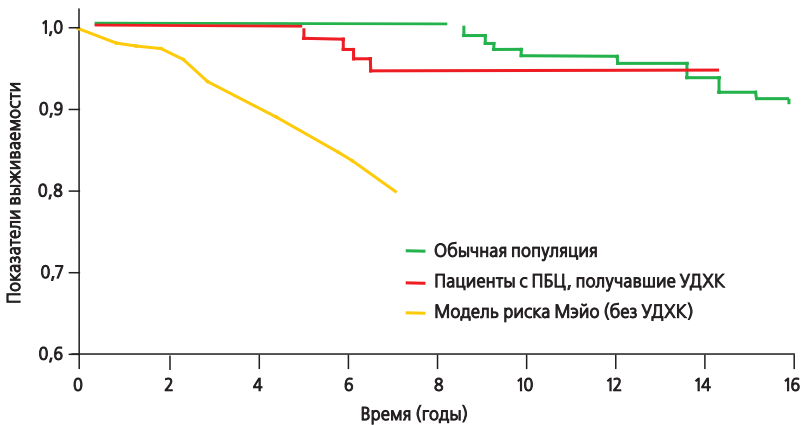
- Нормализация лабораторных показателей: у 30% больных
- Достоверное улучшение лабораторных показателей: у 60–70% больных
- Улучшение общего состояния: у 50% больных
- Уменьшение зуда: у 30% больных
- Исчезновение зуда: у 20% больных
- Улучшение гистологической картины печени
- Предотвращение варикозного расширения вен пищевода
- Возможность проведения трансплантации печени в более поздние сроки

## Клинические результаты терапии Урсофальком® при ПБЦ

Симптомы	Лабораторные показатели	Гистология печени	Смертность/трансплантация печени
Кожный зуд ↓	γ-ГТ, ЩФ ↓↓	Улучшение	Снижение
Слабость/утомляемость ↓	Билирубин ↓		
Диспептические расстройства ↓	АСТ, АЛТ ↓		
	АМА →		
	IgM ↓		
	ГДГ* ↓↓		
	Холестерин (↓)		

\* ГДГ – глутаматдегидрогеназа  
(митохондриальный фермент – маркер некроза гепатоцитов)

Урсофальк® увеличивает продолжительность жизни пациентов с ПБЦ (Parés et al., 2006)



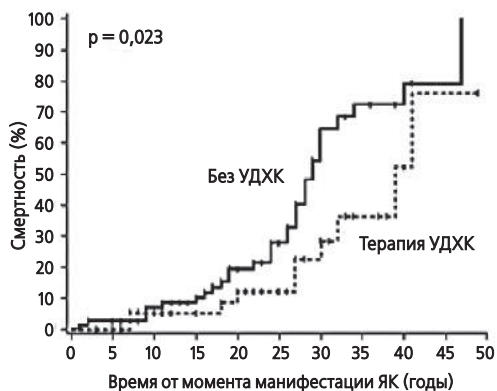
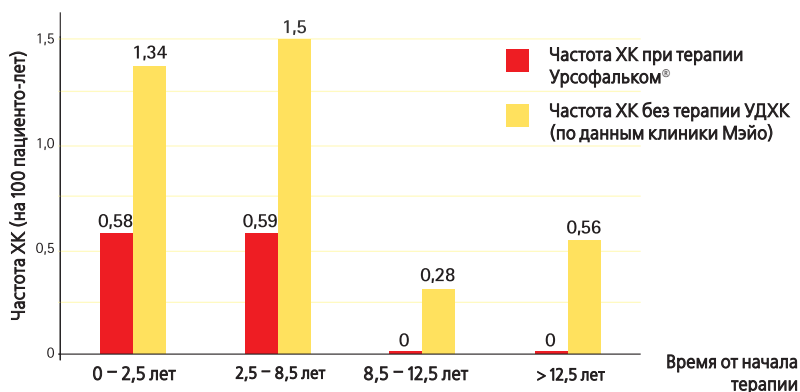
## Урсофальк® при первичном склерозирующем холангите

Сегодня Урсофальк® в суточной дозе 15–20 (–25) мг/кг массы тела в день в комбинации с дилатацией стенозированных желчных протоков считается терапией выбора при ПСХ. В сравнительных рандомизированных исследованиях было показано достоверное улучшение как биохимических показателей, так и гистологии печени у пациентов с ПСХ, получавших УДХК. Данных о влиянии препарата на длительный прогноз пока недостаточно. Наряду с УДХК применяют эндоскопическую баллонную дилатацию при стенозах желчных протоков и/или эндопротезирование (установку стентов) и антибиотики.

Получены достоверные данные о том, что терапия Урсофальком® достоверно снижает частоту развития холангиокарциномы при ПСХ, а также частоту колоректального рака у пациентов с ПСХ и сопутствующим язвенным колитом (Alberts et al., 2005; Khare et al., 2005; Rudolph et al., 2007; Wolf et al., 2005). Так же как и при ПБЦ, терапию УДХК при ПСХ следует начинать как можно раньше. Урсофальк® следует принимать в течение всей жизни.

**Урсофальк® снижает повышенный риск развития рака при ПСХ**

### Частота холангиокарциномы (ХК) при терапии Урсофальком® (Rudolph et al., 2007)



Урсофальк® достоверно снижает смертность у пациентов с первичным склерозирующим холангитом и язвенным колитом (Wolf et al., 2005)



## Урсофальк® при желчнокаменной болезни

При растворении холестериновых конкрементов, составляющих 80–90% всех желчных камней, решающее значение имеет, прежде всего, изменение состава пула желчных кислот, что достигается путем приема Урсофалька®. Кроме того, пероральный прием Урсофалька® замедляет всасывание холестерина в кишечнике и секрецию холестерина в желчь, в результате чего снижается индекс насыщения желчи холестерином. УДХК образует с холестерином жидкие кристаллы, растворяя таким образом желчные камни.

