

УДК 616.36-004.7+616.361-002-004]-08

МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ ПЕРВИННОГО БІЛІАРНОГО ЦИРОЗУ ТА ПЕРВИННОГО СКЛЕРОЗИВНОГО ХОЛАНГІТУ (Закінчення)

Дж. Холтмайєр, У. Лейшнер

Медична клініка № 2, Університет ім. Й. В. Гете, Франкфурт-на-Майні, Німеччина

Ключові слова: холестази, імунодепресанти, хвороби печінки, первинний біліарний цироз, первинний склерозивний холангіт, урсодезоксихолева кислота.

Лікування первинного склерозивного холангіту (ПСХ)

Лікування із застосуванням урсодезоксихолевої кислоти (УДХК)

Проведено кілька досліджень застосування УДХК у лікуванні хворих на ПСХ [72]. В усіх дослідженнях виявлено, так само як і в разі лікування за допомогою УДХК первинного біліарного цирозу (ПБЦ), відчутне зменшення жовчовиділення [73–75] і навіть поліпшення показника вмісту білірубину, який є вагомим прогностичною ознакою. Таким чином, застосування УДХК вважають альтернативним методом лікування пацієнтів на всіх стадіях ПСХ. Лікування слід починати якомога раніше. Крім того, можна рекомендувати тривалу або довгочасну терапію, оскільки під час застосування УДХК значні побічні ефекти не спостерігали [72]. Рекомендована доза УДХК 15–25 мг/кг. Доза, менша за 10 мг/кг, лікувального ефекту не справляє [75, 76].

Наявні дані стосовно гістологічних змін під час лікування із застосуванням УДХК є нечисленими. У більшості досліджень поліпшувався клітинний інфільтрат порталної тріади, тоді як усі інші зміни були незначними [74], до того ж вищі дози УДХК зумовлювали більш виразне поліпшення [75]. У разі наявності гістологічного прогресування захворювання УДХК не справляла на нього впливу [77]. Досі жодне дослідження не дало достатньої підстави оцінити вплив УДХК на показник періоду доживання. Лікування свербіж, остеопорозу та дефіциту вітамінів, спричинених стеатореєю, слід проводити відповідно до загальних рекомендацій. Монотерапія із застосуванням УДХК поліпшувала симптоми у деякого з пацієнтів, але не в усіх [73].

Інші методи медикаментозного лікування

Були спроби лікувати пацієнтів імунодепресантами, протизапальними та антифібриотични-

ми засобами. Жоден з цих лікарських препаратів був не спроможний зупинити перебіг захворювання. З іншого боку, таке лікування може бути навіть шкідливим через високий ступінь бронхіального холангіту.

Застосування стероїдів у лікуванні ПСХ. У хворих на виразковий коліт (ВК), які приймали стероїди, може розвинутися або почати прогресувати ПСХ. Отже, монотерапія кортикостероїдами, мабуть, не є ефективною [72]. У річному неконтрольованому дослідженні пацієнтів із останньою стадією ПСХ призначення будезоніду позитивного ефекту не чинило. Рівні сироваткової лужної фосфатази та АСТ поліпшилися, тоді як концентрація сироваткового білірубину зросла. Відзначали також значне поліпшення стану хворих із порталним запаленням, водночас ступінь фіброзу та стадія захворювання істотно не змінилися [78]. Крім того, спостерігали незначну перевагу застосування комбінації преднізолону та УДХК порівняно з комбінацією будезоніду й УДХК [79]. Позитивними були також наслідки застосування комбінації УДХК, преднізолону та азатіоприну — зниження рівня ферментів печінки [80]. Однак потрібно, щоб сприятливий вплив такої комбінованої терапії підтвердили тривалі дослідження великої групи пацієнтів і докладніша характеристика гістологічного стану.

Додаткові лікарські препарати. Оpubліковано результати неконтрольованих та контрольованих досліджень і повідомлення про застосування в лікуванні захворювання азатіоприну [81], циклоспорину А [82], МТХ [83], такроліму [84], колхіцину [85, 86] та пентосифіліну [87]. Нині жоден з цих препаратів не можна рекомендувати для проведення монотерапії. За результатами досліджень [88], кладибрин, який є аналогом нуклеозидів і має специфічну антилімфоцитну активність, зменшував лімфоцитарне запалення печінки на ранніх стадіях ПСХ.

Початок статті див. у журналі № 3, 2003.

Цілком імовірно, що глибше розуміння патофізіології захворювання сприятиме застосуванню додаткових речовин із різноманітними способами дії.

Ендоскопічне та хірургічне лікування

Домінантний стеноз жовчних проток є загальною особливістю випадків ПСХ. Протягом 12-річного планованого дослідження дії УДХК у 28 з 96 хворих розвинувся прогресивний стеноз головних жовчних проток [89]. Проведення монотерапії із застосуванням УДХК було не в змозі поліпшити показник періоду доживання без трансплантації більш як на два роки [73], на відміну від терапії, яка застосовує УДХК разом із ендоскопічною дилатацією стенозу проток [90]. Цей результат був передбачуваним, оскільки стан стенозу, можливо, не поліпшується за допомогою медикаментозного лікування. Отже, для подолання цього ускладнення потрібно проводити часті ендоскопічні втручання [90]. На відміну від повторюваних дилатацій періодична заміна стентів або перфузія назобіліарним катетером являють собою додаткові варіанти лікування біліарного стенозу. Таким чином, ендоскопічна ретроградна холангіографія є не тільки золотим стандартом для діагностики ПСХ, а й важливим інструментом лікування хвороби.

