

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-28-35

УДК 616.361-002

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ХОЛАНГИТА. СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ

Б.С. ИЛЬЯСОВА, Б.Б. БАЙМАХАНОВ, Б.С. АБЖАПАРОВА, Г.Б. ИСАКОВА

АО "Национальный Научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова" МЗ РК, г. Алматы, Республика Казахстан

Первичный билиарный холангит (ПБХ) в Казахстане занимает 2 место по частоте заболеваний печени, являющихся причиной трансплантации печени. Пятилетний опыт мониторинга пациентов в посттрансплантационный период показал, что данное заболевание имеет склонность к развитию возвратного первичного билиарного холангита у пациентов в отдаленный период после трансплантации.

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность и безопасность терапии с применением препарата урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) с модифицированным высвобождением 450 мг в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 6 месяцев у пациентов с первичным билиарным холангитом (ПБХ) I–III стадии.

Материал и методы. Проведена апробация препарата УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг в формате открытого одноцентрового клинического исследования, в котором приняли участие 30 пациентов с ПБХ I–III стадии. Все пациенты получали препарат УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг в дозе 15 мг/кг веса в течение 6 месяцев. Перед назначением терапии собирали исходную информацию о пациенте, включавшую демографические данные (пол, возраст, масса тела, рост), анамнез заболевания, результаты первичного медицинского обследования; проводили также физикальный осмотр с оценкой критериев включения/исключения, установленных в исследовании.

Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг при лечении больных ПБХ I–III стадии.

Результаты и обсуждение. Применение препарата УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг при лечении пациентов с ПБХ I–III стадии в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки в течение 180 дней сопровождается статистически значимым снижением уровней биохимических показателей: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, общего и прямого билирубина, улучшением эмоционального, психологического и физического состояния пациентов.

Выводы. Результаты проведенного исследования подтверждают эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг при лечении больных ПБХ I–III стадии. Хорошая переносимость препарата, отсутствие возникновения нежелательных явлений имеют большое значение для формирования приверженности больных приему препарата и достижения устойчивого ответа на терапию.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, клиническая эффективность, УДХК с модифицированным высвобождением в дозе 450 мг, качество жизни.

Для цитирования: Ильясова Б.С., Баймаханов Б.Б., Абжапарова Б.С., Исакова Г.Б. Рациональная фармакотерапия первичного билиарного холангита. Собственный опыт // Медицина (Алматы). – 2018. - №12 (198). – С. 28-35.

Т Ы Ж Ы Р Ы М

БАСТАПҚЫ БИЛИАРЛЫ ХОЛАНГИТТІҢ ҰТЫМДЫ ФАРМАКОТЕРАПИЯСЫ. ӨЗ ТӘЖІРИБЕСІ

Б.С. ИЛЬЯСОВА, Б.Б. БАЙМАХАНОВ, Б.С. АБЖАПАРОВА, Г.Б. ИСАКОВА

ҚР ДСМ "А.Н. Сызганов атындағы Ұлттық ғылыми хирургия орталығы" АҚ,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Бауырдың трансплантациясын тудыратын бауыр аурулары кезінде Қазақстандағы алғашқы билиарлы холангит (КБК) екінші орын алады [4]. Трансплантациядан кейінгі кезеңде науқастарды бақылайтын бесжылдық тәжірибе көрсеткендей, бұл ауру трансплантациядан кейін қашықтағы кезеңдегі пациенттерде қайталанатын бастапқы билиарлы холангитті дамыту үрдісіне ие.

Зерттеудің мақсаты. I–III деңгейдегі бастапқы билиарлы холангиті (ББХ) бар емделушілерде 6 ай бойы тәулігіне 15 мг/кг дозада модификацияланған босату арқылы УДХК препаратының клиникалық тиімділігі мен емінің қауіпсіздігін бағалау.

Материал және әдістері. I–III деңгейдегі бастапқы билиарлы холангиті (ББХ) бар 30 пациент қатысқан бір орталықты клиникалық зерттеу форматында 450 мг мөлшерде модификацияланған босату арқылы УДХК препаратының апробациясы жүргізілді. Барлық емделушілер 6 ай бойы салмақ 13-15 мг/кг дозада модификацияланған босатылуы бар УДХК препаратын қабылдады. Терапияны тағайындау алдында демографиялық деректерді (жынысы, туған күні, дене салмағы,

Контакты: Ильясова Бибигуль Сапарбековна, канд. мед. наук, ассоциированный профессор, главный научный сотрудник, гепатолог отделения гепатопанкреатобилиарной хирургии и трансплантации печени АО «Национальный Научный центр хирургии имени А.Н. Сызганова, г. Алматы, ул. Желтоқсан, 62, индекс 050000.
E-mail: bs-hepatolog@mail.ru

Contacts: Bibigul S Ilyasova, Candidate of Medical Sciences, Associated Professor, Chief Research Scientist, Hepatologist of the Department of Hepatopancreatobiliary Surgery and Liver Transplant of A.N. Syzganov National Scientific Center of Surgery, Almaty c., Zheltoksan str. 62, index 050000.
E-mail: bs-hepatolog@mail.ru

Поступила 04.12.2018

бой), ауру анамнезін, бастапқы медициналық тексеру нәтижелерін енгізген пациент туралы бастапқы ақпаратты жинады; зерттеуде белгіленген қосу/алып тастау критерийлерін бағалай отырып, физикалды тексеру жүргізу.

