

Урсодезоксихолевая кислота на отечественном фармацевтическом рынке

Е.Ю.Плотникова[✉], А.С.Сухих

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России. 650022, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а
[✉]eka-pl@rambler.ru

Проблема существования оригинальных препаратов и их генериков, понимания разницы между ними существует не только на фармацевтическом отечественном рынке. Объем генерических препаратов неуклонно растет, наша задача – научиться разбираться в их разнообразии, чтобы учесть и хорошую клиническую эффективность каждого отдельного препарата, и финансовые возможности пациента. Зачастую это является весьма сложной задачей. В статье приводятся результаты различных опросов по отношению медиков и пациентов к озвученной проблеме. Осуществляется анализ группы препаратов урсодезоксихолевой кислоты, которые представлены в российских аптеках. Описан более подробно препарат Урдокса®, который имеет хорошее качество и доказанную эквивалентность с референтным препаратом урсодезоксихолевой кислоты.

Ключевые слова: оригинальный препарат, генерик, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса.

Для цитирования: Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота на отечественном фармацевтическом рынке. Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018; 1: 36–42. DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.36-42

REVIEW

Ursodeoxycholic acid in the domestic pharmaceutical market

E.Y.Plotnikova[✉], A.S.Suhih

Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650022, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a
[✉]eka-pl@rambler.ru

Abstract

The problem of existence of original medicines and their generics, understanding of a difference between them exists not only in the pharmaceutical domestic market. The volume of generics steadily grows, our task – to learn to understand their variety to consider both good clinical efficiency of each separate medicine, and financial opportunities of the patient. Often it is very difficult task. In article results of various polls on the relation of physicians and patients are given to the sounded problem. The analysis of group of medicines of Ursodeoxycholic acid, which are presented in the Russian drugstores is provided. The medicine Urdoksa®, which has high quality and the proved equivalence with reference medicine of Ursodeoxycholic acid is described in more detail.

Key words: original medicine, generic, Ursodeoxycholic acid, Urdoksa.

For citation: Plotnikova E.Y., Suhih A.S. Ursodeoxycholic acid in the domestic pharmaceutical market. Gastroenterology (Suppl. Consilium Medicum). 2018; 1: 36–42. DOI: 10.26442/2414-3529_2018.1.36-42

Фармацевтический рынок России стремительно развивается. Ежегодно его объем увеличивается примерно на 14–15%. Вместе с тем в этой отрасли существует много проблем.

Особенности рынка фармацевтической продукции [1]:

- Высокая доля традиционных средств-генериков (с составом и формой как у оригинальных препаратов, но без патентной защиты) и преобладание безрецептурных лекарств.
- Переход большинства предприятий на изготовление готовых лекарственных средств. Но из-за недостаточного опыта в разработке собственных препаратов, узкого ассортимента и невысокого качества продукции они не могут потеснить зарубежных игроков на рынке.
- В развитых западных странах основные расходы на приобретение лекарств покрывает медицинская страховка, в России они возложены на конечных потребителей.
- Склонность населения к самолечению, терапии под «руководством шоуменов по телевизору», фитотерапии, покупке дешевых медикаментов.

Проблемы российского фармацевтического рынка [1]:

- Недостаточная платежеспособность населения из-за нестабильности в экономике страны.
- Несовершенство регулирования отрасли на законодательном уровне.
- Большое количество фальсифицированных препаратов.
- Недостаток госфинансирования программ лекарственного обеспечения, а также поддержки российских изготовителей.
- Повышенный уровень конкуренции на рынке.

Современное состояние фармацевтического рынка Российской Федерации [1]:

- Россия занимает 11-ю позицию в рейтинге государств по среднему показателю потребления медикаментов на душу населения (измеряется в долларах США).
- Объем импортируемой продукции в 43 раза выше объема товара, идущего на экспорт. Основными странами – поставщиками медикаментов в Россию являются Германия, Польша, Австрия.
- Доля безрецептурных препаратов от общего объема продаж составляет 47% в денежном выражении и 71% в натуральном (упаковках).
- Доли потребляемых медикаментов в зависимости от стоимости:
 - до 50 руб. за упаковку – 10%;
 - 50–150 руб. за упаковку – 24%;
 - 150–500 руб. за упаковку – 44%;
 - от 500 руб. за упаковку – 22%.

Предпочтение фармпродукции отечественного производства отдают 44% россиян, для 42% страна-изготовитель не имеет значения. Большая доля лекарств от российских компаний приходится на потребителей из сел и малых городов. Вызвано это более низкой их стоимостью по сравнению с импортными препаратами. Примерно 1/2 населения РФ приобретают таблетки и другие медикаменты в аптеках, причем еженедельно. Большинство покупателей – женщины пожилого возраста. Трудности в приобретении лекарств испытывают 25% жителей РФ. Около 60% потребителей при выборе препарата ориентируются на рекомендации врачей, однако одновременно с этим полагаются на собственный опыт (41%), прислушиваются к советам провизоров (18%) и близких (17%). Только 34% населения

верят, что врачи назначают препараты исходя лишь из состояния здоровья пациентов [1].

На фармацевтическом рынке существуют две группы препаратов – оригинальные и генериковые. Первые стоят дорого, вторые в разы (и десятки раз) дешевле первых. Как показывают опросы, об их существовании и разнице между ними знает не более 20% пациентов. Опрос, проведенный российской компанией ЗАО «Верофарм» среди врачей Москвы и Ярославля, показал, что 70% из них не могут объяснить различие генерика и оригинального препарата [2].

