

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ УРСОДЕОКСИХОЛЕВОЙ КИСЛОТЫ («УРДОКСА») В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА

Е.В. Эсауленко¹, О.Е. Никитина², Н.В. Дунаева², А.Н. Усков³, Т.Л. Могилевец⁴

¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

² Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург

³ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России, Санкт-Петербург

⁴ Новгородский государственный университет им. Ярослава Мудрого, Великий Новгород

Clinical experience with ursodeoxycholic acid (Urdoxa) in complex therapy of chronic viral hepatitis

E.V. Esaulenko¹, O.E. Nikitina², N.V. Dunaeva², A.N. Uskov³, T.L. Mogilevets⁴

¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy, Saint-Petersburg

² Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg

³ Research Institute of Children Infection Diseases FMBA of Russia, Saint-Petersburg

⁴ Yaroslavl-the-Wise Novgorod State University, Velikiy Novgorod

Резюме. 32 больных с диагнозом «Хронический вирусный гепатит В или С» (13 больных хроническим гепатитом В, 19 больных хроническим гепатитом С) в возрасте от 20 до 72 лет, имеющие повышение уровня билирубина выше нормальных величин ± повышение уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), получали урсodeоксихолевую кислоту (препарат «Урдокса») в течение 12 недель. На фоне терапии произошло снижение трансаминаз, билирубина и ГГТП при хорошем уровне переносимости и отсутствии побочных эффектов. Таким образом, препарат «Урдокса» может быть использован в терапии хронических вирусных гепатитов с цитолитическим и холестатическим компонентом.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, урсodeоксихолевая кислота, урдокса.

Abstract. Patients with chronic virus hepatitis (32 patients, 13 with chronic hepatitis B and 19 with chronic hepatitis C) ages from 20 to 72 with elevated levels of bilirubin and active alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase, received ursodeoxycholic acid (Urdoxa) over the course of 12 weeks. During therapy alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, bilirubin and gamma-glutamyl transpeptidase levels decreased. Urdoxa demonstrated good tolerance, efficacy and no visible side effects. Thus, Urdoxa could be used in treatment of chronic viral hepatitis with cytolytic and cholestatic syndromes.

Key words: chronic viral hepatitis, ursodeoxycholic acid, urdoxa.

Введение

Хронические вирусные гепатиты являются широко распространённой патологией по всему миру. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 350 млн лиц болеют хронически гепатитом В [1] и около 130–170 млн — хроническим гепатитом С [2]. Своевременно начатая комплексная терапия позволяет существенно улучшить качество жизни больных, избежать формирования цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы. В ряде случаев, помимо или вместо этиотропных, показано использование патогенетических, в том числе и гепатопротективных средств. Среди гепатопротекторов лидирующее во всем мире положение занимают препараты на основе урсodeоксихолевой кислоты. Ещё в 1957 г. был зарегистрирован первый препарат урсodeоксихолевой кислоты под

торговым наименованием URSO. К настоящему моменту количество лекарственных средств на основе урсodeоксихолевой кислоты существенно увеличилось. Одним из них является «Урдокса» — препарат, зарегистрированный в России как лекарственное средство несколько лет назад и становящийся всё более популярным среди гепатологов и гастроэнтерологов.

Цель исследования — провести оценку эффективности и безопасности применения препарата «Урдокса» в комплексной терапии хронических вирусных гепатитов.

Материалы и методы

В исследование было включено 32 больных с диагнозом «Хронический вирусный гепатит В или С» (13 больных хроническим гепатитом В, 19 больных

хроническим гепатитом С) в возрасте от 20 до 72 лет, имеющие повышение уровня билирубина выше нормальных величин $\pm$ повышение уровня гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП). 7 пациентов переносили хронический вирусный гепатит в стадии компенсированного цирроза (класс А по шкале Чайльд — Пью), подтверждённого при морфологическом исследовании биоптата печени.

В исследование не включались пациенты с микст-вирусными гепатитами (В + С, В + D), с признаками хронического поражения печени, вызванного чем-либо отличным от вирусов гепатитов В и С, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, имеющие декомпенсированные соматические патологии, больные в стадии цирроза класса С по Чайльд — Пью.

Диагноз хронического вирусного гепатита устанавливался на основании общепринятых клинико-эпидемиологических критериев, подтвержденных результатами биохимического и серологического (HCVAb, HBsAg, HBcAb) исследований.

