

ОПТИМИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННОГО ФАРМАКОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ДИФФУЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЕЧЕНИ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ СИНДРОМА ХОЛЕСТАЗА

Ф.Э. Нурбоев, Б.З. Джумаев,

Бухарский государственный медицинский институт.

✓ Резюме,

Урсодеоксихолиевая кислота (УДХК), в настоящее время остается единственным одобренным препаратом в терапии синдрома внутрипеченочного холестаза (ВПХ), обусловленного различными заболеваниями печени. Использование индивидуализированную (альтернативной) схему применения урсодеоксихолиевая кислота для лечения ВПХ на основании результатов биохимических исследований (билирубин и ГГТ) каждые 30 дней, позволит сэкономить средства на приобретение препарата для проведения курсового лечения каждого больного с хроническим гепатитом.

Ключевые слова: Урсодеоксихолиевая кислота (УДХК), внутрипеченочного холестаза, билирубин, хроническим гепатит, гепатопротекторным, антиоксидантным.

ХОЛЕСТАЗ СИНДРОМИ БИЛАН КЕЧУВЧИ ЖИГАР ДИФФУЗ КСАЛЛИКЛАРИ ЗАМОНАВИЙ ФАРМАКОТЕРАПИЯСИНИ МУТАДИЛЛАШТИРИШ

Ф.Э. Нурбоев, Б.З. Джумаев,

Бухоро давлат тиббиёт институти.

✓ Резюме,

Урсодеоксихолиев кислотаси (УДХК) ҳозирда турли жигар касалликлари оқибатида жигар ичи холестази синдроми даволашда фақатгина тасдиқланган доридир. Сурункали гепатит билан ҳар бир бемор учун даволаш, биокимёвий текширишлар (билирубин ва ГГТ) ҳар 30 кун мобайнида сотиб олишда пул тежалади.

Калит сўзлар: урсодеоксихолиев кислоталар (УДХК), жигар ичи холестази синдроми, билирубин, сурункали гепатит, гепатопротекторлар, антиоксидант.

OPTIMIZATION OF MODERN PHARMACOTHERAPY OF CHRONIC DIFFUSION DISEASES OF THE LIVER WITH PREVENTION OF THE CHOLESTASIS SYNDROME

F.E. Nurboev, B.Z. Dzhumayev,

Bukhara State Medical Institute.

✓ Resume,

Ursodeoxycholic acid (UDCA), currently remains the only approved drug in the treatment of intrahepatic cholestasis (HPH) syndrome caused by various liver diseases. Using an individualized (alternative) regimen for the use of ursodeoxycholic acid for the treatment of HPA on the basis of results of biochemical studies (bilirubin and GGTP) every 30 days will allow to save money for the preparation for the course of treatment of each patient with chronic hepatitis.

Keywords: Ursodeoxycholic acid (UDCA), intrahepatic cholestasis, bilirubin, chronic hepatitis, hepatoprotective, antioxidant.

Актуальность

Урсодеоксихолиевая кислота (УДХК), в настоящее время остается единственным одобренным препаратом в терапии синдрома внутрипеченочного холестаза (ВПХ), обусловленного различными заболеваниями печени. Среди препаратов УДХК наиболее популярными стали урсофальк, урсодиол, урсосан благодаря своему клиническому эффекту. В исследовании будет использоваться урсосан являющийся желчнокислотным препаратом и обладающий различными положительными действиями: холелитическим, гепатопротекторным, антиоксидантным, мембраностабилизирующим и т.д. До настоящего времени разработаны различные подходы в выборе оптимальной дозы урсопрепаратов. Известны способы терапии холестатических болезней печени урсосаном, где критерием для подбора суточной дозы служат: масса тела (мг/кг) или вид патологии. Продолжительность приема урсосана составляет от нескольких месяцев до 2,5 лет.

Однако, клиническая эффективность указанных режимов зачастую остается прозрачной. Главным среди которых являются длительно сохраняющийся холестатический синдром, несмотря на пролонгированную терапию урсосаном и неуменияющийся риск развития осложнений. Следовательно, поиск возможностей усиливающих эффективности урсотерапии продолжает оставаться важнейшей задачей современной гепатологии.

