



Обзорная статья
УДК 616.36-08 : 615.244.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-50-55>

ОБЕТИХОЛЕВАЯ КИСЛОТА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ

В. А. ПРИХОДЬКО^{1*}, Е. А. КАРЕЛИНА¹,
С. В. ОКОВИТЫЙ^{1,2}

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 08.07.2024; одобрена после рецензирования 12.09.2024; принята к публикации 25.09.2024

Резюме

Обетихолева кислота — первый представитель класса селективных агонистов фарнезоидного X-рецептора, зарегистрированный за рубежом (с августа 2024 г. — и в РФ) для лечения первичного билиарного холангита у больных с субоптимальным ответом на монотерапию урсодезоксихолевой кислотой или ее непереносимостью. Настоящий обзор посвящен особенностям и перспективам применения препаратов обетихолева кислоты как при первичном билиарном холангите, так и других заболеваниях гепатобилиарной системы, включая неалкогольный (метаболически-ассоциированный) стеатогепатит.

Ключевые слова: обетихолева кислота, первичный билиарный холангит, агонисты фарнезоидного X-рецептора, холестатические заболевания печени, неалкогольный стеатогепатит, гепатобилиарная система

Для цитирования: Приходько В. А., Карелина Е. А., Оковитый С. В. Обетихолева кислота в лечении заболеваний гепатобилиарной системы. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(3):50–55. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-50-55>.

* **Автор для переписки:** Вероника Александровна Приходько, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, 197376, Россия, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А. E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>.

Review article

OBETICHOLIC ACID FOR THE TREATMENT OF HEPATOBILIARY DISORDERS

VERONIKA A. PRIKHODKO^{1*},
EKATERINA A. KARELINA¹, SERGEY V. OKOVITYI^{1,2}

¹Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

Received 08.07.2024; approved after reviewing 12.09.2024 accepted for publication 25.09.2024.

Summary

Obeticholic acid is the first-in-class selective farnesoid X receptor agonist that is approved in several countries (since August 2024, including Russia) for the treatment of primary biliary cholangitis in patients with inadequate response to monotherapy with ursodeoxycholic acid or intolerance thereof. The present paper reviews the aspects and prospects of the use of obeticholic acid in primary biliary cholangitis as well as other hepatobiliary diseases, including non-alcoholic (metabolic dysfunction-associated) steatohepatitis.

Keywords: obeticholic acid, primary biliary cholangitis, farnesoid X receptor agonists, cholestatic liver disease, nonalcoholic steatohepatitis, hepatobiliary system

For citation: Prihodko V. A., Karelina E. A., Okovityi S. V. Obeticholic acid for the treatment of hepatobiliary disorders. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(3):50–55. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-3-50-55>.

* **Corresponding author:** Veronika A. Prihodko, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, 14A Professora Popova str., Saint Petersburg, 197376, Russia. E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>.

Введение

Первичный билиарный холангит (ПБХ, ранее — первичный билиарный цирроз) — хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалением и разрушением междольковых желчных протоков, что приводит к прогрессирующему внутрипеченочному холестазу. ПБХ выявляется в среднем у 15 человек из 100 тыс. мирового населения и достаточно сильно варьируется по географическому и этническому признакам [1]. В России распространенность ПБХ до сих пор не оценена точно [2]. Заболеваемость значительно (на порядок) выше среди женщин и имеет наибольшие значения в группе среднего возраста (40–60 лет) [1].

На момент постановки диагноза заболевание протекает бессимптомно у большинства пациентов, однако практически у всех из них в течение 10 последующих лет возникают характерные симптомы, такие как хроническая усталость и повышенная утомляемость, кожный зуд, ксантомы, нарушения сна и аффективные расстройства (преимущественно депрессивные состояния) [1]. Хронический холестаз при ПБХ является доказанным фактором риска метаболических заболеваний костей, дислипидемий и нарушений обмена жирорастворимых витаминов, а также гепатоцеллюлярного рака. До 73% больных ПБХ сталкиваются с теми или иными внепеченочными осложнениями или ассоциированными состояниями, наибольшую частоту встречаемости из которых имеют синдром

Шегрена, тиреоидит Хашимото и склеродермия, также имеющие аутоиммунную природу [3].