Домінантні стриктури можна долати також хірургічно шляхом дилатації або холедохоеюностомії. Але проводити процедуру рекомендують пацієнтам із ранньою гістологічною стадією захворювання, а також із симптоматичними чи перигілярними стриктурами. У пацієнтів на більш пізніх стадіях захворювання сприятливий ефект не спостерігають [91]. До того ж невиправдане хірургічне втручання може ускладнити пересаджування печінки в майбутньому [92].

Діагностика та лікування холангіокарциноми.

У хворих на ПСХ значно зростає ризик холангіокарциноми (ХКЦ) [90]. За даними великого дослідження, проведеного в кількох медичних центрах Швеції, карцинома жовчних проток відзначена у 8% хворих на ПСХ, яких спостерігали протягом 63 місяців [93]. ХКЦ може також бути наявною у 20% експлантатів печінки [94]. Вживання алкоголю становить додатковий чинник ризику для розвитку ХКЦ у разі ПСХ. Однак між перебігом ПСХ і розвитком ХКЦ кореляції немає. Частота виникнення ХКЦ у хворих на ПСХ і запальні захворювання кишок вища, ніж у пацієнтів, які хворіють лише на ПСХ [95]. На сьогодні не зрозуміло, чи впливає лікування із застосуванням УДХК на розвиток карциноми жовчних проток [90]. Прогноз для хворих на ХКЦ залишається невтішним. Відносні показники одно- та дворіч-

ного доживання хворих із цим діагнозом становили 24,5 та 12,8% відповідно [96]. Здебільшого період доживання не перевищує року [97].

Встановлення діагнозу ХКЦ у разі ПБЦ становить труднощі, оскільки ендоскопічна щіткова цитологія і/або біопсія та відеомоніторні дослідження часто дають хибні негативні результати. Крім того, сироватковий рівень СА 19-9 може тимчасово зростати у зв'язку з біохімічним рецидивом ПБЦ, що знижує чутливість і специфічність [98, 99]. Для виявлення пацієнтів з передраковими змінами, для яких можлива хірургічна допомога, застосування методів, що базуються на СА 19-9 і СЕА, не є обґрунтованим [100], тому прогностичне значення цих методів обмежене. Більшу перспективу має виявлення К-*ras* мутацій і р53 дисфункцій, але цей метод потребує додаткової експертизи [101].

Протягом останніх кількох років технічного вдосконалення зазнали комп'ютерна томографія (КТ) (спірально КТ, багатощарова КТ і КТ-ангіографія), а також метод відеомоніторного магнітного резонансу (ВМР). Хоча такі неінвазивні відеомоніторні дослідження все ще мають свої обмеження у діагностуванні ХКЦ [102]. Нині холангіографія із застосуванням магнітного резонансу є кращим проти ендоскопічної ретроградної холангіографії неінвазивним діагностичним інструментом для оцінювання зляканої перигілярної біліарної непрохідності [103]. Щоб оцінити біліарну систему хворих на хіларну ХКЦ, може бути достатнім проведення тривимірної і кінохолангіографії [104]. Позитрон-емісійна томографія (ПЕТ) може бути високочутливою і специфічною для встановлення локалізації ХКЦ, що особливо корисно для діагностування віддалених метастазів. Але цей метод не може бути застосований для виявлення найближчих метастазів лімфовузлів [105].

Прогресування хірургічної техніки сприяло збільшенню кількості успішних резекцій хіларної ХКЦ, однак частота рецидивів після успішного проведення резекцій залишається високою. На сьогодні немає усталеної допоміжної терапії. ХКЦ являє собою високорезистентну пухлину, яка не реагує на лікування адриаміцином, мітоміцином С і цисплатином [106]. Позитивний ефект від трансплантації печінки для хворих із клінічними проявами ХКЦ надзвичайно низький. Але показники періоду доживання хворих, у яких у видаленій печінці виявлено мікроскопічну пухлину, і хворих, яким трансплантовано печінку в разі ПСХ без наявності ХКЦ, — подібні [107]. З огляду на високу частоту рецидивів і недостатню кількість позитивних щодо прогнозу змін, проведення трансплантації, як альтернативний метод ліку-

вання ХКЦ, потрібно застосовувати обережно [108]. У деяких, ретельно відібраних пацієнтів із ХКЦ на ранній стадії проведення трансплантації у комбінації з передопераційним опроміненням і хіміотерапією сприяє подовженню періодів без захворювання, а також поліпшенню показника періоду доживання [109].

