

Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования применения урсодезоксихолевой кислоты у больных первичным билиарным циррозом

Е.Н. Широкова, А.Ф. Шептулина

*Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко
ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава РФ, г. Москва, Российская Федерация*

Results of non-interventional observational study of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis

Ye.N. Shirokova, A.F. Sheptulina

*Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university»,
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, the Russian Federation*

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность и безопасность терапии препаратом урсодезоксихолевой кислоты «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 3 мес при лечении пациентов с *первичным билиарным циррозом* (ПБЦ) I–III стадии.

Материал и методы. В открытое одноцентровое клиническое исследование были включены 30 пациентов с ПБЦ I–III стадии. Всем пациентам был назначен препарат «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки, разделенной на два приема, в

Aim of investigation. To estimate clinical efficacy and safety of ursodeoxycholic acid («Livodexa®») in a dose of 15 mg/kg/day for 3 months in the treatment of primary biliary cirrhosis (PBC) of the I to III stage.

Material and methods. Open single center clinical trial included 30 patients with PBC of the I–III stage. All patients received «Livodexa®» in the daily dose of 15 mg/kg taken two times per day for 3 months. Efficacy and safety investigation of the drug was carried out at the day 30 (visit 2) and at the day 90 (visit 3) according to the laboratory tests results, quality of life assessment

Широкова Елена Николаевна — доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: elshirikova@yandex.ru; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Shirokova Yelena N. — MD, PhD, professor, Chair of internal diseases propedeutics, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: elshirikova@yandex.ru; 119435, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, State educational government-financed institution of higher professional education «Sechenov First Moscow state medical university»

Шептулина Анна Фароковна, аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова». Контактная информация: sheptulina.anna@gmail.com; 119435, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1, стр. 1. Клиника пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Sheptulina Anna F. — PhD student, Chair of internal diseases propedeutics, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university». Contact information: sheptulina.anna@gmail.com; 119435, Moscow, Pogodinskaya street, 1, bld 1. Vasilenko Clinic of internal diseases propedeutics, gastroenterology and hepatology, Federal state educational government-financed institution of higher education «Sechenov First Moscow state medical university»

Поступила: 18.03.2016 / Received: 18.03.2016

течение 3 мес. Анализ эффективности и безопасности исследуемого препарата проводили на 30-й (визит 2) и 90-й (визит 3) дни лечения на основании результатов лабораторных исследований, оценки качества жизни больных по данным Опросника SF-36, регистрации частоты и выраженности *нежелательных явлений* (НЯ).

Результаты. Медиана (межквартильный интервал) возраста больных ПБЦ, включенных в исследование, составляла 53 (48–61) года, среди них преобладали женщины – 29 (96,6%). Большинство (43,2%) в исследуемой группе составляли больные ПБЦ II гистологической стадии по системе Ludwig. На фоне терапии препаратом «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки зарегистрировано статистически значимое снижение уровней биохимических показателей: аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, общего и прямого билирубина на 30-й (визит 2; $p < 0,001$ для каждого показателя, кроме аспартатаминотрансферазы – $p = 0,001$) и 90-й (визит 3; $p < 0,001$ для каждого показателя) дни лечения. Согласно данным анализа качества жизни на основании Опросника SF-36, частоты и выраженности НЯ, препарат «Ливодекса®» характеризуется безопасностью и хорошей переносимостью.

Заключение. Лечение пациентов с ПБЦ I–III стадии препаратом «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки характеризуется положительной динамикой лабораторных параметров и показателей качества жизни. Хорошая переносимость и безопасность препарата «Ливодекса®» позволяют рекомендовать его для применения при лечении больных этой категории.

Ключевые слова: первичный билиарный цирроз, урсодезоксихолевая кислота, качество жизни.

by SF-36 questionnaire, registration of frequency and severity of the *adverse events* (AE).

Results. The median age (interquartile range) of PBC patients enrolled in the original study was 53 (48–61) years, the women prevailed: 29 (96,6%). The majority (43,2%) of patients had PBC of the histological grade II according to the Ludwig system. Treatment with «Livodexa®» in a dose of 15 mg/kg/day resulted in a statistically significant decrease of biochemical marker levels: alanine transaminase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase, total and conjugated bilirubin at the 30th day of treatment (visit 2; $p < 0,001$ for each parameter, except for aspartate aminotransferase: $p = 0,001$) and at the 90th day (visit 3; $p < 0,001$ for each parameter). According to quality of life estimation by SF-36 questionnaire, frequency and severity of AE, «Livodexa®» is characterized by high safety and tolerance profile.

Conclusion. Treatment of patients with I to III stage of PBC with «Livodexa®» in a dose of 15 mg/kg/day is characterized by improvement of laboratory scores and quality of life parameters. Good tolerance and safety of the drug allows to recommend it for treatment of these patients.

Key words: primary biliary cirrhosis, ursodeoxycholic acid, quality of life.