Без лечения ПБХ прогрессирует с исходом в цирроз печени (ЦП) и терминальную печеночную недостаточность в течение 4 лет у половины пациентов с пятилетней выживаемостью на уровне 79% [1]. Долгительное время единственным способом лечения ПБХ была трансплантация печени, проводившаяся, как правило, на терминальных стадиях болезни, имевшая низкую доступность и высокий риск осложнений. В 1997 г. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (FDA) США одобрило к применению по этому показанию урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в суточной дозе 13–15 мг/кг, по настоящий день составляющую первую линию фармакотерапии ПБХ [4, 5, 6].

Тем не менее, прием УДХК в среднем обеспечивает 15-летнюю выживаемость пациентов лишь на уровне 66% [1], а около трети больных (чаще — более молодые) демонстрируют субоптимальный ответ на монотерапию этим препаратом [2]. В качестве возможных вариантов решения проблемы рассматривается добавление в режиме off-label будесонида или производных фиброевой кислоты, таких как безафибрат [4, 5]. В 2016 г. FDA и Европейское агентство лекарственных средств (EMA) одобрили к применению у взрослых больных ПБХ с неудовлетворительным ответом на монотерапию УДХК или ее непереносимостью препарат Ocaliva® в форме

таблеток для приема внутрь, содержащих 5 или 10 мг обетихолевой кислоты (ОХК) [7]. Впоследствии препарат был также одобрен к применению на территориях Великобритании, Австралии и Канады.

Обетихолевая кислота в лечении первичного билиарного холангита

ОХК (6 α -этилхенодезоксихолевая, 3 α ,7 α -дигидрокси-6 α -этил-5 β -холан-24-овая кислота) представляет собой полусинтетический аналог хенодезоксихолевой кислоты и является первым представителем класса селективных агонистов ядерного фарнезоидного X-рецептора (FXR) (EC_{50} = 99 нМ) (рис. 1А) [8]. FXR преимущественно экспрессируются в тканях печени и дистальной части тонкой кишки и играют роль транскрипционных факторов, связывающихся со специфическими участками ДНК в составе гетеродимеров с ретиноидными X-рецепторами (рис. 1В) [9]. FXR подавляют биосинтез желчных кислот путем репрессии скорости-лимитирующего фермента холестерол-7 α -гидроксилазы (CYP7A1), а также через активацию сигнальных путей факторов роста фибробластов-19 и -4. Таким образом, ОХК является средством патогенетической терапии ПБХ, направленным в первую очередь на уменьшение общего уровня желчных кислот, обладающих цитотоксичностью, провоспалительными и профиброгенными свойствами (рис. 1С) [10, 11].