ПСХ і колоректальний рак. У 80% хворих з діагнозом ПСХ наявний ВК, який перебігає у м'якій формі або без симптомів [90]. Тяжкість перебігу ВК зростає протягом перших років після трансплантації печінки [107, 110], а проведення проктоколектомії не впливає на прогресування ПСХ [111]. Наявність ПСХ є незалежним чинником ризику для розвитку дисплазії або карциноми ободової кишки у хворих на ПСХ [112]. Згодом, після трансплантації печінки у хворих на ПСХ і ВК, ризик її виникнення зростає. Отже, цим пацієнтам вельми рекомендують проведення повторюваної колоноскопії [113]. Результати нещодавно опублікованих досліджень свідчать, що зниження частоти дисплазії ободової кишки у хворих на ПСХ пов'язане з проведенням терапії із застосуванням УДХК [114]. Щоб підтвердити ці висновки, які становлять інтерес, потрібно провести подальші дослідження.

Позапечінкові прояви холестатичних захворювань печінки

Свербіж

Хворі із хронічним холестатичним захворюванням печінки часто потерпають від свербежу, який значною мірою погіршує якість життя, а в тяжких випадках може бути показанням для пересадження печінки. Оскільки патогенез свербежу не відомий, лікування його ґрунтується не на наукових, а на емпіричних знаннях [115]. Нагромадження токсичних жовчних кислот і збільшення кількості пруритогенних речовин тепер не вважають важливим чинником його виникнення. Останні відомості дають підставу припустити, що розвиток свербежу може зумовлювати збільшення нейротрансмісії, спричиненої ендогенними опіоїдними агоністами [115].

Лікування. Жовчні кислоти, як вважають, відіграють менш важливу роль у патогенезі свербежу, однак застосування холестираміну — аніонно-обмінного полімеру, що не абсорбується і який зв'язується із жовчними кислотами, — дає ефект у 80–90% випадків. Для лікування пацієнтів, у яких він спричиняє побічні реакції, як-от: порушення відчуття смаку, здуття живота, діарею

чи запор — можна застосовувати колестипол. Хворим, для яких лікування холестираміном не дало ефекту, можна рекомендувати застосовувати індуктори ферментів — рифампіцин [117], фенобарбітал [118] та S-аденозил-метіонін [119]. Антибіотичний ефект рифампіцину та метронідазолу також може полегшувати стан, зумовлений свербежем. Можливо, цей ефект спричиняє зміна кишкової флори, що впливає на метаболізм не тільки жовчних солей, а й нових невідомих пруритогенів [120]. Недостатня дія антигістамінів, можливо, зумовлена їхніми седативними властивостями [121].

Як зауважено вище, до патогенезу свербежу можуть бути долучені порушення нейротрансмісії/нейромодуляції центральної нервової системи. Застосування антагоністів опіатів сильної дії, як-от: налмефен (США) [122], налтрексон [123], налоксон [124] — справляє ефект для 50–60% хворих [115]. Інші нейромедіаторні системи (серотонін) також можуть долучатися до патогенезу свербежу. Дехто з авторів припускає, що стан пацієнтів, що потерпають від свербежу, може поліпшувати 5НТЗ-антагоніст серотоніну — ондансетрон [115]. Але встановити, чи можна застосовувати ліганди підтипу специфічних рецепторів серотоніну для лікування свербежу, мають подальші дослідження [96].

Рекомендації для лікування свербежу

Перший метод

УДХК.....	13–15 мг/кг на день
Холестирамін.....	4–16 г на день із збільшенням дози
Колестипол.....	5–30 г на день

Другий метод

Налоксон.....	2 (3) × 0,4 мг на день
Налтрексон.....	50 мг на день перорально
Ондансетрон.....	від 3 × 4 мг до 3 × 8 мг на день перорально

Третій метод

Рифампіцин.....	300–500 мг на день, до 10 мг/кг на день
Метронідазол.....	3 × 250 мг на день протягом 1 тижня
2,6-диізопропілфенол.....	до 15 мг на день

Четвертий метод

Плазмаферез.....	3 рази на тиждень, згодом 1 раз кожні два тижні
Трансплантація печінки.....	У разі несприйняття лікування

Втомлюваність

Втомлюваність спостерігають у двох третях хворих на ПСХ, але її етіологія залишається не визначеною [125]. Переконливих відомостей стосовно ефективного застосування УДХК [73] чи інших лікарських препаратів немає. Позитивний вплив антиоксидантної терапії потрібно підтвер-

дити подальшими дослідженнями [126].

Остеопороз

Часто ускладненням холестатичних захворювань печінки є остеопороз, який спостерігають майже всі пацієнти на останній стадії захворювання печінки [127]. Його патогенез досі з'ясовано недостатньо. Частіше остеопороз спостерігають у разі ПБЦ, ніж у хворих на ПСХ [128], хоча чинники його розвитку, і особливо у зв'язку з ПБЦ, ще не встановлені. Альтернативним методом для оцінювання та контролю остеопорозу є двоенергетична рентгенівська абсорбіометрія [129].

Чинники ризику виникнення остеопорозу в разі біліарних захворювань печінки достатньою мірою не виявлені. Нині розглядають роль тяжкості захворювання [130], генотипу рецепторів вітаміну D, холестазу як такого і наявності синдрому Шегрена [131]. Додатковим чинником ризику може бути запальне захворювання кишечника у поєднанні з ПСХ [128].