Цель исследования: Способ повышения эффективности терапии синдрома внутрипеченочного холестаза, обусловленного различными заболеваниями печени, основанный на оптимизации суточной дозы препарата, содержащего урсодезоксихолиевую кислоту.

Материал и методы

Для сравнения терапевтической эффективности и безопасности препаратов УДХК при заболеваниях печени сопровождающихся внутрипеченочным холе-

стазом следует проводить открытое рандомизированное исследование в параллельных группах. Исследование необходимо осуществлять, соблюдая основные положения этических требований Хельсинской декларации. Включенных в круг обследования следует разделить на 2 группы: больные первой группы (контроль) должны принимать - препарат урсосан по традиционной схеме, дозе 8 - 12 мг/кг/сут, а больные второй группы (опыт) - этот же препарат по альтернативной (разработанной) схеме оптимизации суточной дозы с учетом выраженности клинко-биохимических проявлений внутрипеченочного холестаза.

В испытание включены 28 больных (по 14 человек в каждой группе) с хроническим гепатитом или развившимся на этой основе циррозом печени, сопровождающимся легкой и средней степенью тяжести внутрипеченочного холестаза. Больных хроническим гепатитом различной этиологии (вирусной, токсической и неизвестной) было 24 человека, из них 16 - с легкой и 8 - со средней степенью тяжести ВПХ. С развившимся на основе предшествующего гепатита циррозом печени (все с диагнозом цирроз печени класса А согласно классификации по Чайльд-Пью) в исследование были включены всего 4 больных, из которых 2 были с легкой и 2 - со средней степенью тяжести ВПХ. Все больные разделены на две группы: контроль и опыт - пропорционально, т.е. в каждой группе оказалось по: 9 человек с легкой степенью (8 с хроническим гепатитом и один с циррозом печени) и 5 - со средней степенью тяжести ВПХ (4 с хроническим гепатитом и один с циррозом печени). При этом каждая группа подразделялась на 2 подгруппы в зависимости от степени тяжести ВПХ (список больных прилагается).

Критериями включения больных в исследовательскую группу должны служить: наличие кожного зуда и повышение хотя бы одного из следующих лабораторных показателей общего (преимущественно за счет его прямой фракции) билирубина (ОБ) > 20,5 мкмоль/л, щелочной фосфатазы (ЩФ) > 306 МЕ/л, J - глутамилтранспептидазы (ГГТП) > 60 МЕ/л.

Критерии не включены в исследование: сопутствующие хронические заболевания печени без клинко-биохимических признаков ВПХ, клинически выраженный холелитиаз, кожные заболевания, аллергические реакции.

Результаты и обсуждения

Схемы использования УДХК(урсосана), в капсулах по 250 мг, начальные дозировки урсосана подбираются в стационарных условиях гастроэнтерологического отделения Центра терапии имени Семашко, где больные получают лечение в течение 10-15 дней, затем обследование и терапия продолжается в амбулаторно-поликлинических условиях в течение 2,5 месяцев. Общий срок наблюдения продолжается в течение 3 месяцев.

По традиционной схеме урсосан назначали в суточной дозе 8 - 12 мг/кг в зависимости от степени тяжести внутрипеченочного холестаза (8-10 мг/кг при легкой и 10-12 мг/кг при средней тяжести). Эту дозу больные получают в течение 3 месяцев. В основной группе по испытываемой схеме осуществляли оптимизацию суточной дозы урсосана в зависимости от выраженности клинко-биохимических проявлений внутрипеченочного холестаза. Оценка степени тяжес-

ти холестаза была основана на учете количественных изменений показателей биохимических маркеров холестаза: щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин (ОБ) и степени выраженности клинических симптомов, таких как: кожный зуд и желтуха, рассчитанных в баллах. Степень тяжести холестаза выражалась в виде: легкой, средней и тяжелой - в зависимости от кратности увеличения в крови общего билирубина относительно верхней границы нормы (соответственно: 20-40, 40-60 и свыше 60 мкмоль/л. Соответственно этой градации определялась начальная суточная доза урсосана, равная при легкой степени 8 - 10 мг/кг, при средней - 10 - 14 мг/кг в зависимости от содержания билирубина в крови до начала лечения. Исследование показателей биохимических маркеров холестаза и степени выраженности клинических симптомов проводили до и в конце каждого месяца в процессе лечения. При этом через первые 30 дней лечения в соответствии со снижением содержания билирубина уменьшалась и суточная доза урсосана, а при достижении в последующем его нормализации препарат отменялся.

