

Практика и перспективы клинического применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты

Профессор А.Н. Казюлин, профессор В.А. Шестаков, к.м.н. А.Ю. Гончаренко, к.м.н. И.Е. Калягин, к.м.н. Е.Е. Павлеева

ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что урсодезоксихолевая кислота (УДХК) представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии многофакторного нормализующего и протективного эффектов в отношении различных органов и систем. Дан обзор механизмов осуществления данных эффектов. Приведены данные многочисленных клинических исследований, подтверждающие наличие выраженных позитивных клинических, лабораторных и инструментальных эффектов препарата, использование которого при различных нозологиях рекомендовано рядом международных и национальных рекомендаций. Отечественный препарат Урдокса, произведенный в соответствии с критериями GMP, характеризуется доказанными фармацевтической эквивалентностью, биоэквивалентностью и терапевтической эквивалентностью аналогичным показателям ведущих лекарственных препаратов УДХК. Клиническая эффективность данного препарата в качестве средства профилактики и лечения ряда заболеваний доказана в клинических исследованиях, проведенных в авторитетных медицинских центрах. Препарат Урдокса входит в перечень жизненно важных лекарственных средств, экономически привлекателен, что позволяет рекомендовать его для назначения больным на любом этапе медицинской помощи.

Ключевые слова: желчные кислоты, гастроэнтерология, болезни печени, урсодезоксихолевая кислота, Урдокса.

Для цитирования: Казюлин А.Н., Шестаков В.А., Гончаренко А.Ю. и др. Практика и перспективы клинического применения препаратов урсодезоксихолевой кислоты // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 3. С. 45–52.

ABSTRACT

Practice and prospects of clinical application of ursodeoxycholic acid preparations

Kazyulin A.N., Shestakov V.A., Goncharenko A.Yu., Kalyagin I.E., Pavleeva E.E.

A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

The experimental and clinical data, obtained up to date, show that ursodeoxycholic acid (UDCA) is a drug with pleiotropic action, which is expressed in its multifactorial normalizing and protective effect on various organs and systems. A review of the mechanisms for implementing these effects is given. The article provides the data of numerous clinical studies confirming the presence of the pronounced positive clinical, laboratory and instrumental effects of the drug, the use of which for various nosologies has been recommended by a number of international and domestic guidelines. The drug Urdoxa, produced in Russia in accordance with GMP standards, is characterized by the proven pharmaceutical, therapeutic and bio-equivalence with the leading UDCA drugs. The clinical effectiveness of this drug, used for preventing and treating a number of diseases, has been confirmed in clinical studies conducted in authoritative medical centers. The drug Urdoxa is a cost effective vital medicine, which can be recommended for prescribing to patients at any stage of medical care.

Key words: bile acids, gastroenterology, liver diseases, ursodeoxycholic acid, Urdoxa.

For citation: Kazyulin A.N., Shestakov V.A., Goncharenko A.Yu. et al. Practice and prospects of clinical application of ursodeoxycholic acid preparations // RMJ. Medical Review. 2018. № 3. P. 45–52.

ИСТОРИЧЕСКИЙ ЭКСКУРС

Упоминания об использовании высушенной желчи бурого медведя в лечении болезней органов пищеварения уходят в глубь веков. Считается, что современное изучение влияния желчных кислот на органы пищеварения началось в 1902 г., когда немецкий исследователь О. Hammarsten выделил «урсохолеиновую кислоту», которая, по всей видимости, была представлена хенодезоксихолевой кислотой. В 1927 г. Shoda выделил из медвежьей желчи урсодезоксихолевую кислоту (УДХК) в чистом виде и дал ей современное название. В 1954 г. Т. Kanasawa представил метод синтеза УДХК, а в 1975 г. японские исследователи описали действие УДХК на желчь (десатурация жел-

чи, растворение мелких холестериновых камней) [1–5]. В 1981 г. U. Leuschner et al. обнаружили ее способность улучшать биохимические показатели печени, что положило начало активному изучению терапевтических эффектов УДХК при различной патологии печени [1–11].

