

Прогресс в понимании патофизиологических процессов при хронических заболеваниях кишечника и печени достоверно связан с клиническими перспективами в диагностике и лечении

По материалам Фальк-симпозиумов №№ 158–162
(Севилья, Стамбул, Порторож, Дрезден, 2007 год)

С.И. Ситкин, В.Ю. Голофеевский

СПбГМА им. И.И. Мечникова, Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Более 4000 специалистов из 70 стран мира приняли участие в Фальк-симпозиумах и семинарах прошлого года, прошедших в Испании, Турции, Словении и Германии, в том числе во 2-й Гастроконференции в Дрездене. Выступления охватывали широкий круг тем – от успехов в понимании патофизиологии воспалительных заболеваний кишечника до современных представлений о процессах фиброгенеза при хронических заболеваниях печени и перспективных путей терапии цирроза печени.

Прогресс в понимании патофизиологических процессов при воспалительных заболеваниях кишечника

В докладе Dr. W. Strober (Бетесда, США) акцент был сделан на сложность патофизиологии воспалительных заболеваний кишечника и, в частности, болезни Крона. Очевидно, что болезнь Крона развивается на основе генетических факторов, которые определяют изменения цитокинов и регулярных функций иммунных клеток, что приводит к нарушению эпителиальной барьерной функции. Результирующая инфильтрация микроорганизмами кишечной флоры, в свою очередь, приводит к дополнительному воспалительному стимулу. В рамках данной дискуссии, сказал Dr. Strober, встает вопрос, в какой степени сниженная продукция дефензинов в ацидофильных энтероцитах слизистой оболочки тонкой кишки может инициировать развитие заболевания у пациентов с илеоцекальной гранулематозной формой заболевания. Когда на агаровые пластинки с экстрактом слизистой оболочки, взятой у здоровых людей, высеваются бактерии, то через некоторое время они погибают. Однако этот эффект не наблюдается, если экстракт слизистой оболочки получен от пациентов с болезнью Крона. Полагается, что причиной этого является недостаточная продукция дефензинов, собственных антибиотиков организма.

В основе персистирующего воспалительного процесса при болезни Крона, подчеркнул в своем выступлении проф. С.О. Elson (Бирмингем, США), лежат изменения в системе цитокинов. Суммируя данные, представленные на ранее проходившем Фальк-семинаре по механизмам развития воспалительных заболеваний кишечника, он подчеркнул особую важность провоспалительных цитокинов – интерлейкина-12 (ИЛ-12) и интерлейкина-23 (ИЛ-23). Заявив, что они стимулируют различные сигнальные пути, исследователь продолжил обсуждать вытекающий из этого дисбаланс между регуляторными и эффекторными клетками с преобладанием провоспалительных регуляторных элементов. При язвенном колите решающую роль в развитии заболевания играют Т2-хелперы и интерлейкин-13 (ИЛ-13), синтезируемый естественными клетками-киллерами.

Лечение язвенного колита становится более «комфортным»

Месалазин является стандартом в лечении язвенного колита – как для «экстренной» терапии, так и для профилактики в период ремиссии. Для лечения обострений принятые схемы предписывают прием 3–4 г месалазина в день соответственно в три-четыре приема. Однако контролируемых исследований, обосновывающих такой режим, не существует, сказал проф. W. Kruis (Кельн, Германия). Разработка гранул месалазина пролонгированного действия (Салофальк® 1000 мг) оправдывает проведение исследований с менее частым приемом препарата, тем более что прием препарата один раз в день вообще оптимально соответствует требованиям. Целью проведенного исследования стало сравнение эффективности и переносимости у пациентов с активным язвенным колитом терапии Салофальком в гранулах в суточной дозе 3 г, принимаемым либо однократно (3 г × 1 раз в день), либо по 1 г × 3 раза в день, а также доказательство терапевтической эквивалентности однократного приема и приема 3 раза в день (первичная конечная точка исследования: достижение клинической ремиссии через 8 недель).

