

Норурсодезоксихолевая кислота как средство от холестаза при первичном склерозирующем холангите

Peter Fickert¹, Gideon M. Hirschfield², Gerald Denk³, Hanns-Ulrich Marschall⁴, Istvan Altorjay⁵, Martti Farkkila⁶, Christoph Schramm⁷, Ulrich Spengler⁸, Roger Chapman⁹, Annika Bergquist¹⁰, Erik Schruppf¹¹, Frederik Nevens¹², Palak Trivedi², Florian P. Reiter³, Istvan Tornai⁵, Emina Halilbasic¹³, Roland Greinwald¹⁴, Markus Prols¹⁴, Michael P. Manns¹⁵, Michael Trauner^{13,*}, от имени Европейской группы исследования норУДХК при ПСХ[†]

¹ Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Graz, Austria; ² Centre for Liver Research and NIHR Biomedical Research Unit, University of Birmingham, United Kingdom; ³ Department of Medicine II, Liver Center Munich, Ludwig Maximilians University (LMU), Munich, Germany; ⁴ Department of Molecular and Clinical Medicine, Sahlgrenska Academy, Institute of Medicine, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden; ⁵ Department of Gastroenterology, School of Medicine, Debrecen University, Debrecen, Hungary; ⁶ University of Helsinki and Clinic of Gastroenterology, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finland; ⁷ 1st Department of Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; ⁸ Department of Internal Medicine 1, Rheinische Friedrich-Wilhelm's University Bonn, Bonn, Germany; ⁹ Translational Gastroenterology Unit, John Radcliffe Hospital, Oxford, United Kingdom; ¹⁰ Department of Gastroenterology and Hepatology, Karolinska University Hospital, Karolinska Institute, Huddinge, Stockholm, Sweden; ¹¹ Section of Gastroenterology, Department of Transplantation Medicine, Division of Cancer Medicine, Surgery and Transplantation, Oslo University Hospital, Rikshospitalet, Oslo, Norway; ¹² Hepatology, University Hospital Gasthuisberg, KU Leuven, Leuven, Belgium; ¹³ Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Vienna, Austria; ¹⁴ Dr. Falk Pharma GmbH, Freiburg, Germany; ¹⁵ Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

См. редакционную статью O. Chazouilleres. (№ 1)

Ключевые слова: щелочная фосфатаза, лечение желчной кислотой, холестаз, склерозирующий холангит, желчные кислоты с укороченной боковой цепью, холегепатическое шунтирование, урсодезоксихолевая кислота.

Получено 21 декабря 2016 г.; получено с поправками 12 апреля 2017 г.; принято в печать 6 мая 2017 г.; доступно онлайн с 18 мая 2017 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Department of Internal Medicine III, Medical University of Vienna, Waehringer Guertel 18-20, A-1090 Vienna, Austria. Tel.: +43 1 40 40047410.

E-mail: michael.trauner@meduniwien.ac.at (M. Trauner).

[†] Полный список участников исследования приведен в конце статьи.

Сокращения: АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; ВГН — верхняя граница нормы; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; ГГТ — γ-глутамилтрансфераза; норУДХК — норурсодезоксихолевая кислота; НЯ — нежелательное явление; ПСХ — первичный склерозирующий холангит; СНЯ — серьезное нежелательное явление; УДХК — урсодезоксихолевая кислота; ЩФ — щелочная фосфатаза.

Актуальность и цели. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — прогрессирующее заболевание желчных путей, эффективной медикаментозной терапии которого в настоящее время не существует. 24-норурсодезоксихолевая кислота (норУДХК) — гомолог УДХК с укорочением боковой цепи у атома C₂₃ — продемонстрировала мощное антихолестатическое, противовоспалительное и антифибротическое действие в доклинических исследованиях на мышцах. Безопасность и эффективность норУДХК в трех дозах (500, 1000 и 1500 мг/сут) по сравнению с плацебо оценивались у пациентов с ПСХ в рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 38 центров в 12 европейских странах.

Методы. 161 больной ПСХ с повышенной активностью сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ), не получающий УДХК, был рандомизирован на 12 нед. лечения с последующим наблюдением в течение 4 нед. Первичным показателем эффективности было среднее относительное изменение активности ЩФ между началом исследования и последним визитом.

Результаты. НорУДХК снизила активность ЩФ на 12,3, 17,3 и 26,0 % в группах, получавших 500, 1000 и 1500 мг/сут препарата ($p = 0,029$, $p = 0,003$ и $p < 0,0001$ по сравнению с плацебо), соответственно, тогда как в группе плацебо отмечалось увеличение активности ЩФ на 1,2 %. Такие же дозозависимые результаты были получены для вторичных показателей эффективности (активность АлАТ, АсАТ и ГГТ) или для доли пациентов, достигших активности ЩФ $< 1,5 \times$ ВГН. Серьезные нежелательные явления имели место у 7 пациентов в группе 500 мг/сут, у 5 — в группе 1000 мг/сут, у 2 — в группе 1500 мг/сут и у 3 — в группе плацебо. Различий в сообщениях о зуде между терапевтическими группами и группой плацебо не было.

Выводы. НорУДХК значительно снижала активность ЩФ дозозависимым образом во всех группах. Профиль безопасности норУДХК был сравнимым с плацебо. Эти результаты оправдывают проведение исследования III фазы норУДХК у пациентов с ПСХ.

Резюме. Существует острая потребность в эффективной медикаментозной терапии ПСХ. В настоящем клиническом исследовании II фазы у пациентов с ПСХ производное УДХК с укороченной боковой цепью — норУДХК — значительно снижало активность сывороточной ЩФ дозозависимым образом в течение 12 нед. лечения. Важно, что норУДХК продемонстрировала благоприятный профиль безопасности, сходный с таковым у плацебо. Применение норУДХК у больных ПСХ обнадеживает и будет оцениваться дальше, в исследовании III фазы.

Регистрация в ClinicalTrials.gov: № NCT01755507.

© 2017 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) — хроническое холестатическое заболевание неясной этиологии, характеризующееся стойким воспалением и фиброоблитерирующим повреждением внутри- и внепеченочных желчных протоков [1]. В настоящее время не существует медикаментозной терапии с доказанным увеличением выживаемости пациентов с ПСХ. Исследования множества препаратов (включая азатиоприн, циклоспорин, метотрексат, такролимус, пеницилламин, колхицин и инфликсимаб) не выявили благоприятного эффекта при ПСХ [2]. Единственный вариант при ПСХ в терминальной стадии поражения печени — трансплантация печени. Применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в лечении ПСХ крайне спорно [3–5]. Многочисленные исследования показали биохимическое и гистологическое улучшение, но не смогли продемонстрировать значительные различия в смертности, выживаемости без трансплантации или развитии холангиокарциномы [4–11]. Рандомизированное контролируемое исследование, тестировавшее дозы УДХК 17–23 мг/кг/сут, показало улучшение биохимических показателей функции печени, однако улучшение значимых клинических показателей, включая выживаемость без трансплантации, отсутствовало, возможно, за счет низкой мощности [10]. Исследование еще более высоких доз УДХК (28–30 мг/кг/сут) у пациентов с ПСХ выявило общее улучшение биохимических показателей функции печени,

но было связано с более высоким риском смерти, необходимостью в трансплантации печени и увеличением частоты серьезных нежелательных явлений (СНЯ) [11]. Кроме того, исследование эффектов отмены УДХК у пациентов с ПСХ показало значительное ухудшение показателей функции печени и клинической картины в течение 3 мес. [12]. В целом эффективная медикаментозная терапия ПСХ — все еще не решенная клиническая проблема, и существует острая потребность в новых лекарственных средствах.

Ранее было показано, что 24-норурсодезоксихолевая кислота (норУДХК) — гомолог УДХК с укорочением боковой цепи у атома C_{23} — высокоэффективна в доклинических исследованиях на мышах с холестатическим и фибротическим поражением печени [13–17]. Сравнение терапевтических эффектов УДХК и норУДХК у мышей с выключенным *Abcb4* (*Abcb4^{-/-}*) в качестве модели склерозирующего холангита и фиброза желчных протоков выявило специфические и выраженные противовоспалительные, антифибротические и антипролиферативные эффекты норУДХК [14–16]. Относительная устойчивость норУДХК к *N*-ацил-амидированию таурином или глицином приводила к холегепатическому шунтированию норУДХК. Это значит, что неконъюгированная норУДХК как слабая кислота может быть реабсорбирована холангиоцитами, возвращаясь в синусоиды и гепатоциты через капиллярное сплетение вокруг желчных протоков, и вновь секретироваться в желчь [13, 18–21]. Процесс холегепатического шунтирования приводит к воздействию на протоки и к глубокой стимуляции секреции бикарбоната холангиоцитами, а следовательно, к индукции независимого от желчных кислот тока желчи и промыванию желчных протоков. Кроме того, секреция бикарбоната может защищать холангиоциты как «бикарбонатный зонтик» [22] от неблагоприятного окружения, когда апикальные поверхностные мембраны постоянно сталкиваются с миллимолярными концентрациями потенциально токсичных желчных кислот [23]. Более того, норУДХК и ее метаболиты при секреции в желчь представлены по большей части в мономерной, нежели мицеллярной форме, что повышает их осмотический эффект, делая норУДХК высокомолекулярным холеретическим средством [18]. Эти благоприятные свойства норУДХК и отличная переносимость в исследованиях I фазы стали основанием для многоцентрового плацебо-контролируемого клинического исследования II фазы (норУДХК в лечении ПСХ) у пациентов с ПСХ. Нашей целью было: 1) оценить эффективность трех доз норУДХК по сравнению с плацебо; 2) выявить эффективную дозу норУДХК для дальнейшей оценки в клиническом исследовании III фазы; 3) изучить безопасность и переносимость норУДХК.