Нәтижелері және талқылауы. 180 күн ішінде тәулігіне 13-15 мг/кг есебінен алынатын мөлшерде I–III деңгейдегі ББХ бар пациенттерді емдеу кезінде 450 мг мөлшерде модификацияланған босатылуы бар УДХҚ препаратын қолдану биохимиялық көрсеткіштер деңгейлерінің статистикалық елеулі төмендеуімен: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, жалпы және тікелей билирубин, пациенттердің эмоционалды, психологиялық және физикалық жай-күйінің жақсаруы арқылы қатар жүреді.

Қорытынды. Жүргізілген зерттеу нәтижелері I–III деңгейдегі ББХ науқастарын емдеу кезінде 450 мг мөлшерде модификацияланған босатумен УДХҚ препаратының тиімділігін, қауіпсіздігін және жақсы көтерілуін растайды. 450 мг мөлшерде модификацияланған босатылуы бар УДХҚ препаратының жақсы төзімділігі, жағымсыз құбылыстардың пайда болуының болмауы науқастардың препаратты қабылдауға бейілділігін қалыптастыру және терапияға тұрақты жауапқа қол жеткізу үшін үлкен маңызға ие.

Негізгі сөздер: бастапқы билиарлы холангит, клиникалық тиімділік, 450 мг мөлшерде модификацияланған босатылуы бар УДХҚ, өмір сапасы.

SUMMARY

RATIONAL PHARMACOTHERAPY OF PRIMARY BILIARY HOLANGITIS. OWN EXPERIENCE

BS ILYASSOVA, BB BAYMAKHANOV, BS ABZHAPAROVA, GB ISAKOVA

Syzganov National Scientific Center of Surgery MH RK, Almaty c., Republic of Kazakhstan

Primary biliary cholangitis (PBC) in Kazakhstan ranks second in the incidence of liver diseases that cause liver transplantation. Five years of experience in monitoring patients in the post-transplant period has shown that this disease has a tendency to develop recurrent primary biliary cholangitis in patients in the remote period after transplantation.

The purpose of this study is to evaluate the clinical efficacy and safety of UDCA (ursodeoxycholic acid) therapy with the delayed release at a dose of 15 mg/kg per day during 6 months in patients with primary biliary holangitis (PBH) of I-III stage.

Material and methods. UDCA was tested with a modified release at a dose of 450 mg in the format of an open single center clinical trial with participation of 30 patients with PRIMARY BILIARY HOLANGITIS (PBH) of I – III stage. All patients were administered UDCA with a delayed in a dose of 13–15 mg/kg of body weight for 6 months. Before prescribing the therapy, baseline information about the patient was collected, including demographic data (gender, date of birth, body weight, and height), anamnesis, and the results of the initial medical examination; physical examination with evaluation of inclusion / exclusion criteria established for the study.

Results and discussions. Administration of the UDCA drug with a modified release at a dose of 450 mg in the treatment of patients with PBH stage I-III at a dose of 13-15 mg / kg per day for 180 days is accompanied by a statistically significant decrease in the levels of biochemical parameters: ALT, AST, ALP, GGT, general and direct bilirubin, as well as improving the emotional, psychological and physical condition of patients.

Conclusion. The results of the study confirm the efficacy, safety and high tolerability of the UDCA drug with a delayed release at a dose of 450 mg in the treatment of patients with PBC I-III stage. High tolerability of the UDCA at a dose of 450 mg, and absence of adverse events are of great importance for generation of the patients' adherence to the drug and achievement of a sustained response to therapy.

Keywords: primary biliary cholangitis, clinical efficacy, UDCA with a delayed release at a dose of 450 mg, living standards.

For reference: Ilyassova BS, Baymakhanov BB, Abzhaparova BS, Isakova GB. Rational pharmacotherapy of primary biliary holangitis. Own experience. *Meditsina (Almaty) = Medicine (Almaty)*. 2018;12(198):28-35 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-198-12-28-35

Первичный билиарный холангит является аутоиммунным холестатическим заболеванием печени. Показатели заболеваемости колеблются между 1,91 и 40,2 на 100000 населения в разных странах population [1, 2].

В Республике Казахстан официальных статистических данных, отдельных для первичного билиарного холангита, нет. Поскольку часть пациентов не отвечает на консервативную терапию, первичный билиарный холангит остается на лидирующих позициях как причина трансплантации

печени. В Казахстане ПБЦ занимает 2 место по частоте заболеваний печени у реципиентов, которым проведена трансплантация печени [4]. Пятилетний опыт мониторингования пациентов в посттрансплантационный период показал, что данное заболевание имеет склонность к развитию возвратного первичного билиарного холангита у пациентов в отдаленный период после трансплантации [5].