Оригинальный препарат – это впервые синтезированный препарат, прошедший полный цикл всех экспериментальных и клинических исследований, способ синтеза, а часто и химическая формула активного ингредиента которого защищены патентом в течение определенного срока. Компания, первой синтезировавшая новое химическое вещество, которое может быть использовано в качестве лекарственного средства, получает эксклюзивное право на его выпуск и продажу. Срок действия защиты патента может продолжаться до 20 лет и зависит от законодательства страны, в которой создан оригинальный препарат. По истечении срока патентной защиты любая фармацевтическая компания, сертифицированная согласно необходимым требованиям, получает право на производство собственного препарата. Действующим компонентом является то же самое вещество. На самом деле это будет уже не оригинальный, а воспроизведенный препарат – генерик.

Согласно определению, данному Европейской федерацией ассоциаций фармацевтических производителей, генерики – это воспроизведенные лекарственные средства, взаимозаменяемые с их патентованными аналогами, введенные (продающиеся) на рынок после истечения сроков патентной защиты на соответствующий защищенный патентом препарат. Генерики копируют оригинальные препараты, срок действия патентной защиты которых истек, и производятся в строгом соответствии с существующими юридическими нормами и стандартами качества. Создание генериков существенно менее затратно по сравнению с оригинальным препаратом. Поэтому генерик всегда значительно дешевле.

Доверие к генерикам значительно выросло в последнее время во всем мире – 80% американских респондентов отметили, что сейчас чаще приобретают генерики, чем в прошлом, потому что они «так же безопасны и эффективны, как и оригинальные препараты, но более дешевы». Из тех, кто покупал лекарства в последние 3 мес, генерик приобрели 61%, а оригинальный препарат – 45%. При этом многие американцы, перешедшие на генерики, не рассматривают это как временную меру: в следующий раз купить генерик планируют 83% опрошенных, а оригинальный препарат – только 14%. Респондентов также спрашивали о том, насколько, по их мнению, такие атрибуты, как безопасность, эффективность, доступность, характеризуют генерики и оригинальные препараты. Как показал опрос, в сознании американцев генерики не только не уступают оригинальным препаратам по этим параметрам, но иногда и превосходят их. Так, 66% респондентов считают эффективными и генерики, и оригинальные препараты, 62% американцев поддержали тезис о том, что генерики безопасны, 52% согласны с тем, что безопасны оригинальные препараты. Только 18% респондентов смогли охарактеризовать оригинальные препараты как доступные, в то время как для генериков этот показатель достиг 55%; 48% опрошенных сказали, что врачи рекомендуют им генерики, 44% отметили, что генерики им рекомендуют фармацевты. Оригинальные препараты врачи рекомендовали 40% опрошенных, а провизоры – 31% респондентов [3].

В России, напротив, среди врачей и провизоров наблюдается явный крен предпочтений в сторону инновационных препаратов, причем ни те, ни другие не могут описать различие между инновационными и генерическими пре-

паратами, ссылаясь на идентичный эффект. Такие выводы сделал ЦМИ «Фармэксперт» в ходе социологического исследования, проведенного в феврале 2008 г. Было опрошено 670 врачей (терапевтов и кардиологов) и 150 провизоров в Москве и Иркутске. Как выяснил ЦМИ «Фармэксперт», смысл терминов «инновационный препарат», «брендируемый» и «небрендируемый» генерик не вполне ясен врачам и провизорам. Так, 83% работников аптек и 78% врачей вообще не смогли объяснить, что такое небрендируемый генерик, а синонимом термина «инновационный препарат» около 1/3 опрошенных посчитали «новый препарат». Однако из предложенных характеристик инновационных препаратов наибольшее единодушие респондентов вызвала реплика «это самые современные препараты, которые обеспечивают максимальный терапевтический эффект» (80% врачей и 65% провизоров); 69% врачей заявили, что предпочитают использовать инновационные препараты в своей практике, потому что это «препараты нового поколения», «они наиболее эффективны и безопасны». Но в реальности брендируемые генерики и инновационные препараты выписываются опрошенными врачами примерно в одинаковых пропорциях (60% кардиологов и 55% терапевтов выписывают инновационные лекарственные средства, 40 и 45% – генерики) из-за дороговизны, недоступности и отсутствия опыта применения последних. Для сравнения: инновационные препараты выписывают 60% кардиологов и 55% терапевтов, а генерики – 40% кардиологов и 45% терапевтов. Среди провизоров рекомендовать инновационные препараты по тем же причинам предпочитают 52% («максимальная эффективность», «безопасность» и «факт проведения клинических исследований»), брендируемые генерики рекомендуют 48%. Лишь 57% провизоров считают, что различия между инновационными препаратами и генериками существуют, при этом 32% говорили о цене, а 22% – о скорости действия. Врачи и провизоры выписывают и рекомендуют брендируемые генерики, потому что они «доступны по цене» и «эффективны». Достоинства небрендируемых генериков врачи в основном связывают с ценовым фактором, считая их при этом низкоэффективными. «Вероятнее всего, предрасположению по отношению к генерикам способствовало значительное количество низкокачественных препаратов, которые в начале 1990-х годов хлынули в Россию. Что касается российских генериков, то сравнивать оригинальное лекарственное средство с препаратом, выпущенным из низкокачественной субстанции китайского производства на устаревшем оборудовании советских времен, действительно сложно», – объясняет руководитель департамента аналитических исследований и консалтинга ЦМИ «Фармэксперт» Николай Беспалов [3].