В двойном слепом рандомизированном сравнительном исследовании с двойной маскировкой приняли участие 380 пациентов с обострением язвенного колита (индекс клинической активности [ИКА] > 4 и эндоскопический индекс [ЭИ] ≥ 4). Анализ: 385 пациентов были включены в анализ “в зависимости от назначенного лечения” (intention to treat), 345 – в анализ “по протоколу” (per protocol). Салофальк в гранулах в суточной дозе 3 г, назначался либо однократно (191 пациент), либо по 1 г × 3 раза в день (189 пациентов), в течение 8 недель. В результате была отмечена тенденция к более высокой частоте ремиссии при однократном приеме суточной дозы Салофалька в гранулах по сравнению с приемом 3 раза в день (79,1% против 75,7% при анализе “в зависимости от назначенного лечения”; 83,0% против 78,2% при анализе “по протоколу”; эффективность достоверно одинакова: $p < 0,0001$). При оценке вторичных конечных точек, таких как эндоскопическая ремиссия,

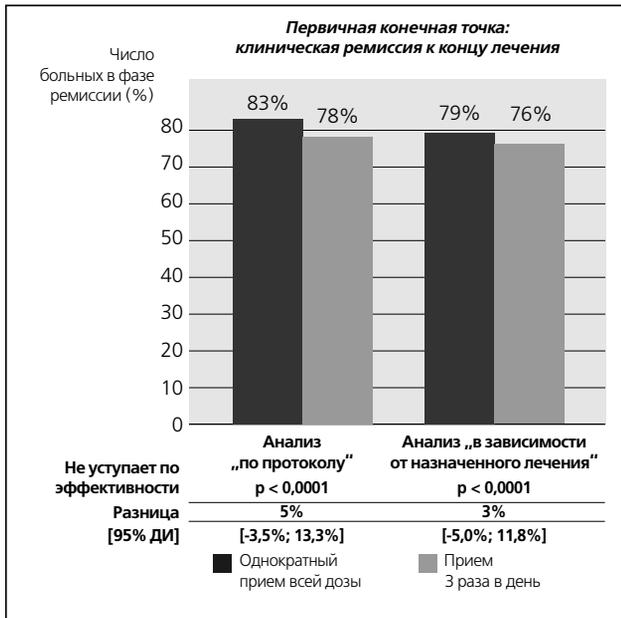


Рис. 1. Сравнительное исследование гранул Салофалька.

заживление слизистой оболочки, терапевтические преимущества, однократный прием 3 г Салофалька в гранулах был столь же эффективен или даже более эффективен, чем прием препарата по 1 г 3 раза в день. Оба режима хорошо переносились, серьезных побочных эффектов не отмечалось.

«Обе схемы лечения были клинически эффективны», – сообщил проф. Kruis на пресс-конференции в ходе симпозиума. В обеих группах пациентов наблюдалось выраженное снижение активности заболевания, хотя наметились очевидные преимущества схемы с однократным приемом препарата. Субъективное состояние пациентов, принимавших препарат в дозе 3 г один раз в день, достоверно улучшилось в течение 12 дней, тогда как во второй группе явное уменьшение жалоб было зафиксировано только по истечении 16 дней. Таким образом, «Салофальк в гранулах, принимаемый однократно (3 пакетика по 1000 мг × 1 раз в день), по крайней мере, столь же эффективен в терапии обострений язвенного колита и так же хорошо переносится, как и при приеме 3 раза в день (1 пакетик по 1000 мг × 3 раза в день)», – сделал вывод проф. Kruis (рис. 1).

О том, что введение в практику гранул пролонгированного действия действительно означает прогресс в лечении воспалительных заболеваний кишечника, свидетельствуют отзывы пациентов о своих ощущениях и предпочтениях, тщательно изученных в ходе исследования: 82,4% участвовавших предпочли схему однократного приема препарата. Прием Салофалька в гранулах 1 раз в день обеспечивает более высокий комплаенс по сравнению с трехкратным приемом. При язвенном колите это крайне важно не только при лечении активного воспаления, но и для более эффективного поддержания последующей ремиссии и профилактики колоректального рака. Терапия по проверенной в исследовании схеме однократного приема не является проблематичной, подчеркнул проф. Kruis, благодаря маленькому размеру гранул (диаметр одной гранулы – около 1 мм) и специальному покрытию (лубликанту) для облегчения проглатывания. Гранулы Салофалька пролонгированного действия можно принимать независимо от приема пищи и в более высоких дозах, поскольку они беспрепятственно проходят желудок и не вызывают «лекарственный демпинг-синдром», препарат разрешен к применению у детей. Благодаря полимерному матричному ядру, активный компонент высвобождает-