Лікування. Як було зауважено, жоден метод лікування метаболічного захворювання кісток, пов'язаного із холестатичним захворюванням печінки, не дає задовільних результатів. На ранній стадії може бути достатнім виконання фізичних вправ, підтримання адекватного рівня сироваткового вітаміну D і вживання кальцію. Є підстави для контролю за дієтичним споживанням кальцію та вітаміну D, причому початковий поріг для поповнення їх має бути низьким [132]. Наслідки лікування із застосуванням монотерапії кальцитоніном досі є суперечливими. Дехто з авторів виявив його сприятливу дію [133], але більшість не змогли засвідчити істотного поліпшення [134]. Найімовірніше, ефект дає комбінація вітаміну D (1,25-дигідроксिवітаміну D) і кальцію [135]. УДХК не чинить впливу на остеопороз [128].

Стандартним методом лікування жінок із низькою мінеральною густиною кісток у період менопаузи є застосування естрогенів для запобі-

гання розвитку остеопорозу [136]. На жаль, є зовсім небагато відомостей стосовно лікування естрогенами хворих на ПБЦ, однак застосування естрогенів виявилось безпечним та ефективним варіантом лікування [137]. Нині для постменопаузальних хворих першим методом лікування є застосування біфосфонатів (алендронату) [138]. За даними досліджень [139], циклічний етидронат і кальцій, який чергувалися, були не спроможні поліпшити густину кісток.

Стеаторея

У хворих на холестатичні захворювання печінки стеаторея може виникнути з трьох причин. Коли концентрація жовчних кислот у тонкій кишці стає нижчою за критичну міцелярну концентрацію, тоді зменшуються утворення міцел і абсорбція жиру. У хворих на ПБЦ синдром висихання супроводжується зменшенням секреції панкреатичних ферментів, до того ж у деякого з пацієнтів розвивається захворювання черевної порожнини [141]. Під час лікування споживання жиру не має перевищувати 20% від загального надходження енергії. У тяжких випадках можуть бути ефективними середньоланцюгові тригліцериди. Дефіцит вітамінів А, D, Е та К, розчинних у жирах, спостерігається рідко, але за стеатореї потрібно запобігати його виникненню, призначаючи додаткові внутрішньом'язові ін'єкції вітамінів. Можна також призначати панкреатичні ферменти у високих дозах.

Лікування стеатореї

Зменшення споживання жиру до (30) 40–50 г на день
Середньоланцюгові тригліцериди
Зниження дозування холестираміну
Панкреатичні ферменти
Дієта без клейковини

Лікування дефіциту вітамінів

Вітамін А.....25 000–50 000 МО в/м, 3 рази на тиждень
Вітамін К.....10 мг на місяць в/м
Вітамін Е.....100–400 мг α-токоферолу на місяць в/м або 10–20 мг на день
Вітамін D₃.....500–5 000 МО на день перорально або 100 000 МО на місяць в/м

Лікування дефіциту електролітів та мікроелементів

Кальцій.....1 000–1 500 мг на день
Цинк.....інколи потрібно поповнювати

Рекомендації для лікування остеопорозу

Добре збалансоване харчування
Фізична активність, нарощування м'язової тканини
Вітамін D₃.....500–5 000 МО на день перорально або 1 000 000 МО на місяць в/м
Добавки кальцію.....1 000–1 500 мг на день
Монотерапія із застосуванням вітаміну D₃.....тільки в разі дієти з низьким споживанням кальцію
Естрогени.....0,6 мг на день (можливий, але рідкісний побічний ефект — розвиток холестазу)
Біфосфонати *.....алендронат 10 мг на день; етидронат 1 × 400 мг протягом 2 тижнів, одночасно 500 мг кальцію протягом 76 днів

* Обов'язково потрібні подальші дослідження

Нові імунодепресанти

Протягом останніх 50 років описано багато імунодепресантних препаратів. За механізмом дії їх можна розподілити на п'ять груп: а) регулятори експресії генів; б) алкілувальні речовини; в) інгібітори синтезу пурину; г) інгібітори синтезу піримідину; д) інгібітори кінази і фосфатази. Більшість нових іму-

нодепресантних препаратів розробляли для трансплантування органів, і лише нещодавно почалося розроблення таких препаратів для лікування аутоімунних захворювань [142]. Два з них становлять інтерес з погляду лікування ПБЦ і ПСХ — такролім (FK 506) і мікофенолят мофетилу (ММФ).

У 1987 р. виявили, що такролім (FK 506) — метаболіт актиноміцету *Streptomyces tsukubaensis* — виявляє імунологічну активність. Серед побічних ефектів препарату — нейротоксичність і нефротоксичність [143]. Численні спроби створити сполуки з ліпшими лікувальними властивостями сприятимуть розробленню імунодепресантів, подібних за будовою до FK 506, але безпечніших за нього [144]. Сиролімум має подібну до такроліму структуру і зберігає фармакокінетичні властивості, подібні до циклоспорину й такроліму, а також характеристики взаємодії з іншими лікарськими препаратами. Він є останньою фармацевтичною сполукою, що завершує III фазу досліджень, дія якої інгібує керовану інтерлейкіном-2 проліферацію лімфоцитів і зменшує ризик гострого відторгнення до 20% і нижче [145]. Однак ця сполука спричиняє розвиток тяжкої гіперліпідемії. Крім того, виявлено віддалені наслідки для патогенезу як кардіоваскулярного захворювання, так і для ураження нирок [146].

