

НОВЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ УРСОДЕЗОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ

У. Лейшнер

Медицинская клиника университета, Франкфурт-на-Майне (Германия)

Ключевые слова: хронический гепатит, холестатические заболевания, первичный склерозирующий холангит, урсодезоксихолевая кислота.

Благодаря нашим наблюдениям, сделанным в 1981 г. для случаев хронического гепатита и в 1985 г. для случаев холестатических заболеваний печени, в настоящее время урсодезоксихолевая кислота (УДХК) стала стандартным терапевтическим препаратом для лечения первичных билиарных заболеваний печени, таких как первичный билиарный цирроз (ПБЦ) и первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

Новые аспекты терапии с использованием УДХК для лечения ПБЦ

До настоящего времени стандартными для лечения ПБЦ считались дозы 10—15 мг/кг массы тела в сутки. Однако на основании результатов недавно проведенного в США исследования эту дозу следует увеличить до 15—20 мг/кг массы тела в сутки.

Как можно видеть из Базы данных Кокрейна 2002, известны следующие эффекты УДХК: она улучшает лабораторные показатели, снижает уровень сывороточного билирубина, уменьшает риск развития асциты и эзофагеального варикоза, увеличивает период времени до проведения трансплантации и не имеет побочных эффектов. Однако пока нет убедительных доказательств влияния УДХК на продление жизни пациентов.

До настоящего времени не доказано, что УДХК приводит к полному излечению ПБЦ. Поскольку ПБЦ не только билиарное холестатическое заболевание печени, но и аутоиммунное, можно предположить, что сочетание УДХК с иммунодепрессантами может оказаться более эффективным, чем использование только УДХК. Поэтому в 1996 г. мы показали, что лечение на протяжении 9 мес с назначением УДХК и 10 мг преднизолона улучшает гистологию печени и лабораторные параметры, тогда как УДХК улучшает только лабораторный статус. Результаты исследования Ф. Х. Дж. Вольфагена в Нидерландах в 1994 г. свидетельствуют, что тройное сочетание УДХК, преднизолона и азатиоприна также сопровождается лучшими результатами, чем использование только УДХК. При тройном сочетании некоторые лабораторные параметры нормализовались уже через 3 мес после начала лечения.

Поскольку традиционные препараты глюкокортикоидов обладают многочисленными побочными эффектами, мы предположили, что комбинация

УДХК с глюкокортикоидом будесонидом, активным при местном применении, в дозе по 3 мг 3 раза в сутки предпочтительней, чем комбинация УДХК с преднизолоном. В исследовании мы ожидали такого же эффекта, как и при использовании преднизолона, обладающего высокой аффинностью к рецепторам и низким проникновением в системную циркуляцию, но с меньшим количеством побочных эффектов. Сочетание УДХК и будесонида сопровождается не только улучшением лабораторных показателей, но, как и при использовании комбинации УДХК и преднизолона, способствует улучшению гистологии печени.

Однако эти показатели не были подтверждены исследованиями, проведенными в США. В 2000 г. К. Линдор и другие ученые наблюдали проявления побочных эффектов, типичных для кортикостероидов, и не выявили дополнительного улучшения лабораторных показателей. Однако следует иметь в виду, что их исследование было не контролируемым. Количество участвовавших в нем пациентов было небольшим, а продолжительность терапии составляла только половину от таковой в нашем исследовании и все пациенты ранее уже проходили курс лечения, причем отклика на использование УДХК не получено. В дальнейшем авторы признали, что они, вероятно, также лечили больных в последних стадиях ПБЦ, когда будесонид гораздо менее эффективен. Следовательно, следует ожидать дальнейших результатов исследования влияния будесонида. Недавно мы провели исследование, в котором использовали комбинацию УДХК не только с будесонидом, но и с азатиоприном.

Судя по наблюдениям английских и германских исследователей, а также наших, при ПБЦ и ПСХ беременность приводит к самопроизвольному улучшению лабораторных показателей. У наблюдаемых нами 8 беременных, больных ПБЦ и ПСХ, УДХК не влияла на течение беременности, плод или мать. Таким образом, можно предположить, что сочетание эстрогенов (вероятно, прогестерона) и УДХК, как и в случае беременности, оказывало бы более сильный эффект на больных ПБЦ, чем использование одной УДХК. До настоящего времени существовала тенденция регулирования уровня эстрогенов в случае ПБЦ из-за их предполагаемого холестатического действия. В 1981 и 1985 гг. избегали ис-

пользовать УДХК в случае хронических заболеваний печени из-за аллергических токсических эффектов. Пока влияние комбинации УДХК и гормонов не исследовали.

Анализ данных, полученных французскими, американскими и канадскими учеными при участии 367 пациентов, 200 из которых принимали УДХК и 167 составляли контрольную группу, показал, что применение УДХК на ранних стадиях ПБЦ (I и II) замедляет прогрессирование заболевания до цирроза. Это означает, что терапию с использованием УДХК нужно начинать как можно раньше, в идеале — сразу после установления диагноза.

Новые аспекты использования УДХК для лечения ПСХ

Как уже упоминалось выше, для случаев ПБЦ в 2001 г. Митчелл и соавторы, а также ван Харнойс и соавторы показали, что при ПСХ следует назначать более высокие дозы УДХК. Вместо 15—20 мг УДХК /кг в сутки необходимо назначать по 20—30 мг УДХК

/кг в сутки. Однако эксперимент, проведенный на животных в 2002 г. Фикертом и соавторами, показал, что высокие дозы УДХК могут усугублять повреждение печени в случае стеноза желчных протоков. Для избежания передозировки препарата при стенозе следует быть осторожными.

Однако наиболее интересные наблюдения касаются влияния УДХК на развитие опухолей ободочной кишки. В 2003 г. Серфати и соавторы показали, что у пациентов, страдающих ПБЦ (не ПСХ) и принимавших УДХК, наблюдалось значительно меньшее количество рецидивов аденомы ободочной кишки, удаленной с помощью эндоскопа, чем у пациентов, не принимавших ее. Аналогично в 2003 г. Д.С. Парди и соавторы показали, что у пациентов, страдающих ПСХ и сопутствующим язвенным колитом и принимающих УДХК, наблюдалось значительно меньшее количество случаев развития дисплазии и карциномы ободочной кишки, чем в контроле. Если это найдет подтверждение в дальнейших исследованиях, откроются новые горизонты для проведения терапии с использованием УДХК.

**Матеріал надано представництвом компанії
«Медіал АГ»**