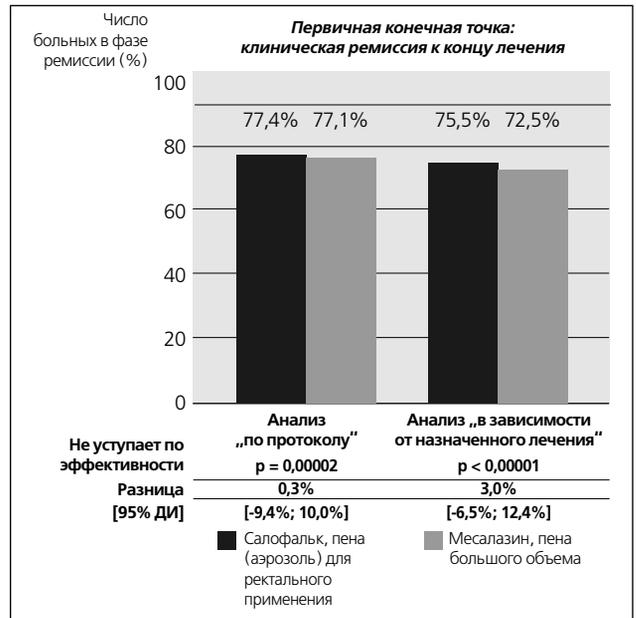


Рис. 2. Сравнительное исследование пены Салофалька и пены месалазина большого объема.

ся равномерно, начиная с терминального отдела подвздошной кишки до прямой кишки.

Другое исследование, представленное Dr. R. Eliakim (Хайфа, Израиль), касалось сравнения эффективности и переносимости месалазина в новой лекарственной форме (Салофальк® в форме пены [аэрозоль] для ректального применения малого объема [1 г/30 мл]) и месалазина в форме пены большого объема (1 г/60 мл) у пациентов с активным язвенным проктитом и проктосигмоидитом. В двойное слепое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование было включено 330 пациентов с активным язвенным проктитом или проктосигмоидитом (индекс клинической активности [ИКА] > 4 и эндоскопический индекс [ЭИ] ≥ 4). В качестве терапии назначалось 2 впрыскивания по 1 г/30 мл пены (аэрозоля) Салофалька для ректального применения ежедневно (163 пациента) или 2 впрыскивания по 1 г/60 мл пены месалазина ежедневно (167 пациентов) в течение 6 недель.

Частота клинической ремиссии (ИКА ≤ 4 при анализе “по протоколу”) при обоих режимах терапии оказалась сопоставимой (77,4% и 77,1%). Анализ, проведенный в подгруппах пациентов, показал, что более высокая частота ремиссии при применении Салофалька в форме пены малого объема по сравнению с пеной месалазина большого объема (74,3% против 57,5% соответственно) отмечалась в подгруппе больных со среднетяжелыми формами заболеваниями (ИКА > 8). При этом абсолютное большинство пациентов оценили применение салофалька в форме ректальной пены (аэрозоля) как более удобное, чем применение месалазина в форме пены большого объема (96% против 88%) (рис. 2).