Пациенты и методы

По дизайну это было европейское многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое сравнительное разведочное исследование II фазы с подбором дозы в 4 терапевтических группах. Дизайн исследования представлен на рис. 1. Пациенты были рандомизированы на получение 500, 1000 и 1500 мг/сут норУДХК или плацебо в 38 центрах в 12 странах. Поскольку терапевтическая эффективность УДХК при ПСХ неясна, было логично ввести группу плацебо. УДХК была отменена по

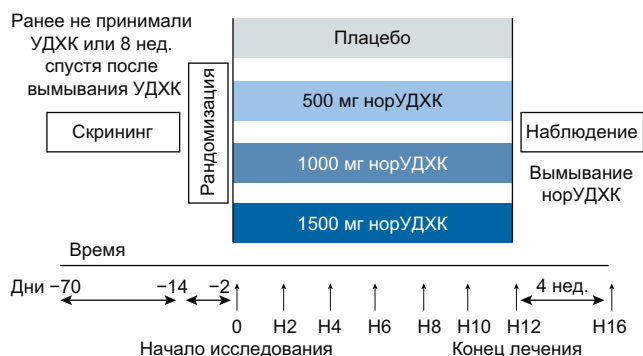


Рис. 1. Дизайн исследования норУДХК в лечении ПСХ. Пациенты прошли скрининг на критерии включения, и подходящие пациенты были рандомизированы в равном соотношении на получение 500, 1000, 1500 мг/сут норУДХК или плацебо. После рандомизации контрольные визиты проводились на 0, 2, 4, 6, 8, 10 и 12-й неделях. Наблюдательный визит был проведен через 4 нед. после окончания лечения (16-я неделя). Н — неделя.

крайней мере за 8 нед. до первого визита у 113 из 161 набранного пациента. Из 159 пациентов, получавших исследуемый препарат, 40 ранее не лечились УДХК, 58 отвечали на предшествующее лечение УДХК и 55 не отвечали. Ответ определялся как (частичная) нормализация активности сывороточной щелочной фосфатазы (ЩФ) по оценке исследователей, таким образом, в этом исследовании отсутствовало строгое определение ответа на УДХК. Важно, что все принимавшие УДХК пациенты прекратили прием препарата по крайней мере за 8 нед. до включения в исследование. Биохимические изменения после отмены УДХК соответствовали таковым в предыдущих работах [12], показавших увеличение активности ЩФ (+27 % у отвечающих на УДХК, +15 % у не отвечающих). За терапевтической фазой длительностью 12 нед. следовал период наблюдения 4 нед. Исследование проводилось с января 2013 г. по сентябрь 2015 г. в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и этическими принципами Хельсинкской декларации; оно было зарегистрировано в EudraCT (№ 2011-002754-31) и одобрено независимыми местными этическими комитетами, ответственными за участвовавших исследователей.

Все пациенты дали письменное информированное согласие. В исследование включали мужчин и женщин в возрасте 18–80 лет. ПСХ был верифицирован по двум из трех следующих критериев: 1) хроническое холестатическое поражение печени длительно — по крайней мере 6 мес.; 2) демонстрация с помощью ретроградной, оперативной, чрескожной или магнитно-резонансной холангиографии изменений внутри- или внепеченочных желчных протоков, таких как сегментация или сужение, характерные для ПСХ, в течение года до начала исследования; 3) доступные для проверки результаты биопсии печени, сопоставимые с диагнозом ПСХ. Высокая активность ЩФ в начале исследования ($\geq 1,5 \times$ ВГН — верхняя граница нормы). В исследование включали пациентов с ПСХ с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК) и без них. Пациентам без четкого диагностического исключения ВЗК выполнялась колоноскопия с сегментарной биопсией до первого визита. Женщины детородного возраста должны были применять высокоэффективные методы контрацепции.

К основным критериям исключения относились текущие или перенесенные заболевания печени, такие как вторичный склерозирующий холангит, первичный билиарный холангит, холангиоцеллюлярный рак, гепатит В или С, болезнь Вильсона, гемохроматоз, аутоиммунный гепатит, хронический алкоголизм

(употребление > 30 г/сут) или доказанный биопсией неалкогольный стеатогепатит. Исключались также пациенты с циррозом и оценкой по Чайлду—Пью В или С и пациенты с анамнезом или наличием декомпенсации печени. Кроме того, исключались пациенты, получавшие иммуносупрессивные препараты, такие как хлорамбуцил, пентоксифиллин, пеницилламин, пирфенидон, фибраты, биологические препараты (например, ингибиторы фактора некроза опухолей- α) или рифампицин в течение 3 мес. до начала исследования. Исключалось и эндоскопическое лечение стеноза желчных протоков, необходимое или планируемое в течение 5 мес. после рандомизации, и лечение стеноза доминирующего желчного протока в течение 6 мес. перед первым визитом. Более того, исключались пациенты с уровнем общего билирубина более 3 мг/дл (> 50 мкмоль/л) на момент скрининга или начала исследования либо с подъемом уровня общего билирубина по крайней мере на 50 % в течение последних 6 мес. до начала исследования.

Пациенты должны были принимать внутрь капсулы по 250 мг норУДХК. Группы были разделены следующим образом: группа А — 2 капсулы по 250 мг норУДХК; группа В — 4 капсулы по 250 мг норУДХК; группа С — 6 капсул по 250 мг норУДХК; группа D — 0 (плацебо). Все пациенты принимали 6 капсул сразу (препарат + плацебо) по утрам, чтобы гарантировать слепой метод. Внешний вид, размер и вкус капсул с плацебо для приема внутрь были неотличимы от капсул с норУДХК.

Оценки в исследовании

После рандомизации пациентов наблюдали при исходном визите, промежуточных визитах на 2, 4, 6 и 8-й неделях, в конце лечения (на 12-й неделе) и при наблюдательном визите на 16-й неделе (см. рис. 1). Во время каждого визита контролировали физиологические показатели, ЭКГ и температуру тела, а также лабораторные показатели, включая биохимический анализ крови (аланинаминотрансфераза [АлАТ], аспартатаминотрансфераза [АсАТ], γ -глутамилтрансфераза [ГГТ], ЩФ, общий и прямой билирубин, альбумин, С-реактивный белок, общий уровень белков, сывороточный креатинин, липаза, лактатдегидрогеназа), гематологические показатели (общий анализ крови и определение лейкоцитарной формулы), тесты на свертываемость крови (международное нормализованное отношение, активированное частичное тромбопластиновое время). УЗИ брюшной полости выполнялось при скрининговом визите и в конце лечения. Это позволяло определить размер и экзогенность печени, желчных протоков, размер селезенки, выявить нарушения со стороны желчного пузыря, портосистемные коллатерали и другие возможные патологии. Пациентов, страдающих язвенным колитом, просили вести дневник, начиная за неделю до начала исследования и заканчивая в конце лечения; в дневнике фиксировались подоценки: частота дефекаций, наличие крови в кале, общее самочувствие и боль в животе. Этот дневник использовался при каждом визите, чтобы вычислить индекс клинической активности по Рахмилевичу, генерируемый электронной медицинской картой. Зуд оценивался по визуальной аналоговой шкале; вертикальными линиями отмечались состояния от отсутствия зуда (0) до непереносимого зуда (100). Утомляемость оценивалась по опроснику, адаптированному из опросника по качеству жизни при первичном билиарном циррозе [24]. Каждому пункту присваивалось 5 баллов, и общая оценка утомляемости вычислялась как сумма баллов по 11 пунктам. Для оценки общего клинического впечатления врача от терапевтического эффекта и изменений в состоянии пациента применялась шкала общей врачебной оценки [25]. Краткая шкала здоровья — это упрощенный опросник из 4 пунктов; его использовали для оценки качества жизни пациентов [26]. Соблюдение схемы лечения оценивалось по количеству возвращенных коробочек для лекарств в день.

Нежелательные явления (НЯ), представляющие собой любые неблагоприятные или неприятные признаки и симптомы, включая отклонения в лабораторных показателях, фиксировались при каждом контрольном визите. НЯ, связанные с лечением, определялись как любое событие от начала приема препарата и в течение всего периода лечения. СНЯ включали смерть, любое угрожающее жизни состояние, необходимость в госпитализации или продлении имеющейся госпитализации, события, связанные со стойкой или значительной нетрудоспособностью либо инвалидизацией, и врожденные пороки развития.