Генетический фон и факторы окружающей среды способствуют развитию первичного билиарного холангита (ПБЦ). Недавние инновационные технологии, такие как

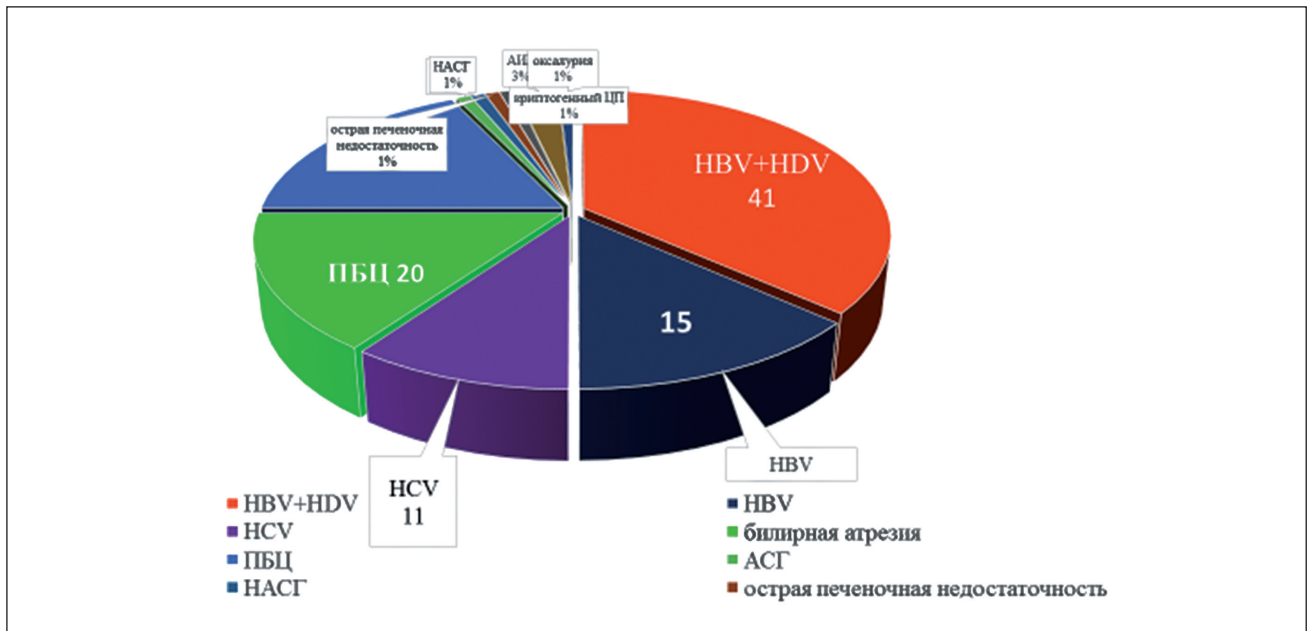


Рисунок 1 - Показания для трансплантации печени на момент января 2018 (114 реципиентов) [4]



Рисунок 2 - Схема патогенеза первичного билиарного холангита

общегеномные исследования ассоциаций, выявили значительное количество восприимчивых генов нечеловеческого лейкоцитарного антигена, способствующее развитию первичного билиарного холангита.

Среди факторов окружающей среды бактериальная инфекция и ксенобиотики ассоциируются с запуском нару-

шения толерантности и выработкой первичных билиарных холангит-специфических антимитохондриальных аутоантител (рис. 2). Крупномасштабные исследования «случай-контроль» постоянно выявляют связь первичного желчного холангита с инфекциями мочевыводящих путей, вызываемыми *Escherichia coli*, поскольку PDC-E2 *E.coli*

молекулярно сходен с PDC-E2 человека, иммунодоминантной мишенью АМА [6].

Диагностика ПБЦ на ранних стадиях представляет сложности из-за скудности клинической картины. Диагноз требует комплексного подхода, включая дифференциальную диагностику и биопсию печени.

Согласно Клиническому Руководству Европейской Ассоциации по изучению печени [7] диагноз ПБХ требует наличия 2 из 3 следующих критериев:

I - постоянное повышение щелочной фосфатазы в сыроворотке,

II - наличие АМА,

III - морфологические критерии ПБХ при биопсии печени.

Согласно классификации Ludwig (1967) и Scheuer (1978) выделяют четыре морфологические стадии ПБХ [8]:

I – хронического негнойного деструктивного холангита (дуктальная стадия),

II – пролиферация холангиол и перидуктального фиброза (дуктулярная стадия),

III – фиброз стромы при наличии воспалительной инфильтрации паренхимы печени,

IV – цирроз печени.

Недавно была предложена новая система постановки для ПБХ, основанная на оценке хронического холангита и гепатита [7]. Этот подход идентифицирует четыре разных этапа, и оценивают по шкале от 0 до трех гистологических компонентов: фиброз, потеря желчных протоков и осаждение орцеина-положительных гранул. Общий балл 0 определяет этап 1 (нет или минимальная прогрессия), 1-3 идентифицирует этап 2 (мягкая прогрессия), 4-6 идентифицирует этап 3 (умеренная прогрессия), а 7-9 - этап 4 (продвинутая прогрессия). (рис. 3).

По сравнению с установленной постановкой методы, новая система дает более точный прогноз для пациентов на 10 лет, в частности, по развитию цирроза и его осложнений [5].