Фармакокинетические преимущества новых лекарственных форм месалазина и будесонида

Топическое использование 5-аминосалицилатов (5-АСК, месалазин) и стероидов является основой терапии легких и среднетяжелых форм дистального язвенного колита. Тем не менее, применение клизм требует определенного времени, а введенное содержимое не всегда должным образом удерживается пациентами. Пена Салофалька (1 г месалазина/30 мл) и пена Буденофалька (2 мг будесонида/20 мл) – два препарата с доказанной эффективностью – представляют собой новые

лекарственные формы, которые скоро будут доступны для лечения дистальных форм язвенного колита. Применение этой так называемой низкообъемной пены, удобной для пациентов, значительно улучшает комплаенс. Согласно фармакокинетическим исследованиям, пик уровня активной субстанции в плазме крови достигается всего через 1-2 часа, что свидетельствует о том, что действующее вещество быстро всасывается слизистой оболочкой. Степень ретроградного распространения пены увеличивается, по крайней мере, до сигмовидной кишки, а через несколько часов – до нисходящей кишки, объяснил Dr. R. Greinwald (Фрайбург, Германия). Таким образом, пена распространяется по кишечнику так же, как и содержимое клизм. С точки зрения устойчивости, тем не менее, пена обладает рядом преимуществ. Прямое сравнение между клизмой, содержащей 2 г месалазина в 60 мл, и месалазином в форме пены выявило, что показатель устойчивости был сравним уже через 4 часа (индекс устойчивости: 13 против 12), а через 6 часов пена продемонстрировала гораздо более высокую устойчивость (индекс устойчивости: 14 против 4).

Высокая эффективность топической терапии при ВЗК и других заболеваниях аноректальной области

Число пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) в Германии составляет примерно 320000. Чуть меньше половины из них страдает язвенным колитом. Большинство из них являются кандидатами для топической терапии, так как страдают либо проктитом (31,2%), либо сигмоидитом (27,2%), либо левосторонним колитом (22,4%), отметил Dr. V. Vokemeuer (Минден, Германия). В таких случаях терапией выбора являются ректальные формы месалазина. Длительность терапии во многом зависит от того, насколько она успешна. Dr. Vokemeuer привел данные мета-анализа, согласно которому уровень ремиссии при ежедневном использовании 2 г месалазина через 2 недели составил 38%, а через 4 недели – 67%. Еще лучшие результаты были получены при ежедневном использовании 4 г месалазина: уровень ремиссии составил 45% и 72% соответственно. Важно подчеркнуть, что эти препараты должны применяться длительно и в достаточно высокой дозировке. Одной из важных проблем терапии, заметил Dr. Vokemeuer, является комплаенс и строгое соблюдение терапевтического режима, которые во многом определяют успех лечения. В 2003 году, например, у 90% пациентов с хорошим комплаенсом ремиссия длилась в течение 24 месяцев после начала терапии 5-АСК, по сравнению с менее чем 40% пациентами с плохим комплаенсом. Dr. Vokemeuer также подчеркнул необходимость проведения клинических исследований как основного инструмента для оценки эффективности препарата, в том числе с фармакоэкономической точки зрения. Немецкая рабочая группа по ВЗК, которая накапливает информацию о пациентах с язвенным колитом и болезнью Крона, играет важную роль в выполнении этих задач.

Существующие рекомендации по терапии обычно не рассматривают применение топических препаратов при болезни Крона. Тем не менее, по мнению Prof. G. Rogler (Цюрих, Швейцария), необходимо оценивать, “является ли дистальный колит при болезни Крона самостоятельной единицей или нет, и требует ли он отдельных рекомендаций по лечению.” Необходимо рассмотреть возможность применения топических препаратов при аноректальных проявлениях, сопровождающихся признаками воспаления. Кровь в стуле, которая является только у 30% пациентов с болезнью Крона при первой манифестации заболевания, является первым признаком синдрома дистального колита. По мнению Prof. Rogler, до сих пор остается неясным, может ли высокая эффективность препаратов 5-АСК и будесонида при дистальном язвенном коли-

те быть перенесена и на терапию дистальных колитов при болезни Крона. По данным исследования, в которое вошли пациенты с ректальной формой болезни Крона, топическая терапия была весьма эффективна при болезни Крона. Топическая терапия 10%-м метронидазолом эффективно помогает справиться с болью и существенно улучшает качество жизни. Prof. Rogler подчеркнул более хорошую переносимость топической терапии как одно из преимуществ при болезни Крона с признаками дистального колита. Комбинация пероральных стероидов с азатиоприном значительно ослабляет иммунную систему. “Поэтому чем чаще такая терапия будет назначаться в будущем, тем большее число серьезных инфекций будет регистрироваться”, – подчеркнул Prof. Rogler. Лечение топическими стероидами, например будесонидом (Буденофальком), переносится лучше. Препараты в форме пены фиксируются на слизистой оболочке кишечника лучше, чем препараты в форме клизм, что дает определенные преимущества при использовании пены. Кроме того, наличие стенозов и свищей также затрудняет применение клизм при болезни Крона.