ММФ вперше отримали з культури *Penicillium*. На сьогодні цей лікарський препарат є ос-

новним кандидатом для заміни азатіоприну [147]. Рекомендована доза, що ґрунтується на клінічних дослідженнях, становить 3 г на добу. Двоє хворих на ПБЦ щодня приймали комбінацію 2 г ММФ і 1 г УДХК протягом 12 місяців, причому обидва пацієнти недостатньо реагували на монотерапію із застосуванням УДХК. У них спостерігали зниження підвищеного рівня сироваткової лужної фосфатази до значень, близьких до верхньої межі нормальних значень, і майже цілковите зникнення інфільтрату хронічно запалених клітин без значних проявів шкідливих ефектів [148]. Але не відзначили тяжких побічних ефектів, можливо, через те, що період спостереження був коротким. Отже, потрібно проводити подальші — тривалі дослідження.

Іншим підходом для поліпшення імуносупресії є розвиток цільових моноклональних антитіл. Антйлейкін-2-антитіла виявилися перспективними на III фазі досліджень (не ПБЦ). Хворі добре перенесли лікування, побічні ефекти були незначними [147].

Таким чином, завдяки розробленим новим лікарським препаратам є змога застосовувати комбінації, які блокують різноманітні шляхи імунної активації. Крім того, щоб зменшити дозу кожного лікарського препарату, можна добирати препарати з різними профілями токсичності.

ЦИТОВАНА ЛІТЕРАТУРА

72. Lee Y. M. Treatment of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: Use of ursodeoxycholic acid / Y. M. Lee, M. M. Kaplan // *Curr. Gastroenterol. Rep.*— 1999.— Vol. 1.— P. 38–41.
73. Lindor K. D. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group // *N. Engl. J. Med.*— 1997.— Vol. 336.— P. 691–695.
74. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: A placebo-controlled trial / U. Beuers, U. Spengler, W. Kruis et al. // *Hepatology.*— 1992.— Vol. 16.— P. 707–714.
75. High dose ursodeoxycholic acid (UDCA) in primary sclerosing cholangitis (PSC): Results after two years of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (abstract) / S. A. Mitchell, D. Bansi, N. Hunt et al. // *Gastroenterology.*— 1997.— Vol. 12.— P. 757.
76. Ursodeoxycholic acid does not improve the clinical course of primary sclerosing cholangitis over a 2-year period / N. de Maria, A. Colantoni, E. Rosenbloom et al. // *Hepatogastroenterology.*— 1996.— Vol. 43.— P. 1472–1479.
77. Time course of histological progression in primary sclerosing cholangitis / P. Angulo, D. R. Larson, T. M. Therneau et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 1999.— Vol. 94.— P. 3310–3313.
78. Oral budesonide in the treatment of primary sclerosing cholangitis / P. Angulo, K. P. Batts, R. A. Jorgensen et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95.— P. 2333–2337.
79. Budesonide or prednisone in combination with ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: A randomized double-blind pilot study. Belgian-Dutch PSC Study Group / H. J. van Hoogstraten, F. P. Vieggaar, G. J. Boland et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95.— P. 2015–2022.
80. Combined therapy with azathioprine, prednisolone, and ursodiol in patients with primary sclerosing cholangitis. A case series / C. Schramm, P. Schirmacher, I. Helmreich-Becker et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1999.— Vol. 131.— P. 943–946.
81. Wagner A. Azathioprine treatment in primary sclerosing cholangitis // *Lancet.*— 1971.— Vol. 2.— P. 663–664.
82. Successful treatment of primary sclerosing cholangitis with cyclosporine and corticosteroid / K. Kyokane, T. Ichihara, M. Horisawa et al. // *Hepatogastroenterology.*— 1994.— Vol. 41.— P. 449–452.
83. Knox T. A. A double-blind controlled trial of oral-pulse