Показатели эффективности

Первичным показателем эффективности в этом клиническом исследовании было относительное изменение (в %) активности ЩФ между исходным визитом и визитом в конце лечения, поскольку активность сывороточной ЩФ — подходящий суррогатный маркер прогноза при ПСХ [27–29]. Ниже приводится расчет этих изменений:

$$100 \times (\text{ЩФ}_{\text{конец лечения}} - \text{ЩФ}_{\text{исходно}}) / \text{ЩФ}_{\text{исходно}}$$

Значение –25 %, вычисленное для пациента, означает снижение на 25 %, т. е. активность ЩФ в конце лечения была на $1/4$ ниже, чем измеренная при первом визите. Дополнительные показатели эффективности включали снижение активности ЩФ по крайней мере на 50 % между началом и концом лечения, нормализацию (< ВГН) или частичную нормализацию (< $1,5 \times$ ВГН) активности ЩФ, абсолютные или относительные изменения активности ЩФ, ГГТ, АлАТ, АсАТ и уровня сывороточного билирубина (общий и прямой билирубин) при каждом визите (от скрининга до наблюдения), абсолютные или относительные изменения интенсивности зуда, измеренные по визуальной шкале, уровень утомляемости, успех и терапевтические преимущества по общей врачебной оценке.

Статистические методы

Первичный показатель эффективности был объектом для подтверждающего статистического анализа ($p = 0,025$, одностороннее) в контексте двухэтапного группового последовательного адаптивного дизайна исследования. Размер выборки был определен таким образом, чтобы обеспечить адекватную мощность для выявления абсолютных отличий средних относительных изменений в сывороточной активности ЩФ около 20 %. Различия такой величины считались клинически значимыми в этом исследовании для подтверждения концепции. Требуемый размер выборки был вычислен с помощью nQuery Advisor 6.01. Вычисления делались для размера эффекта $0,20 / 0,25 = 0,8$ и мощности 80 % и дали результат, что в каждой группе должно было быть не менее 39 пациентов. Однако расчет не учитывал групповой последовательный адаптивный дизайн исследования. Исследование было проведено в соответствии с двухэтапным групповым последовательным тестовым дизайном с возможностью адаптации размера выборки при промежуточных анализах. Чтобы сохранить общую одностороннюю групповую вероятность ошибки первого рода $\alpha = 0,025$, в анализе первичного показателя использовались границы, вычисленные по О'Брайену и Флемингу с критическим значением при окончательном анализе 2,015. Обратный нормальный метод комбинирования значений p использовался с проспективно спланированной скоростью поступления информации 0,75 и 1,03 при промежуточном и окончательном анализе соответственно. Это значит, что размер выборки 40 пациентов на группу был адекватным ($40 / 39 = 1,0256$). Таким образом, запланированный размер выборки составил 160 пациентов (рандомизация 1:1:1:1, т. е. около 40 пациентов на лечебную группу) в полном наборе для анализа, если исследование завершилось

без изменений после промежуточного анализа, который планировался после и проводился на основе 120 пациентов в полном наборе (около 30 человек на группу). После промежуточного анализа адаптация размера выборки не потребовалась. Основным показателем эффективности в этом клиническом исследовании было среднее относительное изменение (в %) активности сывороточной ЩФ между исходным визитом и визитом в конце лечения. Абсолютное изменение от исходного до последующего визита и до конца лечения вычислялось как значение при визите минус значение при первом визите. Сравнение между группами проводилось в два этапа. На первом этапе анализ сравнивал каждую группу норУДХК с группой плацебо, на втором — использовались парные сравнения среди трех групп норУДХК. Второй этап проводился для подтверждения, только если все три гипотезы первого этапа отвергались. Для коррекции по множественности внутри каждого этапа анализа применялась закрытая процедура тестирования с использованием теста на пересечение Симса [31] для каждого этапа. Обратная нормальная процедура применялась к скорректированным по Симсу значениям p . Соответствующие значения p были скомбинированы, т. е. значения p для основной гипотезы, основанной на пациентах, включенных в промежуточный анализ, были скомбинированы со значениями p , основанными на остальных пациентах; парные пересечения значений p были скомбинированы с их аналогами, как и значения p для элементарных гипотез. Основная гипотеза (пересечение трех элементарных гипотез) могла быть отвергнута, если общий статистический критерий для полного набора для анализа, полученный обратным нормальным методом, превышал критическое значение. В этом случае следовало определить, какая из элементарных гипотез может быть отвергнута закрытой процедурой тестирования. Односторонние значения p для анализа первичного показателя вычислялись с использованием критерия суммы рангов Уилкоксона. Вычисления проводились на программном обеспечении SAS® (версия 9.3, SAS Institute, США) и ADDPLAN® (лицензированным ADDPLAN, Inc., ICON Clinical Research, LLC). Для анализа всех переменных применялись методы описательной статистики. Непрерывные переменные суммировали, используя количество наблюдений, среднее арифметическое и стандартное отклонение. Категориальные данные описывали, используя абсолютные и относительные частоты. Центров, представляющих в исследовании по крайней мере 3 пациентов на лечебную группу, было немного. Поэтому возможный эффект центров не изучался. Возможный эффект географического кластера исследовался путем представления описательной суммарной статистики для первичного показателя эффективности, стратифицированного по географическому кластеру. Использовались следующие географические кластеры: Австрия, Германия, Венгрия, Великобритания, скандинавские страны (Дания, Финляндия, Норвегия, Швеция), страны Бенилюкса (Бельгия, Нидерланды) и другие страны (Литва, Испания).

Результаты

Всего у 222 пациентов был проведен 231 скрининг. Для рандомизации был непригоден 61 из 222 пациентов. Основной причиной неудачи скрининга было нарушение критериев включения и исключения у 51 пациента. Диаграмма исследования и дополнительные причины неудачи скрининга показаны на рис. 2. Данные о неудачах скрининга и данные 2 пациентов, которые не принимали исследуемый препарат (один был исключен из-за нежелания сотрудничать, другой — из-за критерия исключения после рандомизации), не были включены в



Рис. 2. Набор пациентов. Из 222 пациентов, прошедших скрининг, 161 был рандомизирован и 159 получили исследуемый препарат. Требуемый размер выборки был вычислен с помощью nQuery Advisor 6.01. Вычисления делались для размера эффекта 0,20 / 0,25 = 0,8 и мощности 80 % и дали результат, что в каждой группе должно быть не менее 39 пациентов.

статистический анализ. Следовательно, 159 пациентов получили исследуемый препарат, составив группу рандомизации. Из 159 участников, принимавших исследуемый препарат, 21 человек прервал лечебную фазу досрочно (норУДХК 500 мг: 10, 25,6 %; норУДХК 1000 мг:

4, 9,8 %; норУДХК 1500 мг: 3, 7,7 %; плацебо: 4, 10 %). Наиболее частыми первичными причинами были нарушение критериев включения и исключения (обнаружившиеся после рандомизации) или одновременный прием запрещенных препаратов. Количество пациентов, прервавших лечебную фазу из-за отсутствия эффекта, составило: норУДХК 500 мг — 1 пациент, норУДХК 1000 мг — 0, норУДХК 1500 мг — 1; и 2 пациента в группе плацебо.

Характеристика пациентов

Основные исходные характеристики 159 пролеченных пациентов приведены в табл. 1. В целом и в каждой группе большинство участников были мужчины (109 из 159, 68,6 %), что отражает естественное распределение среди пациентов с ПСХ. Значительных отличий между группами по возрасту, росту, массе тела, индексу массы тела и активности сывороточной ЩФ в начале исследования не было, следовательно, все четыре группы были хорошо сбалансированы при наборе. Число пациентов с впервые диагностированным ПСХ во всех группах составляло 6–8 (15–20 %) (см. табл. 1) и было наибольшим в группе плацебо. Частота сопутствующих ВЗК была наибольшей в группе норУДХК 500 мг (77 %) и наименьшей в группе плацебо (50 %), однако это различие не достигло статистической значимости. Коррекция по наличию ВЗК при распределении в группы не проводилась. В терапевтических группах медиана времени с момента появления первых симптомов ВЗК составляла 13,5 года; медиана длительности ВЗК — около 11,5 года (см. табл. 1). Медиана длительности ПСХ составляла 6,9 года в группе плацебо и 6,9, 3,7 и 4,3 года в группах 500, 1000 и 1500 мг норУДХК соответственно. Активность сывороточной ЩФ была су-

Таблица 1. Демографические и исходные характеристики рандомизированных и пролеченных пациентов

	Плацебо (n = 40)	норУДХК 500 мг (n = 39)	норУДХК 1000 мг (n = 41)	норУДХК 1500 мг (n = 39)
Мужчины, n (%)	25 (62,5)	27 (69,2)	28 (68,3)	29 (74,4)
Женщины, n (%)	15 (37,5)	12 (30,8)	13 (31,7)	10 (25,6)
Средний (SD) возраст, лет	44,1 (14,89)	40,9 (12,24)	42,3 (13,08)	41,0 (13,11)
Средняя (SD) масса тела, кг	78,7 (13,63)	75,5 (13,51)	79,1 (15,37)	77,7 (15,65)
Средний (SD) рост, см	176,0 (12,14)	176,0 (9,01)	175,7 (8,06)	176,9 (11,30)
Средний (SD) ИМТ, кг/м ²	25,5 (3,93)	24,3 (3,87)	25,6 (4,94)	24,8 (3,78)
Медиана (диапазон) длительности ПСХ, мес.	83 (2–343)	83 (1–345)	45 (2–242)	52 (2–311)
Вновь диагностированный ПСХ, n (%)	8 (20,0)	6 (15,4)	8 (19,5)	7 (17,9)
ВЗК при скрининге	50	77	65	64
Язвенный колит, n (%)	15 (37,5)	27 (69,2)	22 (53,7)	24 (61,5)
Болезнь Крона, n (%)	5 (12,5)	3 (7,7)	5 (12,2)	1 (2,6)
Медиана (диапазон) времени с первых симптомов ВЗК, мес.	162 (36–451)	183 (10–416)	151 (4–526)	140 (11–476)
Средняя (SD) активность ЩФ в начале исследования, ЕД/л	456 (234,4)	495 (282,4)	369 (200,6)	464 (241,6)
Ранее не получали УДХК, n (%)	12 (30,0)	9 (23,1)	9 (22,0)	10 (25,6)
Ранее получали УДХК, n (%)	27 (67,5)	28 (71,8)	31 (75,6)	27 (69,2)
Отвечали на лечение, n (%)	18 (66,7)	13 (46,4)	14 (45,2)	13 (48,2)
Средняя доза УДХК, мг/кг/сут	14,5	13,7	12,2	13,3
Не отвечали на лечение, n (%)	9 (33,3)	15 (53,6)	17 (54,8)	14 (51,8)
Средняя доза УДХК, мг/кг/сут	14,3	13,0	14,4	15,3
Неизвестно, получали ли УДХК, n (%)	1 (2,5)	2 (5,1)	1 (2,4)	2 (5,1)

SD — стандартное отклонение; ИМТ — индекс массы тела.