По данным аналитического агентства IMS Health, за последние 10 лет широкое применение генериков позволило американской системе здравоохранения сэкономить 734 млрд дол. США. Если попытаться провести параллель с Россией, то эта сумма позволила бы россиянам бесплатно пользоваться лекарствами в течение 60 лет [3].

Вопрос взаимозаменяемости лекарственных средств – это один из наиболее сложных вопросов современного фармацевтического рынка, довольно активно обсуждаемый на самых разных уровнях как в нашей стране, так и за рубежом. Проблема взаимозаменяемости лекарственных средств все чаще начинает рассматриваться не только с традиционных и привычных позиций врачебной практики и приверженности пациентов лечению, но и с точки зрения экономических нюансов, возникающих при формировании государственного заказа и проведении конкурсов и аукционов [4].

Согласно федеральному закону от 22.12.2014 №429-ФЗ воспроизведенный лекарственный препарат – это лекарственный препарат, который имеет такой же качественный

Препараты УДХК, зарегистрированные в России	
Урсосан®	Про.Мед.ЦС Прага, Чехия
Урсофальк®	Dr. Falk Pharma, Германия
Урдокса®	АО "Фармацевтическое предприятие "Оболенское"
Урсодез®	ЗАО «Северная звезда», Россия
Урсолив	ОАО «СТИ-МЕД-СОРБ», Россия
Экскол®	ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия
Урсором Ромфарм	Ромфарм Компани, С.Р.Л., Румыния
Гринтерол®	АО «Гриндекс», Латвия
Холудексан	World Medicine, Египет
Экурохол	ООО «Озон», Россия
Урсомик®	УП «Минскинтеркапс», Республика Беларусь

и количественный состав действующих веществ (фармацевтическая эквивалентность), выпускаемый в той же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями [5].

Следует отметить, что исследование биоэквивалентности выполняется на здоровых добровольцах, при этом фармакокинетические параметры изучаемого препарата могут иметь существенные различия от таковых у больных. Кроме того, при изучении биоэквивалентности препараты вводят однократно, а при их курсовом применении параметры фармакокинетики могут существенно изменяться. Также при исследовании биоэквивалентности не всегда есть возможность детектировать метаболиты лекарственных препаратов, которые могут обладать собственной фармакологической активностью [6].

Согласно пункту 46 федерального закона от 22.12.2014 №429-ФЗ (ред. от 13.07.2015) исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов – вид клинического исследования, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении [5].

Таким образом, необходимо отметить, что воспроизведенные лекарственные препараты на современном этапе являются важным звеном системы лекарственного обеспечения населения.

В России зарегистрированы 13 препаратов урсодезоксихолевой кислоты (УДХК), которые представлены в таблице. Оригинальный препарат УДХК, Урсо 100, отсутствует на рынке РФ.

Урсотерапия – применение с лечебной целью препаратов УДХК – находит все большее распространение в клинической практике. Биологические функции и биологические свойства УДХК, вытекающие из ее амфифильных свойств, являются следующими [7]:

1. УДХК ингибирует индуцированный дезоксихолевой кислотой апоптоз посредством модуляции продуцирования митохондриальных трансмембранных потенциальных и реакционноспособных форм кислорода.
2. УДХК ингибирует индуцирование синтазы оксида азота в кишечных эпителиальных клетках человека.
3. Гидрофильная природа УДХК обеспечивает цитозащиту при некровоспалительных заболеваниях печени.
4. УДХК можно применять в качестве иммуномоделирующего агента.
5. УДХК значительно понижает уровень трансаминаз и холестатические ферментативные индексы повреждения печени при хроническом гепатите.

6. УДХК значительно ингибируют рост *Helicobacter pylori*.
7. УДХК является наиболее сильнодействующим ингибитором пепсина среди желчных кислот.
8. Высокий уровень УДХК исключительно сильно ингибирует пролиферацию вируса гепатита С.
9. УДХК обладает свойствами стабилизации клеточных мембран.
10. УДХК уменьшает алкогольную жировую инфильтрацию печени.
11. УДХК имеет сосудорасширяющее действие на системное сосудистое ложе, но не изменяет ни легочную васкулярную функцию, ни сердечные функции.
12. Синтез желчных кислот из холестерина является одним из двух главных путей для удаления холестерина из организма.

До 1970-х годов использование УДХК получило более широкое распространение в клинических исследованиях и исследованиях по растворению желчных камней. Эти анализы показали, что пациенты с рентгеноотрицательными камнями в желчном пузыре менее 2 см в диаметре являются потенциальными кандидатами на лечение УДХК в дозе 10 мг/кг в день. Вероятность растворения желчных камней составила 30–60% в исследованиях [8].

Механизм действия УДХК является многофакторным [9].
Холеретический эффект. УДХК является гидрофильной, в то время как многие другие желчные кислоты – гидрофобными и, следовательно, оказывают цитотоксическое действие на гепатоциты. Эти гидрофобные желчные кислоты токсичны для гепатобилиарной системы, вызывают апоптоз, некроз и фиброз. УДХК конкурирует с доминирующими эндогенными желчными кислотами при всасывании в подвздошной кишке за счет своей гидрофильности [10]. Стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Са-зависимой протеинкиназы А ведет к уменьшению концентрации гидрофобных желчных кислот. Индукция бикарбонатного холереза усиливает выведение гидрофобных желчных кислот в кишечник.