Эффективность медикаментозного растворения желчных камней зависит от тщательности отбора пациентов, дозы препарата, времени и длительности его приема, а также от размеров и состава конкрементов. В оптимальном случае растворение верифицированных надлежащим образом холестериновых камней небольших размеров (до 5 мм в диаметре) достигается при применении Урсофалька® в течение 6–12 месяцев у 90% пациентов. Последние исследования показали, что **отсутствие рентгеноконтрастных конкрементов у пациента является гораздо более важным критерием эффективного литолиза, чем диаметр камней**. Литолитический эффект отмечается у пациентов с плотностью камней до 100 HU. Уменьшение размеров конкрементов в течение 3 месяцев наблюдается у 85% пациентов, а эффективность растворения составляет в среднем 2,86 мм за 3 месяца (Радченко В.Г. и соавт., 2010). Лечение желчнокаменной болезни урсодеокси-холоевой кислотой рекомендуется пациентам с функционирующим желчным пузырем, которые не могут или не хотят подвергаться оперативному вмешательству. Урсофальк® также высокоэффективен при билиарном сладже.

Исследования последних лет показали, что УДХК обладает также выраженным противовоспалительным эффектом, улучшая показатели клеточного иммунитета в мышечной оболочке желчного пузыря у пациентов с желчнокаменной болезнью (Carotti S. et al., 2010).

Высокий риск образования желчных камней отмечается у больных, страдающих ожирением, после операции с целью быстрого снижения веса (с наложением желудочного обходного анастомоза). В исследовании, включавшем 233 больных, подвергнутых такой операции, у 32% пациентов в группе плацебо образовались желчные камни. Напротив, у больных, получавших УДХК, камни формировались значительно реже – у 13%, 2% и 6% пациентов в группах, получавших 300 мг, 600 мг и 1200 мг УДХК в день соответственно (Sugerman H.J. et al., 1995). Аналогичным образом УДХК (600 мг в сутки) достоверно предотвращает образование желчных камней у пациентов, находящихся на многонедельных разгрузочных диетах в связи с патологическим ожирением (Shiffman M.L. et al., 1995).

В 2007 году Немецким обществом по изучению расстройств пищеварения и нарушений метаболизма и Немецким обществом хирургии ЖКТ были приняты Рекомендации S-3 по диагностике и лечению желчнокаменной болезни, в которых было зафиксировано, что УДХК ( $\geq 500$  мг в день в течение 3–6 месяцев) достоверно снижает риск развития ЖКБ, связанной со значительной потерей массы тела ( $> 1,5$  кг в неделю), и должна назначаться до тех пор, пока вес пациента полностью не стабилизируется (Lammert et al., 2007). Особое внимание было обращено на то, что профилактика с помощью УДХК является экономически эффективным решением, существенно снижающим затраты на лечение.

**Успешное  
растворение  
небольших  
холестериновых  
камней (< 5 мм)  
в течение 6–12  
месяцев у 90%  
пациентов**

**Урсофальк® –  
терапия первой  
линии для  
предотвращения  
развития  
желчнокаменной  
болезни при  
быстрой потере  
веса**

**Урсофальк®  
уменьшает  
повреждающее  
влияние  
рефлюктата  
на эпителий  
слизистой  
оболочки  
желудка**

## **Урсофальк® при билиарном рефлюкс-гастрите**

УДХК накапливается в рефлюктате, попадающем в желудок, что приводит к изменению пула желчных кислот с преобладанием в нем нетоксичной урсодеоксихолевой кислоты. В результате снижения содержания липофильных желчных кислот уменьшается повреждающее действие рефлюктата на эпителий слизистой оболочки желудка. Противовоспалительные эффекты УДХК способствуют, кроме того, снижению выраженности клинических симптомов. Больные отмечают уменьшение (исчезновение) таких симптомов как отрыжка желчью, «верхняя» абдоминальная боль, рвота желчью. Уже первые исследования с применением УДХК показали достоверное улучшение симптоматики у больных с рефлюкс-гастритом. Повышение дозы Урсофалька® до 250 мг дважды в день позволило повысить эффективность терапии и добиться существенного уменьшения выраженности симптомов, вплоть до полного их исчезновения (Ventura P. et al., 1996). Такой убедительный эффект Урсофалька® связан, по всей видимости, с изменением баланса в пуле желчных кислот в пользу нетоксичной УДХК.

На сегодняшний день доказано, что ежедневный прием одной капсулы Урсофалька® 250 мг в течение 2 месяцев приводит к снижению выраженности или полному купированию клинических симптомов рефлюкс-гастрита у абсолютного большинства пациентов.

## **Урсофальк® при муковисцидозе**

У многих пациентов с муковисцидозом развиваются холестатическая гепатопатия и очаговый билиарный цирроз, обусловленный обструкцией желчных протоков и прогрессирующим перипортальным фиброзом. В рандомизированных контролируемых исследованиях показано достоверное улучшение как клинических, так и лабораторных показателей, а также алиментарного статуса и гистологических показателей печени на фоне терапии Урсофальком® (20–40 мг/кг массы тела в день). Лечение Урсофальком® является единственным эффективным терапевтическим подходом и должно назначаться больным муковисцидозом на самых ранних стадиях поражения печени, даже при отсутствии клинических проявлений (Colombo, 2007).