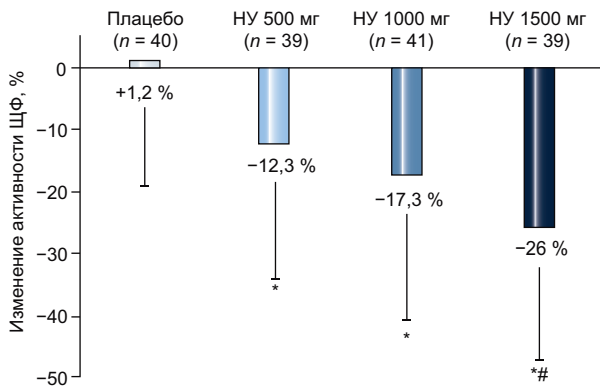


Рис. 3. Изменение активности сывороточной ЩФ (в %) за 12 нед. по сравнению с исходными значениями. Активность сывороточной ЩФ снизилась дозозависимым образом в ответ на лечение норУДХК (НУ) с наиболее выраженным снижением в группе 1500 мг НУ. Закрытая процедура тестирования с использованием тестов на пересечение Симса [31] применялась для сравнения каждой группы (сравнения каждой группы, получавшей лечение НУ, с плацебо и парные сравнения среди трех групп, получавших НУ). Обратная нормальная процедура применялась к скорректированным по Симсу значениям *p*. Односторонние значения *p* для анализа первичного показателя эффективности вычислялись с использованием критерия суммы рангов Уилкоксона. * *p* < 0,01 по сравнению с плацебо; # *p* < 0,025 по сравнению с НУ 1500 мг vs НУ 500 мг.

щественно повышена в начале исследования во всех группах: от 369 МЕ/л в группе норУДХК 1000 мг до 495 МЕ/л в группе норУДХК 500 мг, что указывало на выраженный холестаз во всех группах. Из 159 пациентов 113 (71 %) ранее принимали УДХК, 58 (51,3 %) из них отвечали на лечение, что определялось частичной нормализацией активности ЩФ, и 55 (48,7 %) на лечение УДХК не отвечали. 40 (25,2 %) из 159 пациентов ранее не принимали УДХК, ответ на предшествующее лечение УДХК был неизвестен или неприменим для остальных 6 (3,8 %) из 159 рандомизированных пациентов (см. табл. 1). В терапевтических группах доля пациентов, не отвечавших на лечение УДХК, колебалась между 51,8 % в группе норУДХК 1500 мг и 54,8 % в группе норУДХК 1000 мг, тогда как в группе плацебо только 33,3 % участников не отвечали на УДХК по оценке исследователей. Дозы УДХК были в сходном диапазоне (12–15 мг/кг/сут) у отвечавших и не отвечавших на лечение (см. табл. 1). Различий между группами в отношении зуда на текущий момент или прежних эпизодов зуда, о которых сообщали пациенты, не было (от 40 % в группе плацебо до 64,1 % в группе норУДХК 500 мг). Утомляемость на момент начала исследования отмечало от 45 % пациентов в группе плацебо до 70,7 % в группе норУДХК 1000 мг.

НорУДХК значительно снижает активность сывороточной ЩФ дозозависимым образом у больных ПСХ

Относительное снижение уровня сывороточной ЩФ было выбрано основным показателем эффективности

в этом исследовании, поскольку активность ЩФ на настоящее время представляет наилучший доступный суррогатный параметр для пациентов с ПСХ и потому выбрана наиболее подходящим показателем для этого короткого исследования [27–29]. В каждой группе норУДХК относительное снижение активности сывороточной ЩФ было статистически значимо выше, чем в группе плацебо, при анализе основного показателя эффективности, демонстрируя дозозависимый характер: на –12,3, –17,3 и –26 % в группах 500, 1000 и 1500 мг/сут норУДХК соответственно (рис. 3). Таким образом, результат анализа по назначенному лечению был положительным для всех групп норУДХК. Статистически значимые различия по сравнению с группой плацебо также наблюдались для всех трех групп норУДХК в анализе по протоколу (данные не приводятся). Возможные вмешивающиеся эффекты географических кластеров не были выявлены при стратификационном анализе относительного снижения активности сывороточной ЩФ (данные не приводятся). Доля пациентов, достигших прогностически значимого снижения активности сывороточной ЩФ ($\leq 1,5 \times$ ВГН) [27, 28], составила 12,5 % (5 из 40) в группе плацебо, 12,8 % (5 из 39) в группе норУДХК 500 мг, 41,5 % (17 из 41) в группе норУДХК 1000 мг и 30,8 % (12 из 39) в группе норУДХК 1500 мг. Активность ЩФ находилась в пределах ВГН у 2 (5 %) из 40 пациентов в группе плацебо, 1 (2,6 %) из 39 — в группе норУДХК 500 мг, 5 (12,2 %) из 41 — в группе 1000 мг и 4 (10,3 %) из 39 — в группе 1500 мг. Более того, все три дозы норУДХК способствовали быстрому снижению активности сывороточной ЩФ в пределах 4 нед., что опять же было наиболее выражено в группе с наибольшей дозой норУДХК (рис. 4). Апостериорный анализ в отношении суточной дозы норУДХК в пересчете на 1 кг массы тела подтвердил основной результат этого исследования, так же как и выбор дозы для программы III фазы (данные не приводятся). Активность сывороточной ЩФ оставалась относительно стабильной в течение всего периода лечения в группах норУДХК, но вернулась почти к исходным показателям к концу периода наблюдения, что указывает на выраженный рикошет активности сывороточной ЩФ после отмены лечения норУДХК. Напротив, в группе плацебо активность ЩФ выросла на 1,2 % в течение периода исследования до конца лечения (см. рис. 3). Интересно, что активность сывороточной ЩФ снизилась в группе плацебо в период от конца лечения до наблюдательного визита. Это могло, по крайней мере отчасти, объясняться более частым возобновлением лечения УДХК в группе плацебо (9 из 40, 22,5 % пациентов vs 4 из 39, 10,3 % в группе норУДХК 500 мг; 2 из 41, 4,9 % в группе норУДХК 1000 мг; 5 из 39, 12,8 % в группе норУДХК 1500 мг) после активного периода лечения по оценке врача. Также интересно отметить, что 8 из 9 пациентов были классифицированы как отвечавшие на УДХК до начала исследования, а доля пациентов, получавших УДХК после плацебо в период наблюдения, была почти вдвое больше, чем в терапевтических группах сравнения (см. дополнительную табл. 1). Уровни сывороточного билирубина значительно не различались между группами в различные временные точки (см. дополнительную табл. 2).

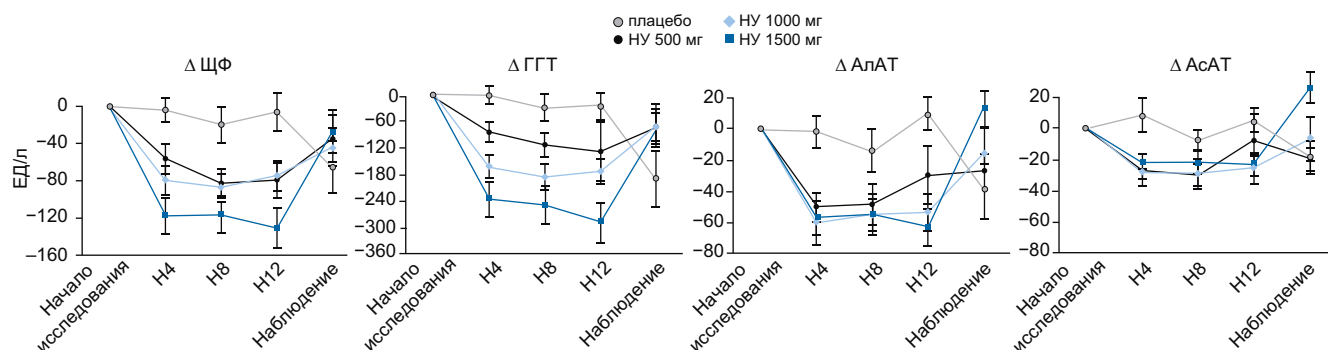


Рис. 4. Абсолютные изменения активности сывороточных ЩФ, ГГТ, АлАТ и АсАТ в течение исследования. По оси Y расположены абсолютные изменения (ЕД/л) по сравнению с исходными значениями. Для анализа всех переменных применялись методы описательной статистики. Непрерывные переменные суммировали, используя количество наблюдений, арифметическое среднее и стандартное отклонение. НУ — норурсодезоксихолевая кислота; Н — неделя. Группа плацебо — серые кружки; группа 500 мг НУ — черные кружки; группа 1000 мг НУ — голубые ромбики; группа 1500 мг НУ — темные квадратики.