Цитопротективный эффект. УДХК оказывает прямое защитное влияние на гепатоциты от холеиндуцированного апоптоза [11]. При холестатических заболеваниях сохранение токсичных желчных кислот приводит к повреждению клеток. УДХК снижает этот эффект за счет стимуляции гепатоцитов и эпителиальных клеток желчных протоков к выделению желчи [12, 13].

Мембраностабилизирующий эффект УДХК обусловлен способностью препарата модулировать структуру и состав богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи [10].

Антиапоптотический эффект. Снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, ведущее к предотвращению выхода цитохрома С из митохондрий, блокирует, в свою очередь, активацию каспаз и апоптоз холаглиоцитов. УДХК посредством активации рецепторов эпи-

дермального фактора роста вызывает в гепатоцитах сигналы, направленные на выживание клетки, обуславливая таким образом антиапоптотический эффект [14].

Иммуномодулирующий эффект УДХК заключается в снижении продукции провоспалительных цитокинов, уменьшении экспрессии молекул HLA I класса на гепатоцитах и HLA II класса на холангиоцитах, снижении продукции провоспалительных цитокинов – интерлейкинов (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α , интерферона γ [18]. Иммуномодулирующий эффект: УДХК корректирует естественную активность клеток-киллеров, снижает периферические эозинофилы и синтез ИЛ-2, что приводит к подавлению стимуляции цитотоксических лимфоцитов Т-хелперами 1-го типа [15–17].

Гипохолестеринемический эффект УДХК обусловлен снижением синтеза холестерина в желчь, уменьшением кишечной абсорбции холестерина и стимуляцией выхода холестерина из камней в желчь. УДХК оказывает также умеренный подавляющий эффект на синтез холестерина в печени, тормозя ГМК-КоА-редуктазу [18].

Литолитический эффект УДХК связан со снижением литогенности желчи вследствие формирования жидких кристаллов с молекулами холестерина, предупреждением образования и растворением холестериновых камней. УДХК увеличивает удельный вес желчных кислот в желчи, снижая перенасыщение холестерина, и растворяет камни [19]. УДХК не влияет на синтез холестерина, но уменьшает всасывание его в кишечнике [20]. УДХК способствует мицеллярной солюбилизации за счет образования жидкой кристаллической фазы [21, 22].

Недавние исследования на экспериментальных моделях животных и предварительные результаты у людей также предполагают, что блокирование всасывания в кишечнике холестерина осуществляется ингибитором эзетимиба NPC1L1, эти результаты исследования могут привести к разработке новых стратегий лечения холестериновых камней желчного пузыря. Аналогичная возможность может возникнуть в результате воздействия на конкретные ядерные рецепторы, вовлеченные в гомеостаз холестерина и желчных кислот [23].

Антифибротический эффект УДХК, установленный на экспериментальных моделях, заключается в ингибирующем эффекте препарата на пролиферативную активность человеческих фибробластов, стимулированную фактором роста тромбоцитарного происхождения. УДХК связывается с мембранами гепатоцитов, уменьшая воспаление и тем самым – фибротизацию [24].

Антиоксидантные свойства УДХК, описанные в литературе, обусловлены изменением метаболизма простагландинов и жирных кислот, их влиянием на регенерацию печени через систему цитокинов. УДХК способна связывать свободные радикалы, уменьшать патологическую активацию перекисного окисления липидов; активировать репарацию биологических мембран за счет непосредственного встраивания в них. Механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени: увеличение мембранной резистентности возможно у всех клеток организма, что и служит обоснованием применения препаратов данных групп в комплексном лечении других заболеваний, например сердечно-сосудистой системы [25].

УДХК – безопасный препарат и хорошо переносится в широком круге потенциального клинического использования. При первичном билиарном циррозе существует доказательная база по применению УДХК как иммуномодулирующего агента, что улучшает выживаемость больных без трансплантации печени. УДХК также эффективна для растворения камней в желчном пузыре и профилактики развития симптомов у отдельных пациентов с желчнокаменной болезнью, а именно у больных с небольшими камнями в желчном пузыре, которые не подлежат холецистэктомии

по разным причинам. УДХК показана для предотвращения желчнокаменной болезни у пациентов, которые подверглись желудочному шунтированию. При первичном склерозирующем холангите доказательства пользы сомнительны, но есть потенциальный вред от высоких доз использования УДХК. Существуют перспективы для возможного использования УДХК при микролитиазе, холестатических заболеваниях, таких как внутрипеченочный холестаз беременных и поражения печени при реакциях «трансплантат против хозяина», а также при хронических вирусных гепатитах, трансплантации костного мозга, химиопрофилактике при колоректальном раке, осложненном первичным склерозирующим холангитом, кистозном фиброзе (муковисцидозе) [26].

В практике врача часто возникают вопросы на тему, какой препарат более эффективен при лечении того или иного заболевания, а если существуют несколько аналогов одного и того же вещества, например УДХК, то какой из них предпочесть для назначения пациенту. Заслуживает внимания препарат Урдокса®, который зарегистрирован на отечественном рынке в 2009 г. Производством препарата занималась фармкомпания ЗАО «Фармпроект», субстанция, применяемая для производства Урдоксы, приобреталась в Италии у компании ИЧЕ С.П.А. Исследование о биоэквивалентности Урдоксы с референтным препаратом было проведено в ФГУН «Институт токсикологии» ФМБА России в 2008 г. Сводные графики окончательных результатов этого исследования представлены на рис. 1.