**Урсофальк® –  
препарат выбора  
при заболеваниях  
печени, связанных  
с муковисцидозом**

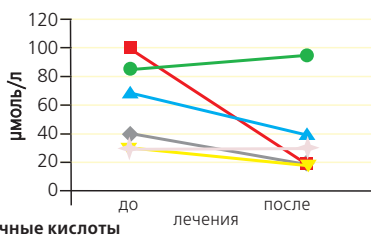
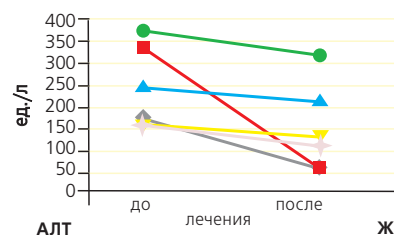
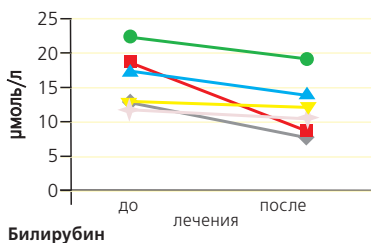
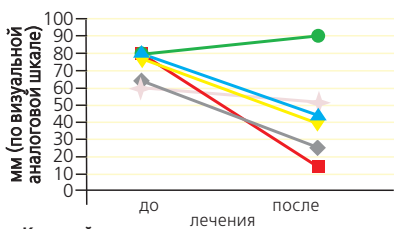
## Урсофальк® при внутрипеченочном холестазе беременных

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) является причиной 20% всех гепатопатий во время беременности и характеризуется выраженным кожным зудом и повышением уровня трансаминаз, желчных кислот и билирубина (в некоторых случаях). ВХБ развивается обычно в третьем триместре беременности (70%), но может проявиться и во втором (а иногда и в первом) триместре (30%). ВХБ достоверно ассоциирован с повышенным риском преждевременных родов.

Во многих исследованиях показано, что прием Урсофалька® (1000 мг в день или 15–20 мг/кг в день в течение 3–4 недель) абсолютно безопасен как для ребенка, так и для матери. Урсофальк® эффективно купирует кожный зуд, нормализует биохимические показатели печени и существенно снижает риск преждевременных родов (Kondrackiene et al., 2005; Zapata et al., 2005; Glantz et al., 2005; Liu et al., 2006; Ambros-Rudolph et al., 2007; Tribe R.M. et al., 2010). Прогноз для плода при терапии урсодеоксихолевой кислотой улучшается за счет достоверного снижения частоты преждевременных родов, дистресса плода и других неонатальных нарушений.

**Урсофальк®  
достоверно  
улучшает исходы  
беременности**

### Урсофальк® достоверно купирует кожный зуд и снижает уровень билирубина, АЛТ и желчных кислот при ВХБ (Glantz et al., 2005)



- ◆ УДХК (все больные [ИТТ])
- УДХК (ЖК ≥ 40 моль/л)
- ▼ Дексаметазон (все больные [ИТТ])
- ▲ Дексаметазон (ЖК ≥ 40 моль/л)
- ★ Плацебо (все больные [ИТТ])
- Плацебо (ЖК ≥ 40 моль/л)

## Урсофальк® в педиатрической практике

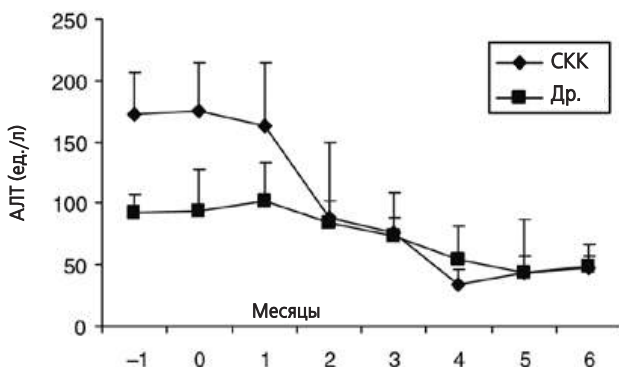
**Урсофальк®  
высокоэффективен  
при холестазах  
у детей**

Большинство детей с прогрессирующим семейным внутрипеченочным холестазом (ПСВХ I–III типов) хорошо отвечает на терапию Урсофальком® (20–30 мг/кг массы тела в день). Антихолестатическое действие УДХК описано и при других редких холестатических заболеваниях печени у детей, например, при атрезии желчных протоков и синдроме Алажилия. У большинства детей терапия УДХК сопровождается увеличением массы и длины тела, редукцией зуда и патологических изменений показателей печени.

Урсофальк® может быть чрезвычайно эффективным у новорожденных с крайне низким весом при рождении, а также у недоношенных детей, находящихся на полном парентеральном питании. Холестаз, являющийся одним из осложнений парентерального питания, в большинстве случаев поддается терапии УДХК. Так, высокие дозы урсодеоксихолевой кислоты достоверно уменьшают проявления холестаза после парентерального питания у детей с кишечной недостаточностью (частота ответа на терапию > 90%), в том числе при синдроме короткой кишки (De Marco et al., 2006).

Следует также обратить внимание на то, что компанией «Др. Фальк Фарма ГмбХ» разработана единственная в мире лекарственная форма УДХК для детей – суспензия Урсофалька® 250 мг/5 мл для приема внутрь, полностью биоэквивалентная капсулам (Setchell et al., 2005).

**Урсофальк® достоверно снижает уровень АЛТ у детей с кишечной недостаточностью (De Marco et al., 2006)**



СКК – синдром короткой кишки  
Др. – другие причины кишечной недостаточности

## Урсофальк® при вирусных гепатитах В и С

Первые сообщения об использовании УДХК для лечения острого гепатита В были опубликованы еще в 1988 году. Более поздние двойные слепые плацебо-контролируемые исследования показали, что УДХК предупреждает переход острого гепатита В в хроническую форму.