Даже если пациенту с язвенным колитом показано хирургическое лечение, существуют показания для назначения топической терапии, например, в случае сохранения прямой кишки. Если вместо ректальной резекции используется илеопротостомия, одним из условий данного вида лечения, по мнению Prof. H.-J. Vuhr (Берлин, Германия), является минимальная воспалительная активность в прямой кишке, которая достигается применением высокоэффективных топических препаратов. Важно сохранить прямую кишку в случае недифференцированного колита до постановки точного диагноза. Тем не менее, илеопротостомия должна быть методом выбора у молодых людей, планирующих иметь детей. Это связано с возможностью ретроградной эякуляции при ректальной резекции, которая составляет в среднем 5,8%, и риском развития импотенции у 1,8% пациентов. С другой стороны, важно учитывать риск повторной операции и риск развития карциномы в оставшейся прямой кишке, который повышается с течением времени, достигая 4% через 5-17 лет. По мнению Prof. Vuhr, именно по этой причине “илеоанальный карман является золотым стандартом”. Паучит (воспаление кармана) является одним из наиболее грозных осложнений данной операции. При исключении хирургических причин назначается терапия метронидазолом или ципрофлоксацином. Prof. Vuhr выделил топические формы будесонида как эффективную терапию второй линии, обладающую такой же эффективностью как метронидазол при гораздо лучшей переносимости. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в течение 6 недель 12 пациентов получали клизмы будесонида (2 мг/100 мл), а 14 пациентов – таблетки метронидазола (2 табл. по 500 мг). Индекс активности паучита снизился в обеих группах практически в одинаковой степени, однако в группе пациентов, получавших будесонид, наблюдалось гораздо меньше побочных эффектов (25% против 57%).

Ректальные формы 5-аминосалицилатов и будесонида имеют ряд показаний в проктологии, выходящих за пределы стандартного применения при воспалительных заболеваниях кишечника. Например, пациентов с заболеваниями анальной области с болевым синдромом можно успешно лечить с помощью 5-аминосалицилатов. В пилотном исследовании на 50 пациентах, страдающих геморроем с выраженным болевым синдромом, наблюдалось купирование боли при использовании 5-АСК. Эти данные были подтверждены плацебо-контролируемыми двойными слепыми исследованиями: свечи Салофалька обладали выраженным преимуществом по сравнению с плацебо в отношении купирования боли и кровотечений у пациентов с геморроидальными узлами (35% против 70% и 16% против 78%). У

85% пациентов с геморроем и тромбозом анальных вен отмечалось купирование симптомов при использовании свечей с месалазином. Dr. B. Strittmatter (Фрайбург, Германия) описал лучевой проктит как еще большую проблему: “У 1-2% женщин и 1% мужчин развивается лучевой проктит после облучения нижней части живота”. Результаты исследований свидетельствуют об эффективности использования ректальных форм для профилактики лучевого проктита. В принципе, с этой же целью возможно использование топических форм будесонида (Буденофальк). Обладает ли противовоспалительная ректальная терапия преимуществом при начале ее одновременно с лучевой терапией? Для получения ответа на этот вопрос требуется проведение клинических испытаний.