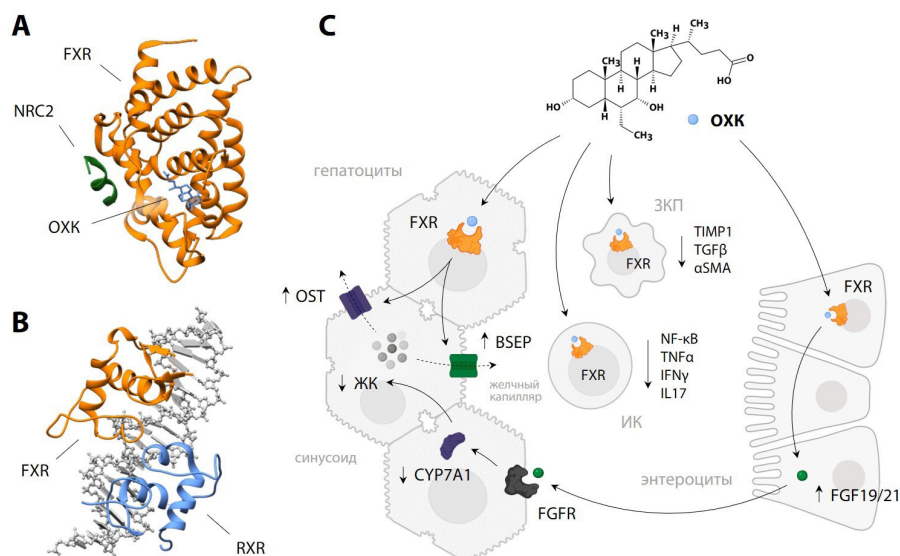


Рис. 1. (А) Лиганд-связывающий домен фарнезоидного X-рецептора (FXR) в комплексе с пептидом-коактиватором NRC2 и обетихолевой кислотой (ОХК) [12]. (В) Гетеродимер FXR и ретиноидного X-рецептора в комплексе с участком ДНК [9]. (С) Основные молекулярные механизмы действия ОХК (адаптировано из [13]). FXR — фарнезоидный X-рецептор, NRC2 — коактиватор-2 ядерного рецептора, RXR — ретиноидный X-рецептор, OST — транспортер растворенных органических соединений и стероидов, BSEP — насос-экспортер желчных кислот, CYP7A1 — холестерол-7 α -гидроксилаза, FGFR — рецептор фактора роста фибробластов, TIMP1 — тканевой ингибитор металлопротеиназы-1, TGF β — трансформирующий фактор роста- β , α SMA — α -гладкомышечный актин, NF- κ B — ядерный фактор- κ B, TNF α — фактор некроза опухоли- α , IFN γ — интерферон- γ , IL17 — интерлейкин-17, FGF — фактор роста фибробластов, ОХК — обетихолевая кислота, ЗКП — звездчатая клетка печени, ИК — иммунная клетка

Fig. 1. (A) Ligand-binding domain of farnesoid X receptor (FXR) in complex with NRC2 coactivator peptide and obeticholic acid (OCA) [12]. (B) A FXR-retinoid X receptor heterodimer bound to a DNA site [9]. (C) Principal molecular mechanisms of action for OCA (adapted from [13]). FXR — farnesoid X receptor, NRC2 — nuclear receptor coactivator 2, RXR — retinoid X receptor, OST — organic solute and steroid transporter, BSEP — bile salt export pump, CYP7A1 — cholesterol 7 α -hydroxylase, FGFR — fibroblast growth factor receptor, TIMP1 — tissue inhibitor of metalloproteinase 1, TGF β — transforming growth factor β , α SMA — α -smooth muscle actin, NF- κ B — nuclear factor κ B, TNF α — tumour necrosis factor α , IFN γ — interferon γ , IL17 — interleukin 17, FGF — fibroblast growth factor, OCA [OCA] — obeticholic acid, ЗКП [HSC] — hepatic stellate cell, ИК [IC] — immune cell

Эффективность и безопасность ОХК при ПБХ на момент регистрации были оценены в четырех рандомизированных плацебо-контролируемых интервенционных клинических исследованиях, суммарно включивших 450 пациентов [10]. Авторы наиболее раннего исследования I фазы (NCT03253276) с использованием метода позитронной эмиссионной томографии с ¹¹C-холилсаркозином показали, что ОХК при 3-месячном курсовом приеме сокращает общее время экспозиции гепатоцитов к желчным кислотам. В исследованиях II фазы (NCT00570765, NCT00550862) ОХК в дозах 10, 25 и 50 мг в комбинации с УДХК или в дозах 10 или 50 мг в режиме монотерапии эффективно снижала основные показатели активности заболевания (уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтрансферазы и аланинаминотрансферазы), однако ее переносимость в высоких дозах была неудовлетворительной. Наиболее характерный побочный эффект — кожный зуд — выявлялся у 70% и 90% пациентов, получавших ОХК в дозах 10 и 50 мг/д соответственно против 35% группы плацебо, а его тяжесть приводила к отказу от терапии у более чем 1/10 больных [10].