Современная оценка по стадиям А-Е иллюстрирует соответствующие особенности болезни в ПБХ, включая:

(А) Лимфоцитарный холангит: поражение протоков, показывающее плотный перидуктальный воспалительный инфильтрат, связанный с нарушением эпителия желчных протоков (окраска гематоксилин и эозин);

(В) (В и С) Потеря желчных протоков и реакция канала: расширенный портальный тракт содержит артериальные ветви без сопутствующих желчных протоков. Существует краевая канальная реакция, связанная с рыхлым фиброзом (активность билиарного интерфейса, окраска гематоксилин и эозин), отсутствие каких-либо правильно сформированных желчных протоков и подчеркивает наличие заметной краевой проточной реакции (иммунопереоксидазы);

(D) Интерфейс гепатита: при наличии выраженного пограничного гепатита, связанного с баллонированием, розеткой и захватом перипортальных гепатоцитов. При этом должны быть учтены признаки дополнительного аутоиммунного гепатита.

(Е) Цирроз: установлен цирроз с широкими волокнистыми септами, окружающими небольшой гепатоцит узелками. Септы имеют узкие периферические «гало-зоны»

рыхлого фиброза, характерные для хронической болезни желчных путей (окраска: гематоксилин, Ван Гизон).



Рисунок 3 - Гистологические признаки первичного билиарного холангита [5]

Первой линией терапии ПБХ является урсодезоксихолиевая кислота (УДХК). УДХК имеет доказательную базу при применении на ранних стадиях ПБХ.

Нами были проведены клинические испытания препарата УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг, является препаратом, полученным с помощью новых высокотехнологий в виде модифицированной капсулы, в которой заключено множество микрогранул УДХК. Каждая микрогранула содержит ядро с (активным ингредиентом): УДХК, которая покрыта многослойной оболочкой, контролирующей скорость высвобождения.

Цель настоящего исследования – оценить клиническую эффективность и безопасность терапии с применением препарата УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг в дозе 15 мг/кг веса в сутки в течение 6 месяцев у пациентов с ПБХ I–III стадиями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведена апробация препарата УДХК с модифицированным высвобождением в дозе 450 мг в формате открытого одноцентрового клинического исследования, в котором приняли участие 30 пациентов с ПБЦ I–III стадиями. Верификацию диагноза проводили согласно существующим Клиническим руководствам EASL2017 [6] по уровню АМА, щелочной фосфатазы и по результатам гистологического исследования. Все пациенты получали препарат УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг в дозе 15 мг/кг веса в сутки в течение 6 месяцев. Перед назначением терапии собирали исходную информацию о пациенте, включавшую демографические данные (пол, возраст, масса тела, рост), анамнез заболевания, результаты первичного медицинского обследования; проводили также физикальный осмотр с оценкой критериев включения/исключения, установленных в исследовании.

Положительный результат на АМА был констатирован у 12 пациентов. Результаты биопсии печени выявили, что 17 пациентов имели 3 морфологическую стадию, 6 пациентов – 3 стадию ПБХ, 1 и 2 стадию имели по 2 пациента. Кроме того, у 2 пациентов констатирован overlap-синдром с аутоиммунным гепатитом со стадией фиброза F2(Metavir). Также в клиническое исследование были включены 2 пациента после трансплантации печени, которым был диа-

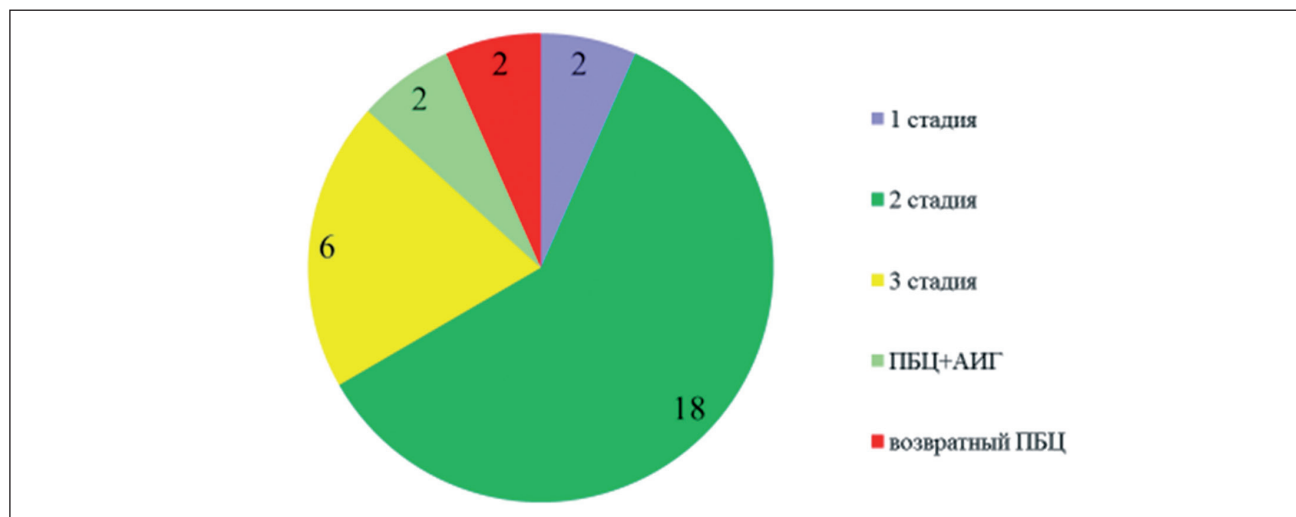


Рисунок 4 - Морфологические стадии ПБХ пациентов, включенных в исследование

гностирован возвратный ПБХ, I морфологическая стадия (рис. 4).