Для цитирования: Широкова Е.Н., Шептулина А.Ф. Результаты неинтервенционного наблюдательного исследования применения урсодезоксихолевой кислоты у больных первичным билиарным циррозом. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол 2016; 26(5):36–44

For citation: Shirokova Ye.N., Sheptulina A.F. Results of non-interventional observational study of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. Ross z gastroenterol gepatol koloproktol 2016; 26(5):36–44

Введение

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ) — хроническое медленно прогрессирующее холестатическое заболевание печени, характеризующееся поражением в первую очередь внутридольковых и сегментальных желчных протоков [1]. Естественное течение ПБЦ, как и любого хронического заболевания печени, отличается формированием фиброза и возможным развитием *цирроза печени* (ЦП), который характеризуется высокими показателями инвалидизации и смертности [2, 3].

Распространенность ПБЦ в странах Европы, Северной Америки, Азии и Австралии находится в пределах от 19,1 до 402 случаев на 1 000 000 населения, а заболеваемость варьирует от 0,33 до

5,8 случая на 1 000 000 населения в год. В течение последнего десятилетия отмечается тенденция к росту заболеваемости, в частности в странах Западной Европы в среднем в 1,3–1,7 раза. Заболеваемость ПБЦ выше среди женщин: по данным эпидемиологических исследований, соотношение мужчины: женщины составляет 1:8–10 [4].

Как и другие аутоиммунные заболевания, ПБЦ следует отнести к группе многофакторных болезней, в развитии которых играет роль сочетание различных генетических особенностей и факторов внешней среды [5, 6]. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что ПБЦ можно считать наследственным заболеванием, поскольку для него характерны следующие

особенности: существование семейных форм заболевания, конкордантность монозиготных близнецов по ПБЦ, а также высокая распространенность аутоиммунных заболеваний среди родственников больных ПБЦ. Кроме того, описана ассоциация заболевания с гаплотипами главного комплекса гистосовместимости (HLA) — HLA-B8, HLA-DR3, HLA-DR4, HLA-DR2. Из факторов риска развития ПБЦ, выявленных в эпидемиологических исследованиях, следует отметить дефицит эстрогенов, предшествующие оперативные вмешательства, инфекции мочевыводящих путей и курение [4, 7].

Диагноз ПБЦ устанавливают при наличии характерной клинической картины (кожный зуд, медленно прогрессирующая желтуха, гепатомегалия), анамнестических данных (указание на повышение уровня маркеров холестаза, изменения в иммунологических тестах крови в течение по крайней мере 6 мес до момента постановки диагноза) и при условии, что два из перечисленных ниже трех лабораторно-инструментальных критериев положительны: повышение уровня *щелочной фосфатазы* (ЩФ) в 1,5 раза и более по сравнению с *верхней границей нормы* (ВГН); обнаружение в сыворотке крови *антимитохондриальных антител* (АМА) в диагностическом титре ($\geq 1:40$); характерные гистологические признаки (хронический негнойный деструктивный холангит) [8, 9].

Препаратом выбора при лечении больных ПБЦ является *урсодезоксихолевая кислота* (УДХК). Дозу препарата определяют индивидуально, исходя из расчета 13–15 мг на 1 кг массы тела в сутки. Механизм действия УДХК многокомпонентный: стимуляция секреции желчи гепатоцитами и эпителиальными клетками желчных протоков, восстановление секреции бикарбонатных анионов эпителиальными клетками желчных протоков, уменьшение доли цитотоксических желчных кислот в составе желчи, противовоспалительное, иммуномоделирующее и антиапоптотическое действие [1, 10].

Применение УДХК способствует улучшению лабораторных показателей, замедлению прогрессирования заболевания и увеличению выживаемо-

сти пациентов с ПБЦ без трансплантации печени. Так, было показано, что терапия УДХК позволяет уменьшить процент пациентов, у которых в течение 5 лет развивается ЦП, с 75% в случае отсутствия лечения до 25% при использовании УДХК в соответствующей дозе [11]. К факторам риска прогрессирования ПБЦ с развитием ЦП у больных, получавших УДХК, относят наличие выраженных гистологических изменений в биоптате печени, высокий исходный уровень общего билирубина и отсутствие биохимического ответа на лечение.

Для оценки ответа на терапию были разработаны несколько критериев, учитывающих результаты биохимического анализа крови (табл. 1). Независимо от того, какой из этих критериев применяют для оценки биохимического ответа, он оказывается неполным приблизительно у 30–40% пациентов с ПБЦ [10, 12].

Цель настоящей работы — оценить клиническую эффективность и безопасность терапии с применением препарата УДХК «Ливодекса®» в дозе 15 мг/кг в сутки в течение 3 мес у пациентов с ПБЦ I–III стадии.

Материал и методы исследования

Проведено открытое одноцентровое клиническое исследование, в котором приняли участие 30 пациентов с ПБЦ I–III стадии. Все пациенты получали препарат «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки, разделенной на два приема, в течение 3 мес.

Перед назначением терапии собирали исходную информацию о пациенте, включавшую демографические данные (пол, дата рождения, масса тела, рост), анамнез заболевания, результаты первичного медицинского обследования; проводили также физикальный осмотр с оценкой критериев включения/исключения, установленных в исследовании.

