

Эффективность препарата «Урсофальк» в высоких дозах при вирусных гепатитах

К.С. Калиаскарова, С.К. Туганбекова, А.В. Нерсесов

Национальный научный медицинский центр, Астана, Казахстан

Вирусные гепатиты В и С представляют в настоящее время одну из актуальных проблем общественного здравоохранения в связи с их распространенностью, высокой частотой формирования цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы, развитием внепеченочных проявлений, определяющих трудности диагностики заболевания и его лечения. Формирование хронического гепатита начинается с прямого или опосредованного цитопатического воздействия вируса на гепатоцит, в частности, Т-цитотоксическими лимфоцитами в результате Т-клеточного иммунного ответа хозяина, сбалансированность которого определяет многообразие клинических форм хронической инфекции. Элиминация вируса приводит к уменьшению гистологических изменений ткани печени и снижает риск формирования осложнений. Противовирусной терапией (ПВТ) выбора при HCV-, HBV-инфекциях является комбинация интерферонов и аналогов нуклеозидов [1, 2]. Однако интерфероны и аналоги нуклеозидов вызывают одновременно и серьезные нежелательные явления, которые наблюдаются у 2/3 больных. В связи с наличием побочных эффектов прекращают лечение в начале курса 5% пациентов, 20% больных не доводят лечение до конца. Имеется также ряд противопоказаний к терапии интерферонами и аналогами нуклеозидов. К ним относятся сопутствующие тяжелые заболевания (сердечно-сосудистые, легких, почек, неврологические, психические, сахарный диабет), декомпенсированный цирроз печени, аутоиммунные нарушения, наркомания, алкоголизм, ВИЧ-инфекция, цитопения, беременность. Много таких больных, кто не может себе позволить достаточно дорогое лечение. В тех случаях, когда невозможно проведение противовирусной терапии, на помощь приходят гепатопротекторы, препятствующие повреждающему воздействию экзогенных и эндогенных факторов на печень. Они способствуют снижению дистрофических и усилению репаративных процессов в гепатоцитах. Одним из наиболее известных гепатопротекторов является урсодеооксиголевая кислота (УДХК) – вещество, относящееся к группе гидрофильных желчных кислот. УДХК обладает цитопротективным и холеретическим эффектом вследствие вытеснения пула токсических гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке. Предупреждая повреждающее действие токсичных желчных кислот на гепатоциты, УДХК предотвращает развитие аутоиммунных нарушений. Помимо этого УДХК оказывает иммуномодулирующее действие, уменьшая экспрессию молекул HLA I и II классов на клетках билиарного эпителия и снижая продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкинов-1,2,6, γ -интерферона). УДХК снижает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и уменьшения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи посредством образования с ним жидких кристаллов; снижает литогенный индекс желчи, увеличивает содержание в ней желчных кислот [3].

По данным ряда авторов, добавление УДХК к α -интерферону при хронических вирусных гепатитах не только обуславливает более быструю нормализацию биохимических показателей, но

и потенцирует противовирусный эффект (41,5% в группе больных, получавших интерферонотерапию + УДХК по сравнению с 27,7% в группе монотерапии α -интерфероном), сопряженный со снижением частоты возникновения рецидивов (10% против 26,6%) [4, 5]. Предпринимались попытки оценивать свойства УДХК как адьюванта стандартной противовирусной терапии. В нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивали монотерапию ИФН α с комбинированной терапией ИФН α + УДХК при первом курсе лечения. Комбинированная терапия оказалась более эффективной в скорости биохимического ответа и его пролонгации, снижении степени портального воспаления и уменьшении индекса Knodell [6, 7]. Другое исследование оценивало эффективность УДХК в поддержании ремиссии при назначении после завершения терапии ИФН α [8]. Еще одно исследование посвящено изучению эффективности УДХК в лечении больных, не ответивших на первый курс терапии ИФН α . Показано достижение биохимического ответа у 38% и вирусологического – у 8% в группе комбинированной терапии против 12% и 0% соответственно в группе монотерапии ИФН α [9].

Цель исследования

Целью исследования являлось изучение эффективности использования препарата «Урсофальк» в дозе 20 мг/кг при лечении больных хроническими вирусными гепатитами (ХВГ) без проведения противовирусной терапии (ПВТ).

Материал и методы

Под наблюдением находились 110 пациентов с ХВГ без проведения ПВТ (52 женщины и 58 мужчин в возрасте от 18 до 65 лет). Длительность инфицирования вирусами гепатитов ($8,1 \pm 1,0$) год. Средняя масса тела больных составляла 75 кг (45–119). Индекс массы тела был $24,5 \text{ кг/м}^2$ (18–37). По массе тела больные распределялись так: до 65 кг 25% пациентов, 65–85 кг – 50%, более 85 кг – 25%. Диагноз подтвержден наличием в крови РНК HCV, ДНК HBV, морфологическим исследованием ткани печени, повышением АЛТ от 1,5 до 10 норм. В исследуемой группе назначался урсофальк в дозе 20 мг/кг. Контрольную группу составили 48 больных ХВГ без проведения ПВТ, которым назначался урсофальк в дозе 10 мг на кг массы тела.

Результаты

Анализ результатов исследований свидетельствует об эффективности применения УДХК в суточной дозе 20 мг/кг при ХВГ.