- methotrexate therapy in the treatment of primary sclerosing cholangitis / T. A. Knox, M. M. Kaplan // *Gastroenterology*.— 1994.— Vol. 106.— P. 494–499.
84. *Tacrolimus* (FK 506), a treatment for primary sclerosing cholangitis: Results of an open-label preliminary trial / D. H. van Thiel, P. Carroll, K. Abu-Elmagd et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 1995.— Vol. 90.— P. 455–459.
85. *Colchicine* treatment of primary sclerosing cholangitis / R. Olsson, U. Broome, A. Danielsson et al. // *Gastroenterology*.— 1995.— Vol. 108.— P. 1199–1203.
86. *The combination* of prednisone and colchicine in patients with primary sclerosing cholangitis / K. D. Lindor, R. H. Wiesner, L. J. Colwell et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 1991.— Vol. 86.— P. 57–61.
87. *A pilot study* of pentoxifylline for the treatment of primary sclerosing cholangitis / A. E. Bharucha, R. Jorgensen, S. N. Lichtman et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95.— P. 2338–2342.
88. *An open-label* pilot trial of cladribine (2-chlorodeoxyadenosine) in patients with primary sclerosing cholangitis / A. Duchini, Z. M. Younossi, A. Saven et al. // *J. Clin. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 31.— P. 292–296.
89. *Efficacy* of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study / A. Stiehl, G. Rudolph, P. Sauer et al. // *J. Hepatol.*— 1997.— Vol. 26.— P. 560–566.
90. *Stiehl A.* Primary sclerosing cholangitis / A. Stiehl, C. Benz, P. Sauer // *Can. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 14.— P. 311–315.
91. *Ahrendt S. A.* Surgical treatment for primary sclerosing cholangitis / S. A. Ahrendt, H. A. Pitt // *J. Hepatobiliary Pancreat. Surg.*— 1999.— Vol. 6.— P. 366–372.
92. *Harnois D. M.* Primary sclerosing cholangitis: Evolving concepts in diagnosis and treatment / D. M. Harnois, K. D. Lindor // *Dig Dis.*— 1997.— Vol. 15.— P. 23–41.
93. *Natural history* and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis / U. Broome, R. Olsson, L. Loo et al. // *Gut.*— 1996.— Vol. 38.— P. 610–615.
94. *Liver transplantation* for primary sclerosing cholangitis versus primary biliary cirrhosis: A comparison of complications and outcome / S. Strasser, A. G. Shell, N. D. Gallagher et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1993.— Vol. 8.— P. 238–243.
95. *Diagnosis* and management of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis / S. A. Ahrendt, H. A. Pitt, A. Nakeeb et al. // *J. Gastrointest. Surg.*— 1999.— Vol. 3.— P. 357–367.
96. *Patel T.* Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States // *Hepatology*.— 2001.— Vol. 33.— P. 1353–1357.
97. *Rumalla A.* Diagnosis and therapy of biliary tract malignancy / A. Rumalla, B. T. Petersen // *Semin. Gastrointest. Dis.*— 2000.— Vol. 11.— P. 168–173.
98. *Bjornsson E.* CA 19-9 and CEA are unreliable markers for cholan-giocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis / E. Bjornsson, A. Kilander, R. Olsson // *Liver*.— 1999.— Vol. 19.— P. 501–508.
99. *Gores G. J.* Early detection and treatment of cholangiocarcinoma // *Liver Transpl.*— 2000.— Vol. 6.— P. S30–S34.
100. *Harrison P. M.* Prevention of bile duct cancer in primary sclerosing cholangitis // *Ann Oncol.*— 1999.— Vol. 10 (Suppl. 4).— P. 208–211.
101. *Expression* of p53 and PCNA in cholangiocarcinoma and primary sclerosing cholangitis / N. Batheja, A. Surianwinata, R. Saxena et al. // *Mod. Pathol.*— 2000.— Vol. 13.— P. 1265–1268.
102. *Malignant* hepatobiliary tumors. Surgical requirements concerning preoperative diagnosis / F. Kockerling, C. Schug-Pass, H. P. Weskott, R. Tatchen // *Zentralbl. Chir.*— 2000.— Vol. 125.— P. 616–623.
103. *Malignant* perihilar biliary obstruction: Magnetic resonance cholangiopancreatographic findings / T. S. Yeh, Y. Y. Jan, J. H. Tseng et al. // *Am. J. Gastroenterol.*— 2000.— Vol. 95.— P. 432–440.
104. *Hilar cholangiocarcinoma* evaluated by three-dimensional CT cholangiography and rotating cine cholangiography / H. Furukawa, K. Sano, T. Kosuge et al. // *Hepatogastroenterology*.— 2000.— Vol. 47.— P. 615–620.
105. *Gores G. J.* Early detection and treatment of cholangiocarcinoma // *Liver Transpl.*— 2000.— Vol. 6 (Suppl. 2).— P. S30–S34.
106. *Chemosensitivity* in primary liver cancers: Evaluation of the correlation between Chemosensitivity and clinicopathological factors / M. Shimada, K. Takenaka, N. Kawahara et al. // *Hepatogastroenterology*.— 1996.— Vol. 43.— P. 1159–1164.
107. *Gow P. J.* Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis / P. J. Gow, R. W. Chapman // *Liver*.— 2000.— Vol. 20.— P. 97–103.
108. *Meyer C. G.* Liver transplantation for cholangiocarcinoma: Results in 207 patients / C. G. Meyer, I. Penn, L. James // *Transplantation*.— 2000.— Vol. 69.— P. 1633–1637.
109. *Prolonged* disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma / I. de Vreede, J. L. Steers, P. A. Burch et al. // *Liver Transpl.*— 2000.— Vol. 6.— P. 309–316.
110. *Ulcerative* colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis / G. V. Papatheodoridis, M. Hamilton, P. K. Mistry et al. // *Gut.*— 1998.— Vol. 43.— P. 639–644.
111. *La Russo N. F.* The Fifth Carlos E. Rubio Memorial Lecture. Sclerosing cholangitis: Pathogenesis, pathology, and practice // *PR Health Sci. J.*— 1999.— Vol. 18.— P. 11–17.
112. *Aitola P.* Liver involvement in patients operated for ulcerative colitis, with special reference to the association of cholangitis with colorectal dysplasia and carcinoma / P. Aitola, J. Mattila, M. Matikainen // *Int. J. Colorectal Dis.*— 2000.— Vol. 15.— P. 167–171.