Клинико-лабораторное обследование проводили до начала терапии изучаемым препаратом (W0), через 4 недели (W4), 8 недель (W8) и 12 недель (W12). Фиксировали жалобы больных, данные объективного осмотра (цвет кожных покровов, размер и чувствительность печени при пальпации), лабораторные параметры (уровень лейкоцитов и нейтрофилов, СОЭ, уровни общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АлАТ), аспартатаминотрансферазы (АсАТ), ГГТП)

Применяли урсodeоксихолевую кислоту в виде препарата «Урдокса», ЗАО «ФАРМПРОЕКТ» Россия (регистрационный номер: капс. 250 мг: 10, 20, 30, 40, 50 или 100 шт. ЛСР-001873/09 (2013-03-09 — 0000-00-00)). В одной капсуле препарата содержится 250 мг активного вещества (урсodeоксихолевой кислоты), вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат. Препарат «Урдокса» использовали в режиме монотерапии или включали в комплексную терапию больных, уже получающих какое-то время противовирусные средства, но сохраняющих признаки цитолитического и холестатического синдромов. Больные находились на амбулаторном режиме терапии.

Схема назначения препарата: по 2 капсулы один раз в день ежедневно в течение 3 мес. У части пациентов доза препарата была увеличена до 4 капсул (2 капсулы — утром и 2 капсулы — вечером).

Полученные в процессе исследования данные обрабатывали с помощью лицензионного пакета прикладных статистических программ SPSS 17.0. Критический уровень значимости принимали равным 0,05. Проверку на соответствие распределения нормальному для последующего анализа количественных переменных проводили при по-

мощи одновыборочного критерия Колмогорова — Смирнова. В последующем статистическую обработку данных проводили непараметрическими методами, так как хотя бы одна из сравниваемых выборок отличалась от нормальной. Данные представлены в виде медианы и 25/75%. Эффект лечения (W0-W4-W8-W12) оценивали на основании теста Фридмана. В последующем для попарного сравнения зависимых выборок использовали тест Уилкоксона (Wilcoxon signed rank test).

Результаты и обсуждение

На момент включения в исследование 23 (76,7%) пациента жаловались на слабость, 25 (83,3%) — на дискомфорт и тяжесть в правом подреберье. При клиническом обследовании у всех пациентов (100%) выявили умеренную гепатомегалию (до 1–3 см ниже края реберной дуги по l. medioclavicularis dextra). К 4-й неделе терапии состояние большей части больных нормализовалось, остальным (8 человек) по совокупности данных (жалобы на дискомфорт в правом подреберье, слабость, желтушность слизистых и кожных покровов, отсутствие и/или слабовыраженное снижение билирубина, ГГТП) доза препарата была увеличена до 1000 мг/сут. В основном, не прореагировавшие или малопрореагировавшие пациенты имели сформированный цирроз печени.

Достоверных различий согласно критерию Уилкоксона по основным показателям клинического анализа крови на фоне приема препарата «Урдокса» выявлено не было (табл. 1). Следует отметить, что эозинофилов на старте терапии у больных не обнаружено, также их появление не зарегистрировано при дальнейшем обследовании, что может свидетельствовать об отсутствии аллергических реакций на прием препарата.

Таблица 1

Динамика показателей клинического анализа крови у больных хроническими вирусными гепатитами на фоне терапии препаратом «Урдокса», медиана (25/75%), n=32

Показатель, единицы измерения	W0	W4	W8	W12
Лейкоциты, $\times 10^9$ кл/л	4,7(3,7/6,1)	4,8 (3,4/5,3)	4,8 (3,3/6,6)	4,1(3,2/5,8)
Нейтрофилы, %	47(36/63)	43(35/52)	40(32/57)	42(32/51)
СОЭ, мм/ч	7(6/13)	4(2/6)	6(4/8)	14(4/18)

В ходе исследования показано достоверное снижение ферментов цитолиза АлАТ и АсАТ (табл. 2). Активность АсАТ снижалась в среднем на 20% уже

через 1 мес. приема препарата и практически достигала нормальной величины у большинства пациентов через 3 мес. Снижение АлАТ происходило незначительно медленнее.

На рисунке 1 приведены данные попарного сравнения выборок на старте терапии и по окончании 4-й недели и 12-й недели терапии, которые подтверждают достоверность снижения исследуемых параметров (АлАТ, АсАТ, ГГТП и билирубина) при мониторинговании их во время приема препарата «Урдокса» на сроки, указанные в материалах и методах (W0, W4, W8, W12).

В оценку безопасности включены все пациенты, которые получали препарат «Урдокса» хотя бы 1 раз. При курсовой трехмесячной терапии в суточной дозе 500 мг пациенты не предъявляли жалоб на наличие жидкого стула или жалоб аллергического характера.

Отмены терапии по медицинским показаниям не потребовалось.

Применение урсодеоксихолевой кислоты во всех проведенных ранее исследованиях приводило к улучшению самочувствия больных. У наших пациентов на фоне приема 500 мг препарата «Ур-

докса» также нормализовалось общее состояние, исчезли жалобы на слабость, дискомфорт в правом подреберье. Увеличение дозы в 2 раза потребовалось лишь у пациентов с выраженным повышением уровня билирубина на старте терапии, фиброзом и циррозом печени, что согласуется с ранее проведенным исследованием S. Sato [3], в котором было показано достоверное снижение АлАТ, АсАТ и ГГТП при назначении дозы 900 мг/сут по сравнению с 600 мг/сут.