До проведения лечения наблюдалось повышение показателей АЛТ в исследуемой группе до ($2,38 \pm 0,95$) мккат/л, в контрольной – до ($1,87 \pm 1,30$) мккат/л. Через 3 недели лечения урсофальком в дозе 20 мг/кг показатели АЛТ в исследуемой группе составили ($1,78 \pm 0,70$) мккат/л, в контрольной – ($1,39 \pm 1,22$) мккат/л. Через 24 недели лечения урсофальком в дозе 20 мг/кг отмечалось достоверное уменьшение уровня АЛТ до ($1,23 \pm 0,48$) мккат/л по сравнению с исходными показателями и контрольной группой ($p_1 < 0,05$, $p_2 < 0,05$), в

Таблица 1. Динамика показателей липидного обмена до и после применения препарата «Урсофальк» в дозе 20 мг/кг массы тела

		До лечения	Через 24 недели	Через 48 недель
Холестерин (ммоль/л)	Исследуемая группа	7,4 ± 0,6	5,2 ± 0,4	4,2 ± 0,2
	Контрольная группа	7,3 ± 0,4	6,8 ± 0,4	5,7 ± 0,4
Триглицериды (ммоль/л)	Исследуемая группа	3,0 ± 0,3	2,2 ± 0,1	1,9 ± 0,2
	Контрольная группа	2,7 ± 0,2	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,1

контрольной группе показатели без достоверных изменений ($2,02 \pm 1,31$) мккат/л. Через 48 недель применения урсофалька в дозе 20 мг/кг наблюдалась нормализация показателя АЛТ – снижение до ($0,62 \pm 0,25$) мккат/л при сравнении с исходными данными и контрольной группой ($p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$).

Динамика общего билирубина на фоне применения урсофалька в дозе 20 мг/кг представлена на рис. 1.

В исследуемой группе наблюдалось повышение исходного уровня общего билирубина до ($104,88 \pm 54,82$) мкмоль/л, в контрольной – до ($80,43 \pm 67,39$) мкмоль/л. Через 48 недель применения урсофалька в дозе 20 мг/кг массы тела у больных исследуемой группы наблюдалось снижение общего билирубина до ($27,04 \pm 16,9$) мккат/л, достоверность различий по сравнению с контрольной группой $P_1 < 0,001$, с исходными данными – $P_2 < 0,05$.

Исходные показатели ГГТП в исследуемой группе были повышены до ($3,5 \pm 2,9$) мккат/л, в контрольной группе – до ($3,89 \pm 1,29$) мккат/л; через 4 недели уровень без достоверных изменений в исследуемой группе ($2,65 \pm 1,41$) мккат/л, в контрольной – ($4,12 \pm 2,36$) мккат/л. Через 24 недели сохранялось повышение уровня ГГТП до ($4,08 \pm 2,84$) мккат/л в контрольной группе и достоверное снижение в исследуемой группе до ($2,0 \pm 0,71$) мккат/л по сравнению с контрольной груп-

пой ($P_1 < 0,05$). Через 48 недель в контрольной группе сохранялось повышение ГГТП до ($4,42 \pm 3,48$) мккат/л, тогда как в исследуемой группе отмечалось достоверное снижение до ($0,99 \pm 1,19$) мккат/л по сравнению с контрольной группой и исходными данными ($P_1 < 0,001$, $P_2 < 0,001$).

Существенному снижению подверглись показатели липидного обмена (табл. 1).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об эффективности препаратов УДХК у больных ХВГ. Проведение курса лечения урсофальком в дозе 20 мг/кг на протяжении 48 недель ведет к разрешению холестаза, купированию цитолиза, улучшению показателей липидного обмена. При невозможности проведения ПВТ применение урсофалька на протяжении 48 недель в дозе 20 мг/кг массы тела достоверно эффективнее, чем в дозе 10 мг/кг.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hadziyannis S.J., Cheinguer H., Morgan T. et al.* Peginteron alfa-2a (40 KD) (Pegasis) in combination with ribavirin; efficacy and safety results from a phase III, randomized, double-blind, multicentre study examining effect of duration of treatment and RBV dose // *J. Hepatol.* – 2002 (Suppl. 1). – P. 3.
2. *Manns M.P., McHutchison J.G., Gordon S.C. et al.* Peginteron alfa-2a plus ribavirin compared with interferon alfa2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomized trial // *Lancet.* – 2001. – Vol. 358. – P. 958–965.
3. *Никитина Т.С., Дрондина А.К., Рейзис А.Р. и др.* / Первый опыт применения у детей препаратов урсодоксихоловой кислоты (урсофальк) при вирусных гепатитах, протекающих с холестазом // *Гепатиты В, С и Д – проблемы изучения, диагностики, лечения и профилактики* – М., 1995. – С. 87.
4. *Лобзин Ю.В., Жданов К.В., Рейзис А.Р.* Вирусные гепатиты. Диффузные заболевания печени: диагностика и лечение. – М.: М-Вести, 2004. – С. 6–31.
5. *Надинская М.Ю.* Исследование применения урсодоксихоловой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // *Consilium medicum.* – 2003. – Т. 6. – С. 318–322.
6. *Abdelmalek M.I.F., Harrison M.E., Gross J.B. et al.* // *Am. J. Gastroenterol.* – 1995. – Vol. 90. – P. 263–269.
7. *Poupon R.E., Bonmand A.M., Queneau P.E. et al.* // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2000. – Vol. 35. – P. 642–649.
8. *Boucher E., Guyader D., Jacqueliner S. et al.* // *Dig. Liver Dis.* – 2000. – Vol. 32. – P. 29–33.
9. *Fabbi C., Marcetto S., Pezzoli A. et al.* // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. – Vol. 12. – P. 511–515.



Рис. 1. Динамика общего билирубина при вирусных гепатитах при дозе урсофалька 20 мг/кг массы тела.