Для оценки эффективности лечения периодически проводились обследования клинко-биохимических маркеров внутрипеченочного холестаза, которые использовались и для выявления степени тяжести холестаза: щелочная фосфатаза (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), общий билирубин (ОБ) и степень выраженности клинических симптомов, таких как: кожный зуд и желтуха, рассчитанных в баллах. При этом клинические проявления интенсивности желтухи и кожного зуда выражались по количественной шкале оценки (от 1 до 3 баллов). Так, интенсивность желтухи оценивалась в 1 балл при локальности, в 2 балла - при региональности и в 3 балла - при тотальности процесса; выявляемость кожного зуда 1-2 раза в месяц - 1 балл, 1 раз в неделю - 2 балла, если каждый день - то 3 балла.

Анализ результатов исследования показывает, что дифференцированное назначение УДХК в зависимости от степени тяжести ВПХ позволяет оказывать достаточно выраженное холеретическое действие. Это выражалось в достоверном снижении показателей общего билирубина, ЩФ и ГГТП (табл.1 и 2), а также в купировании симптомов кожного зуда.

Нормализация исследуемых параметров наблюдалась в различные сроки в зависимости от степени тяжести ВПХ и подобранной дозы УДХК. Так, в группе больных с ВПХ легкой степени нормализация клинических симптомов и биохимических показателей (билирубина, ЩФ и ГГТП) у всех больных наблюдалась к 60-ому дню терапии как в контрольной, так и в опытной группах. Тогда как аналогичное достигалось только через 90 дней терапии при средней степени ВПХ также в обеих группах. Определенная в зависимости от степени тяжести ВПХ доза УДХК сохранялась в течение всего периода наблюдения в контрольной группе независимо от сроков нормализации биохимических показателей (традиционная терапия). При альтернативной методике назначения УДХК доза препарата корректировалась на основании результатов биохимических исследований каждые 30 дней и прекращалась после нормализации показателей. В результате общая курсовая доза УДХК на одного больного, необходимая для лечения легкой степени тяжести

Динамика клинико-биохимических показателей больных с ВПХ легкой степени

Б/М	Группы	До лечения	30 дней	60 дней	90 дней
Билирубин мкмоль/л	Контрольная группа	35, 5 $\pm$ 3,2	27, 3 $\pm$ 2,0*	20,4 $\pm$ 1,7*	17,5 $\pm$ 1,8*
	Основная группа	33, 9 $\pm$ 3,0	25, 8 $\pm$ 3,0*	19,5 $\pm$ 2,0*	18,8 $\pm$ 2,1*
ЩФ Ед/л	Контрольная группа	385, 0 $\pm$ 27,8	302,0 $\pm$ 15,5	225, 0 $\pm$ 11, 3*	195, 0 $\pm$ 10, 5*
	Основная группа	393, 0 $\pm$ 25,5	310,0 $\pm$ 17,5	240, 0 $\pm$ 12, 5*	210, 0 $\pm$ 11, 1*
ГГТП Ед/л	Контрольная группа	79, 5 $\pm$ 5, 7	62, 0 $\pm$ 3, 5*	46, 0 $\pm$ 3, 6*	39, 1 $\pm$ 2, 7*
	Основная группа	80, 6 $\pm$ 5, 0	64, 0 $\pm$ 4, 5*	51, 0 $\pm$ 3, 4*	44, 0 $\pm$ 2, 9*

Примечание: * - разница достоверна по сравнению с показателями до лечения (при $p < 0, 05$)