ФАРМАКОКИНЕТИКА И ФАРМАКОДИНАМИКА

УДХК — третичная нетоксичная желчная кислота, синтезирующаяся в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, которая является продуктом бактериального окисления хенодезоксихолевой кислоты. УДХК более полярна и гидрофильна по сравнению с другими желчными кислотами, что исключает образование токсичных для печени мицелл. На фоне

лечения доля этой гидрофильной желчной кислоты возрастает до 60%, а доля более токсичных гидрофобных желчных кислот, соответственно, падает, благодаря чему УДХК становится основным компонентом желчи [1, 3, 5].

При приеме внутрь она всасывается в тощей кишке за счет пассивной диффузии, а в подвздошной кишке — посредством активного транспорта. В печени происходит конъюгация УДХК с глицином, таурином, N-ацетилглюкозамином, глюкуроновой кислотой и сульфатом, она попадает в желчь и включается в систему печеночно-кишечной циркуляции. В тонкой кишке конъюгаты всасываются в терминальном отделе и вновь попадают в печень и вступают в новый цикл. Невсосавшиеся конъюгаты в толстой кишке метаболизируются бактериями и выводятся преимущественно с калом. При систематическом приеме УДХК становится основной желчной кислотой в сыворотке крови и составляет около 48% общего количества желчных кислот в крови. Около 50–70% УДХК выводится с желчью [1, 7, 10, 12].

УДХК не оказывает негативного влияния на клетки, т. к. не действует на их мембраны. УДХК вытесняет желчные кислоты, обладающие повреждающим действием на слизистые оболочки. Это происходит, например, вследствие конкурентного захвата рецепторами желчных кислот в подвздошной кишке или за счет индукции холереза, богатого бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и повышенному выведению токсичных желчных кислот через кишечник [7, 10].

Накопленные на сегодняшний день экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что УДХК представляет собой лекарственный препарат плейотропного действия, что выражается в наличии многофакторного эффекта в отношении различных органов и систем [1, 3, 5, 8, 11–23].

Свойства УДХК

Литолитический эффект: уменьшение содержания холестерина в желчи со снижением ее литогенности; стимуляция выхода холестерина из конкрементов в желчь; модуляция структуры и состава богатых фосфолипидами смешанных мицелл в желчи; уменьшение кишечной абсорбции холестерина; снижение синтеза холестерина в печени; увеличение постпрандиальной сократимости желчного пузыря. В фармакологических дозах УДХК снижает насыщение холестерином желчи на 40–60%. Таким образом, УДХК снижает вязкость желчи и улучшает ее отток, что также отчасти объясняет эффект растворения холестериновых камней.

Противовоспалительный эффект: в экспериментах показано, что УДХК умеренно подавляет экспрессию HLA-антигенов класса I на гепатоцитах и продукцию провоспалительных цитокинов, фагоцитоз, реакции перекисного окисления. УДХК улучшает показатели клеточного иммунитета в мышечной оболочке желчного пузыря у пациентов с ЖКБ. Ингибирование активации NF-κB УДХК обуславливает подавление синтеза ключевых провоспалительных цитокинов [24, 25].

Нормализующий эффект в отношении функционального состояния гепатоцитов: УДХК конкурентно подавляет всасывание в тонкой кишке гидрофобных желчных кислот, обладающих потенциальным цитотоксическим действием. Вытеснение цитотоксических желчных кислот предохраняет от развития митохондриальной дисфункции, сопровождающейся избыточной выработкой реактивных форм кислорода, от реакций повреждения гепа-

тоцитов, воспаления, аномальной пролиферации желчных протоков; УДХК активует клеточные антиапоптотические механизмы. На уровне посттрансляционных механизмов УДХК стимулирует синтез и встраивание в каналикулярную мембрану гепатоцитов ключевых транспортеров компонентов желчи — экспортной помпы желчных солей (BSEP), экспортной помпы конъюгатов (MDR2). На фоне приема УДХК повышаются уровень протеинкиназы C, кальций-зависимая секреция хлоридов и бикарбонатов холангиоцитами.