Клиническое исследование III фазы POISE (NCT01473524), включавшее 12-месячный интервенционный период и последующую 5-летнюю наблюдательную программу, продемонстрировало достаточную эффективность сниженных доз ОХК (5–10 мг/д) в отношении ЩФ как основного маркера активности ПБХ лишь при максимальной длительности (12 месяцев) ежедневного приема, в том числе в комбинации с УДХК. При этом частота возникновения кожного зуда в группах 5–10 и 10 мг/д превышала таковую в группе плацебо приблизительно в 1,5 и 1,8 раз соответственно, а серьезные побочные эффекты возникали при приеме ОХК в 3–4 раза чаще по сравнению с плацебо [14]. На основании этих данных стартовая суточная доза препарата была определена как 5 мг, а переход к 10 мг/д — рекомендован только после не менее 3 месяцев приема при условии хорошей переносимости [15]. Наиболее частыми ($\geq 5\%$) побочными эффектами ОХК являются кожный зуд, повышенная утомляемость, абдоминальные боль или дискомфорт, сыпь, боль в области ротоглотки, головокружение, запор, артралгия, нарушения функции щитовидной железы и экзема. В связи с повышенной вероятностью развития тяжелых нежелательных реакций у пациентов с нарушениями функции печени рекомендуется титровать дозу ОХК в начальный период лечения [15].

В 2018 г. после анализа данных постмаркетинговых исследований в инструкцию по применению ОХК было внесено предупреждение о риске терминальной печеночной недостаточности и летального исхода у пациентов с декомпенсированным ЦП (класс С/В по Чайлду-Пью) при избыточно частом приеме ОХК [15]. Впоследствии преду-

преждение было расширено с включением всех пациентов с ЦП на фоне ПБХ вне зависимости от стадии, и в список абсолютных противопоказаний к приему ОХК были включены декомпенсация ЦП на момент принятия решения или в анамнезе, а также компенсированный ЦП с признаками портальной гипертензии (асцитом, варикозным расширением вен пищевода, персистирующей тромбоцитопенией), печеночной энцефалопатии и/или коагулопатии [15].

Абсолютная биодоступность ОХК при приеме внутрь равна 17%, время достижения максимальной концентрации в плазме составляет около 1,5 часов, общая экспозиция увеличивается дозозависимо и не зависит от приема пищи. Объем распределения в равновесном состоянии равен 618 л, степень связывания с белками плазмы превышает 99%. В виде конъюгатов с остатками глицина и таурина ОХК подвергается энтерогепатической циркуляции, постепенно возвращаясь в свободную форму при участии кишечной микробиоты и экскретируясь с желчью [7]. ОХК является слабым ингибитором цитохрома CYP1A2, но не оказывает влияния на активность цитохромов CYP3A, CYP2C9, CYP2D6 и CYP2C19, а также не взаимодействует с транспортерами BCRP, OATP1B1, OATP1B3 и P-гликопротеином. Необходимо с осторожностью применять ОХК одновременно с препаратами, метаболизирующимися при участии CYP1A2, например, варфарином, тизанидином, теофиллином и кофеином [7, 16].

Для дальнейшей оценки эффективности и безопасности ОХК у больных ПБХ анонсировано проведение ретроспективного исследования HEROES RBC (NCT05292872) [17] с оценкой композитной конечной точки, включающей смерть от любой причины, потребность в трансплантации печени и/или госпитализацию по поводу декомпенсации печеночной недостаточности, в течение более 5,5 лет после начала терапии. Предварительный анализ имеющихся данных свидетельствует об адекватном биохимическом ответе на 12-месячный курс терапии ОХК у не менее чем 70% больных ПБХ, ранее не ответивших на лечение УДХК [10]. Кроме этого, средняя продолжительность жизни без потребности в трансплантации печени среди пациентов, получающих ОХК, приблизительно в 3 раза превышает таковую при лечении УДХК [18]. Установлено, что назначение тройной схемы с включением УДХК, ОХК и фенофибрат или безафибрат не только увеличивает общий терапевтический эффект, но и позволяет избежать развития кожного зуда у большей доли пациентов [10].