Эффективность применения препарата УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг оценивали по динамике биохимических показателей через 1, 4 и 6 месяцев после начала терапии и оценке качества жизни.

Оценку качества жизни больных проводили с использованием общего Опросника оценки качества жизни SF-36.

Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Протокол исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике при АО «Национальный Научный центр хирургии им. А.Н. Сызганова».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИССЛЕДОВАНИЯ

Биохимический ответ. Результаты биохимических исследований через 1 мес. после терапии показали снижение уровней АЛТ и АСТ ($p=0,001$), снижение уровней

ЩФ и ГГТ ($p=0,001$) в сравнении с исходными показателями (табл. 1).

Динамика биохимических показателей через 6 месяцев после начала приема препарата УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг свидетельствует о достоверном снижении уровней ГГТП ($p=0,004$, $p=0,049$ соответственно). Уровень общего билирубина в период скрининга был повышен у 40% больных. Через месяц и через 6 месяцев от начала терапии препаратом УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг уровень билирубина был достоверно ниже ($p=0,027$, $p=0,029$).

Динамика уровней общего и прямого билирубина на фоне терапии препаратом УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг представлена на рисунке 5.

Оценка качества жизни

Результаты анкетирования с применением Опросника SF-36 показали, что качество жизни по шкалам боль (Б), общее здоровье (ОЗ) и ролевое эмоциональное функциони-

Таблица 1 - Результаты лабораторных исследований, выполненных на момент скрининга

Показатель	До лечения	После лечения (6 мес.)
ЩФ, ед/л	579 (298,8–878,8)	390 (209,5–734,3)
ГГТ, ед/л	268,5 (156,3–424,8)	234,5 (123,8–380,0)
АлАТ, ед/л	64 (35,5–80,5)	52 (24,5–62,5)
АсАТ, ед/л	64,5 (45,3–81,0)	31 (25,3–36,0)
Мочевина, ммоль/л	4,2 (2,8–6,6)	-
Креатинин, ммоль/л	71 (59–98)	-
Общий белок, г/л	77,4 (66,2–82,1)	-
Общий билирубин, мкмоль/л	47,7 (17,3–106,9)	21,7 (15,3–36,9)
Прямой билирубин, мкмоль/л	22,5 (5,3–58,1)	5,3 [4,8–6,4]
АМА в диагностическом титре, абс. (%)	31 (9-89)	-

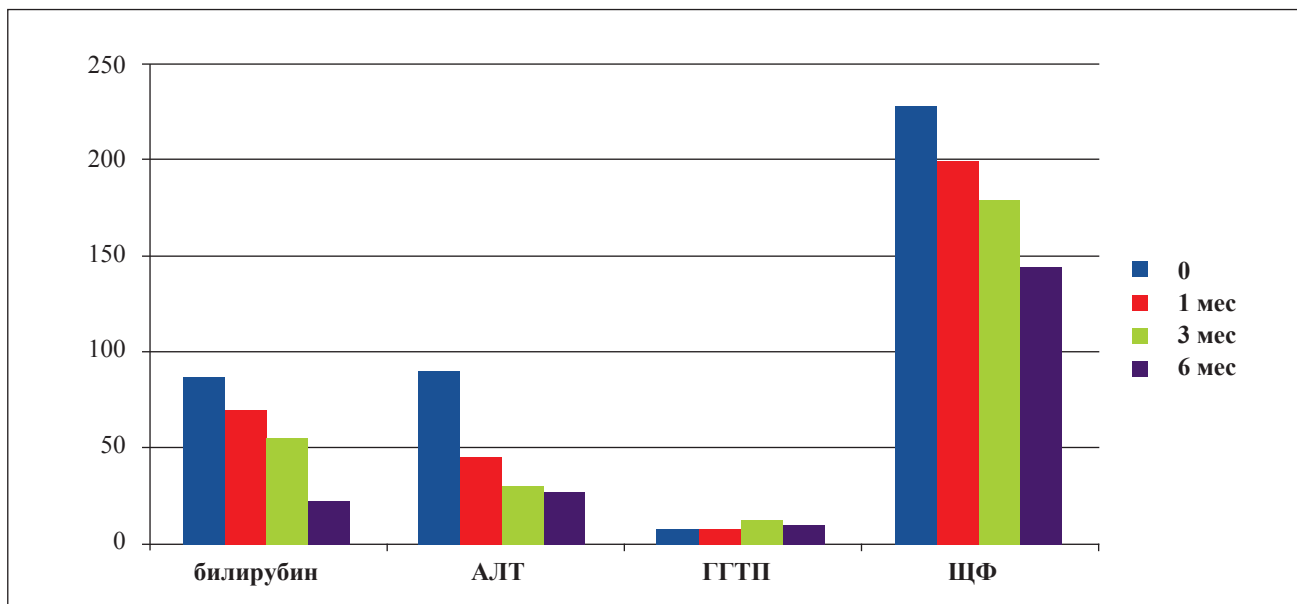


Рисунок 5 - Динамика биохимических показателей на фоне применения препарата УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг

рование (РЭФ) в результате применения препарата УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг достоверно улучшились ($p < 0,05$ для каждого показателя) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

УДХК составляет около 1-3% желчных кислот и при фармакотерапии становится преобладающей желчной кислотой. Степень обогащения желчи коррелирует с улучшением сывороточных тестов печени [11]. УДХК является посттранскрипционным секретаргом в гепатоцитах и холангиоцитах и стимулирует передачу транспортных белков и каналов в их мембраны-мишени посредством мощной посттранскрипционной передачи сигналов. Этот механизм и последующая секреция HCO_3^- , желчных кислот, билирубина и многих других веществ нарушаются при внутрипеченочном холестазах [11].

Имеются данные, что УДХК оказывает следующие эффекты: антихолестатический, холеретический, цитопротективный, антиапоптотический, иммуномодулирующий, гипохолестеринемический, литолитический [12]. УДХК считают доказанным средством выбора для лечения ПБЦ. УДХК также оказывает цитопротективное (например, антиапоптотическое) действие на гепатоциты и холангиоциты [12]. Данные предполагают, что оптимальная доза составляет 13–15 мг/кг в день, которая может быть назначена в виде однократной пероральной суточной дозы или разделенных доз, если переносимость является проблемой; по разным причинам некоторые пациенты лучше переносят жидкие препараты.

УДХК очень безопасна, с минимальными побочными эффектами при введении пациентам в рекомендуемой дозе (увеличение массы тела на ~ 3 кг в течение первых

Таблица 2 - Оценка качества жизни у пациентов с диагнозом: первичный билиарный холангит

Шкалы опросника SF-36	Показатели качества жизни у пациентов с ПБЦ (n=30)	
	до лечения	после лечения
Физическое функционирование (PF)	67,3 ± 5,7*	79,4 ± 3,9**
Роль физическое функционирование (RF)	67,8 ± 7,1*	83,4 ± 4,1**
Болевые ощущения (P)	64,5 ± 5,0*	78,2 ± 3,8**
Общее здоровье (GH)	69,0 ± 8,1*	84,9 ± 7,8**
Жизненная активность (VT)	78,0 ± 9,3	77,8 ± 8,9
Социальное функционирование (SF)	64,1 ± 7,1*	78,2 ± 6,8**
Роль эмоциональное функционирование (RE)	67,9 ± 5,8*	74,8 ± 3,0
Психологическое здоровье (SF)	70,1 ± 7,1	72,3 ± 3,6