В.И.Симаненков и соавт. в 2010 г. провели исследование терапевтического эффекта препарата Урдокса® [27]. В исследовании были включены 40 больных (20 в одном центре и 20 – в другом) в возрасте от 20 до 60 лет с верифицированным диагнозом дискинезии желчевыводящих путей и наличием билиарного сладжа (БС). Пациенты получали 500 мг (2 капсулы по 250 мг) препарата Урдокса® в сутки, всю дозу препарата больные принимали на ночь, с рекомендацией запивать достаточным количеством воды, препарат применялся в течение 4 нед. В результате исследования авторы сделали следующие выводы:

- Курсовая терапия препаратом Урдокса® приводит к редукции болевого синдрома и исчезновению пальпаторной болезненности в зоне проекции желчного пузыря.
- Лечение препаратом Урдокса® устраняет основные проявления диспепсического синдрома. Наиболее выраженный эффект отмечается по отношению к отрыжке и тошноте. Чувство тяжести в эпигастральной области и горечь во рту у отдельных пациентов сохраняются.
- Тонус желчного пузыря на фоне терапии Урдокса® существенно не меняется. Учитывая, что терапия препаратом Урдокса® приводит к исчезновению болевого и дис-

пепсического синдромов, можно предположить, что данное лекарственное средство оптимизирует моторику желчного пузыря.

- У абсолютного большинства пациентов суточная доза Урдоксы 500 мг оказалась достаточной для устранения БС. Это позволяет рассматривать препарат Урдокса® в данной дозировке в качестве терапии для первичной профилактики желчнокаменной болезни.

- Отмечена хорошая переносимость препарата Урдокса® больными с билиарной патологией. Не отмечено развитие диарейного синдрома, напротив, из 7 пациентов с исходной тенденцией к диарее в ходе терапии у 6 отмечалась нормализация стула по Бристольской шкале.

Еще одно небольшое исследование провели О.Н.Мишушкин и соавт. С целью оценки эффективности и безопасности препарата Урдокса® было осуществлено обследование 20 пациентов с наличием различных сонографических вариантов БС, сохраняющегося у больных более 3 мес. Возраст больных варьировал от 17 до 76 лет, средний возраст составил $49,9 \pm 8,9$ года. В исследовании участвовали 11 мужчин и 9 женщин. БС в 10% случаев сопутствовал хронический бескаменный холецистит. В 20% случаев БС сочетался с хроническим панкреатитом, в 15% – с хроническим стеатогепатитом. Препарат Урдокса® назначался в дозе 15 мг/кг массы тела в сутки однократно через 1 ч после ужина в течение 1 мес. Применение препарата Урдокса® при БС характеризовалось высокой клинической эффективностью у 80% пациентов. Лечение препаратом Урдокса® в дозе 15 мг/кг в течение 1 мес способствовало эффективной элиминации БС у 13 (65%) пациентов и выраженной положительной динамике у 3 (15%), привело к регрессу клинических и сонографических проявлений билиарной дисфункции. Отмечена очень хорошая переносимость препарата и отсутствие побочных реакций [28].

В исследовании, которое проведено в Омском государственном медицинском университете, включившем 58 женщин в возрасте 30–54 года с БС, получавших препарат Урдокса® в дозе 10 мг/кг в сутки в течение 3 мес, отмечено исчезновение БС у 50 (86,2%) пациенток. У оставшихся 8 пациенток, из которых у 4 было сочетание замаскообразной желчи с микролитами, исчезновение БС было отмечено спустя 2 мес дополнительной терапии в дозе 15 мг/кг. Авторы отметили близость полученного эффекта в отношении БС с данными о результативности применения препарата из Чехии для лечения пациенток с БС, полученными ранее [29, 30, 31], что позволило сделать заключение о терапевтической эквивалентности этих препаратов УДХК в лечении БС [32].

Авторы настоящей статьи проанализировали инфракрасные (ИК) спектры двух препаратов, содержащих дей-

Рис. 1. Графики биоэквивалентности препаратов УДХК.