Критерии включения:

- пациенты обоего пола в возрасте от 18 до 75 лет;

Таблица 1

Оценка биохимического ответа на терапию УДХК пациентов с ПБЦ [12]

Критерии	Время проведения оценки, годы	Определение
Барселона	1	Снижение уровня ЩФ более чем на 40% от исходного либо до нормальных значений
Париж I	1	Уровни ЩФ < 3ВГН, АсАТ* < 2ВГН и общего билирубина ≤ 1 мг/дл
Роттердам	1	Нормализация уровней общего билирубина и альбумина на фоне терапии УДХК, если исходно один или оба параметра были изменены
Торонто	2	Уровень ЩФ < 1,67 ВГН
Париж II	1	Уровни ЩФ и АсАТ $\leq 1,5$ ВГН и нормальный уровень билирубина

*АсАТ — аспартатаминотрансфераза.

- диагноз ПБЦ, установленный на основании анализа клинической картины (кожный зуд, медленно прогрессирующая желтуха, указание на ранее отмечавшееся повышение уровня маркеров холестаза), определения холестаза по данным биохимического исследования, обнаружения АМА в диагностическом титре, повышения уровня *иммуноглобулина класса М (IgM)* и характерной гистологической картины;

- наличие письменного информированного согласия на проведение исследования, предоставленного пациентом.

Критерии исключения:

- психические заболевания;
- онкологические заболевания;
- заболевания печени вирусной этиологии;
- алкогольная болезнь печени;
- болезни накопления;
- беременность или период лактации;
- возраст менее 18 лет;
- тяжелые сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации;

- другие холестатические заболевания печени: первичный склерозирующий холангит, лекарственно-индуцированное поражение печени, протекающее с холестазом, прогрессирующий семейный внутрипеченочный холестаз, доброкачественный рецидивирующий внутрипеченочный холестаз и др.;

- участие в другом клиническом исследовании;
- одновременное применение менее чем за 1 мес до включения пациента в исследование препаратов желчных кислот, адсорбентов и гастроцитопротекторов (сукральфат, препараты висмута), а также адеметионина и эссенциальных фосфолипидов;

- плановая госпитализация во время предполагаемого участия в данном исследовании.

Исследование включало два периода: период скринингового обследования (0–7 дней) и период активного лечения исследуемым препаратом (90 дней). Схема визитов и процедур, предусмотренных в исследовании, представлена в табл. 2.

В качестве первичной конечной точки были выбраны оценка качества жизни пациентов на основании сравнения лабораторных показателей до лечения и на 30-й день, а также по данным Опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата. Вторичная конечная точка — оценка качества жизни пациентов на основании результатов сравнения лабораторных показателей до лечения, на 30-й и 90-й дни, а также по данным Опросника SF-36; определение безопасности и переносимости препарата.

Оценку качества жизни больных проводили с использованием общего Опросника оценки качества жизни SF-36. Опросник включает 36 вопросов, которые формируют 8 шкал. Результаты выражают в баллах от 0 до 100 по каждой из 8 шкал. Чем выше балл по шкале Опросника SF-36, тем лучше показатель качества жизни [13].

Обработку данных проводили с помощью статистического пакета «SPSS», Ver. 20.0. Оценка результатов наблюдений на нормальность распределения была выполнена с применением одновыборочного критерия Колмогорова–Смирнова. В связи с ненормальным распределением данных для анализа результатов исследования были выбраны методы непараметрической статистики.

Результаты обработки качественных данных были представлены в виде таблицы частот. В качестве описательных статистик для количественных данных приведены медиана и *межквартильный интервал* (МКИ) или, если указано дополнительно, — минимальные и максимальные значения. Для сравнения показателей в динамике применяли критерий Вилкоксона. Уровень статистической значимости считали равным $p < 0,05$ [14].

Этические аспекты проведения исследования. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации *Всемирной медицинской ассоциации* — ВМА (в редакции 2000 г. с разъяснениями, данными на Генеральной ассамблее ВМА, Токио, 2004), правилами Качественной клинической практики

Таблица 2

Визиты пациентов и процедуры

Процедура	Скрининг, 0–7 дней	Визит 1, день 1-й	Визит 2, день 30-й	Визит 3, день 90-й
Исходная информация о пациенте	v	—	—	—
Оценка соответствия критериям включения/исключения	v	—	v	v
Биохимический анализ крови	v	—	v	v
Иммунологические тесты (АМА, IgM)	v	—	—	—
Инструментальные исследования (ультразвуковое исследование брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопия)	v	—	—	—
Заполнение Опросника SF-36	v	—	v	v
Назначение и учет исследуемого препарата	—	v	v	v

Таблица 3
Результаты лабораторных исследований,
выполненных на момент скрининга

Показатель	Значение показателя
ЩФ, ед/л	579 (298,8–878,8)
ГГТ, ед/л	268,5 (156,3–424,8)
АлАТ, ед/л	64 (35,5–80,5)
АсАТ, ед/л	64,5 (45,3–81,0)
Мочевина, ммоль/л	4,2 (2,8–6,6)
Креатинин, мг/дл	0,71 (0,59–0,98)
Общий белок, г/л	77,4 (66,2–82,1)
Альбумин, г/л	36 (34–39)
Общий билирубин, мкмоль/л	17,7 (12,3–26,9)
Прямой билирубин, мкмоль/л	6,5 (5,3–8,1)
Общий холестерин, ммоль/л	7,3 (6,4–7,8)
IgM, г/л	2,28 (1,75–4,2)
АМА в диагностическом титре, абс (%)	26 (86,7)

Примечание. Данные представлены как медиана (МКИ). Условные обозначения. ГГТ — γ -глутамилтранспептидаза; АлАТ — аланинаминотрансфераза.