Таблица 2. Относительные изменения (в %) сывороточной активности ЩФ от начала до конца терапии в зависимости от предшествующего лечения УДХК, а также ответа на него и других клинических параметров

	Плацебо (n = 40)	норУДХК 500 мг (n = 39)	норУДХК 1000 мг (n = 41)	норУДХК 1500 мг (n = 39)
Мужчины, среднее (n)	+4,7 % (25)	-14,1 % (27)	-13,9 % (28)	-27,8 % (29)
Женщины, среднее (n)	-4,6 % (15)	-8,3 % (12)	-24,7 % (13)	-20,5 % (10)
Отвечали на УДХК, среднее (n)	-6,2 % (18)	-9,9 % (13)	-16,4 % (14)	-19,5 % (13)
Не отвечали на УДХК, среднее (n)	-3,5 % (9)	-10,1 % (15)	-14,9 % (17)	-27,3 % (14)
Ранее не получали УДХК, среднее (n)	+12,3 % (12)	-14,9 % (9)	-24,8 % (9)	-32,0 % (10)
ЩФ > 3 × ВГН, среднее (n)	-0,9 % (25)	-14,4 % (23)	-19,7 % (17)	-26,2 % (22)
ЩФ ≤ 3 × ВГН, среднее (n)	4,8 % (15)	-9,2 % (16)	-15,6 % (24)	-25,7 % (17)
ПСХ с ВЗК, среднее (n) ^a	5,8 % (20)	-10,4 % (29)	-14,5 % (27)	-24,0 % (27)
ПСХ без ВЗК, среднее (n) ^a	-4,8 % (18)	-21,8 % (8)	-22,8 % (14)	-29,9 % (11)
Длительность ПСХ ≤ 5 лет, среднее (n) ^b	8,3 % (15)	-10,5 % (17)	-20,3 % (22)	-28,2 % (20)
Длительность ПСХ > 5 лет, среднее (n) ^b	-3,0 % (24)	-13,7 % (22)	-13,4 % (18)	-23,7 % (19)

^a 5 пациентов невозможно было отнести к группе с ВЗК или без ВЗК.

^b У 2 пациентов данные о впервые диагностированном ПСХ не задокументированы.

НорУДХК значительно снижает активность сывороточных ГГТ, АлАТ и АсАТ у больных ПСХ

НорУДХК значительно снижала активность сывороточной ГГТ дозозависимым образом; наиболее выраженным этот эффект был в группе норУДХК 1500 мг — снижение на 33,9 % (абсолютные показатели см. на рис. 4). Следует заметить, что дозозависимость действия норУДХК на снижение активности сывороточных ферментов была наиболее явной в отношении ГГТ по сравнению с другими ферментами (см. рис. 4). Медиана снижения сывороточной АсАТ в конце лечения составила 20,5 %, АлАТ — 33,1 % (абсолютные показатели см. на рис. 4, C и D соответственно). Как и для ЩФ, после значительного снижения на фоне лечения норУДХК в конце лечения до наблюдательного визита отмечался выраженный рикошет активности ГГТ, АлАТ и АсАТ.

Ответ на норУДХК не зависит от предшествующего лечения УДХК, ответа на это лечение, наличия ВЗК или длительности ПСХ

Важно, что дозозависимое снижение активности ЩФ наблюдалось как у женщин, так и у мужчин, и не зависело

от предшествующего лечения УДХК и ответа на него (табл. 2). Точно так же наличие ВЗК, длительность ПСХ и исходная активность ЩФ не влияли на дозозависимый ответ на норУДХК (см. табл. 2). Отметим, что доля пациентов без терапевтического ответа на норУДХК (активность ЩФ в конце лечения выше, чем при скрининге, когда большинство пациентов все еще получали УДХК) резко снижалась с повышением дозы норУДХК, опять же независимо от предшествующего лечения УДХК и ответа на него (см. дополнительный рис. 1).

Исходы

Масса тела, температура тела и физиологические показатели не продемонстрировали значимых изменений от начала до конца лечения во всех группах. Интересно, что у 7 (17,9 %) пациентов в группе 500 мг, у 3 (7,3 %) — в группе 1000 мг и у 3 — в группе 1500 мг была увеличена селезенка в начале лечения норУДХК. В конце лечения их число уменьшилось до 4 (10,3 %), 0 и 0 пациентов в каждой группе, получавшей норУДХК, соответственно, тогда как в группе плацебо число пациентов с увеличенной селезенкой составило 2 (5 %) в начале лечения и выросло

до 3 (7,5 %) — в конце. Средние значения индекса клинической активности были низкими во всех терапевтических группах как в начале, так и в конце лечения (1,3/1,7 в группе 500 мг, 0,9/1,0 в группе 1000 мг и 2,0/1,3 в группе 1500 мг норУДХК; 2,1/1,5 в группе плацебо). Наибольшие значения в начале исследования отмечались для частоты дефекаций, оценки общего самочувствия, оценки наличия крови в кале, оценки боли или спазмов в животе и лабораторных отклонений. Эти оценки демонстрировали вариабельность, но тенденции не было. Кроме того, не было статистически значимых отличий в оценках по краткой шкале здоровья между терапевтическими группами, однако отмечено слабое улучшение от исходного до конца лечения в группе норУДХК 1500 мг для каждого индивидуального измерения. По сумме ответов на 11 вопросов для вычисления оценки утомляемости значительных различий от начала (плацебо — 23, норУДХК 500 мг — 21, 1000 мг — 19,7, 1500 мг — 23,3) до конца лечения (плацебо — 21,3, норУДХК 500 мг — 20,7, 1000 мг — 19,8, 1500 мг — 20,2) не было. Однако небольшое улучшение симптомов согласно общей врачебной оценке эффективности могло быть достигнуто к концу лечения у 43,6 % пациентов в группе 1500 мг норУДХК, у 29,3 % — в группе 1000 мг, у 23,1 % — 500 мг и у 30 % — в группе плацебо. Эти различия не достигли статистической значимости.

НорУДХК продемонстрировала благоприятный профиль безопасности

Переносимость исследуемого препарата описывалась как очень хорошая подавляющим большинством пациентов и исследователей. Плохая переносимость была отмечена только 2 (4,9 %) пациентами в группе норУДХК 1000 мг и 1 (2,5 %) — в группе плацебо. Переносимость была одинаково хорошей во всех терапевтических группах. Ни один пациент не умер за время исследования. Доля пациентов с НЯ во время лечения составила 80, 59, 73 и 67 % в группах плацебо, норУДХК 500 мг, норУДХК 1000 мг и норУДХК 1500 мг соответственно. В целом во время лечения было отмечено 8 СНЯ у 8 пациентов: 3 — в группе норУДХК 500 мг, 1 — в группе 1000 мг, 1 — в группе 1500 мг и 3 — в группе плацебо. Таким образом, количество СНЯ в период лечения было сходным между лечебными группами. Только 1 СНЯ в группе плацебо было расценено исследователями как возможно связанное с исследуемым препаратом (желтушность склер и отсутствие клинической эффективности). Еще 5 СНЯ, не связанных с лечением, были категоризированы как прогрессирование болезни и отсутствие эффективности. Остальные 2 СНЯ были представлены удалением мениска и диагнозом рака толстой кишки через 4 дня после начала терапии. НЯ во время лечения, имевшие место более чем у 10 пациентов, представляли боль в животе (11), утомляемость (13), назофарингит (30), головную боль (13) и зуд (17). Различий в частоте НЯ между терапевтическими группами, связанных с дозозависимыми эффектами, не было, как и по сравнению с плацебо. Кроме того, доля нежелательных реакций на препарат была сопоставима во всех группах: 28, 23, 32 и 28 % в группах плацебо, норУДХК 500 мг, норУДХК 1000 мг и норУДХК 1500 мг соответственно. Самые

Таблица 3. Наиболее частые нежелательные явления

	Плацебо (n = 40)	норУДХК 500 мг (n = 39)	норУДХК 1000 мг (n = 41)	норУДХК 1500 мг (n = 39)
Боль в животе	5 (12,5 %)	1 (2,6 %)	4 (9,8 %)	1 (2,6 %)
Диарея	4 (10,0 %)	0 (0 %)	1 (2,4 %)	3 (7,7 %)
Утомляемость	4 (10,0 %)	2 (5,1 %)	2 (4,9 %)	5 (12,8 %)
Назофарингит	7 (17,5 %)	6 (15,4 %)	9 (22,0 %)	8 (20,5 %)
Артралгия	4 (10,0 %)	1 (2,6 %)	1 (2,4 %)	0 (0 %)
Боль в спине	4 (10,0 %)	1 (2,6 %)	0 (0 %)	3 (7,7 %)
Головная боль	3 (7,5 %)	2 (5,1 %)	1 (2,4 %)	7 (17,9 %)
Зуд	4 (10,0 %)	3 (7,7 %)	4 (9,8 %)	6 (15,4 %)

частые НЯ с ведущей позицией у назофарингита во всех группах перечислены в табл. 3. Следует заметить, что частота зуда была одинакова во всех терапевтических группах и в целом низкой: 7 событий в группе 500 мг/сут, 7 — в группе 1000 мг/сут, 12 — в группе 1500 мг/сут и 10 — в группе плацебо. Важно, что зуд был несильным и ни один пациент не прекратил лечение. Значительных различий по оценке зуда от исходного визита (шкала 0–100 мм: плацебо — 15,4, 500 мг — 9,9, 1000 мг — 14,8, 1500 мг — 16,5) до конца лечения (плацебо — 15,3, 500 мг — 10,8, 1000 мг — 20,9, 1500 мг — 15,2) не было, как и между лечебными группами. На активность ВЗК лечение норУДХК не влияло. В целом профиль безопасности норУДХК выглядит благоприятным, предостерегающих данных в ходе лечения не найдено.