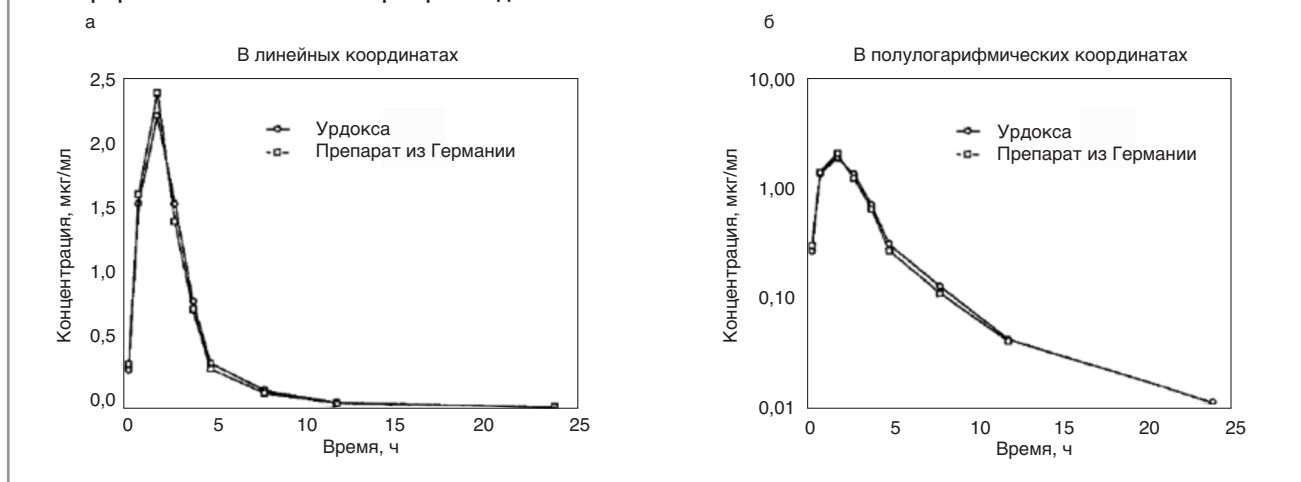
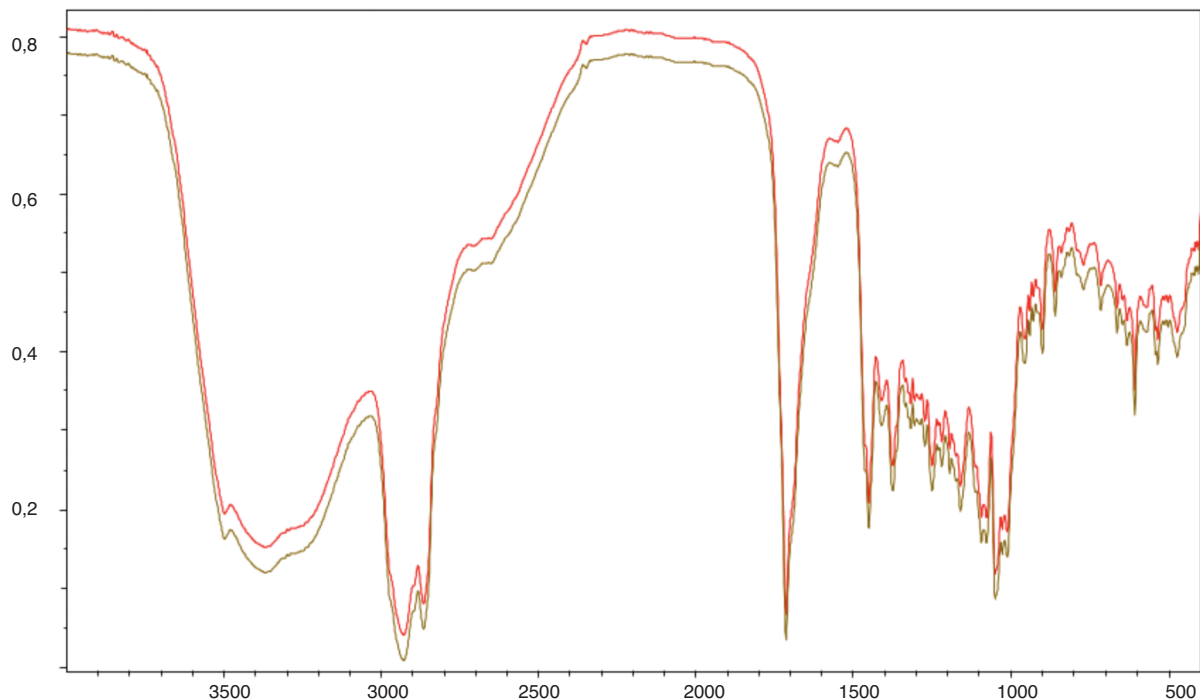


Рис. 2. ИК-спектр образцов препаратов УДХК в диапазоне 400–4000 см⁻¹.

Примечание. Препарат из Германии – коричневая линия, Урдокса – красная.

ствующее вещество УДХК – препарат из Германии и Урдокса®, в капсулированной форме. Препарат из Германии является референтным препаратом в России, так как оригинальный препарат недоступен. Содержимое капсул измельчали в агатовой ступке. Анализ навеской 2 мг перетерли с бромидом калия (200 мг) и изготавливали диск методом прессования. В работе использовали однолучевой интерференционный (с обратным преобразованием Фурье) ИК-спектрометр ФСМ-1202 («Инфраспек», Россия). Параметры записи спектров: диапазон длин волн 4000–400 см⁻¹, разрешение 4 см⁻¹, циклическая запись с количеством сканов 25. Фоновый спектр (воздух) получали непосредственно перед записью каждого спектра испытуемого образца. Управление прибором и обработку спектров осуществляли с использованием программы Fspec (версия 4.0.0.2 для Windows, ООО «Мониторинг» Россия). ИК-спектры изучаемых препаратов представлены на рис. 2.

Исследованные нами образцы имели идентичные ИК, что указывает на полную фармацевтическую эквивалентность исследованных нами препаратов УДХК.

Сегодня производством препарата Урдокса® занимается современное фармацевтическое предприятие АО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», оснащенное оборудованием, соответствующим стандарту Good Manufacturing Practice/Good Automated Manufacturing Practice. Препарат имеет хорошую доказательную историю по различным видам эквивалентности, а также привлекательную фармакоэкономическую позицию. Урдокса® является достойным продуктом УДХК, который производится на отечественном фармацевтическом рынке.