Международной конференции по гармонизации (ICH GCP), этическими принципами, изложенными в Директиве Европейского союза 2001/20/ЕС, и требованиями Российского законодательства. Протокол исследования одобрен независимым локальным Комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»; процедуры рассмотрения и одобрения исследования соответствовали требованиям Российского законодательства.

Результаты исследования

В исследование были включены 30 пациентов с ПБЦ, соответствовавших критериям включения. Медиана возраста больных составляла 53 (48–61) года; среди них преобладали женщины — 29 (96,6%). В исследуемой группе большинство (43,2%) составляли больные ПБЦ гистологической стадии II по системе Ludwig. АМА в диагностическом титре на момент скрининга выявлены у 26 (86,7%) больных. Уровень IgM в анализах крови, выполненных во время скринингового визита, был повышен у 16 (53,4%) больных в 1,2–4 раза по сравнению с ВГН, установленной в локальной лаборатории (2,93 г/л). Доза УДХК была равна в среднем 900 мг/сут (минимум–максимум: 750–1500 мг/сут). Результаты лабораторных

исследований, выполненных на момент скрининга больных, представлены в табл. 3.

Динамика лабораторных показателей на фоне лечения

У пациентов с ПБЦ, включенных в исследование ($n=30$), на фоне терапии препаратом «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровней АлАТ и АсАТ на 30-й и 90-й дни лечения по сравнению с исходными данными (АлАТ: 52 [24,5–62,5] по сравнению с 64 [35,5–80,5], $p<0,001$ и 44 [25,5–55,3] по сравнению с 64 [35,5–80,5], $p<0,001$ соответственно; АсАТ: 53 [43,8–73,0] по сравнению с 64,5 [45,3–81,0], $p=0,001$ и 47 [40,3–66,3] по сравнению с 64,5 [45,3–81,0], $p<0,001$ соответственно). Аналогично достоверные различия были получены при сопоставлении значений этих лабораторных показателей, установленных на 30-й и 90-й дни лечения (АлАТ: 52 [24,5–62,5] по сравнению с 44 [25,5–55,3], $p=0,028$; АсАТ: 53 [43,8–73,0] по сравнению с 47 [40,3–66,3], $p=0,001$). Динамика уровней АсАТ и АлАТ на фоне терапии препаратом «Ливодекса®» представлена на рис. 1.

Уровни ЩФ и ГГТ на момент проведения скрининга были повышены в 2,1 и 3,4 раза по сравнению с ВГН, установленной в локальной лаборатории (258 и 38 ед/л соответственно). На фоне терапии препаратом «Ливодекса®» было зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровней ЩФ и ГГТ на 30-й и 90-й дни лечения по сравнению с исходными

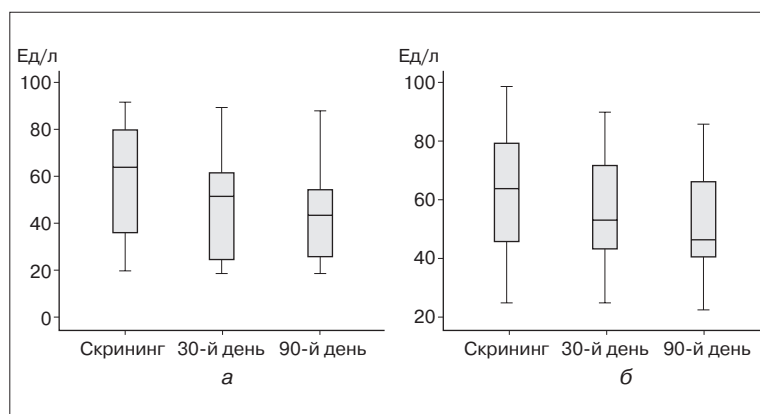


Рис. 1. Динамика уровней АлАТ (а) и АсАТ (б) на фоне терапии препаратом «Ливодекса®».

На рис. 1–4: верхняя и нижняя границы столбиков соответствуют верхней (75%) и нижней (25%) квартилям; длина столбика — МКИ. Линия, проходящая сквозь столбик, обозначает медиану. Планки погрешностей — минимальное и максимальное значения показателя.

Fig. 1. Dynamics of serum ALT (a) and AST (b) levels during «Livodexa®» treatment.

In fig. 1–4: the upper and lower borders of columns represent upper (75%) and lower (25%) quartiles; column length — IQR.

The line passing through the box indicates the median value. Whiskers indicate the minimum and maximum values of the score.