Возможности профилактики колоректального рака и дисплазии при ВЗК

Риск развития КРР особенно высок среди пациентов с ВЗК – в шесть раз выше, чем в обычной популяции, подчеркнул Dr. F. Velayos (Сан-Франциско, США). Профилактическая стратегия, таким образом, особо важна среди пациентов этой группы. Dr. Velayos представил убедительные данные, касающиеся применения 5-аминосалициловой кислоты (5-АСК, месалазин, Салофальк), которую называют “краеугольным камнем” терапии язвенного колита. Целый ряд рандомизированных и эпидемиологических исследований подтверждает снижение риска КРР при применении 5-АСК. В исследовании “случай-контроль” с участием 102 пациентов с ЯК и КРР и 102 пациентов с ЯК без карциномы было показано 50%-ное снижение риска у пациентов, регулярно принимающих 5-АСК. В других исследованиях было показано снижение риска на 40%. В исследованиях, в которых положительный эффект не был выявлен, включались пациенты особо высокого риска, сказал Dr. Velayos. Наиболее убедительными являются показатели выживаемости. Например, 5-летняя выживаемость после постановки диагноза КРР у пациентов, принимавших регулярно 5-АСК, была достоверно выше, чем у пациентов, не принимавших 5-АСК или принимавших препарат нерегулярно (90% против 20%). “Поддержание ремиссии с помощью 5-АСК с высокой степенью вероятности обеспечивает снижение риска развития КРР (как полезный вторичный эффект)”, – подчеркнул Dr. Velayos. Тем не менее, химиопрофилактический эффект 5-АСК у пациентов с аноректальной формой болезни Крона пока не доказан. Также остается неясным, снижают ли риск развития КРР иммуносупрессанты.

Другим препаратом, эффективным в химиопрофилактике КРР, является урсоедоксихолевая кислота (УДХК Урсофальк) – гидрофильная желчная кислота, которая снижает риск развития дисплазии в толстой кишке у пациентов с язвенным колитом и первичным склерозирующим холангитом (ПСХ), сказал Dr. F. Argüelles-Arias (Севилья, Испания). Он привел результаты исследования, в которое вошли 19 пациентов с тяжелыми формами ВЗК (13 – с ЯК, 6 – с БК), у которых либо при помощи колоноскопии была выявлена дисплазия низкой степени (LGD) или анеуплоидия ДНК. В этом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты в течение 2 лет получали либо УДХК (n = 10), либо плацебо (n = 9). Результаты: у 2 из 9 пациентов, получавших плацебо, отмечалось прогрессирование заболевания, в то время как ни у одного из пациентов, получавших УДХК, LGD не прогрессировала. “УДХК может предотвратить прогрессирование LGD у пациентов с ВЗК”, – сделал вывод Dr. Argüelles-Arias. Этот возможный химиопрофилактический эффект был подтвержден в большом исследовании, в котором изучалась эффективность УДХК в предотвращении рецидивов ректальной аденомы. 1285 пациентов, у которых в последние 6 месяцев была удалена колоректальная аденома, в течение 3 лет или до

последнего эндоскопического контроля получали либо УДХК (8–10 мг/кг/сут; n = 661), либо плацебо. Исследователи отметили 12%-ное снижение частоты рецидивов аденомы у пациентов, получавших УДХК, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. Кроме того, было выявлено 39%-ное снижение дисплазии высокой степени (HGD), ассоциирующейся с высоким риском развития КРР. На основании этих результатов Dr. Argüelles-Arias выступил за дальнейшее исследование химиопрофилактического эффекта УДХК.

Фиброз и цирроз печени: патофизиологические исследования, возможно, сделают регрессию этих процессов клинической реальностью

Патогенез хронических заболеваний печени, при нынешнем уровне наших знаний, по сложности сравним с патогенезом воспалительных заболеваний кишечника. Под действием цитотоксических факторов, отметил проф. H.W. Jaeschke (Канзас, США), гепатоциты претерпевают процесс апоптоза или некроза, который обычно начинается с разбухания клетки с последующим прекращением ее деятельности. Конкретный сценарий определяется несколькими факторами, при этом не самый маловажный фактор – энергетическое состояние ткани. Эти два механизма частично совпадают, конечная цель их действия тоже одинакова – смерть клетки. При этом оба процесса приводят к активации звездчатых клеток печени и развитию фиброза печени, пояснил проф. H.W. Jaeschke.