Обетихолевая кислота в лечении других заболеваний

Поскольку FXR является в высокой степени универсальным транскрипционным регулятором

обмена холестерина, углеводов и липидов, а также других процессов, представляющих терапевтические мишени, общие для многих заболеваний гепатобилиарной системы, рассматривается возможность расширения спектра показаний к применению ОХК за пределы ПБХ. В клинических исследованиях показана ее эффективность при неалкогольном стеатогепатите (НАСГ) на доцирротических стадиях, сочетанных НАСГ и сахарном диабете II типа, хологенной диарее и первичном склерозирующем холангите [11]. Кроме этого, проводится экспериментальная и клиническая оценка ее потенциального влияния на течение стеатоза печени на фоне ожирения [19], состояния вследствие атрезии желчевыводящих путей [20], пищевода Барретта (NCT04939051) [21] и семейного аденоматозного полипоза (NCT05223036) [22].

ОХК и другие агонисты FXR (тропифексор, цилофексор и др.) представляют особый интерес с точки зрения фармакотерапии неалкогольной (метаболически ассоциированной) жировой болезни печени и/или НАСГ [23]. По данным метаанализа 5 рандомизированных клинических исследований, включивших суммарно более 2 250 пациентов с прецирротическим НАСГ, ОХК значительно уменьшает выраженность цитолиза, стеатоза и фиброза печени, а также снижает уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности в плазме крови по сравнению с плацебо [24]. Несмотря на многообещающие первые результаты, разработчику Intercept Pharmaceuticals было отказано в регистрации таблетированной формы ОХК (25 мг) по показанию «НАСГ» в 2019 г., а затем повторно — в 2023 г. — на основании недостаточной убедительности данных о долгосрочной эффективности препарата, а также существенного риска нежелательных эффектов, в том числе тяжелых реакций гепатотоксичности, после чего разработка препарата в этом направлении была прекращена [25].

С 2022 г. на базе Университета Танты (Египет) проводится рандомизированное клиническое исследование (NCT05573204) с включением 60 больных прецирротическими стадиями НАСГ, посвященное оценке эффективности и безопасности более низкой (10 мг/д) дозы ОХК сравнении с витамином Е на протяжении полугода [26]. На территории ЕС проводятся 12 клинических исследований с целью оценки влияния ОХК на течение компенсированного цирроза в исходе НАСГ, хологенной диареи, морбидного ожирения и желчно-каменной болезни, первичного склерозирующего холангита, а также на состав кишечного микробиома и кишечную перистальтику у здоровых добровольцев [27].

1 августа 2024 г. российская компания «Салют-Фарма» получила регистрационное удостоверение на препарат (торговое наименование «Обетихолевая кислота»), содержащий 5 или 10 мг ОХК в форме таблеток, покрытых пленочной оболочкой [28].

Препарат показан для лечения ПБХ у взрослых с недостаточным терапевтическим ответом на УДХК (в комбинации с ней) либо с ее непереносимостью (в качестве средства монотерапии). Рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг/д внутрь вне зависимости от приема пищи с возможностью дальнейшего увеличения до 10 мг/д не ранее чем через 6 месяцев терапии. Противопоказания, особые указания и меры предосторожности, возможные нежелательные реакции соответствуют таковым у зарубежных аналогов. Согласно информационному листку-вкладышу, лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу с целью быстрого выявления новых сведений о безопасности [28].

Заключение

ОХК стала первым представителем класса селективных агонистов FXR и первым лекарственным препаратом, получившим одобрение к применению у больных ПБХ, не отвечающих на терапию УДХК или не имеющих возможности получать ее. В августе 2024 г. препарат ОХК был впервые зарегистрирован на территории РФ. С учетом профиля безопасности ОХК наиболее перспективным современным направлением является поиск возможностей снижения ее эффективных доз за счет комбинирования с препаратами с альтернативными механизмами действия. Синергичные комбинации с включением ОХК рассматриваются как перспективные новые средства терапии не только ПБХ и других патологий гепатобилиарной системы, но и сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, хронической болезни почек, мужского бесплодия и иных состояний.

Вклад авторов

В. А. Приходько — анализ литературных данных, подготовка рукописи, подготовка иллюстраций.

Е. А. Карелина — анализ литературных данных.

С. В. Оковитый — редакция рукописи, научное руководство.