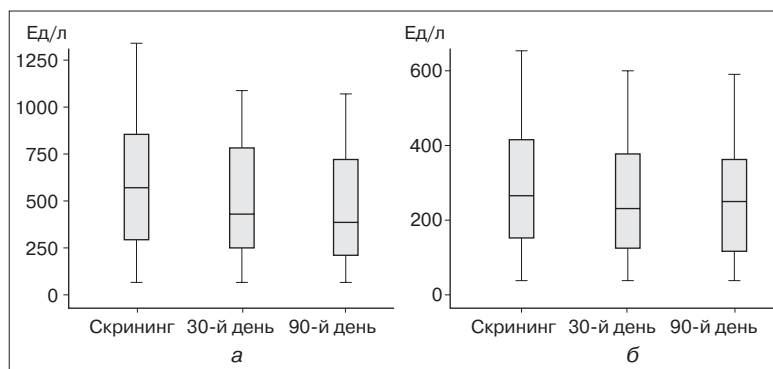


Рис. 2. Динамика уровней ЩФ (а) и ГГТ (б) на фоне терапии препаратом «Ливодекса®».

Fig. 2. Dynamics of serum AP (a) and GGT (b) during «Livodexa®» treatment.

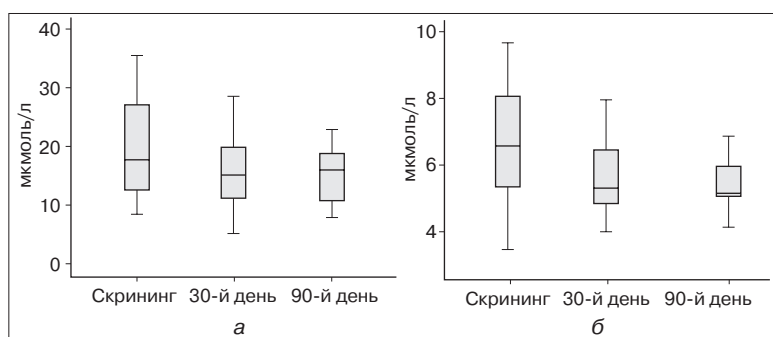


Рис. 3. Динамика уровней общего (а) и прямого (б) билирубина на фоне терапии препаратом «Ливодекса®».

Fig. 3. Dynamics of total (a) and unconjugated (b) bilirubin serum levels during «Livodexa®» treatment.

данными (ЩФ: 435,4 [248,8–789,5] по сравнению с 579 [298,8–878,8], $p < 0,001$ и 390 [209,5–734,3] по сравнению с 579 [298,8–878,8], $p < 0,001$ соответственно; ГГТ: 234,5 [123,8–380,0] по сравнению с 268,5 [156,3–424,8], $p < 0,001$ и 251,9 [117,5–368,2] по сравнению с 268,5 [156,3–424,8], $p < 0,001$ соответственно).

При сопоставлении уровней ЩФ и ГГТ, измеренных во время визитов 2 и 3 (30-й и 90-й дни лечения), были получены следующие данные: уровень ЩФ, зарегистрированный на 90-й день лечения, был достоверно ниже уровня этого фермента на 30-й день терапии (390 [209,5–734,3] по сравнению с 435,4 [248,8–789,5], $p = 0,004$ соответственно), в то время как уровни ГГТ, зарегистрированные на 30-й и 90-й дни лечения, достоверно не различались (234,5 [123,8–380,0] по сравнению с 251,9 [117,5–368,2], $p = 0,059$ соответственно). Динамика уровней ЩФ и ГГТ на фоне терапии препаратом «Ливодекса®» представлена на рис. 2.

Уровень общего билирубина в период скрининга был повышен у 12 (40%) больных, на момент визитов 2 и 3 (30-й и 90-й дни терапии) — у 7 (23,3%), при этом степень повышения варьировала от 1,69 раза по сравнению с ВГН на момент

скрининга до 1,35 и 1,1 раза по сравнению с ВГН на момент визита 2 (30-й день) и визита 3 (90-й) соответственно (норма, установленная в локальной лаборатории, — 21,0 мкмоль/л). Уровни общего билирубина, измеренные во время визита 2 (30-й день) и визита 3 (90-й день), были существенно ниже, чем уровень общего билирубина, зафиксированный на момент скрининга (15,0 [11,0–20,6] по сравнению с 17,7 [12,3–26,9], $p < 0,001$ и 16,0 [11,0–19,5] по сравнению с 17,7 [12,3–26,9], $p < 0,001$ соответственно). Уровни общего билирубина, зарегистрированные на 30-й и 90-й дни лечения, достоверно не различались (15,0 [11,0–20,6] по сравнению с 16,0 [11,0–19,5], $p = 0,487$).