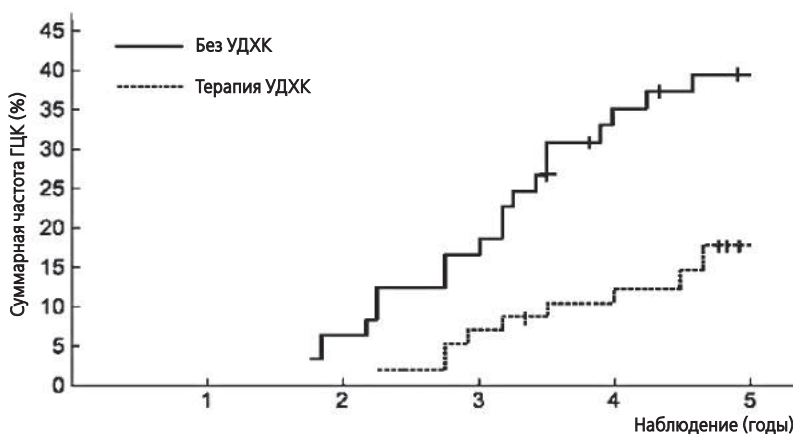
В последующих клинических исследованиях, в том числе в контролируемых и двойных слепых, терапия УДХК (10–15 мг/кг массы тела в день) достоверно снижала уровень трансаминаз при хронических вирусных гепатитах (ХВГ) В и С, способствуя таким образом уменьшению частоты рецидивов и снижению риска развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) (Cochrane Review; Chen et al., 2007).

Повышение дозы УДХК с 600 до 900 мг в день приводило к еще большему снижению уровня АЛТ, АСТ и ГГТ в сыворотке крови у пациентов с ХВГС и компенсированным циррозом печени, связанным с HCV, способствуя уменьшению активности заболевания печени (Sato et al., 2009).

В низких дозах (в среднем 500 мг в день) УДХК достоверно снижала риск развития ГЦК у пациентов с циррозом печени, связанным с гепатитом С (Tarao et al., 2005).

Высокая эффективность препарата при вирусном гепатите С позволила исследовательской группе по стандартизации лечения вирусных гепатитов при Министерстве здравоохранения, труда и благосостояния Японии включить УДХК в **Национальные стандарты терапии хронического гепатита С и связанного с ним цирроза печени** (Kumada H. et al., 2010).

Урсофальк® достоверно снижает риск развития гепатоцеллюлярной карциномы у пациентов с циррозом печени, ассоциированным с гепатитом С (Tarao et al., 2005)



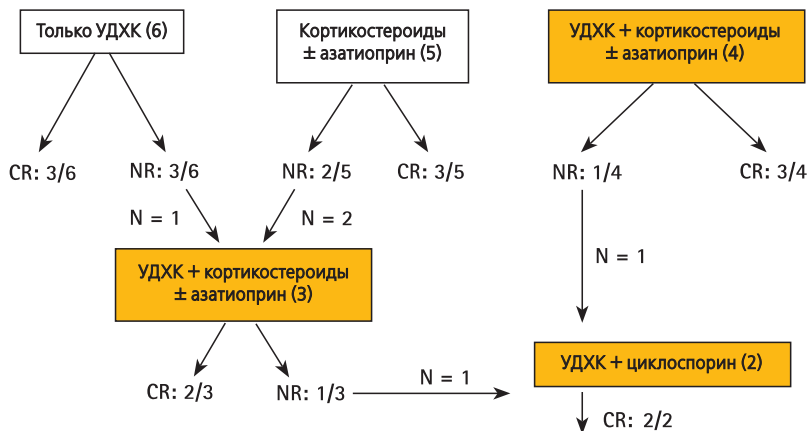
**Урсофальк®  
снижает  
повышенный  
уровень  
трансаминаз и  
риск развития  
рака печени  
при вирусных  
гепатитах**

## Урсофальк® при других заболеваниях печени

### Аутоиммунный гепатит (АИГ) и overlap-синдром

Стандартом терапии аутоиммунного гепатита является иммуносупрессия. Можно ли рассматривать терапию УДХК как эффективное дополнение к базисной терапии у таких пациентов пока остается неясным, однако в случае overlap-синдрома (например, АИГ/ПБЦ или АИГ/ПСХ), встречающегося по последним данным не так уж редко, у всех пациентов, получавших комбинированную терапию УДХК и иммуносупрессантами, достигалась полная ремиссия, сохранявшаяся в течение длительного периода времени (Chazouillères et al., 2006; Heurgué et al., 2007).

### Урсофальк® эффективен в комбинированной терапии overlap-синдрома АИГ/ПБЦ (Heurgué et al., 2007)



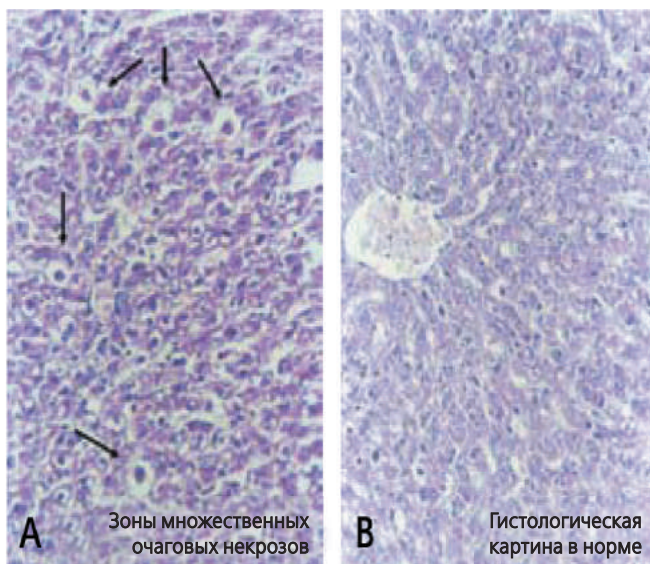
УДХК – урсодеоксихолевая кислота  
CR – полный ответ  
NR – отсутствие ответа

## Токсические (лекарственные) поражения печени

В последние годы накапливается все больше данных об эффективности УДХК в терапии лекарственного холестаза. Так, например, назначение УДХК (250 мг два раза в день) улучшило клиническое состояние и нормализовало лабораторные показатели при выраженном холестазах и почечной недостаточности на фоне злоупотребления анаболическими стероидами. В недавнем экспериментальном исследовании (Uraz et al., 2008) было показано, что УДХК защищает печень от токсического поражения метотрексатом, предотвращая развитие некроза гепатоцитов и окислительного стресса в ткани печени.