Authors' contributions

V. A. Prikhodko — literature analysis, writing the draft, preparing the illustration.

E. A. Karelina — literature analysis.

S. V. Okovityi — editing the draft, supervising the research.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests.

Список источников

1. Trivella J., John B. V., Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment // *Hepatol Commun*. 2023. Vol. 7, № 6. P. e0179. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000179>.

2. Винницкая Е. В., Абсандзе К. Г., Архипова Е. В. и др. Первичный билиарный холангит в эпоху урсодезоксихолевой кислоты: достижения и проблемы терапии // Доктор.Ру. 2019. №3 (158). С. 33–39.
3. Chalifoux S. L., Konyn P. G., Choi G., Saab S. Extrahepatic manifestations of primary biliary cholangitis // *Gut Liver*. 2017. Vol. 11, № 6. P. 771–780. <https://doi.org/10.5009/gnl16365>.
4. Ивашкин В. Т., Широкова Е. Н., Маевская М. В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. Т. 25, № 2. С. 41–57.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis *J Hepatol*. 2017;67(1):145–172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
6. Lindor K. D., Bowlus C. L., Boyer J. et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the american association for the study of liver diseases // *Hepatology*. 2019. Vol. 69, № 1. P. 394–419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>.
7. United States Food and Drugs Administration. Ocaliva (obeticholic acid): Approval label. 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drug-satfda_docs/label/2016/207999s000lbl.pdf (accessed: 2.09.2024).
8. Fiorucci S., Clerici C., Antonelli E. et al. Protective effects of 6-ethyl chenodeoxycholic acid, a farnesoid X receptor ligand, in estrogen-induced cholestasis // *J Pharmacol Exp Ther*. 2005. Vol. 313, № 2. P. 604–612. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.079665>.
9. Jiang L., Liu X., Liang X. et al. Structural basis of the farnesoid X receptor/retinoid X receptor heterodimer on inverted repeat DNA // *Comput Struct Biotechnol J*. 2023. Vol. 21. P. 3149–3157. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.05.026>.
10. Floreani A., Gabbia D., De Martin S. Obeticholic acid for primary biliary cholangitis // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, № 10. P. 2464. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102464>.
11. Keshvani C., Kopel J., Goyal H. Obeticholic Acid – A Pharmacological and Clinical Review // *Future Pharmacology*. 2023. Vol. 3, № 1. P. 238–251. <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol3010017>.
12. Mi L. Z., Devarakonda S., Harp J. M. et al. Structural basis for bile acid binding and activation of the nuclear receptor FXR // *Mol Cell*. 2003. Vol. 11, № 4. P. 1093–1100. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765, № 03\)00112-6](https://doi.org/10.1016/s1097-2765, № 03)00112-6).
13. Khanna A., Jones D. E. Novel strategies and therapeutic options for the management of primary biliary cholangitis // *Therap Adv Gastroenterol*. 2017. Vol. 10, № 10. P. 791–803. <https://doi.org/10.1177/1756283X17728669>.
14. Nevens F., Andreone P., Mazzella G. et al. POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis // *N Engl J Med*. 2016. Vol. 375, № 7. P. 631–643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509840>.
15. United States Food and Drugs Administration. Ocaliva (obeticholic acid): Package insert. 2022. URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207999s008lbl.pdf (accessed: 2.09.2024).
16. Edwards J. E., Eliot L., Parkinson A. et al. Assessment of pharmacokinetic interactions between obeticholic acid and caffeine, midazolam, warfarin, dextromethorphan, omeprazole, rosuvastatin, and digoxin in phase 1 studies in healthy subjects // *Adv Ther*. 2017. Vol. 34, № 9. P. 2120–2138. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0601-0>.
17. Real-World Data Study to Evaluate the Effectiveness of OCA on Hepatic Outcomes in PBC Patients (HEROES PBC). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05292872> (accessed: 2.09.2024).
18. Murillo Perez C. F., Fisher H., Hiu S. et al. Greater transplant-free survival in patients receiving obeticholic acid for primary biliary cholangitis in a clinical trial setting compared to real-world external controls // *Gastroenterology*. 2022. Vol. 163, № 6. P. 1630–1642.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.054>.
19. Zhang H., Dong M., Liu X. Obeticholic acid ameliorates obesity and hepatic steatosis by activating brown fat // *Exp Ther Med*. 2021. Vol. 22, № 3. P. 991. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10423>.
20. Yan M., Hou L., Cai Y. et al. Effects of intestinal FXR-related molecules on intestinal mucosal barriers in biliary tract obstruction // *Front Pharmacol*. 2022. Vol. 13:906452. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.906452>.
21. Obeticholic acid for prevention in Barrett's esophagus. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04939051> (accessed: 2.09.2024).
22. Testing obeticholic acid for familial adenomatous polyposis. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05223036> (accessed: 2.09.2024).
23. Prikhodko V. A., Bezborodkina N. N., Okovityi S. V. Pharmacotherapy for Non-alcoholic fatty liver disease: Emerging targets and drug candidates // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, № 2. P. 274. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020274>.
24. Zhao J., Li B., Zhang K., Zhu Z. The effect and safety of obeticholic acid for patients with nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2024. Vol. 103, № 7. P. e37271. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037271>.
25. FDA briefing document (NDA 212833). 2023. <https://www.fda.gov/media/168215/download> (accessed on 02 Sep 2024)
26. Comparative study between obeticholic acid versus vitamin E in patients with non-alcoholic steatohepatitis. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05573204> (accessed: 2.09.2024).
27. European Union drug regulating authorities clinical trials database. URL: <https://eudract.ema.europa.eu/> (accessed: 2.09.2024).
28. Государственный реестр лекарственных средств. Обетихоловая кислота. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b83541bb-0351-4d3c-b21c-4f8356742241 (дата обращения: 2.09.2024).