Литература/References

1. Национальный фармацевтический портал Pharm-MedExpert.Ru. Исследование фармацевтического рынка России: итоги 2015 года и прогноз на 2016 год. <http://pharm-medexpert.ru/pages/tendensii2016/>. / Natsional'nyy farmatsevticheskiy portal Pharm-MedExpert.Ru. Issledovaniye farmatsevticheskogo rynka Rossii: itogi 2015 goda i prognoz na 2016 god. <http://pharm-medexpert.ru/pages/tendensii2016/>. [in Russian]
2. Лютов Н.Г. Дженерики на фармацевтическом рынке России. ПМЖ. 2001; 24: 1118. / Lyutov N.G. Dzheneriki na farmatsevticheskom rynke Rossii. RMZH. 2001; 24: 1118. [in Russian]

3. Сергеева О. Американско-российские соотношения. Пациенты в США переходят на дженерики, в России – пока нет. Фармацевт. вестн. 2009; 27. <https://pharmvestnik.ru/pubs/staryj-arxiv-gazety/15770.html#.WuCnlohua70> / Sergeeva O. Amerikano-rossiyskiye sootnosheniya. Patsiyenty v SSHA perekhodyat na dzheneriki, v Rossii – poka net. Farmatsevtich. vestn. 2009; 27. <https://pharmvestnik.ru/pubs/staryj-arxiv-gazety/15770.html#.WuCnlohua70> [in Russian]
4. Шулькин А.В., Попова Н.М., Черных И.В. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: современное состояние проблемы. Наука молодых. 2016; 7. <http://naukamolod.rzgm.ru/art/212/> / Shul'kin A.V., Popova N.M., Chernykh I.V. Original'nyye i vosproizvedennyye lekarstvennyye preparaty: sovremennoye sostoyaniye problemy. Nauka molodykh. 2016; 7. <http://naukamolod.rzgm.ru/art/212/> [in Russian]
5. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015). <http://base.garant.ru/12174909/> / Federal'nyy zakon ot 12.04.2010 № 61-FZ (red. ot 13.07.2015) «Ob obrashchenii lekarstvennykh sredstv» (s izm. i dop., vstup. v silu s 24.07.2015). <http://base.garant.ru/12174909/> [in Russian]
6. Духанин А.С., Шимановский Н.Л. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: мифы и реальность. Междунар. мед. журн. 2014; 1: 81–8. / Dukhanin A.S., Shimanovskiy N.L. Original'nyye i vosproizvedennyye lekarstvennyye preparaty: mify i real'nost'. Mezhdunar. med. zhurn. 2014; 1: 81–8. [in Russian]
7. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Липиды: гепатопротекторы, точки приложения, фармакологические эффекты. Consilium Medicum. Гастроэнтерология. (Прил.) 2016; 1: 5–11. / Plotnikova E.Yu., Sukhikh A.S. Lipids: hepatoprotectors, the point of application, the pharmacological effects. Consilium Medicum. Gastroenterology (Suppl.). 2016; 1: 5–11. [in Russian]
8. Makino I, Shinozaki K, Yoshino K, Nakagawa S. Dissolution of cholesterol gallstones by long-term administration of ursodeoxycholic acid. Jpn J Gastroenterol 1975; 72: 690–702.
9. Плотникова Е.Ю., Сухих А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. Терапевт. 2012; 7: 23–33. / Plotnikova Ye.Yu., Sukhikh A.S. Ursodezoksikholevaya kislota vchera i segodnya. Terapevt. 2012; 7: 23–33. [in Russian]
10. Paumgartner G, Beuers U. Ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited [review]. Hepatology 2002; 36 (3): 525–31.
11. Perez MJ, Briz O. Bile-acid-induced cell injury and protection [review]. World J Gastroenterol 2009; 15 (14): 1677–89.
12. Kuiper EM, Hansen BE, de Vries RA et al. Dutch PBC Study Group. Improved prognosis of patients with primary biliary cirrhosis that have a biochemical response to ursodeoxycholic acid published online ahead. Gastroenterology 2009; 136 (4): 1281–7.
13. Rodrigues CMP, Fan G, Ma X et al. A novel role for ursodeoxycholic acid in inhibiting apoptosis by modulating mitochondrial membrane perturbation. J Clin Invest 1998; 101: 2790–9.