Уровень прямого билирубина на момент скрининга был повышен у 24 (80%) пациентов с ПБЦ, на момент визитов 2 и 3 (30-й и 90-й дни лечения) — у 20 (66,7%), при этом степень повышения варьировала от 2,6 раза по сравнению с ВГН на момент скрининга до 1,9 и 1,7 раза по сравнению с ВГН на момент визита 2 (30-й день) и визита 3 (90-й день) соответственно (норма, установленная в локальной лаборатории, — 5,0 мкмоль/л). Уровни прямого билирубина, измеренные во время визита 2 (30-й день) и визита 3 (90-й день), были существенно ниже,

чем уровень, зафиксированный на момент скрининга (5,3 [4,8–6,4] по сравнению с 6,5 [5,3–8,1], $p < 0,001$ и 5,1 [4,9–5,9] по сравнению с 6,5 [5,3–8,1], $p < 0,001$ соответственно). Достоверные различия были выявлены при сопоставлении значений этого лабораторного показателя на 30-й и 90-й дни лечения (5,3 [4,8–6,4] по сравнению с 5,1 [4,9–5,9], $p = 0,029$). Динамика уровней общего и прямого билирубина на фоне терапии препаратом «Ливодекса®» представлена на рис. 3.

Медиана уровня общего холестерина на момент проведения скрининга составляла 7,3 ммоль/л (минимум–максимум: 4,8–8,8 ммоль/л). На фоне терапии препаратом «Ливодекса®» было зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровня общего холестерина на 30-й и 90-й дни лечения по сравнению с исходными данными (6,9 [6,2–7,5] по сравнению с 7,3 [6,4–7,8], $p < 0,001$ и 6,3 [5,9–6,8] по сравнению с 7,3 [6,4–7,8], $p < 0,001$ соответственно). Аналогично достоверные различия были получены при сопоставлении значений этого лабораторного показателя на 30-й и 90-й дни лечения (6,9 [6,2–7,5] по сравнению с 6,3 [5,9–6,8], $p = 0,027$). Динамика уровня общего холестерина на фоне

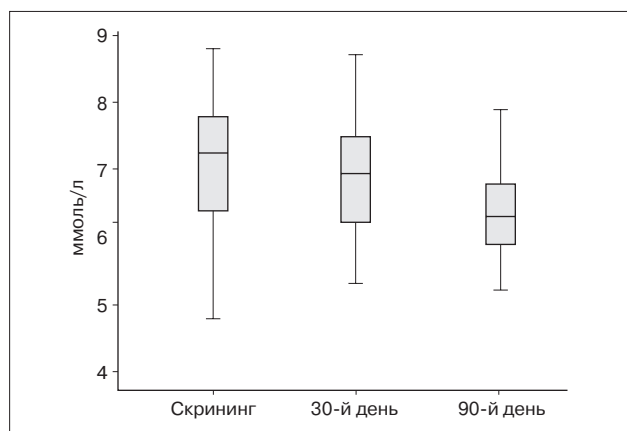


Рис. 4. Динамика уровня общего холестерина на фоне терапии препаратом «Ливодекса®».

Fig. 4. Dynamics of serum total cholesterol during «Livodexa®» treatment.

терапии препаратом «Ливодекса®» представлена на рис. 4.

Оценка качества жизни

Результаты оценки качества жизни пациентов с ПБЦ ($n=30$) по данным Опросника SF-36 на момент скрининга и на фоне лечения препаратом «Ливодекса®» (визит 2 и визит 3, 30-й и 90-й дни лечения соответственно) приведены на рис. 5.

В ходе анализа было установлено, что показатели качества жизни по шкалам *боль (Б)*, *общее здоровье (ОЗ)* и *ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ)* на фоне терапии достоверно улучшились ($p<0,05$ для каждого показателя), в то время как показатели качества жизни по шкалам *физическое функционирование (ФФ)*, *ролевое физическое функционирование (РФФ)*, *жизнеспособность (Ж)* и *социальное функционирование (СФ)* существенно не изменились ($p>0,05$ для каждого показателя).

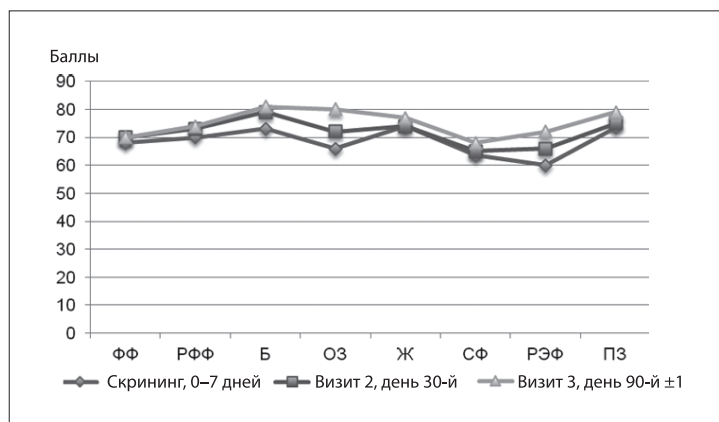


Рис. 5. Динамика показателей качества жизни на фоне терапии препаратом «Ливодекса®» по данным Опросника SF-36. ПЗ — психическое здоровье.

Fig. 5. Dynamics of quality of life scores according to SF-36 Questionnaire during «Livodexa®» treatment. «ПЗ» — mental health.