Антиапоптотический эффект: снижение концентрации ионизированного кальция в клетках, активация рецепторов эпидермального фактора роста, что предотвращает высвобождение митохондриального цитохрома C с блокадой активации каскада и апоптоза гепатоцитов и холангиоцитов; ингибирование повреждения клеток, вызываемого токсичными желчными кислотами/алкоголем/вирусами; препятствие увеличению экспрессии фактора некроза опухоли α; регуляция проницаемости митохондриальной мембраны; ингибирование перекисного окисления липидов и стимуляция антиоксидантной активности; изменение метаболизма простагландинов и жирных кислот; прямое связывание УДХК с глюкостероидными рецепторами и транслокация указанного комплекса в ядро клетки; взаимодействие УДХК с другими факторами транскрипции, а также непосредственное связывание УДХК с ДНК.

Антифибротический эффект: уменьшение высвобождения митохондриального цитохрома C, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы; ингибирование пролиферативной активности фибробластов, уменьшение функциональной активности звездчатых клеток, непосредственное угнетение перисинусоидального коллагенообразования.

Антихолестатический эффект: транскрипционная регуляция каналикулярных транспортных белков; стимуляция везикулярного экзоцитоза; модуляция апикальной секреции гепатоцитов; стимуляция холегепатического шунта (возвращение из канальцев к синусоидальной мембране через перибиллиарные сплетения); индукция холереза, богатого бикарбонатами; подавление секреции токсических желчных кислот в желчь за счет конкурентного захвата.

Холеретический эффект: вытеснение пула токсичных гидрофобных желчных кислот за счет конкурентного захвата рецепторов в подвздошной кишке; стимуляция экзоцитоза в гепатоцитах путем активации Ca-зависимой L-протеинкиназы; индукция бикарбонатного холереза с усилением выведения гидрофобных желчных кислот в кишечник; стимуляция различных белков холеретического транспорта.

Цитопротективный эффект: образование двойных молекул, встраивающихся в клеточную мембрану, с повышением устойчивости к токсическим воздействиям; уменьшение концентрации токсичных желчных кислот; образование смешанных мицелл с токсичными желчными кислотами (хенодезоксихолевой, литохолевой, дезоксихолевой). Предполагается влияние УДХК на индукцию цитохрома CYP3A4, что должно иметь значение для метаболизма желчных кислот и многих ксенобиотиков. УДХК, активируя рецепторы эпидермального фактора роста, вызывает в гепатоцитах сигналы, направленные на выживание клетки, обуславливая, таким образом, антиапоптотический эффект.

Гипохолестеринемический эффект: снижение всасывания холестерина в кишечнике; уменьшение синтеза холестерина в печени.

Урдокса®

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК)

Иммуномодулирующий эффект: уменьшение аутоиммунных реакций против клеток печени и желчных путей и подавление аутоиммунного воспаления путем снижения пула токсичных желчных кислот, которые при холестазае индуцируют экспрессию антигенов гистосовместимости HLA I на гепатоцитах и HLA II на холангиоцитах, что способствует их распознаванию с последующей деструкцией цитотоксическими Т-лимфоцитами. Снижение «атаки» иммунокомпетентными иммуноглобулинами Ig (в первую очередь IgM) клеток печени, что уменьшает продукцию аутоантител. УДХК имеет структурное сходство со стероидными гормонами и модулирует активацию ядерного рецептора стероидов.