Примечание: * – $P < 0,05$, ** – $P < 0,005$

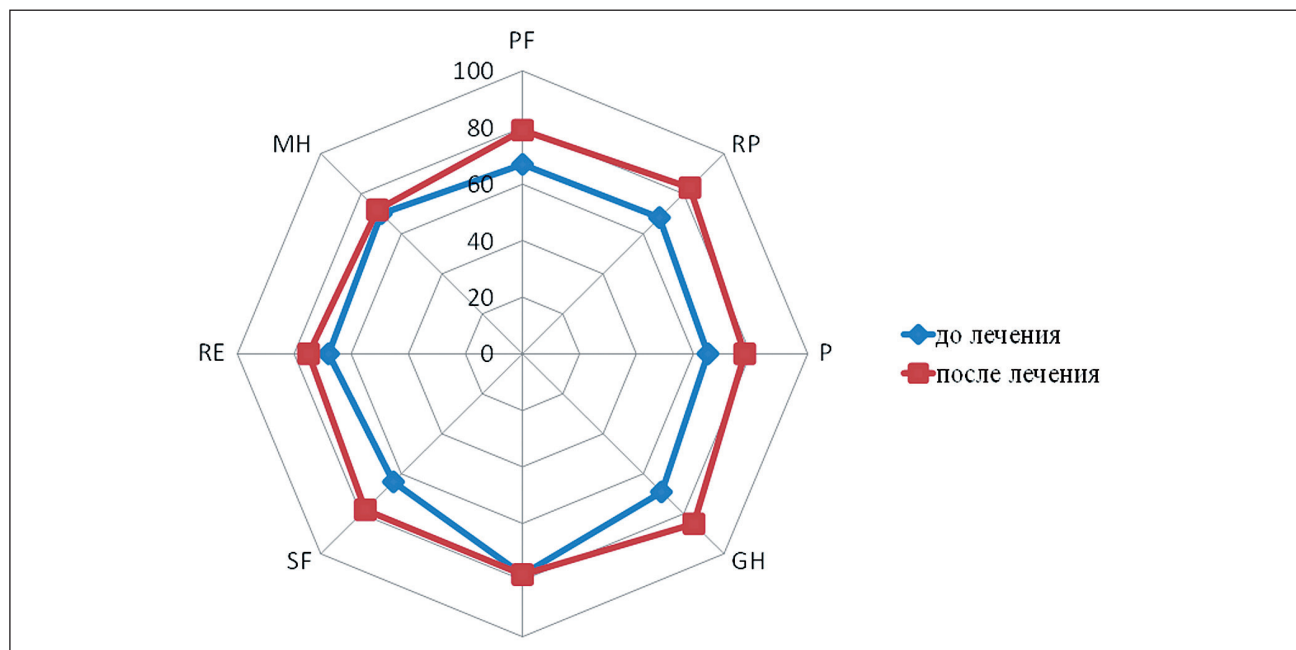


Рисунок 6 - Изменение качества жизни в результате лечения препаратом УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг у пациентов с ПБЦ по результатам анкетирования SF 36

12 месяцев, истончение волос и, редко, диарея и метеоризм) [12].

Проспективное исследование проведено в Голландии, которое включало 297 пациентов с первичным билиарным холангитом. Результаты данного исследования показали, что применение УДХК на ранних морфологических стадиях ПБЦ достоверно улучшает выживаемость пациентов без трансплантации печени. Показатель выживаемости в течение 1 года составил 99,7%, 5-летняя выживаемость составила 87% и 10-летняя - 71% [13].

Согласно рекомендациям Американской ассоциации по изучению печени показателями к применению УДХК у пациентов в ПБЦ являются изменения показателей печеночных ферментов, независимо от морфологической стадии ПБЦ [15, 16].

Метаанализ 7 рандомизированных клинических испытаний, который обобщил результаты исследования 1038 пациентов, показал, что УДХК снижает случаи (риски) трансплантации печени [odds ratio (OR) = 0.65, P = 0.01] и комбинированные показатели смертности или трансплантации (OR = 0.76, P = 0.05) [14].

Результаты метаанализа французских, канадских клинических исследований и исследований клиники Мейо [14] свидетельствуют, что применение УДХК достоверно увеличивает продолжительность жизни пациентов с ПБЦ и удлиняет время до трансплантации печени. Данные эффекты наблюдались у пациентов с выраженной и тяжелой степенью тяжести и не включают пациентов с умеренной степенью тяжести (т.е. с уровнем билирубина ниже 1,4 мг/дл, 1 и 2 морфологическими стадиями ПБЦ).

После трансплантации печени применение УДХК достоверно не влияет на показатели ретрансплантации, развитие острого клеточного отторжения или показатели смертности в связи с отторжением графта [14].

Как показали исследования, включающие 930 пациентов, препарат УДХК достоверно защищает от развития гепатомы у пациентов с ПБЦ.

Наши исследования показали, что биохимический ответ на препарат УДХК с модифицированным высвобождением развивается не только на ранних стадиях ПБХ, но и на III морфологической стадии ПБХ. Улучшение фармакокинетических свойств препарата УДХК приводит к улучшению фармакодинамики УДХК в случае с препаратом УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг. В данном случае оптимальная терапевтическая концентрация лекарственного вещества поддерживается в течение суток, что снижает частоту побочных эффектов и увеличивает эффективность препарата УДХК.