Обсуждение

Существенного прогресса в медикаментозном лечении ПСХ не было десятилетиями. Это двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по подбору дозы и доказательству концепции — первое клиническое исследование норУДХК с целью оценить ее эффективность, безопасность и переносимость у больных ПСХ. Основные результаты исследования: 1) норУДХК значительно снижает активность ЩФ у пациентов с ПСХ в течение 12 нед. лечения по сравнению с плацебо; 2) положительные эффекты носят дозозависимый характер; 3) профиль безопасности норУДХК сравним с плацебо.

Все три дозы норУДХК, проверенные в этом исследовании, давали значительное снижение активности ЩФ, которое было наиболее выражено в группе 1500 мг; следовательно, все группы норУДХК достигли основного показателя эффективности в анализе по назначенному лечению. Кроме того, снижение активности ЩФ происходило параллельно со значительным снижением активности АлАТ, АсАТ и ГГТ. В частности, показатели активности ГГТ обнаружили наиболее выраженную связь между дозами норУДХК и ее биохимическим эффектом. Кроме биохимического показателя холестерина у пациентов с ПСХ активность сывороточной ГГТ может также отражать вызванное воспалением печеночное свободнорадикальное окисление [32–34], которое может существенно снижаться под действием норУДХК, что наблюдалось ранее на доклинических моделях [14–17]. Поскольку размер селезен-

ки также отражает активность ПСХ [35], стоит заметить, что у 13 пациентов, получавших норУДХК, селезенка была исходно увеличена, но лишь у 4 пациентов она была увеличена в конце исследования. Потенциальные противовоспалительные эффекты норУДХК требуют подробных исследований в будущем. Интересно, что у пациентов в группе плацебо отмечалось снижение всех сывороточных параметров, проверенных во время наблюдательного периода, сравнимое с эффектами норУДХК в группах, получавших лекарственный препарат. Это может быть в первую очередь связано с более частым возобновлением приема УДХК в этой группе участников, которые продолжали демонстрировать заметно повышенные параметры холестаза во время терапевтического периода после отмены УДХК в период вымывания перед началом исследования. Также важно отметить, что наиболее выраженное относительное снижение активности сывороточной ЩФ наблюдалось в группе норУДХК 1500 мг (снижение на 26 %), что указывает на дозозависимый эффект препарата. Это наблюдение, как и факт, что доза норУДХК 1500 мг хорошо переносилась, также имеет значение в плане выбора дозы для будущего клинического исследования III фазы у больных ПСХ. Важно, что 12,8 % пациентов достигли снижения активности сывороточной ЩФ $\leq 1,5 \times$ ВГН в группе норУДХК 500 мг, 41,5 % — в группе 1000 мг, 30,8 % — в группе 1500 мг и 12,5 % — в группе плацебо, что, как было показано ранее, имеет потенциальную прогностическую ценность у больных ПСХ [28, 36, 37].

Хотя прямое сравнение настоящего исследования с предыдущими испытаниями УДХК при ПСХ невозможно вследствие значительных различий в дизайне исследований, УДХК также демонстрировала существенное снижение активности ЩФ в диапазоне, наблюдаемом для норУДХК, или даже больше [6–8]. Важно отметить, что в апостериорном анализе исследований очень высокой дозы УДХК, как сообщили Stanich et al. [27], и в скандинавском исследовании УДХК Lindstrom et al. у 38 пациентов с нормализацией активности ЩФ прогноз был лучше, хотя это необязательно было связано с лечением УДХК. Это может подчеркнуть прогностическую ценность нормализации активности ЩФ у пациентов с ПСХ, но также указывает на потенциальное отсутствие связи с лечением активным препаратом (УДХК). Важно отметить, что на основе наших доклинических данных можно ожидать, что норУДХК имеет особые (или дополнительные) механизмы действия по сравнению с УДХК, что может не полностью проявляться в коротких исследованиях II фазы. Для настоящего исследования важно подчеркнуть, что наблюдаемый ответ на лечение норУДХК не зависел от того, принимали ли пациенты УДХК ранее, и от того, был ли у них ответ на лечение УДХК по оценке врачей. Интересно, что индуцированное норУДХК падение активности сывороточной ЩФ было наиболее явным в течение первых 2 нед. лечения. Отсюда, возможно, что норУДХК может снижать вязкость желчи сразу после начала лечения, поскольку она представляет собой мощный фармакологический индуктор секреции желчного бикарбоната и тем самым защищает печень [39].

Профиль безопасности норУДХК, согласно результатам нашего исследования, весьма обнадеживает. Самое главное, что не было статистических различий в отно-

шении НЯ во время лечения между группами норУДХК и плацебо. Наиболее частые жалобы были связаны с назофарингитом, что также было сравнимо между группами. Количество отмеченных СНЯ было в целом мало и сходно во всех группах. Следовательно, наблюдаемые в этом исследовании НЯ не вызывают опасений при лечении норУДХК пациентов с ПСХ. Это особенно важно для зуда, который регистрировался не чаще в группах норУДХК, т. к. зуд может представлять серьезную проблему, связанную с лечением желчными кислотами у пациентов с холестазом [40–42]. Мы не наблюдали заметных различий в отношении оценки утомляемости, индекса клинической активности и общей врачебной оценки между началом и концом лечения во всех лечебных группах. Однако нельзя ожидать слишком многого за 12-недельный период лечения норУДХК; отметим, что мы также не выявили ухудшения этих показателей, а значит, норУДХК по крайней мере хорошо переносилась во всех активных группах. Важно, что это первое клиническое исследование норУДХК включало пациентов со стриктурами основного желчного протока или недавней эндоскопической терапией, т. к. мы имели опасения относительно мощного холеретического действия норУДХК, наблюдавшегося в доклинических исследованиях [23, 14, 15]. Прогнозирование относительного риска потенциального ухудшения портальной гипертензии или развития инфарктов желчных путей при лечении норУДХК больных ПСХ с более тяжелым поражением или стриктурами основного желчного протока будет очень сложным и может стать еще сложнее при комбинированной терапии норУДХК и УДХК в будущих исследованиях, поскольку эти препараты могут усиливать благоприятный эффект друг друга [23]. Таким образом, для большей безопасности наших пациентов в будущем клиническом исследовании III фазы потребуется клинический или биохимический контроль с узкими интервалами.

Настоящее исследование II фазы с подбором дозы норУДХК при ПСХ имело несколько ограничений, включая отсутствие данных о сывороточном уровне желчных кислот С4 и FGF19. Основным показателем эффективности в этом клиническом исследовании II фазы определялся как относительное изменение (в %) активности ЩФ между исходным визитом и концом лечения, поскольку активность ЩФ, ультразвуковая эластография и гистологическое исследование в настоящее время рассматриваются как наиболее перспективные кандидаты на суррогатные показатели для клинических исследований у пациентов с ПСХ [29, 36, 43, 44]. Однако выраженных изменений плотности печени или гистологических признаков сложно ожидать в течение такого короткого периода лечения (12 нед.) у больных ПСХ, потому эти параметры не были взяты в качестве первичных показателей в настоящем исследовании. Более того, наблюдавшееся значительное снижение значений ЩФ во всех группах, получавших норУДХК в нашем исследовании, не должно переоцениваться на этом этапе. Рандомизированное контролируемое исследование, изучавшее высокие дозы УДХК (17–23 мг/кг/сут), показало благоприятную биохимическую тенденцию, но значительное действие на твердые клинические показатели, такие как выживаемость без трансплантации, отсутствовало; кроме того, исследованию, вероятно, не доставало мощности [10]. Изучение еще более высоких

доз (28–30 мг/кг/сут) у пациентов с ПСХ опять же выявлено улучшение сывороточных печеночных тестов, включая ЩФ, но было связано с нежелательными клиническими исходами [11]. В настоящем исследовании пациенты с ПСХ с более тяжелым поражением (оценки по Чайлду—Пью В и С) и пациенты с уровнем сывороточного билирубина более 3 мг/дл были исключены из соображений безопасности. Следовательно, в настоящее время неясно, будет ли применение норУДХК безопасно у этих больных.