Таблица 2

Динамика клинико-биохимических показателей больных с ВПХ средней степени тяжести

Б/М	Группы	До лечения	30 дней	60 дней	90 дней
Билирубин мкмоль/л	Контр-я группа	52, 2 $\pm$ 5,1	43,0 $\pm$ 4,0	25,2 $\pm$ 2,0*	20,1 $\pm$ 1,8*
	Основ-я группа	50, 5 $\pm$ 4,2	39,1 $\pm$ 3,5*	24,7 $\pm$ 1,4*	21,2 $\pm$ 2,1*
ЩФ Ед/л	Контр-я группа	497, 0 $\pm$ 30, 5	430, 0 $\pm$ 23, 5*	340, 0 $\pm$ 20, 5*	301, 0 $\pm$ 18, 5*
	Основ-я группа	508, 0 $\pm$ 36, 7	412, 0 $\pm$ 21, 6*	357, 0 $\pm$ 32, 2*	310, 0 $\pm$ 24, 1*
ГГТП Ед/л	Контр-я группа	115, 0 $\pm$ 7, 0	98, 0 $\pm$ 7,0	64, 0 $\pm$ 4,0*	50, 6 $\pm$ 5, 1*
	Основ-я группа	118, 0 $\pm$ 7, 5	91, 4 $\pm$ 5,6*	68, 0 $\pm$ 4,8*	55, 2 $\pm$ 4, 9*

Примечание: * - разница достоверна по сравнению с показателями до лечения (при $p < 0, 05$)

ВПХ по традиционной схеме, составила 842 мг\кг, а со средней степенью тяжести - 1024,2 мг\кг (табл.3).

В то же время, согласно альтернативной схеме эти показатели составили соответственно 475,3 мг\кг и

Таблица 3

Средняя курсовая доза УДХК на одного больного в процессе лечения ВПХ различной степени тяжести (в мг\кг)

№	Группы	легкая степень ВПХ	средняя степень ВПХ
1	Контрольная группа	842 $\pm$ 41,5	1024,2 $\pm$ 45,7
2	Основная группа	475,3 $\pm$ 31,2*	780,4 $\pm$ 38,1*

Примечание: * - разница достоверна по сравнению с показателями контрольной группы (при $p < 0, 05$)

780,4 мг\кг, что оказалось ниже уровня контрольной группы на 43,5% и 23,8%. Несмотря на снижение дозировки УДХК, статистически значимых различий между биохимическими показателями контрольной и основной групп во всех сроках исследования не наблюдалось (табл.1 и 2).

Следовательно, аналогичного традиционной схеме лечения ВПХ с помощью УДХК клинического

результата можно добиться и при использовании более низких дозировок препарата

Оценка экономической эффективности примененных лечебно-диагностических средств в процессе испытания объекта инновации осуществлялась при помощи расчетов стоимости препарата УДХК с использованием на практике стандартов диагностики и лечения, утвержденных МЗ РУз с описанием критериев

оценки и способов расчета. Поскольку выявлено, что в процессе лечения ВПХ в стационарных и поликлинических условиях по традиционной и испытуемой (альтернативной) схемам использования УДХК не наблюдалось сокращения сроков лечения (койко-дней и времени нетрудоспособности) или уменьшения применения каких либо медицинских манипуляций, то для оценки экономической эффективности объекта инновации использовались только изменения курсовой дозы на одного больного. Этот параметр зависел лишь от степени тяжести ВПХ и приводил к экономии препарата УДХК при его курсовом применении в количестве 366,7 мг\кг на больного с легкой степенью тяжести и 243,8 мг\кг на больного со средней степенью тяжести ВПХ. Если условно принять вес одного больного за 70 кг (наиболее часто встречающийся вес), то количество сэкономленного препарата составит соответственно 25669 мг и 17066 мг (или 103 и 68 капсул) на одного больного. В стоимостном выражении это экономия расходов на приобретение препарата соответственно на 43,5% и 23,8% для проведения курса лечения легкой и средней степени тяжести ВПХ (т.е. около 100 000 сум и 67 000 сум) на одного больного. Если учесть факт более высокой распространенности легкой степени тяжести ВПХ (приблизительно 2 к 1 судя по полученным данным), то в среднем она может составить 89 000 сум на человека.