ВЫВОДЫ

Применение препарата УДХК с модифицированным высвобождением 450 мг у пациентов с ПБХ I–III стадии в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки в течение 6 месяцев сопровождается достоверным снижением уровней биохимических показателей: АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, общего и прямого билирубина, улучшением эмоционального, психологического и физического состояния пациентов. Хорошая переносимость препарата, отсутствие возникновения нежелательных явлений имеют большое значение для формирования приверженности больных приему препарата и достижения устойчивого ответа на терапию.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получили гонорар за статью.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review // *J Hepatol.* – 2012. – Vol. 56(5). – P. 1181–1188
- 2 Koulentaki M., Mantaka A., Sifaki-Pistolla D., Thalassinou E., Tzanakis N., Kouroumalis E. Geoeidemiology and space-time analysis of primary biliary cirrhosis in Crete, Greece // *Liver Int.* – 2014. – Vol. 34(7). – P. 200–207
- 3 Lindor K.D., Gershwin M.E., Poupon R., Kaplan M., Bergasa N.V., Heathcote E.J. Primary biliary cirrhosis // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 50(1). – P. 291–308
- 4 Ilyassova B.S., Baymakhanov B.B., Kyzdarbekov A.M., Kassymova T.V., Umarova R.A., Ayupova V.S., Abzhaparova B.S., Izenova M.I., Yerezhpev B.A. The first results of genotyping of virus hepatitis D and virus hepatitis B in Kazakhstan. Congress EASL. – Paris, 2018
- 5 Ilyassova B.S., Yenini Ye.A., Baymakhanov B.B., Doskhanov M.O. Clinico-Morphological Diagnostic Of Liver Diseases After Liver Transplantation // *J. Experimental and Clinical Transplantation.* – 2018. – Vol. 16, Suppl 2. – P. 89–93
- 6 Tanaka A., Leung P.S., Gershwin M.E. Environmental basis of primary biliary cholangitis // *Exp Biol Med (Maywood).* – 2018. – Vol. 243(2). – P. 184–189
- 7 EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis // *Journal of Hepatology.* – 2017. – Vol. 67. – P. 145–172
- 8 Scheuer P.J. Ludwig Symposium on biliary disorders—part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis // *Mayo Clin Proc.* – 1998. – Vol. 73. – P. 179–183
- 9 Beuers U., Trauner M., Jansen P., Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond // *J Hepatol.* – 2015. – Vol. 62. – P. 25–37
- 10 Hirschfield G.M., Heathcote E.J. Primary biliary cirrhosis: evidence-based gastroenterology and hepatology. 3rd ed. Wiley-Blackwell, Oxford, UK; 2010. <https://doi.org/10.1002/9781444314403>
- 11 Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis // *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* – 2006. – Vol. 3. – P. 318–328
- 12 Van Hoogstraten H.J., De Smet M.B., Renooij W., Breed J.G., Engels L.G., Den Ouden-Muller J.W. et al. A randomized trial in primary biliary cirrhosis comparing ursodeoxycholic acid in daily doses of either 10 mg/kg or 20 mg/kg. Dutch Multicentre PBC Study Group // *Aliment Pharmacol Ther.* – 1998. – Vol. 12. – P. 965–971
- 13 Angulo P., Lindor K.D., Therneau T.M., Jorgensen R.A., Malinchoc M., Kamath P.S. et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid // *Liver.* – 1999. – Vol. 19. – P. 115–121
- 14 Rudic J.S., Poropat G., Krstic M.N., Bjelakovic G., Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2012.
- 15 Dilger K., Hohenester S., Winkler-Budenhofer U., Bastiaansen B.A., Schaap F.G., Rust C. et al. Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid profiles and intestinal detoxification machinery in primary biliary cirrhosis and health // *J Hepatol.* – 2012. – Vol. 57. – P. 133–140
- 16 Gong Y., Huang Z., Christensen E., Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses // *Am J Gastroenterol.* – 2007. – Vol. 102. – P. 1799–1807

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Статья опубликована при поддержке Представительства "Сэлтфар ЛТД в Казахстане".

REFERENCES

- 1 Boonstra K., Beuers U., Ponsioen C.Y. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: a systematic review. *J Hepatol.* 2012;56(5):1181–8
- 2 Koulentaki M., Mantaka A., Sifaki-Pistolla D., Thalassinou E., Tzanakis N., Kouroumalis E. Geoeidemiology and space-time analysis of primary biliary cirrhosis in Crete, Greece. *Liver Int.* 2014;34(7):200–7
- 3 Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 2009;50(1):291–308
- 4 Ilyassova BS, Baymakhanov BB, Kyzdarbekov AM, Kassymova TV, Umarova RA, Ayupova VS, Abzhaparova BS, Izenova MI, Yerezhpev BA. The first results of genotyping of virus hepatitis D and virus hepatitis B in Kazakhstan. Congress EASL. Paris; 2018
- 5 Ilyassova BS, Yenini YeA, Baymakhanov BB, Doskhanov MO. Clinico-Morphological Diagnostic Of Liver Diseases After Liver Transplantation. *J. Experimental and Clinical Transplantation.* 2018;16(2):89–93
- 6 Tanaka A, Leung PS, Gershwin ME. Environmental basis of primary biliary cholangitis. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(2):184–9
- 7 EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology.* 2017;67:145–72
- 8 Scheuer PJ. Ludwig Symposium on biliary disorders—part II. Pathologic features and evolution of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc.* 1998;73:179–83
- 9 Beuers U, Trauner M, Jansen P, Poupon R. New paradigms in the treatment of hepatic cholestasis: from UDCA to FXR, PXR and beyond. *J Hepatol.* 2015;62:25–37
- 10 Hirschfield GM, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis: evidence-based gastroenterology and hepatology. 3rd ed. Wiley-Blackwell, Oxford, UK; 2010. <https://doi.org/10.1002/9781444314403>
- 11 Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2006;3:318–28
- 12 Van Hoogstraten HJ, De Smet MB, Renooij W, Breed JG, Engels LG, Den Ouden-Muller JW, et al. A randomized trial in primary biliary cirrhosis comparing ursodeoxycholic acid in daily doses of either 10 mg/kg or 20 mg/kg. Dutch Multicentre PBC Study Group. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12:965–71
- 13 Angulo P, Lindor KD, Therneau TM, Jorgensen RA, Malinchoc M, Kamath PS, et al. Utilization of the Mayo risk score in patients with primary biliary cirrhosis receiving ursodeoxycholic acid. *Liver.* 1999;19:115–21
- 14 Rudic JS, Poropat G, Krstic MN, Bjelakovic G, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012
- 15 Dilger K, Hohenester S, Winkler-Budenhofer U, Bastiaansen BA, Schaap FG, Rust C, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on bile acid profiles and intestinal detoxification machinery in primary biliary cirrhosis and health. *J Hepatol.* 2012;57:133–40
- 16 Gong Y, Huang Z, Christensen E, Gluud C. Ursodeoxycholic acid for patients with primary biliary cirrhosis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials using Bayesian approach as sensitivity analyses. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1799–807