В заключение повторим, что представленные данные дают основания для проведения клинического исследования III фазы по применению норУДХК у пациентов с ПСХ. Дизайн исследования ставит несколько ключевых вопросов: 1) будущее исследование должно рассматривать комбинированные показатели эффективности, включая активность сывороточной ЩФ, ультразвуковую эластографию, надлежащую оценку размера селезенки и гистологическое исследование печени. Важные клинические показатели, такие как необходимость в трансплантации печени или смерть, будут нереальными для такого редкого заболевания с высокоизменяемым клиническим течением; 2) различные терапевтические механизмы и фармакодинамика норУДХК и ее предшественника УДХК могут предоставлять возможность к их комбинированию при лечении ПСХ, что необходимо продемонстрировать в группе комбинированной терапии; 3) на основании наших текущих данных суточная доза норУДХК 1500 мг эффективна и безопасна, поэтому ее следует испытывать в дальнейшем клиническом исследовании III фазы.

Спонсоры

Спонсором исследования выступила компания Dr. Falk Pharma GmbH, Фрайбург, Германия.

Конфликты интересов

Медицинский университет Граца оформил два патента на использование норУДХК в лечении заболеваний печени и артериосклероза, P.F. и M.T. выступили соавторами изобретений (публикации № WO2006119803 и WO20099013334).

P.F. — публичные выступления для Фонда Фалька, консультативные комиссии для компаний Dr. Falk Pharma GmbH и Intercept; гранты на транспортные расходы и неограниченные исследовательские гранты от Фонда Фалька и неограниченные исследовательские гранты от Gilead.

G.M.H. — получил поддержку Национального института исследований в области здравоохранения (NIHR), Бирмингемского отделения биомедицинских исследований печени (BRU). Эта работа представляет собой независимое исследование, выраженные здесь взгляды принадлежат авторам и необязательно совпадают с таковыми NIHR или Департамента здравоохранения. Работы, связанные с клиническим исследованием, проводились на базе Бирмингемского отделения клинических исследований. Он участвовал в клинических исследованиях холестаза для компаний GSK, Dr. Falk Pharma GmbH,

Intercept, Gilead, FF Pharma, Novartis, Cymabay и Shire; входит в состав консультативных комиссий для Intercept, GSK и Novartis; получил неограниченную поддержку в виде грантов от компании Dr. Falk Pharma GmbH; проводит публичные выступления для Фонда Фалька.

G.D. — публичные выступления для Фонда Фалька, компаний CMS и Intercept; участие в консультативных комиссиях для Intercept; гранты на транспортные расходы от Gilead и CMS.

H.U.M. — публичные выступления для Фонда Фалька; консультативные комиссии для компаний Albireo и Intercept; гранты на транспортные расходы от Фонда Фалька.

I.A. — гранты на транспортные расходы от Фонда Фалька.

M.F. — публичные выступления для Cook LTD, Takeda, MSD, Tillots; консультации для BMS, AbbVie, Medivir AB, Takeda, Pfizer, Intercept, Cook Ireland; гранты от MSD, Gilead Sciences, AbbVie.

C.S. — публичные выступления для Фонда Фалька, консультативные комиссии для Intercept; исследовательские гранты от Dr. Falk Pharma GmbH.

U.S. — консультативные комиссии для Dr. Falk Pharma GmbH, Intercept, BMS, Gilead, Janssen, MSD; гранты на транспортные расходы от AbbVie, Gilead и Bayer.

R.C. — публичные выступления для Фонда Фалька; консультативные комиссии для Dr. Falk Pharma GmbH, Gilead и Intercept.

A.B. — нет.

F.N. — консультативные комиссии для Astellas, Janssen-Cilag, AbbVie, Gilead, CAF, Intercept, Gore, BMS, Novartis, MSD, Janssen-Cilag, Promethera Biosciences, Ono Pharma, Durect, Roche, Ferring и Janssen-Cilag; исследовательские гранты от Roche, Ferring и Novartis.

P.T. — нет.

F.P.R. — публичные выступления для Фонда Фалька.

I.T. — нет.

E.S. — нет.

E.H. — консультативные комиссии для Intercept и Novartis; гранты на транспортные расходы от Фонда Фалька.

R.G. — сотрудник компании Dr. Falk Pharma GmbH.

M.P. — сотрудник компании Dr. Falk Pharma GmbH.

M.P.M. — публичные выступления для Фонда Фалька; консультативные комиссии для Dr. Falk Pharma, Intercept и Novartis; получил поддержку исследований от Фонда Фалька.

M.T. — публичные выступления для Фонда Фалька; консультативные комиссии для Dr. Falk Pharma GmbH, Albireo, Gilead, Intercept и Novartis; гранты на транспортные расходы от Фонда Фалька и неограниченные исследовательские гранты от Dr. Falk Pharma GmbH, Albireo и Intercept.

Все подробности смотрите в дополнительном файле раскрытия конфликтов интересов ICMJE.

Вклад авторов

Все авторы участвовали в сборе данных, обзоре и критическом пересмотре рукописи и одобрили окончательную

ее версию. Р.Ф. — дизайн и концепция исследования, интерпретация данных, написание рукописи; R.G. — дизайн и концепция исследования; М.Р. — дизайн и концепция исследования; М.Р.М. — дизайн и концепция исследования, интерпретация данных; М.Т. — дизайн и концепция исследования, интерпретация данных, написание рукописи.

Данные были представлены на Международном конгрессе по заболеваниям печени EASL, проходившем 13–17 апреля 2016 г. в Барселоне (Испания), и встрече по заболеваниям печени AASLD 11–15 ноября 2016 г. в Бостоне (США).

Полный список стран-участниц и центров исследования

АВСТРИЯ: Вена: главный исследователь (ГИ) М. Trauner; соисследователи (СИ): Н. Hofer, S. Traussnigg, E. Halilbasic; **Грац:** ГИ Р. Fickert; СИ: Е. Krones, F. Durkschein; **Инсбрук:** ГИ W. Vogel, СИ: Н. Zoller, Н. Steinle, Н. Schwaighofer, A. Viveiros; **БЕЛЬГИЯ: Левен:** ГИ F. Nevens; СИ: W. van Steenberghe, S. Van der Merwe; **ДАНИЯ: Оденсе:** ГИ Т. Havelund; СИ: А. А. Krag; **ФИНЛЯНДИЯ: Хельсинки:** ГИ: М. Faerkkilae; СИ: К. Jokelainen; **ГЕРМАНИЯ: Ганновер:** ГИ М. Manns; СИ: М. Cornberg, К. Deterding, Н.-W. Wedemeyer; К. Port; **Майнц:** ГИ Р. Galle; СИ: J. Schattenberg, A. Grambihler; **Эссен:** ГИ G. Gerken; СИ: А.Е. Canbay, А. Kahraman, J. Best, С. Jochum; **Гейдельберг:** ГИ D. Gotthardt; СИ: К.-Н. Weiss, А. Wannhoff, С. Rupp; **Киль:** ГИ R. Guenther; СИ: Т. Bielefeld, P. Wietzke-Braun, Н. Vollbrecht, А. Koepke; **Хомбург (Саар):** ГИ F. Lammert; СИ: В. Appenrodt, С. Juengst; **Мюнхен:** ГИ G. Denk; СИ: S. Hohenester, F. Reiter; **Гамбург:** ГИ С. Schramm; СИ: С. Weiler-Normann, S. Lueth, M. Lang, M. Wehmeyer; **Бонн:** ГИ U. Spengler; СИ: R. Hueneburg, Z. Balta, С. Bless-Paar; **Ахен:** ГИ С. Trautwein; СИ: J. Tischendorf, Н. Lutz, S. Voigt, F. Tacke; **Франкфурт (Майн):** ГИ S. Zeuzem; СИ: Т. Welzel, S. Klein, S. Luhne, J. Schrewe; **Вюрцбург:** ГИ А. Geier; СИ: Т. Kudlich, O. Goetze, J. Weiss, С. Hoell; **Эрланген:** ГИ А. Kremer; СИ: S. Zopf, J. Siebler, M. Waldner, R. Goertz; **Тюбинген:** ГИ С. Berg; СИ: D. Egetemeyer, С. Werner, J. Schwarz, V. Scheble; **Дюссельдорф:** ГИ D. Haeussinger; СИ: Н. Bock, V. Keitel, U. Heinzl-Pleines; **Берлин:** ГИ Е. Schott; СИ: D. Beha, T. Mueller, С. Plehm, M. Schulz; **Мангейм:** ГИ С. Antoni; СИ: T. Zimmerer, W. Reindl; **ВЕНГРИЯ: Будапешт:** ГИ Z. Tulassay; СИ: G. Lengyel; **Дебрецен:** ГИ I. Altorjay; СИ: К. Palatka, I. Tornai; **ЛИТВА: Каунас:** ГИ L. Kupcinskis; СИ: V. Petrenkiene, J. Kondrackiene; **НИДЕРЛАНДЫ: Амстердам:** ГИ U. Beuers; СИ: R. Van Dijk, L. Ailette de Buy Wenninger, S. Aronson; **Роттердам:** ГИ Н. van Buuren; СИ: W. Lammers; **Неймеген:** ГИ J. Drenth; СИ: F. Berden, M. Broekman, S. Pape; **Лейден:** ГИ В. van Hoek; СИ: М. Coenraad, А. Inderson; **НОРВЕГИЯ: Осло:** ГИ К. М. Boberg; СИ: Е. Schrupf; **Берген:** ГИ G.G. Dimcevski; СИ: М. Vesterhus; **ИСПАНИЯ: Барселона:** ГИ А. Pares; СИ: L. Caballeria; **ШВЕЦИЯ: Гетеборг:** ГИ Н.-U. Marschall; СИ: I. Friis-Liby, А. Schult; **Стокгольм:** ГИ А. Bergquist; СИ: К. Said, S. Haas; **ВЕЛИКОБРИТАНИЯ: Оксфорд:** ГИ R. Chapman; СИ: К. Williamson, J. Ryan; **Норидж:** ГИ S. Rushbrook; СИ: Е. Goode; **Бирмингем:** ГИ G. Hirschfield; СИ: P. Trivedi, P. Eddowes.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2017.05.009>.