Согласно результатам настоящего исследования, переносимость препарата «Ливодекса®» следует охарактеризовать как хорошую. Случаев исключения пациентов в связи с развитием *нежелательных явлений (НЯ)* не было. У 2 (6,7%) пациентов было зарегистрировано возникновение НЯ в виде усиления кожного зуда в течение первых 2 нед терапии, в связи с чем потребовалось назначить антигистаминные препараты в лекарственных формах для местного применения (мазь). Коррекцию дозы исследуемого препарата не проводили. Связь между развитием НЯ и приемом препарата «Ливодекса®» расценивали как сомнительную, в связи с тем что зуд кожи — одно из проявлений основного заболевания — ПБЦ. Оценка выраженности НЯ показала, что в обоих случаях НЯ были слабовыраженными.

Обсуждение результатов

УДХК — единственная лекарственная молекула, разрешенная для применения в терапии ПБЦ. УДХК представляет собой 7-эпимер хенодезоксихолевой кислоты и является одним из компонентов желчи. На ее долю приходится 1–3% от общего содержания желчных кислот в составе желчи [1, 10, 15].

Результаты исследований, выполненных в течение последних 25 лет, свидетельствуют о том, что УДХК является препаратом первой линии в терапии ПБЦ. В частности, установлено, что назначение УДХК пациентам с ПБЦ ведет к выраженному снижению уровней общего билирубина, ЩФ, ГГТ, общего холестерина и IgM, а также, в том случае если лечение начато на ранних стадиях заболевания (I и/или II гистологическая стадия по системе Ludwig), — к уменьшению скорости прогрессирования гистологических изменений [16]. Установлено, что для достижения перечисленных выше благоприятных эффектов необходимо назначать препарат в соответствующей дозе — из расчета 13–15 мг/кг в сутки [12].

Согласно данным недавно проведенного мета-анализа, включавшего 15 когортных исследований, в которых приняли участие 4845 пациентов (85% больных проводили терапию УДХК), повышенные уровни ЩФ и общего билирубина ассоциированы со снижением показателей выживаемости пациентов с ПБЦ без трансплантации печени. Так, 10-летняя выживаемость пациентов с ПБЦ без трансплантации печени при условии повышения уровня ЩФ в 2 раза и менее по сравнению с ВГН составляла 84%, тогда как при повышении уровня ЩФ в 2 раза и более по сравнению с ВГН — 62%. Аналогичные результаты получены при включении в анализ в качестве фактора риска уровня общего билирубина: 10-лет-

няя выживаемость пациентов с ПБЦ без трансплантации печени была равна 86% при повышении уровня общего билирубина в 1 раз и менее по сравнению с ВГН и 41% при его повышении в 1 раз и более по сравнению с ВГН [17].

Таким образом, и критериями оценки ответа на терапию, и факторами, определяющими прогноз пациентов с ПБЦ, являются результаты биохимического анализа крови.

В открытое одноцентровое клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности препарата УДХК «Ливодекса®» были включены 30 пациентов с ПБЦ I–III стадии. Медиана возраста больных составляла 53 (48–61) года; среди них преобладали женщины — 29 (96,6%). Все пациенты получали препарат «Ливодекса®» в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки, разделенной на два приема, в течение 3 мес. Доза УДХК была равна в среднем 900 мг/сут (минимум–максимум: 750–1500 мг/сут).

На фоне терапии препаратом «Ливодекса®» было зарегистрировано статистически значимое последовательное снижение уровней АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, а также общего и прямого билирубина как на 30-й день терапии (визит 2; $p < 0,001$ для каждого показателя, кроме АсАТ — $p = 0,001$), так и на 90-й (визит 3; $p < 0,001$ для каждого показателя) по сравнению с показателями, зафиксированными на момент скрининга. В целом полученные в работе данные согласуются с результатами других исследований по оценке эффективности и безопасности УДХК у пациентов с ПБЦ [18–22].

Принимая во внимание результаты оценки качества жизни пациентов с ПБЦ по данным Опросника SF-36, можно сделать заключение, что терапия препаратом «Ливодекса®» ведет к улучшению эмоционального, психологического и физического состояния пациентов.

В соответствии с данными литературы к НЯ, наиболее часто наблюдаемым на фоне терапии

УДХК, относят диарею (2–9%), головную боль и умеренное увеличение массы тела [1, 21]. Ряд авторов приводят данные о том, что УДХК не оказывает влияние на такие симптомы ПБЦ, как зуд кожи и повышенная утомляемость [1], в то время как другие указывают на возможность усиления зуда кожи в начале терапии УДХК при приеме препарата в полной дозе [18]. Известно, что отношение частоты возникновения НЯ в группе пациентов, леченных УДХК, и группе пациентов, получавших плацебо, составляет 1,32 (1,05–1,65) [22]. В настоящем исследовании усиление зуда кожи в течение первых 2 нед приема УДХК наблюдалось у 2 пациентов, при этом в обоих случаях НЯ были слабовыраженными, а связь с приемом препарата расценивали как сомнительную. Коррекция дозы исследуемого препарата не требовалась.

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата «Ливодекса®» при лечении больных ПБЦ I–III стадии.