113. *Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation* / E. V. Loftus, H. I. Aguilar, Sandborn W. J. et al. // *Hepatology*.— 1998.— Vol. 27.— P. 685–690.
114. *Ursodiol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis* / B. Y. Tung, M. J. Emond, R. C. Haggitt et al. // *Ann. Intern. Med.*— 2001.— Vol. 34.— P. 89–95.
115. *Jones E. A. The pathogenesis and treatment of pruritus and fatigue in patients with PBC* / E. A. Jones, N. V. Bergasa // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1999.— Vol. 11.— P. 623–631.
116. *Franco J. Pruritus* // *Curr Treat Options Gastroenterol* 1999.— Vol. 2.— P. 451–456.
117. *Treatment of pruritus of primary biliary cirrhosis with rifampicin* / A. Podesta, P. Lopez, R. Terg et al. // *Dig. Dis. Sci.*— 1991.— Vol. 36.— P. 216–220.
118. *Comparison of rifampicin with phenobarbitone for treatment of pruritus in biliary cirrhosis* / L. Bachs, A. Pares, M. Elena, C. Piera, J. Rodes // *Lancet*.— 1989.— Suppl. i.— P. 574–576.
119. *Oral S-adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study* / M. Frezza, C. Surrenti, G. Manzillo et al. // *Gastroenterology*.— 1990.— Vol. 99.— P. 211–215.
120. *Berg C. L. Primary biliary cirrhosis: New therapeutic directions* / C. L. Berg, J. L. Gollan // *Scand. J. Gastroenterol.*, Suppl. i.— 1992.— Vol. 192.— P. 43–49.
121. *Leuschner U. Cholestatic hepatopathy: Primary biliary cirrhosis* // *Schweiz. Rundsch. Med. Prax.*— 2000.— Vol. 89.— P. 1043–1048.
122. *Oral nalmefene therapy reduces scratching activity due to the pruritus of cholestasis: A controlled study* / N. V. Bergasa, D. W. Ailing, T. L. Talbot et al. // *J. Am. Acad. Dermatol.*— 1999.— Vol. 41.— P. 431–434.
123. *Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: A double-blind, placebo-controlled study* / F. H. Wolfhagen, E. Sternieri, W. C. Hop et al. // *Gastroenterology*.— 1997.— Vol. 113.— P. 1264–1269.
124. *Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis. A double-blind, randomized, controlled trial* / N. V. Bergasa, D. W. Ailing, T. L. Talbot et al. // *Ann. Intern. Med.*— 1995.— Vol. 123.— P. 161–167.
125. *Heathcote J. The clinical expression of primary biliary cirrhosis* // *Semin. Liver Dis.*— 1997.— Vol. 17.— P. 23–33.
126. *Case report: Oral antioxidant therapy for the treatment of primary biliary cirrhosis: A pilot study* / J. P. Watson, D. E. Jones, O. F. James et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1999.— Vol. 14.— P. 1034–1040.
127. *Bone density, vitamin D status, and disordered bone remodeling in end-stage chronic liver disease* / O. M. Crosbie, R. Freaney, M. J. McKenna, J. E. Hegarty // *Calcif. Tissue Int.*— 1999.— Vol. 64.— P. 295–300.
128. *Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: Prevalence, severity and prediction of progression* / P. Angulo, T. M. Therneau, A. Jorgensen et al. // *J. Hepatol.*— 1998.— Vol. 29.— P. 729–735.
129. *Fogelman I. Different approaches to bone densitometry* / I. Fogelman, G. M. Blake // *J. Nucl. Med.*— 2000.— Vol. 41.— P. 2015–2025.
130. *Non-invasive assessment of bone density in primary biliary cirrhosis* / S. P. Pereira, G. P. Bray, P. I. Pitt et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1999.— Vol. 1.— P. 323–328.
131. *Hay J. E. Vitamin D receptor polymorphism and post-transplantation bone loss* // *Liver Transpl.*— 2001.— Vol. 7.— P. 68–69.
132. *Prevention and treatment of osteoporosis in primary biliary cirrhosis* / F. P. Vieggaar, H. R. van Buuren, F. H. Wolfhagen et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1999.— Vol. 11.— P. 617–621.
133. *Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver* / S. Shiomi, K. Masaki, D. Habu et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1999.— Vol. 14.— P. 547–552.
134. *Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis* / M. Camisasca, A. Crosignani, P. M. Battezzati et al. // *Hepatology*.— 1994.— Vol. 20.— P. 633–637.
135. *Longitudinal study on osteodystrophy in primary biliary cirrhosis (PBC) and a pilot study on calcitonin treatment* / A. Floreani, M. Chiaramonte, S. Giannini et al. // *J. Hepatol.*— 1991.— Vol. 2.— P. 217–223.
136. *Sambrook P. N. Osteoporosis prevention and treatment* / P. N. Sambrook, J. A. Eisman // *Med. J. Aust.*— 2000.— Vol. 172.— P. 226–229.
137. *Estrogen-progestogen therapy for low bone mineral density in primary biliary cirrhosis* / R. Olsson, L. A. Mattsson, K. Obrant, D. Mellstrom // *Liver*.— 1999.— Vol. 19.— P. 188–192.
138. *Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: Preliminary results after 2 years* / N. Guanabens, A. Pares, A. Monegal et al. // *Gastroenterology*.— 1997.— Vol. 113.— P. 219–224.
139. *Etidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: A randomized trial* / K. D. Lindor, R. A. Jorgensen, R. D. Tieg et al. // *J. Hepatol.*— 2000.— Vol. 33.— P. 878–882.
140. *Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. A prospective, controlled pilot study* / F. H. Wolfhagen, H. R. van Buuren, J. W. den Ouden et al. // *J. Hepatol.*— 1997.— Vol. 26.— P. 325–330.
141. *Kingham J. G. The association between primary biliary cirrhosis and coeliac disease: A study of relative prevalences* / J. G. Kingham, D. R. Parker // *Gut*.— 1998.— Vol. 42.— P. 120–122.
142. *Billaud E. M. Clinical pharmacology of immunosuppressive drugs: Year 2000 – Time for alternatives* // *Therapie*.— 2000.— Vol. 5.— P. 177–183.
143. *Finn W. F. FK506 nephrotoxicity* // *Ren. Fail.*— 1999.— Vol. 21.— P. 319–329.
144. *Dumont F. J. FK506, an immunosuppressant targeting*