Литература

- [1] Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2013;382:1587–1599.
- [2] Williamson KD, Chapman RW. New therapeutic strategies for primary sclerosing cholangitis. *Semin Liver Dis* 2016;36:5–14.
- [3] Karlsen TH, Vesterhus M, Boberg KM. Review article: controversies in the management of primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:282–301.
- [4] European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009;51:237–267.
- [5] Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. American College of Gastroenterology. ACG clinical guideline: primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015;110:646–659, [Quiz 660].
- [6] Chazouilleres O, Poupon R, Capron JP, Metman EH, Dhumeaux D, Amouretti M, et al. Ursodeoxycholic acid for primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 1990;11:120–123.
- [7] O'Brien CB, Senior JR, Arora-Mirchandani R, Batta AK, Salen G. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis: a 30-month pilot study. *Hepatology* 1991;14:838–847.
- [8] Beuers U, Spengler U, Kruis W, Aydemir U, Wiebecke B, Heldwein W, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: a placebo-controlled trial. *Hepatology* 1992;16:707–714.
- [9] Lindor KD. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. N Engl J Med* 1997;336:691–695.
- [10] Olsson R, Boberg KM, de Muckadell OS, Lindgren S, Hultcrantz R, Folvik G, et al. High-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis: a 5-year multicenter, randomized, controlled study. *Gastroenterology* 2005;129:1464–1472.
- [11] Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA, Harrison ME, McCashland T, Befeler AS, et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2009;50:808–814.
- [12] Wunsch E, Trottier J, Milkiewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Hirschfield GM, Barbier O, et al. Prospective evaluation of ursodeoxycholic acid withdrawal in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2014;60:931–940.
- [13] Fickert P, Fuchsichler A, Wagner M, Zollner G, Kaser A, Tilg H, et al. Regurgitation of bile acids from leaky bile ducts causes sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology* 2004;127:261–274.
- [14] Fickert P, Wagner M, Marschall HU, Fuchsichler A, Zollner G, Tsybrovskyy O, et al. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology* 2006;130:465–481.
- [15] Halilbasic E, Fiorotto R, Fickert P, Marschall HU, Moustafa T, Spirli C, et al. Side chain structure determines unique physiologic and therapeutic properties of norursodeoxycholic acid in Mdr2^{-/-} mice. *Hepatology* 2009;49:1972–1981.
- [16] Moustafa T, Fickert P, Magnes C, Guelly C, Thueringer A, Frank S, et al. Alterations in lipid metabolism mediate inflammation, fibrosis, and proliferation in a mouse model of chronic cholestatic liver injury. *Gastroenterology* 2012;142:140–151 e12.

- [17] Sombetzki M, Fuchs CD, Fickert P, Osterreicher CH, Mueller M, Claudel T, et al. 24-nor-ursodeoxycholic acid ameliorates inflammatory response and liver fibrosis in a murine model of hepatic schistosomiasis. *J Hepatol* 2015;62:871–878.
- [18] Hofmann AF, Zakko SF, Lira M, Clerici C, Hagey LR, Lambert KK, et al. Novel biotransformation and physiological properties of norursodeoxycholic acid in humans. *Hepatology* 2005;42:1391–1398.
- [19] Cohen BI, Hofmann AF, Mosbach EH, Stenger RJ, Rothschild MA, Hagey LR, et al. Differing effects of nor-ursodeoxycholic or ursodeoxycholic acid on hepatic histology and bile acid metabolism in the rabbit. *Gastroenterology* 1986;91:189–197.
- [20] Hofmann AF. Bile acids: trying to understand their chemistry and biology with the hope of helping patients. *Hepatology* 2009;49:1403–1418.
- [21] Hofmann AF, Hagey LR. Bile acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology, and therapeutics. *Cell Mol Life Sci* 2008;65:2461–2483.
- [22] Beuers U, Hohenester S, de Buy Wenniger LJ, Kremer AE, Jansen PL, Elferink RP. The biliary HCO₃⁻ umbrella: a unifying hypothesis on pathogenetic and therapeutic aspects of fibrosing cholangiopathies. *Hepatology* 2010;52:1489–1496.
- [23] 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: S25–S37.
- [24] Jacoby A, Rannard A, Buck D, Bhala N, Newton JL, James OF, et al. Development, validation, and evaluation of the PBC-40, a disease specific health related quality of life measure for primary biliary cirrhosis. *Gut* 2005;54:1622–1629.
- [25] Hanauer S, Schwartz J, Robinson M, Roufai W, Arora S, Cello J, et al. Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial, Pentasa Study Group. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1188–1197.
- [26] Humphreville VR, Radosevich DM, Humar A, Payne WD, Kandaswamy R, Lake JR, et al. Longterm health-related quality of life after living liver donation. *Liver Transpl* 2016;22:53–62.
- [27] Stanich PP, Bjornsson E, Gossard AA, Enders F, Jorgensen R, Lindor KD. Alkaline phosphatase normalization is associated with better prognosis in primary sclerosing cholangitis. *Dig Liver Dis* 2011;43:309–313.
- [28] Al Mamari S, Djordjevic J, Halliday JS, Chapman RW. Improvement of serum alkaline phosphatase to <1.5 upper limit of normal predicts better outcome and reduced risk of cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2013;58:329–334.
- [29] Ponsioen CY, Chapman RW, Chazouilleres O, Hirschfield GM, Karlsen TH, Lohse AW, et al. Surrogate endpoints for clinical trials in primary sclerosing cholangitis: Review and results from an International PSC Study Group consensus process. *Hepatology* 2016;63:1357–1367.
- [30] Lehmacher W, Wassmer G. Adaptive sample size calculations in group sequential trials. *Biometrics* 1999;55:1286–1290.
- [31] Hommel G. A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test. *Biometrika* 1988;75:383–386.
- [32] Koenig G, Seneff S. Gamma-glutamyltransferase: a predictive biomarker of cellular antioxidant inadequacy and disease risk. *Dis Markers* 2015;2015:818570.
- [33] Yamada J, Tomiyama H, Yambe M, Koji Y, Motobe K, Shiina K, et al. Elevated serum levels of alanine aminotransferase and gamma glutamyltransferase are markers of inflammation and oxidative stress independent of the metabolic syndrome. *Atherosclerosis* 2006;189:198–205.
- [34] Park WY, Koh ES, Kim SH, Kim YO, Jin DC, Song HC, et al. Serum gamma-glutamyltransferase levels predict clinical outcomes in hemodialysis patients. *PLoS One* 2015;10:e0138159.
- [35] Ehlken H, Wroblewski R, Corpechot C, Arrive L, Lezius S, Hartl J, et al. Spleen size for the prediction of clinical outcome in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2016;65:1230–1232.
- [36] de Vries EM, Wang J, Leeftang MM, Boonstra K, Weersma RK, Beuers U, et al. Alkaline phosphatase at diagnosis of primary sclerosing cholangitis and one year later: evaluation of prognostic value. *Liver Int* 2016.
- [37] Rupp C, Rossler A, Halilbasic E, Sauer P, Weiss KH, Friedrich K, et al. Reduction in alkaline phosphatase is associated with longer survival in primary sclerosing cholangitis, independent of dominant stenosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:1292–1301.
- [38] Lindstrom L, Hultcrantz R, Boberg KM, Friis-Liby I, Bergquist A. Association between reduced levels of alkaline phosphatase and survival times of patients with primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:841–846.
- [39] Jansen PL, Ghallab A, Vartak N, Reif R, et al. The ascending pathophysiology of cholestatic liver disease. *Hepatology* 2016;65:722–738.
- [40] Hirschfield GM, Mason A, Luketic V, Lindor K, Gordon SC, Mayo M, et al. Efficacy of obeticholic acid in patients with primary biliary cirrhosis and inadequate response to ursodeoxycholic acid. *Gastroenterology* 2015;148:751–761 e8.
- [41] Lieu T, Jayaweera G, Zhao P, Poole DP, Jensen D, Grace M, et al. The bile acid receptor TGR5 activates the TRPA1 channel to induce itch in mice. *Gastroenterology* 2014;147:1417–1428.
- [42] Kremer AE, Namer B, Bolier R, Fischer MJ, Oude Elferink RP, Beuers U. Pathogenesis and management of pruritus in PBC and PSC. *Dig Dis* 2015;33:164–175.
- [43] Vesterhus M, Hov JR, Holm A, Schrupf E, Nygard S, Godang K, et al. Enhanced liver fibrosis score predicts transplant-free survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2015;62:188–197.
- [44] de Vries EM, Verheij J, Hubscher SG, Leeftang MM, Boonstra K, Beuers U, et al. Applicability and prognostic value of histologic scoring systems in primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2015;63:1212–1219.