14. Qiao L, Yacoub A, Studer E et al. Inhibition of the MAPK and P13K pathways enhances UDCA - induced apoptosis in primary rodent hepatocytes. *Hepatology* 2002; 35: 779–89.
15. Calmus Y, Gane P, Rouger P et al. Hepatic expression of class I and class II major histocompatibility complex molecules in primary biliary cirrhosis: effect of ursodeoxycholic acid. *Hepatology* 1990; 11: 12–5.
16. Terasaki S, Nikamura Y, Ogine H et al. Hepatocellular and biliary expression of HLA antigens in primary biliary cirrhosis before and after ursodeoxycholic acid therapy. *Am J Gastroenterol* 1991; 86: 1194–9.
17. Nishigaki Y, Ohnishi H, Moriwaki H et al. Ursodeoxycholic acid corrects defective natural killer activity by inhibiting prostaglandin E2 production in primary biliary cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 1487–93.
18. Woollett LA, Buckley DD, Lihang Yao et al. Effect of ursodeoxycholic acid in cholesterol absorption and metabolism in humans. *J Lipid Res* 2003; 44: 935–42.
19. Stiehl A, Czygan P, Kommerell B et al. Ursodeoxycholic acid versus chenodeoxycholic acid. Comparison of their effects on bile acid and bile lipid composition in patients with cholesterol gallstones. *Gastroenterology* 1978; 75: 1016–20.
20. Salen G, Tint GS, Shefer S. Oral dissolution treatment of gallstones with bile acids. *Semin Liver Dis* 1990; 10: 181–90.
21. Su CC, Park JY, Higuchi WI et al. Mesophase formation during In Vitro cholesterol gallstone dissolution: a specific effect of ursodeoxycholic acid. *J Pharm Sci* 1981; 70: 713–5.
22. Park Y-H, Igimi H, Carey MC. Dissolution of human cholesterol gallstones in simulated chenodeoxycholate-rich and ursodeoxycholate-rich bile. An in vitro study of dissolution rates and mechanisms. *Gastroenterology* 1984; 87: 150–8.
23. Portincasa P, Di Ciaula A, Wang HH et al. Medicinal Treatments of Cholesterol Gallstones: Old, Current and New Perspectives. *Cur Med Chem* 2009; 16 (12): 1531.
24. Don Rockey C. Antifibrotic therapy in chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3 (2): 95–107.
25. Фадєєнко Г.Д., Нікіфорова Я.В. Урсодезоксиколова кислота – чи тільки гепатопротекція? Ліки України. 2010; 139: 49–50. / Fadeyenko H.D., Nikiforova Ya.V. Ursodezoksikholeva kislota – chy til'ky hepatoprotektsiya? *Liky Ukrainy*. 2010; 139: 49–50. [in Russian]
26. Gamboa A, Tian C, Massaad J et al. The Therapeutic Role of Ursodeoxycholic Acid in Digestive Diseases. *AGH* 2011. https://www.researchgate.net/publication/265075464_The_Therapeutic_Role_of_Ursodeoxycholic_Acid_in_Digestive_Diseases.
27. Симаненков В.И., Саблин О.А., Ильчишина Т.А. и др. Применение урсодезоксиколовой кислоты (Урдоксы) у пациентов с дискинезиями желчевыводящих путей. Методические рекомендации. СПб.: Фармпроект, 2010. / Simanenkov V.I., Sablin O.A., Il'chishina T.A. i dr. Primeneniye ursodezoksikholevoy kisloty (Urdoksy) u patsiyentov s diskineziyami zhelcheyvodyashchikh putey. *Metodicheskiye rekomendatsii*. SPb.: Farmproyekt, 2010. [in Russian]
28. Минушкин О.Н., Елизаветина Г.А., Иванова О.И., Шапошникова О.Ф. Урсодезоксиколовая кислота в лечении больных с билиарным сладжем. Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012; 3: 10–2. / Minushkin O.N., Yelizavetina G.A., Ivanova O.I., Shaposhnikova O.F. Ursodezoksikholevaya kislota v lechenii bol'nykh s biliarnym sladzhem. *Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya*. 2012; 3: 10–2. [in Russian]
29. Эсауленко Е.В., Никитина О.Е., Дунаева Н.В. и др. Опыт применения урсодезоксиколовой кислоты (Урдокса®) в комплексной терапии хронического вирусного гепатита. Журн. инфектологии. 2011; 3: 42–5. / Esaulenko Ye.V., Nikitina O.Ye., Dunayeva N.V. i dr. Opyt primeneniya ursodezoksikholevoy kisloty (Urdoksa) v kompleksnoy terapii khronicheskogo virusnogo gepatita. *Zhurn. infektologii*. 2011; 3: 42–5. [in Russian]
30. Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Опыт применения препарата Урдокса® у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза. *Terra Medica*. 2012; 2: 9–17. / Sologub T.V., Osinovets O.Yu. Opyt primeneniya preparata Urdoksa u bol'nykh khronicheskim gepatitom v stadii tsirroza. *Terra Medica*. 2012; 2: 9–17. [in Russian]
31. Казюлин А.Н., Гончаренко А.Ю., Калягин И.Е. Применение урсодезоксиколовой кислоты в профилактике и лечении желчнокаменной болезни в практике врачей «первого контакта». РМЖ. Медицинское обозрение. 2017; 2: 80–7. / Kazyulin A.N., Goncharenko A.Yu., Kalyagin I.Ye. Primeneniye ursodezoksikholevoy kisloty v profilaktike i lechenii zhelchnokamennoy bolezni v praktike vrachey «pervogo kontakta». *RMZH. Meditsinskoye obozreniye*. 2017; 2: 80–7. [in Russian]
32. Трухан Д.И., Викторова В.И. Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первого контакта. Пассивное ожидание или активное наблюдение? Мед. совет. 2016; 14: 109–15. / Trukhan D.I., Viktorova V.I. Bolezni zhelchnogo puzyrya i zhelcheyvodyashchikh putey v praktike vracha pervogo kontakta. *Passivnoye ozhidaniye ili aktivnoye nablyudeniye?* *Med. sovet*. 2016; 14: 109–15. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Плотникова Екатерина Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. подготовки врачей первичного звена здравоохранения, рук. курса клинической гастроэнтерологии ФГБОУ ВО КемГМУ. E-mail: eka-pl@rambler.ru
Сухих Андрей Сергеевич – канд. мед. наук, доц. ЦНИЛ ФГБОУ ВО КемГМУ