Антиоксидантный эффект: защита клеток печени от повреждения токсичными желчными кислотами; повышение уровня глутатиона в плазме; связывание свободных радикалов, уменьшение патологической активации перекисного окисления липидов; активирование репарации биологических мембран при встраивании в них. Эти механизмы цитопротекции не являются избирательными исключительно для клеток печени, что и служит обоснованием применения препаратов УДХК в комплексном лечении других заболеваний.

Дифференцированный эффект в отношении регенерации гепатоцитов: стимуляция митоза гепатоцитов и регенерации печени после резекции у экспериментальных животных; торможение пролиферации клеток гепатомы человека.

Антитоксический эффект в отношении печени и центральной нервной системы (ЦНС): торможение индуцированного гипербилирубинемией апоптоза астроцитов; мобилизация транспортных систем нейронов ЦНС, ответственных за элиминацию токсических желчных кислот.

Противоопухолевый эффект: блокирование «диких» типов Ras; подавление на клетках опухоли циклооксигеназы-2.

Клинические эффекты УДХК делят на краткосрочные (уменьшение клинических синдромов уже через 2–3 нед.) и долгосрочные (при длительном применении). Краткосрочными эффектами холеретического, литолитического и гипохолестеринемического механизмов являются снижение уровня маркеров холестаза — уровней щелочной фосфатазы, γ -глутамилтранспептидазы (ГТТ), билирубина, сывороточного холестерина, триглицеридов, уменьшение кожного зуда; цитопротективного и антиапоптотического механизмов со снижением маркеров цитолиза (аланин-аминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ)), некрозов по данным гистологического исследования; иммуномодулирующего механизма со снижением уровня маркеров мезенхимально-воспалительного синдрома (γ -глобулинов, С-реактивного белка, активности воспаления по данным гистологического исследования); антифибротического механизма со снижением маркеров фиброза, замедлением перехода в следующую гистологическую стадию фиброза. Все эти эффекты в долгосрочном плане приводят к замедлению прогрессирования заболевания, существенному увеличению продолжительности жизни, улучшению субъективного статуса и качества жизни.

В то же время следует обсудить мнение египетского автора M. Kotb [26], который опубликовал обзор, описывающий молекулярные механизмы токсичности и побочных эффектов УДХК: замедление регенерации и индукция состояния клеточного покоя, ингибирование апоптоза могут привести к увеличению риска злокачественной трансформации. По мнению А.О. Буеверова [13], данные утвержде-



Ваш обоснованный выбор гепатопротектора:



Субстанция ICE (Италия)



Доказанная биоэквивалентность¹ и воздействие на причины поражения печени, желчевыводящих путей²⁻⁴



Оптимальное сочетание цены и качества



Благоприятный профиль безопасности



Входит в стандарты лечения и перечень ЖНВЛП



¹Политикова Е.Ю., Сухин А.С. Урсодезоксихолевая кислота вчера и сегодня. // Терапевт. – 2012. – №7. – С. 23–32.

²Kazubin A. M. Place of ursodeoxycholic acid in the therapy of non-alcoholic fatty liver disease at different stages: steatosis, steatohepatitis, fibrosis / cirrhosis // RMI. 2012. № 17. P. 1–4.

³Самойлова В.Ж., Сабитов О.А., Ильчишина Т.А. и др. Применение урсодезоксихолевой кислоты (Урдокса) у пациентов с дискинезией желчевыводящих путей: Методические рекомендации. – СПб.: Фармпресс, 2010. – 28 с.

⁴Болезни желчного пузыря и желчевыводящих путей в практике врача первичного контакта. Пособие по оказанию или активному наблюдению? Д.м.н. Д.К. Трухан, д.м.н. И.А. Викторов, журнал «Медицинский совет» № 14 / 2016.