Заключение

Применение препарата «Ливодекса®» при лечении пациентов с ПБЦ I–III стадии в дозе из расчета 15 мг/кг в сутки в течение 90 дней сопровождается статистически значимым снижением уровней биохимических показателей: АлАТ, АсАТ, ЩФ, ГГТ, общего и прямого билирубина, улучшением эмоционального, психологического и физического состояния пациентов. Хорошая переносимость препарата, низкая частота возникновения НЯ, их незначительная выраженность имеют большое значение для формирования приверженности больных приему препарата и достижения устойчивого ответа на терапию.

Конфликт интересов. Авторы статьи являлись участниками клинического исследования «Неинтервенционное наблюдательное исследование применения препарата «Ливодекса®» (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 300 мг) в условиях повседневной клинической практики у больных первичным билиарным циррозом» (протокол № LVD01012014).

Conflict of interests. Authors of the article were involved in the clinical trial «Non-interventional observational study of «Livodexa®» (film coated tablets, 300 mg) for the treatment of primary biliary cirrhosis patients in daily clinical practice (protocol No. LVD 01012014).

Литература / References

1. Carey E.J., Ali A.H., Lindor K.D. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2015; 386(10003):1565-75.
2. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. [Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S. Liver fibrosis. M.: GEOTAR-Media; 2011].
3. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н. Холестаз: Руководство для врачей. М.: СИМК; 2012. [Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N. Cholestasis: Manual for physicians. M.: SIMK; 2012].
4. Zhang H., Carbone M., Lleo A., Invernizzi P. Geoeidemiology, Genetic and Environmental Risk Factors for PBC. *Dig Dis* 2015; 33(Suppl 2):94-101.
5. Corpechot C., Chretien Y., Chazouilleres O., Poupon R. Demographic, lifestyle, medical and familial factors associated with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2010; 53(1):62-9.

6. *Gershwin M.E., Mackay I.R.* The Causes of Primary Biliary Cirrhosis: Convenient and Inconvenient Truths. *Hepatology* 2008; 47(2):737-45.
7. *Daniel S. Smyk, Eirini I. Rigopoulou, Luigi Muratori et al.* Smoking as a risk factor for autoimmune liver disease: what we can learn from primary biliary cirrhosis. *Ann Hepatol* 2012; 11(1):7-14.
8. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2009; 51(2):237-67.
9. *Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маевская М.В., Павлов Ч.С., Шифрин О.С., Маев И.В., Трухманов А.С.* Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол* 2015; 25(2):41-57. [*Ivashkin V.T., Shirokova Ye.N., Mayevskaya M.V., Pavlov Ch.S., Shifrin O.S., Maev I.V., Trukhmanov A.S.* Diagnostics and treatment of cholestasis: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian Scientific Liver Society. *Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol* 2015; 25(2):41-57].
10. *Czul F., Levy C.* Novel Therapies on Primary Biliary Cirrhosis. *Clin Liv Dis* 2016; 20(1):113-30.
11. *Poupon R.* Non-Invasive Assessment of Liver Fibrosis Progression and Prognosis in Primary Biliary Cholangitis. *Dig Dis* 2015; 33(Suppl 2):115-7.
12. *Parés A.* Therapy of Primary Biliary Cirrhosis: Novel Approaches for Patients with Suboptimal Response to Ursodeoxycholic Acid. *Dig Dis* 2015; 33(Suppl 2):125-33.
13. *Ware J.E. Jr., Sherbourne C.D.* The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30(6):473-83.
14. *Герасимов А.Н.* Медицинская статистика. М.: Медицинское информационное агентство; 2007. [*Gerasimov A.N.* Medical statistics. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2007].
15. *Широкова Е.Н.* Современные аспекты лечения больных первичным билиарным циррозом. *Рос мед вести* 2015; 20(1):4-16. [*Shirokova Ye.N.* Modern issues of primary biliary cirrhosis treatment. *Ros med vesti* 2015; 20(1):4-16].
16. *Poupon R.* Ursodeoxycholic acid and bile-acid mimetics as therapeutic agents for cholestatic liver diseases: an overview of their mechanisms of action. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012; 36(Suppl 1): S3-S12.
17. *Lammers W.J., van Buuren H.R., Hirschfield G.M., Janssen H.L., Invernizzi P., Mason A.L. et al.* Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 2014; 147:1338-49.
18. *Lindor K.* Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2007; 357(15):1524-9.
19. *Heathcote E.J., Cauch-Dudek K., Walker V., Bailey R.J., Blendis L.M., Ghent C.N. et al.* The Canadian Multicenter Double-blind Randomized Controlled Trial of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994; 19:1149-56.
20. *Corpechot C., Abenavoli L., Rabahi N., Chrétien Y., Andréani T., Johanet C. et al.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid and longterm prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008; 48(3):871-7.
21. *Poupon R.E., Lindor K.D., Cauch-Dudek K., Dickson E.R., Poupon R., Heathcote E.J.* Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997; 113(3):884-90.
22. *Gong Y., Huang Z.B., Christensen E., Glud C.* Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 16(3):CD000551.