**Урсофальк®  
предотвращает  
лекарственный  
холестаз**

Урсофальк® достоверно защищает печень от токсического действия метотрексата (Uraz et al., 2008)



**При НАСГ  
эффективны  
высокие дозы  
Урсофалька® –  
до 25–30 мг/кг**

## **Неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)**

Установлено, что терапия Урсофальком® может быть эффективной при НАСГ. Так, в пилотном исследовании пероральный прием УДХК в течение 1 года (13–15 мг/кг массы тела в день) привел к достоверному снижению уровня патологически повышенных ферментов (ЩФ,  $\gamma$ -ГТ и АЛТ). О том, что это не было только лишь «косметическим» эффектом, свидетельствовало гистологически подтвержденное уменьшение стеатоза печени. Исследования последних лет показывают, что наиболее эффективное снижение уровня трансаминаз при гистологически подтвержденном НАСГ отмечается при применении высоких доз УДХК – 25–30 мг/кг (Ratziu V. & Zelber-Sagi S., 2009).

## **Алкогольные поражения печени**

Назначение Урсофалька® как при алкогольном гепатите, так и при алкогольном циррозе печени способствует нормализации уровня печеночных маркеров, таких как  $\gamma$ -ГТ, АЛТ и билирубин. Возможно, что УДХК сдерживает гепатотоксическое действие алкоголя на гепатоциты. Особенно интересно положительное действие УДХК на маркеры фиброза при алкогольном гепатите. В исследовании у пациентов с алкогольной болезнью печени, получавших УДХК (10–15 мг/кг массы тела в день) или плацебо в течение 6 месяцев, было показано, что УДХК достоверно улучшает биохимический статус пациентов, нормализуя уровень  $\gamma$ -ГТ и АЛТ, а также уровень двух основных маркеров фиброза – проколлагена-III-пептида (PIIIP) и гиалуроновой кислоты.

## **Трансплантация печени**

Назначение УДХК улучшает желчевыделение в пересаженной печени и качественно изменяет состав желчи (повышается доля УДХК в пуле желчных кислот). Кроме того, прием УДХК нормализует уровень АЛТ (Söderdahl G. et al., 1998).

Дополнительное назначение УДХК показано пациентам, получающим иммуносупрессанты (циклоsporин) после трансплантации печени. Так, в ряде исследований было показано уменьшение числа повторных кризов отторжения, снижение частоты бактериальных инфекций, сокращение периода послеоперационной госпитализации (Friman S. et al., 1992; Barnes D. et al., 1997).

УДХК препятствует развитию нарушений желчевыделения под действием циклоспорина, предотвращая, таким образом, развитие холестаза (Friman S. et al., 1992).

Кроме того, эксперименты на печени свиньи показали, что УДХК предупреждает развитие нарушений реперфузии, связанных с ишемией, и оказывает протективное действие на эпителий желчных протоков (Hertl M. et al., 1999; 2000).



## Другие показания к применению Урсофалька®

### Профилактика холангиокарциномы и колоректального рака

Учитывая повышенный риск развития гепатобилиарных и колоректальных злокачественных опухолей при первичном склерозирующем холангите (ПСХ), это заболевание можно рассматривать как предраковое. Как показали Schramm C. & Galle P.R. (2005), риск развития гепатобилиарного рака у больных ПСХ повышен (по сравнению со здоровыми лицами) в 161 раз, риск колоректального рака – в 10 раз, риск рака поджелудочной железы – в 14 раз. Частота развития холангиокарциномы у больных ПСХ составляет от 6 до 20%.

Stiehl A. et al. уже в 2002 году показали, что комбинация приема Урсофалька® и эндоскопической дилатации стенозированных желчных протоков позволяет снизить частоту холангиокарциномы до 2,8% (ХК развивалась у 3 из 106 наблюдавшихся больных, в том числе у 2 из 52 пациентов со значимыми участками стенозирования желчных протоков). В 2004 году Brandsaeter B. et al. (2004) на основании проведенных исследований пришли к заключению, что отсутствие терапии УДХК может служить независимым предиктором развития холангиокарциномы, а предварительная терапия урсодеооксиголевой кислотой достоверно снижает вероятность холангиокарциномы. Rudolph G. et al. (2007) на основании результатов собственного исследования (150 пациентов с ПСХ) показали, что ежегодная частота развития холангиокарциномы у больных первичным склерозирующим холангитом при длительной терапии Урсофальком® (в среднем 6,4 года) – ниже ожидаемой и снижается еще больше по мере увеличения продолжительности лечения. При этом, через 8,5 лет терапии Урсофальком® ни у одного из пациентов в дальнейшем случаев развития холангиокарциномы не отмечалось.

В других исследованиях также было показано, что применение УДХК связано и с низкой частотой развития колоректального рака у пациентов с язвенным колитом и первичным склерозирующим холангитом (Pardi D.S. et al., 2003; Khare S. et al., 2005; Wolf J.M. et al., 2005).