ния противоречат результатам экспериментальных, клинических исследований плейотропных эффектов УДХК, а также данным о клинических эффектах использования препарата при различных заболеваниях.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ УДХК

Препараты УДХК используют в терапии патологии билиарной системы как в качестве средства первичной профилактики **желчнокаменной болезни (ЖКБ)** на стадии дисфункциональных нарушений билиарного тракта, так и в качестве средства вторичной профилактики холелитиаза у больных с билиарным сладжем. Отмечена высокая эффективность препаратов УДХК при растворении холестериновых конкрементов. Уменьшение размеров конкрементов в течение 3 мес. наблюдается у 85% пациентов. Скорость растворения камней составляет примерно 1 мм в месяц и 2,86 мм за 3 мес. [24, 27, 28]. Имеются данные о практически полном исчезновении мелких камней (менее 5 мм) при применении УДХК после 6 мес. лечения [29].

УДХК — единственное одобренное средство для лечения **первичного билиарного цирроза** [30, 31]. Хотя, как было показано в систематическом Кокрейновском обзоре, УДХК не оказывает влияния на долговременную выживаемость, авторы обзора отмечают эффект замедления гистологического прогрессирования заболевания [32]. Кроме того, в обзоре отмечается высокий риск ошибок рандомизации, что определяет необходимость проведения новых хорошо спланированных исследований, минимизирующих данный риск [32]. Метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований позволил сделать вывод о необходимости как можно более раннего назначения комбинации УДХК и глюкокортикоидов при синдроме перекреста первичного билиарного цирроза и аутоиммунного гепатита [33].

УДХК улучшает лабораторные показатели у пациентов с **первичным склерозирующим холангитом (ПСХ)**. Этот эффект был доказан в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях и подтвержден Кокрейновским систематическим обзором 8 работ, включавших 592 пациента, которые получали УДХК в различных дозах [34]. Среди работ, выполненных с позиций доказательной медицины, исследование, опубликованное в 1997 г., показало, что прием УДХК в дозе 13–15 мг/кг/сут приводит к снижению лабораторных маркеров холестаза, правда, без отчетливого клинического эффекта [35]. В работе, опубликованной в 2001 г., отмечены улучшение лабораторных маркеров и положительная холангиографическая и гистологическая динамика у пациентов, получавших УДХК в дозе 20 мг/кг/сут [36]. В исследовании, результаты которого были опубликованы в 2005 г., сообщалось о биохимическом ответе и тенденции к улучшению выживаемости у пациентов, получавших УДХК в дозе 17–23 мг/кг/сут [37]. Хотя AASLD (2010 г.), EASL (2009 г.), ACG (2015 г.) не рекомендуют УДХК для назначения при ПСХ в рутинных случаях, в рекомендациях ведущих ассоциаций указано, что прием УДХК в дозе 15–20 мг/кг/сут улучшает печеночные пробы и суррогатные прогностические маркеры [30, 38–43]. Есть данные о том, что у пациентов с ПСХ, у которых на фоне терапии УДХК наблюдается нормализация лабораторных показателей, лучше прогноз [38].

УДХК рассматривается как потенциально протективный агент против развития **холангиоцеллюлярной карциномы** и **колоректального рака** [30, 38–42]. Опубликованный в 2013 г. метаанализ 8 исследований, изучавших опыт применения УДХК при ПСХ в сочетании с воспалительными за-

болеваниями кишечника, продемонстрировал значительное снижение риска колоректальной неоплазии при приеме УДХК в дозах 8–15 мг/кг/сут [44]. В рекомендациях EASL и PGA отмечено, что использование УДХК для химиопрофилактики колоректального рака при ПСХ может рассматриваться в группах высокого риска — у больных с наследственной отягощенностью по колоректальному раку, предшествующей колоректальной неоплазией, длительно текущим обширным колитом [30, 39, 40, 45]. В то же время в рекомендациях ACG отмечается, что УДХК не должна назначаться при данном заболевании в дозе, превышающей 28 мг/кг/сут [38].