References

1. Trivella J., John B. V., Levy C. Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatology Commun*. 2023;7(6):e0179. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000179>.
2. Vinnitskaya E. V., Absandze K. G., Arkhipova E. V. et al. Primary biliary cholangitis and ursodeoxycholic acid: therapy progress and challenges. *Doctor.Ru*. 2019;(3(158)):33–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2019-158-3-33-39>.
3. Chalifoux S. L., Konyn P. G., Choi G., Saab S. Extrahepatic manifestations of primary biliary cholangitis. *Gut Liver*. 2017;11(6):771–780. <https://doi.org/10.5009/gnl16365>.
4. Ivashkin V. T., Shirokova Ye. N., Mayevskaya M. V. et al. Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and the Russian society on study of the liver on diagnostics and treatment of cholestasis. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2015;25(2):41–57. (In Russ.).
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017;67(1):145–172. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.022>.
6. Lindor K. D., Bowlus C. L., Boyer J. et al. Primary biliary cholangitis: 2018 practice guidance from the American association for the study of liver diseases. *Hepatology*. 2019;69(1):394–419. <https://doi.org/10.1002/hep.30145>.
7. United States Food and Drugs Administration. Ocaliva (obeticholic acid): Approval label. 2016. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2016/207999s000lbl.pdf (accessed: 2.09.2024).
8. Fiorucci S., Clerici C., Antonelli E. et al. Protective effects of 6-ethyl chenodeoxycholic acid, a farnesoid X receptor ligand, in estrogen-induced cholestasis. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005;313(2):604–612. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.079665>.