Выводы

Следовательно, аналогичного традиционной схеме лечения ВПХ с помощью УДХК клинического результата можно добиться и при использовании более низких дозировок препарата. Использование испытуемой (альтернативной) схемы применения УДХК при легкой и средней степени тяжести ВПХ позволит экономить расходы на приобретение препарата для проведения курсового лечения в среднем на 89 000 сум на человека.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Болезни печени и желчевыводящих путей. Руководство для врачей /Под ред. В.Т. Ивашкина. 2-е изд. - М.:ООО "Изд. дом "М-Вести", 2005.-536 с.
2. Михайлов М.И. Гепатит В проблема здравоохранения, которую можно решить. //Вирусные гепатиты. - 2001. - №6 (18).

3. Подымова С.Д. Болезни печени. /М.: Медицина, 2005. - 768 с.
4. Подымова С.Д. Современные представления о патогенезе и терапии внутрипеченочного холестаза //Рус.мед. журн. 2001. - Т.3, №2. - С. 6-8.
5. Makinog Tanaka H. От холеритического препарата до иммуномодулятора: исторический обзор применения урсодезоксихолевой кислоты //ЛікиУкраїни.-2009.- №6.- С.102-105.
6. Руденко Н.Н. О синдроме холестаза, урсодезоксихолевой кислоте и не только //Скмейна медицина.- 2007.-№4.- С. 74-79.
7. Топорков А.С. Применение урсодезоксихолевой кислоты при хронических заболеваниях печени //Вестн. Семейной медицины.-2006.-№ 6.- С. 42-47.
8. Харченко Н.В. Урсодезоксихолевая кислота и препараты липосомальных форм эссенциальных фосфолипидов в лечении больных с оверлен синдромами //Журнал практического лккаря.- 2001.- № 4.- С. 25-27.
9. Степаненко Т.И., Ватанская И.Ю., Нетруненко Л.В. и др. Эффективность урсохола в лечении больных неалкогольным стеатогепатитом //Укр. журн. клин.и лаб. мед.-2007.- № 1.- С. 74-77.
10. Иоффе А.Ю., Ткач О.С., Стельмах А.И. Частота образования желчных конкрементов и возможности их медикаментозного литолиза после резекций желудка //Сучаснагастроентерол.- 2005.- № 1.- С. 80-82.
11. Масевич Ц.Г., Ситкин С.И. Хронические гепатиты. Тактика лечения в зависимости от этиологии //Aqvavitae.-2002.- № 2.- С. 23-26.
12. Beuers U. Drug Insight: mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. Nature Clinical Practice/ Gastroenterol. Hepatol.- 2006.- Vol. 3.- P. 318-328.
13. Bettini R., Gorini M. Use of ursodeoxycholic acid combined with silymarin in the treatment of chronic ethyltoxichepatopathy // Clin. Ther.- 2002. - Vol. 153, N 5.-P. 305-307.
14. Lindor K.D., Talwalkar J.A., editors. Cholestatic liver disease. New Jersey: Humana Press, 2008, - 188 p.
15. Paumgartner G., Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited //Hepatology.-2002.-Vol. 36.-P. 525-531.
16. Pares A., Caballeria L., Rodes J. et al. Long-term effects of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis: results of a double-blind controlled multicentric trial //J. Hepatol.-2000.- V.32 (4).- P. 561-566.
17. Plevris J.N. et al. Ursodeoxycholic acid in the treatment of alcoholic liver disease //Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. - 1991. - N 3. - P. 653-656.
18. Poupon R. E., Lindor K. D., Cauch-Dudek K. et al. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis //Gastroenterology.-1997.- V. 113-(3).- P. 884-890.
19. Zollner G., Marschall H.U., Wagner et al. Role of nuclear receptors in the adaptive response to bile acids and cholestasis pathogenetic and therapeutic considerations //Mol. Pharm. 2006. - Vol. 3(3). - P. 231251.

Поступила 24/ 12/ 2017