Подобно цитокинам, которые способствуют возникновению и прогрессированию фиброза, существуют также медиаторы, защищающие печень от фиброза. Среди них можно назвать α -ИФН и ИЛ-10. Таким образом, регрессия фиброза в принципе возможна, предположил Dr. H. Wasmuth (Аахен, Германия). “Однако требуется гораздо больше времени, чтобы фиброз начал регрессировать, чем чтобы он развился “с нуля”, отметил Dr. Wasmuth, предостерегая от преувеличенных надежд. Запутанная “паутина” бесчисленных медиаторов до сих пор изучена не достаточно, чтобы с гарантией можно было бы вмешиваться в регуляторные процессы. “Регрессия фиброза в один прекрасный день обязательно станет клинической реальностью. Однако до этого события необходимо провести огромное количество исследований”, – резюмировал Dr. Wasmuth.

В диагностике фиброза и мониторинге его развития сделаны значительные шаги, сказал Dr. D. Thabut (Париж, Франция). Хотя сегодня биопсия печени является необходимой процедурой, прилагаются огромные усилия для разработки альтернативы этому инвазивному методу. Так, уже изучен целый ряд сывороточных маркеров. Особенно многообещающим является определение компонентов экстрацеллюлярной матрицы сыворотки; другой альтернативой может стать определение цитокинов, активирующих развитие фиброза. “Нам необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить диагностическую ценность этих методов”, – подчеркнул Dr. Thabut. Другая альтернатива для оценки стадии цирроза печени, отметил в своем докладе проф. M. Beaugrand (Париж, Франция), – использование “Фиброскана” – метода, в котором ультразвуковая диагностика, так сказать, объединяется с вибрирующим излучением. По частоте генерируемых таким образом упругих колебаний становится возможным оценить степень фиброза. Данный метод был опробован в нескольких пилотных исследованиях; в настоящее время его диагностическая достоверность проходит оценку в многоцентровом исследовании с участием больных хроническим гепатитом С и пациентов с фиброзом печени. Параллельно этому также проводятся исследования, изучающие возможность применения этого метода в диагностике портальной гипертензии и варикозном расширении вен пищевода, сказал проф. Beaugrand.

Перспективы в терапии хронических заболеваний печени связаны с УДХК и будесонидом

Для лечения хронических заболеваний печени существуют отличные терапевтические альтернативы, есть даже перспектива на уменьшение степени фиброза печени. Однако следует выбирать раннюю терапию и не дожидаться момента, когда дороги назад уже нет. Этот аргумент выдвинул проф. T. Sauerbruch (Бонн, Германия) на пресс-конференции в Дрездене. Как только болезнь достигает стадии цирроза печени, дальнейшее лечение становится невозможным. В этом отношении симптомы больного пролечиваются и усилия сосредоточиваются на том, чтобы предотвратить как дальнейшее прогрессирование заболевания, так и развитие осложнений, таких как портальная гипертензия или кровотечение из варикозных вен пищевода. Нередко пересадка печени становится единственной оставшейся возможностью.

Таким образом, лечение хронических заболеваний печени должно начинаться как только возможно рано. «В противном случае есть опасность, что помимо регенерации, на отдельных участках могут происходить микро- и макроузелковые изменения, которые служат первыми шагами на пути к циррозу печени», – подчеркнул гепатолог. Этому может противодействовать ранняя терапия, целью которой является подавление хронического воспалительного процесса в печени и блокирование развития изменений в тканях. В этом отношении в настоящее время исследуется множество веществ и стратегий, от использования статинов до ингибиторов ФНО- α , соединений, ингибирующих активацию системы «ренин-ангиотензин» и, разумеется, противовирусной терапии.