9. Jiang L., Liu X., Liang X. et al. Structural basis of the farnesoid X receptor/retinoid X receptor heterodimer on inverted repeat DNA. *Comput Struct Biotechnol J*. 2023;21:3149–3157. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2023.05.026>.
10. Floreani A., Gabbia D., De Martin S. Obeticholic acid for primary biliary cholangitis. *Biomedicines*. 2022;10(10):2464. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102464>.
11. Keshvani C., Kopel J., Goyal H. Obeticholic Acid – A pharmacological and clinical review. *Future Pharmacology*. 2023;3(1):238–251. <https://doi.org/10.3390/futurepharmacol3010017>.
12. Mi L. Z., Devarakonda S., Harp J. M. et al. Structural basis for bile acid binding and activation of the nuclear receptor FXR. *Mol Cell*. 2003;11(4):1093–1100. [https://doi.org/10.1016/s1097-2765\(03\)00112-6](https://doi.org/10.1016/s1097-2765(03)00112-6).
13. Khanna A., Jones D. E. Novel strategies and therapeutic options for the management of primary biliary cholangitis. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10(10):791–803. <https://doi.org/10.1177/1756283X17728669>.
14. Nevens F., Andreone P., Mazzella G. et al. POISE Study Group. A Placebo-Controlled Trial of Obeticholic Acid in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375(7):631–643. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal509840>.
15. United States Food and Drugs Administration. Ocaliva (obeticholic acid): Package insert. 2022. URL: https://www.access-data.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/207999s0081bl.pdf (accessed: 2.09.2024).
16. Edwards J. E., Eliot L., Parkinson A. et al. Assessment of pharmacokinetic interactions between obeticholic acid and caffeine, midazolam, warfarin, dextromethorphan, omeprazole, rosuvastatin, and digoxin in phase I studies in healthy subjects. *Adv Ther*. 2017;34(9):2120–2138. <https://doi.org/10.1007/s12325-017-0601-0>.
17. Real-World Data Study to Evaluate the Effectiveness of OCA on Hepatic Outcomes in PBC Patients (HEROES PBC). URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05292872> (accessed: 2.09.2024).
18. Murillo Perez C. F., Fisher H., Hiu S. et al. Greater transplant-free survival in patients receiving obeticholic acid for primary biliary cholangitis in a clinical trial setting compared to real-world external controls. *Gastroenterology*. 2022;163(6):1630–1642.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2022.08.054>.
19. Zhang H., Dong M., Liu X. Obeticholic acid ameliorates obesity and hepatic steatosis by activating brown fat. *Exp Ther Med*. 2021;22(3):991. <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10423>.
20. Yan M., Hou L., Cai Y. et al. Effects of intestinal FXR-related molecules on intestinal mucosal barriers in biliary tract obstruction. *Front Pharmacol*. 2022;13:906452. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.906452>.
21. Obeticholic acid for prevention in Barrett's esophagus. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04939051> (accessed: 2.09.2024).
22. Testing obeticholic acid for familial adenomatous polyposis. <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05223036> (accessed: 2.09.2024).
23. Prikhodko V. A., Bezborodkina N. N., Okovityi S. V. Pharmacotherapy for Non-alcoholic fatty liver disease: Emerging targets and drug candidates. *Biomedicines*. 2022;10(2):274. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020274>.
24. Zhao J., Li B., Zhang K., Zhu Z. The effect and safety of obeticholic acid for patients with nonalcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(7):e37271. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000037271>.
25. FDA briefing document (NDA 212833). 2023. <https://www.fda.gov/media/168215/download> (accessed on 02 Sep 2024).
26. Comparative study between obeticholic acid versus vitamin E in patients with non-alcoholic steatohepatitis. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05573204> (accessed: 2.09.2024).
27. European Union drug regulating authorities clinical trials database. URL: <https://eudract.ema.europa.eu/> (accessed: 2.09.2024).
28. Russian State Drug Register. Obeticholic acid. URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=b83541bb-0351-4d3c-b21c-4f8356742241 (accessed: 2.09.2024).

Информация об авторах

Вероника Александровна Приходько, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (Санкт-Петербург, Россия), veronika.prihodko@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>; **Екатерина Андреевна Карелина**, студент фармацевтического факультета, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (Санкт-Петербург, Россия), ekaterina.karelina@spcru.ru, <https://orcid.org/0009-0000-2629-683X>; **Сергей Владимирович Оковитый**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет (Санкт-Петербург, Россия), профессор научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия), sergey.okovity@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.

Information about authors

Veronika A. Prikhodko, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Lecturer of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia), veronika.prihodko@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>; **Ekaterina A. Karelina**, Student of the Pharmaceutical Faculty, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia), ekaterina.karelina@spcru.ru, <https://orcid.org/0009-0000-2629-683X>; **Sergey V. Okovityi**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (Saint Petersburg, Russia), Professor at the Scientific and Clinical Center for Gastroenterology and Hepatology, Saint Petersburg State University (Saint Petersburg, Russia), sergey.okovity@pharminnotech.com, <https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>.