Применение препарата не привело к значительным изменениям в данных общего анализа крови, что является крайне положительным моментом ввиду того, что базовые препараты для противовирусной терапии могут существенно снижать уровень лейкоцитов за счёт уменьшения пула гранулоцитов.

Мы получили достоверное снижение цитолиза и холестаза у наших пациентов уже в первый месяц приёма препарата с нормализацией у большинства к 3-му мес. терапии. Наши данные согласуются с выполненными ранее работами, демонстрирующими снижение билирубина [4], трансаминаз [5–7] и ГГТП [5, 6] на фоне терапии препаратами урсодеоксихолевой кислоты и объясняются реализацией основных механизмов её действия: холеретического, холекинетического, цитопротективного, антиапоптотического, иммуномодулирующего, гипохолестеринемического, антиоксидантного, антифибротического.

Выводы

1. Применение препарата «Урдокса» в дозе 500 мг/сут эффективно в комплексном лечении больных хроническими вирусными гепатитами и позволяет улучшить самочувствие больных, нормализовать цвет кожных покровов, снизить уровень билирубина и активность ГГТП.

2. У больных хроническим вирусным гепатитом на фоне компенсированного цирроза после первого месяца терапии может потребоваться увеличение дозы препарата «Урдокса» до 1000 мг/сут.

3. Препарат «Урдокса» хорошо переносится и не приводит к развитию диарейного синдрома и/или аллергических реакций.

Таблица 2

Динамика биохимических показателей крови у больных хроническими вирусными гепатитами на фоне терапии препаратом «Урдокса», n=32

Показатель, единицы измерения	W0 медиана (25/75%)	W4 медиана (25/75%)	W8 медиана (25/75%)	W12 медиана (25/75%)	Р теста Фридмана
АлАТ, ед/л	67 (40/105)	61 (44/81)	45 (24/66)	43 (27/55)	0,001
АсАТ, ед/л	61 (41/86)	46 (35/73)	43 (27/63)	36 (29/52)	0,001
Билирубин, мкмоль/л	39 (27/70)	37 (22/48)	22 (19/29)	19 (15/28)	p<0,001
ГГТП, ед/л	79 (66/156)	38 (29/63)	36 (30/46)	43 (22/54)	0,001

Литература

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/>
Дата обращения 01.09.2011
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>
Дата обращения 01.09.2011
3. Sato, S. A dose-up of ursodeoxycholic acid decreases transaminases in hepatitis C patients / S. Sato [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2009. — № 15 (22). — P. 2782–2786.
4. Simko, V. Ursodeoxycholic therapy in chronic liver disease : A meta-analysis in primary biliary cirrhosis and in chronic hepatitis / V. Simko // Am. J. Gastroenterol. — 1994. — № 89. — P. 392–398.
5. Kiso, S. Efficacy of ursodeoxycholic acid therapy in chronic viral hepatitis C with high serum gamma-glutamyltranspeptidase levels / S. Kiso [et al.] // J. Gastroenterol. — 1996. — № 31 (1). — P. 75–80.
6. Omato, M. A large-scale multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C / M. Omato [et al.] // Gut. — 2007. — № 56. — P. 1747–1753.
7. Nojiri, S. Effect of ursodeoxycholic acid on serum liver enzymes and bile acid metabolism in chronic active hepatitis C virus infection / S. Nojiri [et al.] // Hepatol. Res. — 2009. — № 39 (1). — P. 21–30.

Авторский коллектив:

Эсауленко Елена Владимировна — заведующая кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии СПбГПМА, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-12-38, e-mail: esaulenko@influenza.spb.ru;

Никитина Олеся Евгеньевна — научный сотрудник отделения клинко-экспериментальных исследований ФГБУ «НИИ гриппа Минздравсоцразвития России», к.м.н.; тел.: 8(812)234-12-38, e-mail: nikitina@influenza.spb.ru;

Дунаева Наталья Викторовна — старший научный сотрудник отделения клинко-экспериментальных исследований ФГБУ «НИИ гриппа Минздравсоцразвития России», к.м.н.; тел.: 8(812)234-12-38, e-mail: nvch@mail.ru;

Усков Александр Николаевич — руководитель отдела организации медицинской помощи ФГУ «НИИДИ ФМБА России», д.м.н.; e-mail: omp@niidi.rb;

Могилевец Татьяна Леонидовна — доцент кафедры микробиологии, иммунологии и инфекционных болезней Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, к.м.н.; тел.: 8-908-295-69-83.