Урсодексихолевая кислота (УДХК, Урсофальк®) – это вещество, которое, как было показано в многочисленных исследованиях, ингибирует развитие цирроза печени, если начать принимать его своевременно, отметил проф. Sauerbruch. Эта гидрофильная желчная кислота защищает клетки печени и желчных путей от токсического воздействия гидрофобных желчных кислот, способствует желчеотделению и предотвращает холестаз. Показано, что раннее лечение УДХК, особенно у больных первичным билиарным циррозом (ПБЦ), останавливает прогрессирование заболевания и обеспечивает более высокий показатель выживаемости у пациентов до трансплантации печени. Также было показано, что УДХК в целом оказывает благоприятный эффект на воспалительные процессы в печени, особенно там, где, как объяснил проф. Sauerbruch, чаще всего и начинается цирроз. Дальнейшего повы-

шения эффективности лечения, пояснил проф. Sauerbruch, следует ожидать от результатов комбинированной терапии с топическим кортикостероидом будесонидом (Буденофальком®), который характеризуется активным пресистемным действием на печень. Комбинированное применение УДХК и будесонида, основанное на предварительных результатах, может стать гораздо более эффективным терапевтическим инструментом для подавления хронических воспалительных процессов в печени, приводящих к развитию фиброза и цирроза.

Не менее обнадеживающие результаты были показаны и группой исследователей из Гейдельберга (Германия), предположивших, что УДХК способна оказывать редуцирующее влияние на частоту развития холангиокарциномы у больных с первичным склерозирующим холангитом (ПСХ). В период с мая 1987 года по май 2005 года Dr. G. Rudolph и соавт. наблюдали в общей сложности 150 пациентов с первичным склерозирующим холангитом, не имевших признаков холангиокарциномы к моменту включения в исследование. Все пациенты получали урсодексихолевую кислоту (Урсофальк®, Dr. Falk Pharma GmbH, Фрайбург). Контрольное обследование больных проводилось, как минимум, с интервалом в 1 год. Средняя продолжительность лечения 150 больных составила 6,4 года. В период лечения развитие холангиокарциномы было выявлено у 5 больных (3,3%). В период наблюдения с момента начала исследования до 2,5 лет частота развития холангиокарциномы составила 0,58 на 100 пациенто-лет, в период наблюдения с 2,5 до 8,5 лет – 0,59, в период наблюдения с 8,5 лет до 18 лет случаев возникновения холангиокарциномы не отмечалось. «Ежегодная частота развития холангиокарциномы у больных первичным склерозирующим холангитом при терапии урсодексихолевой кислотой оказалась существенно ниже ожидаемой и снижалась еще больше по мере увеличения продолжительности лечения», – отметила Dr. G. Rudolph. «У наших пациентов с ПСХ частота холангиокарциномы оказалась особенно низкой при продолжительности приема УДХК более 8,5 лет. Возможно, что исследования с продолжительностью лечения 2–5 лет не могут адекватно оценить эффект длительного применения УДХК. В нашем исследовании мы оценивали частоту холангиокарциномы тем же самым способом, каким она определяется при естественном течении заболевания. Низкая частота развития холангиокарциномы у больных ПСХ, получающих УДХК (Урсофальк®), особенно в течение длительного времени, открывает очень хорошие перспективы в лечении таких пациентов», – подчеркнула Dr. Rudolph.

Falk Symposia and Workshops



Falk Symposium 164
Intestinal Disorders
Budapest, Hungary
May 2 – 3, 2008



XX International Bile Acid Meeting

Falk Symposium 165
Bile Acid Biology and Therapeutic Actions
Amsterdam, Netherlands
June 13 – 14, 2008



Falk Workshop
Digestive Diseases: State of the Art and Daily Practice
Santiago de Chile, Chile
November 12, 2008

III Falk Gastro-Conference

Mainz, Germany, September 17 – 21, 2008



Falk Workshop
Strategies of Cancer Prevention in Gastroenterology
September 17, 2008



Falk Symposium 166
GI Endoscopy – Standards & Innovations
September 18 – 19, 2008



Falk Symposium 167
Liver under Constant Attack – From Fat to Viruses
September 20 – 21, 2008

2008

FALK FOUNDATION e.V.



Congress Division
Leinenweberstr. 5
P.O. Box 6529
79041 Freiburg/Germany

Phone: ++49 (0)7 61/15 14-0
Fax: ++49 (0)7 61/15 14-359
E-mail: symposia@falkfoundation.de
Homepage: www.falkfoundation.de