Так, в исследовании во Франции проводилось целенаправленное выявление колоректальных полипов у 114 пациентов с ПБЦ. Частота аденом среди пациентов, ранее леченных УДХК, была ниже, чем среди пациентов, которые не получали УДХК. В другом исследовании в течение 3 лет аденомы кишечника вновь развивались у 28% пациентов, не получавших УДХК, и только у 7% пациентов, получавших УДХК ( $p = 0,04$ ) (Serfaty L., 2003, 2004).

В исследованиях, проведенных в США на 59 пациентов с язвенным колитом и первичным склерозирующим холангитом и 1285 пациентами с колоректальными аденомами, также было показано, что дисплазия у пациентов, леченных УДХК, выявлялась значительно реже (Tung B.Y. et al., 2001), а лечение УДХК было связано со снижением общей частоты рецидивов колоректальных аденом и со статистически достоверным снижением (на 39%) рецидивов аденом с дисплазией высокой степени (Alberts D.S. et al., 2005).

**Урсофальк®  
снижает риск  
развития  
холангио-  
карциномы**

**Урсофальк®  
снижает риск  
развития  
колоректального  
рака и аденом**

## **Реакция «трансплантат против хозяина»**

Реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из наиболее опасных осложнений после трансплантации аллогенных стволовых клеток или костного мозга. Среди наиболее важных клинических симптомов РТПХ – развитие тяжелых нарушений функции печени с повышением уровня печеночных ферментов и билирубина (сравнимым с таковым при вирусных гепатитах).

Профилактика и терапия РТПХ заключается в назначении циклоспорина А в комбинации с метотрексатом и/или кортикостероидами. К этому (в качестве органоспецифичного вещества) может быть добавлена нетоксичная гидрофильная УДХК. Холеретическое действие УДХК и ее способность к вытеснению токсичных желчных кислот (из пула желчных кислот) обеспечивают достижение в течение 6–12 недель статистически значимой редукции холестаза и нормализации уровня трансаминаз (Dietrich C.F. et al., 2001; Arat M. et al., 2005).

Эксперименты на животных показали также, что УДХК ингибирует медиаторы воспаления, такие как TNF- $\alpha$ , играющие определенную роль в развитии РТПХ (Kuroiwa T. et al., 2000).

## **Трансплантация сердца**

Благодаря своему иммуномодулирующему действию, подтвержденному как *in vitro*, так и *in vivo*, УДХК часто применяется в течение первых шести месяцев после трансплантации сердца. У пациентов, получающих УДХК, значительно реже наблюдаются реакции отторжения (Bährle S. et al., 1998).

Ранее в экспериментах на крысах было показано, что УДХК может предотвращать развитие реакций отторжения после трансплантации сердца (Olausson M. et al., 1992).

В экспериментах на крысах также было показано, что УДХК предупреждает развитие ишемии миокарда, способствуя реперфузии (Lee W.Y. et al., 1999).

## **Профилактика диареи при химиотерапии**

Развитие тяжелой диареи является одним из побочных эффектов иринотекана, применяющегося для паллиативной химиотерапии колоректального рака. Прием УДХК может существенно уменьшить частоту такой диареи (Tsamaloukas A., 1999).

## **Псориаз**

Пероральный прием урсоедоксихолевой кислоты в дозе 300–600 мг в день в течение 5–7 месяцев приводил к купированию симптомов псориаза, который до этого безуспешно лечили мазью колекальциферола, пероральными стероидами, салициловой кислотой, дегтем и ультрафиолетом (Itoh et al., 2007). Урсоедоксихолевая кислота при этом хорошо переносилась: побочных эффектов не отмечалось. Терапевтическое действие урсоедоксихолевой кислоты связано, возможно, со снижением характерного для псориаза повышенного уровня низкомолекулярной секреторной фосфолипазы 2 (PLA<sub>2</sub>IIA).

## **Окклюзия стентов желчных протоков**

Эндоскопическая установка стентов (эндопротезов) желчных протоков является эффективной паллиативной мерой при неоперабельных опухолях поджелудочной железы и билиарной системы. В большинстве случаев используются полиэтиленовые стенты. Однако бактерии, поступающие из кишечника, способны индуцировать механизм, приводящий в конечном итоге к окклюзии стента.

Исследования по профилактике окклюзии билиарных стентов с помощью УДХК и норфлоксацина показали, что у пациентов, получавших такую терапию, окклюзия развивалась значительно позднее, чем у нелеченных пациентов (Barrioz T. et al., 1994). В другом исследовании, однако, не удалось подтвердить эти данные (De Lédinghen V. et al., 2000).

Для объективной оценки эффективности УДХК при окклюзии билиарных стентов необходимы дальнейшие исследования на больших группах пациентов. При этом следует иметь в виду, что не последнюю роль здесь могут играть виды (модели) стентов, их материал и диаметр.

## **Иммуномодуляция при СПИД**

Показано, что назначение УДХК может быть эффективным при холангиопатиях, ассоциированных со СПИД. Так, в одном из исследований было продемонстрировано улучшение как субъективного состояния больных, так и лабораторных показателей (Castiella A. et al., 1997).

Другим признаком положительного иммуномодулирующего действия УДХК является двух- или трехкратное увеличение числа лимфоцитов и некоторое увеличение числа CD4-клеток у ВИЧ-инфицированных пациентов (Kürktschiev D. et al., 1999).

## **Гиперхолестеринемия**

Давно известно, что УДХК снижает уровень холестерина в сыворотке у пациентов с первичным билиарным циррозом (ПБЦ) (Poupon R. et al., 1984).