- calcineurin function // *Curr. Med. Chem.*— 2000.— Vol. 7.— P. 731–748.
145. *Keown P. A.* New immunosuppressive strategies // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*— 1998.— Vol. 7.— P. 659–663.
146. *Gonin J. M.* Maintenance immunosuppression. New agents and persistent dilemmas // *Adv. Ren. Replace Ther.*— 2000.— Vol. 7.— P. 95–116.
147. *Gummert J. F.* Newer immunosuppressive drugs: A review / J. F. Gummert, T. Ikonen, R. E. Morris // *J. Am. Soc. Nephrol.*— 1999.— Vol. 10.— P. 1366–1380.
148. *Jones E. A.* Combination therapy with mycophenolate mofetil and ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis / E. A. Jones, F. J. ten Kate, F. ter Borg et al. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*— 1999.— Vol. 11.— P. 1165–1169.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРВИЧНОГО БИЛИАРНОГО ЦИРРОЗА И ПЕРВИЧНОГО СКЛЕРОЗИРУЮЩЕГО ХОЛАНГИТА

Дж. Холтмайер, У. Лейшнер

Рассмотрены методы лечения первичного билиарного цирроза (ПБЦ) и первичного склерозирующего холангита (ПСХ) с использованием урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) на основании обзора литературных данных о проведенных в последние годы исследованиях.

В случаях ПБЦ лечение с использованием УДХК улучшает лабораторные показатели, гистологию печени, увеличивает продолжительность периода до трансплантации и продлевает период выживаемости. Так как УДХК не способна излечить заболевание, по-прежнему остается потребность в использовании более новых лекарственных препаратов или их комбинации с иммунодепрессантами. Исследования УДХК и иммунодепрессантов, таких как преднизолон, будезонид и азатиоприн, показали, что для некоторых пациентов комбинированная терапия является более предпочтительной, чем монотерапия с использованием УДХК. ПСХ успешно лечится с применением УДХК и эндоскопической дилатации стриктур желчных протоков. Лечение внепеченочных проявлений холестатических заболеваний печени, таких как зуд, утомляемость, остеопороз и стеаторея, может быть проблематичным и продолжительным.

PHARMACOTHERAPY OF THE PRIMARY BILIARY CIRRHOSIS AND PRIMARY SCLEROSING CHOLANGITIS

J. Holtmayer, U. Leushner

On the basis of the review of the recently published research data, the methods of pharmacotherapy of the primary biliary cirrhosis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PCH) with the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) are presented.

In the case of PBC, the UDCA treatment results in the improvement the laboratory parameters, liver histology, prolongs the duration of the pre-transplantation period and survival rate. As the UDCA is unable to cure the disease, the necessity still remains for the use of the novel medications or their combinations with the immunosuppressive agents. The investigations of UDCA and immunosuppressants, such as prednisolone, budesonide and azathioprine showed that in some patients the combined therapy is more preferable than the UDCA monotherapy. PCH is successfully treated with the use of UDCA and endoscopic dilatation of bile ducts strictures. The treatment of anhepatic presentations of the cholestatic hepatic diseases, such as pruritus, fatigability, osteoporosis and steatorrhea, could be problematic and long-lasting.