Умеренное, но достоверное снижение уровня общего холестерина и ЛПНП-холестерина в сыворотке в процессе терапии УДХК наблюдалось также и у пациентов с первичной гиперхолестеринемией (Sackmann M. et al., 1995; Cicognani C. et al., 1999).

В свою очередь Cabezas Gelabert R. (2004) в рандомизированном проспективном исследовании показал высокую эффективность комбинированного применения УДХК и статинов (в низких дозах) у пациентов с первичной или семейной гиперхолестеринемией, не ответивших на монотерапию симвастатином или аторвастатином.

## Рекомендации по применению Урсофалька®

### Терапия первичного билиарного цирроза (ПБЦ)

Суточная доза Урсофалька® зависит от массы тела (МТ) и составляет от 3 до 7 капсул по 250 мг ( $14 \pm 2$  мг УДХК на 1 кг массы тела).

### Урсофальк® в капсулах по 250 мг

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг МТ)	Число капсул			
		в течение первых 3-х месяцев			впоследствии 1 раз в день
		утром	днем	вечером	вечером
47 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 78	13 – 16	1	1	2	4
79 – 93	13 – 16	1	2	2	5
94 – 109	14 – 16	2	2	2	6
110 и более		2	2	3	7

### Суспензия Урсофалька® 250 мг/5 мл для приема внутрь

Масса тела (кг)	Суточная доза (мг/кг МТ)	Число мерных ложек*			
		в течение первых 3-х месяцев			впоследствии 1 раз в день
		утром	днем	вечером	вечером
8 – 11	12 – 16	–	¼	¼	½
12 – 15	12 – 16	¼	¼	¼	¾
16 – 19	13 – 16	½	–	½	1
20 – 23	13 – 15	¼	½	½	1¼
24 – 27	13 – 16	½	½	½	1½
28 – 31	14 – 16	¼	½	1	1¾
32 – 39	12 – 16	½	½	1	2
40 – 47	13 – 16	½	1	1	2½
48 – 62	12 – 16	1	1	1	3
63 – 80	12 – 16	1	1	2	4
81 – 95	13 – 16	1	2	2	5
96 – 115	13 – 16	2	2	2	6
свыше 115		2	2	3	7

\*1 мерная ложка (= 5 мл суспензии) содержит 250 мг УДХК

### Лечение билиарного рефлюкс-гастрита

Рекомендуемая доза: 1 капсула Урсофалька® (250 мг) ежедневно вечером перед сном, запивая небольшим количеством жидкости.

### Растворение холестериновых желчных камней

Рекомендуемая доза составляет 10 мг урсодеоксихолевой кислоты на 1 кг массы тела в сутки. Урсофальк® нужно принимать вечером перед сном. Прием препарата должен быть регулярным и длительным.

## Урсофальк® в капсулах по 250 мг

Масса тела (кг)	Число капсул
До 60	2
61 – 80	3
81 – 100	4
Свыше 100	5

## Суспензия Урсофалька® 250 мг/5 мл для приема внутрь

Масса тела (кг)	Число мерных ложечек*	Эквивалент (мл)
5 – 7	¼	1,25
8 – 12	½	2,50
13 – 18	¾ (= ¼ + ½)	3,75
19 – 25	1	5,00
26 – 35	1½	7,50
36 – 50	2	10,00
51 – 65	2½	12,50
66 – 80	3	15,00
81 – 100	4	20,00
Свыше 100	5	25,00

## Другие показания

### Эффективные дозы Урсофалька®:

- Первичный склерозирующий холангит: 20–30 мг/кг в день (постоянно)
- Overlap-синдром: 13–15 мг/кг в день (ПБЦ/АИГ)  
15–20 мг/кг в день (ПСХ/АИГ)
- Внутрпеченочный холестаз беременных: 1000 мг в день или 15–18 мг/кг в день (3–4 недели)
- Вирусные гепатиты: 500–1000 мг в день или 10–15 мг/кг в день (6–12 месяцев и более)
- Токсические (в том числе лекарственные) и алкогольные поражения печени: 13–15 мг/кг в день или 750–1250 мг/кг в день (6–12 месяцев и более)
- Неалкогольный стеатогепатит: от 15 до 25–30 мг/кг в день (6–12 месяцев и более)
- Профилактика желчнокаменной болезни в связи с потерей веса: 500–1250 мг в день (3–6 месяцев)
- Муковисцидоз: 20–40 мг/кг в день (постоянно)
- Холестаз, ассоциированный с парентеральным питанием: 10–30 мг/кг в день (у детей)  
10–15 мг/кг в день (у взрослых)
- Профилактика гепатоцеллюлярной карциномы: 250–750 мг в день (непрерывно, длительно)
- Профилактика колоректального рака: 8–15 мг/кг в день (непрерывно, длительно)
- Псориаз: 500–750 мг в день (5–7 месяцев)

## Основная литература

**Ambros-Rudolph CM, Glatz M, Trauner M, Kerl H, Müllegger RR.**

The importance of serum bile acid level analysis and treatment with ursodeoxycholic acid in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a case series from central Europe. *Arch Dermatol.* 2007;143(6):757–62.

**Chen W, Liu J, Gluud C.**

Bile acids for viral hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD003181.

**Colombo C.**

Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13(6):529–36.

**De Marco G, Sordino D, Bruzzese E, Di Caro S, Mambretti D, Tramontano A, et al.**

Early treatment with ursodeoxycholic acid for cholestasis in children on parenteral nutrition because of primary intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24(2):387–94.

**Glantz A, Marschall HU, Lammert F, Mattsson LA.**

Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a randomized controlled trial comparing dexamethasone and ursodeoxycholic acid. *Hepatology.* 2005;42(6):1399–1405.

**Heurgué A, Vitry F, Diebold MD, Yaziji N, Bernard-Chabert B, Pennaforte JL, et al.**

Overlap syndrome of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis: a retrospective study of 115 cases of autoimmune liver disease. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31(1):17–25.

**Itoh S, Kono M, Akimoto T.**

Psoriasis treated with ursodeoxycholic acid: three case reports. *Clin Exp Dermatol.* 2007;32(4):398–400.

**Kumada H., Okanoue T., Onji M.**

Guidelines for the treatment of chronic hepatitis and cirrhosis due to hepatitis C virus infection for the fiscal year 2008 in Japan. *Hepatol Res.* 2010 Jan;40(1):8–13.

**Lee J, Belanger A, Doucette JT, Stanca C, Friedman S, Bach N.**

Transplantation trends in primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(11):1313–5.

**Liu Y, Qiao F, Liu H, Liu D.**

Ursodeoxycholic acid in the treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2006;26(3):350–2.

**Parés A, Caballería L, Rodés J.**

Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology.* 2006;130(3):715–20.

**Rudolph G, Kloeters-Plachky P, Rost D, Stiehl A.**

The incidence of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis after long-time treatment with ursodeoxycholic acid. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007;19(6):487–91.

**Sato S, Miyake T, Tobita H, Oshima N, Ishine J, Hanaoka T, et al.**

A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients. *World J Gastroenterol.* 2009;15(22):2782–2786.

**Shi J, Wu C, Lin Y, Chen YX, Zhu L, Xie W.**

Long-term effects of mid-dose ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(7):1529–38.

**Shiffman ML, et al.**

Prophylaxis against gallstone formation with ursodeoxycholic acid in patients participating in a very-low-calorie diet program. *Ann. Intern. Med.* 122: 899–905, 1995.

**Sugerman HJ, et al.**

A multicenter, placebo-controlled, randomized, double-blind, prospective trial of prophylactic ursodiol for the prevention of gallstone formation following gastric bypass-induced rapid weight loss. *Am. J. Surg.* 169: 91–97, 1995.

**Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, Miyakawa K, Tamai S, Hirokawa S, et al.**

Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14(1):164–9.

**ter Borg PCJ, Schalm SW, Hansen BE, van Buuren HR.**

Prognosis of ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. Results of a 10-yr cohort study involving 297 patients. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(9):2044–50.

**Uraz S, Tahan V, Aygun C, Eren F, Unluguzel G, Yuksel M, et al.**

Role of ursodeoxycholic acid in prevention of methotrexate-induced liver toxicity. *Dig Dis Sci.* 2008;53(4):1071–7.

**Ventura P, et al.**

A double-blind controlled trial of the efficacy and safety of taurohydoxycholic acid in the treatment of dyspeptic disturbances associated with gallstones or other hepatic disorders. *Clin. Drug Invest.* 11: 77–83, 1996.

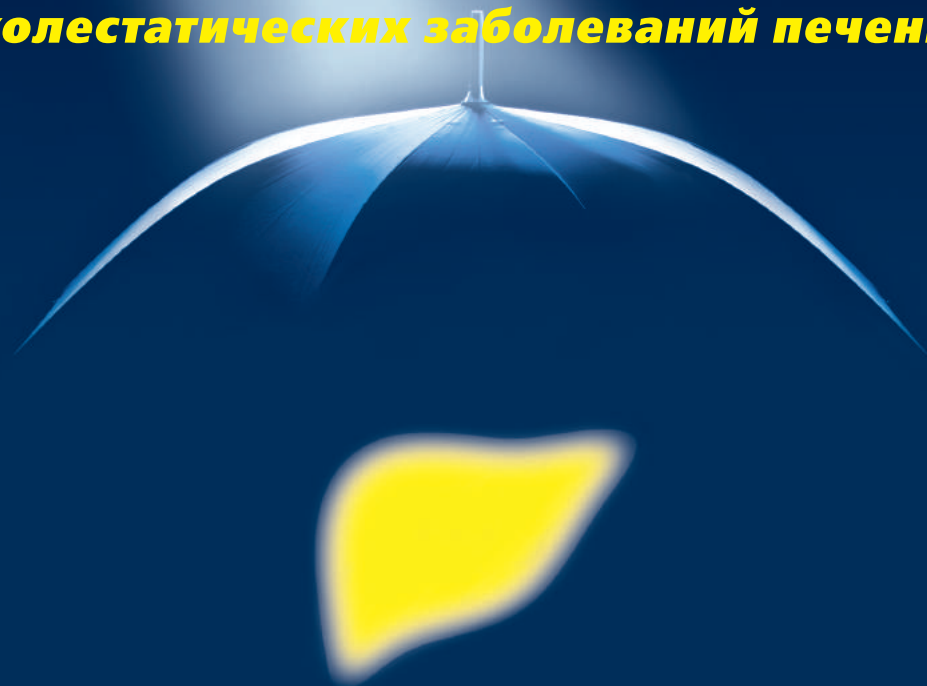
**Wolf JM, Rybicki LA, Lashner BA.**

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.

Урсодеоксихолевая кислота

# Урсофальк

**Золотой стандарт в лечении  
холестатических заболеваний печени**



- Улучшает симптоматику
- Замедляет прогрессирование
- Защищает от осложнений
- Увеличивает продолжительность жизни

**Мы превращаем надежду  
в эффективную терапию**



Dr. Falk Pharma GmbH  
Leinenweberstr. 5  
D-79041 Freiburg  
Germany

ООО «Доктор Фальк Фарма»  
Россия, 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, 68/70, стр. 4, 5  
Тел./факс: +7 (495) 933-9904  
e-mail: [info@drfalkpharma.net](mailto:info@drfalkpharma.net), <http://www.drfalkpharma.ru>

DR. FALK PHARMA GmbH



Leinenweberstr. 5  
79108 Freiburg  
Germany