В исследовании, включавшем 102 пациента с компенсированным **циррозом печени** в исходе хронического гепатита С, наблюдавшихся в течение 5 лет, выявлено статистически достоверное снижение частоты формирования гепатоцеллюлярной карциномы в группе принимавших препарат УДХК по сравнению с таковой в контрольной группе, независимо от уровня АЛТ (17,9% против 39,1%, $p=0,025$) [46].

УДХК улучшает уровни печеночных маркеров и гистологическую картину при поражении печени в структуре муковисцидоза [30]. Препарат также эффективен при доброкачественном рецидивирующем внутрипеченочном холестазах, внутрипеченочном холестазах беременных [30], он может усиливать эффект других антихолестатических препаратов [23].

При **неалкогольном стеатогепатите (НАСГ)** позитивные результаты применения УДХК в высоких дозах (2012 г.) [47] вступили в противоречие с разочаровывающими данными рандомизированного клинического исследования с парными биопсиями печени (2010 г.) [48]. Однако в 2013 г. увидел свет метаанализ 12 рандомизированных клинических исследований, включавших 1160 пациентов, в котором показано, что монотерапия УДХК способствовала улучшению функции печени в 5 исследованиях и уменьшила выраженность стеатоза и фиброза в 2 исследованиях. Все 5 исследований, в ходе которых оценивали эффективность комбинации УДХК с другими препаратами, продемонстрировали существенное улучшение функциональных печеночных показателей, в 2 исследованиях отмечено уменьшение стеатоза и воспаления [49].

В обзоре литературы, посвященном анализу практических рекомендаций из разных стран по ведению пациентов с **неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП)**, опубликованном в 2013 г., была положительно оценена возможность применения УДХК для лечения больных НАСГ [50]. Она была рекомендована для лечения больных НАЖБП Китайской ассоциацией по изучению болезней печени [51], при НАСГ — Европейской ассоциацией по изучению болезней печени [52]. В рандомизированном клиническом исследовании (2015 г.) УДХК увеличивала утилизацию печеночного холестерина, противодействовала эффектам липотоксичности, приводила к достоверному снижению уровней АСТ, ГГТ, общего холестерина, холестерина ЛПНП, триглицеридов, токсичных жирных кислот в ткани печени и белой жировой ткани [53].

В отечественных работах показано, что назначение УДХК в комбинации с лактулозой способствует нормализации печеночных маркеров, улучшает клиническую картину, нормализует состояние микробиоценоза кишечника у больных с метаболическими заболеваниями гепатобилиарной системы в виде ЖКБ и НАЖБП [6, 8, 54].

У пациентов с **алкогольным гепатитом** и **фиброзом печени** применение препарата УДХК на фоне диеты и алкогольной абстиненции приводит к значимому улучшению клинических и лабораторно-инструментальных показателей, препятствует дальнейшему прогрессированию фиброза печени, улучшает качество жизни и психологический статус [6, 8].

УДХК эффективна как средство **профилактики гепатотоксичности**. Так, отмечено отчетливое (11,4% против 32,4%) снижение риска гепатотоксичности флутиама на фоне применения данного препарата в дозе 375 мг/сут у больных раком предстательной железы [55]. Имеются данные о применении УДХК при IgG4-ассоциированной болезни, в частности при аутоиммунном панкреатите, протекающем с синдромом холестаза на фоне стеноза терминального отдела холедоха и сахарного диабета, а также комбинации УДХК и преднизолона при ассоциации аутоиммунного панкреатита и первичного билиарного цирроза. Клинический эффект проявлялся в снижении уровня маркеров холестаза, уменьшении размеров поджелудочной железы и стабилизации течения диабета [56, 57].

Имеются данные о том, что УДХК и ее производные вызывают апоптоз в клетках **гепатоцеллюлярной карциномы**, и она способна подавлять развитие гепатоцеллюлярной карциномы в фазе инициации или на стадии опухоли небольших размеров [58]. Хемопрофилактический эффект УДХК в модели на крысах развивался при концентрации данного вещества в ткани печени примерно 50 нмоль/г. Для достижения подобной концентрации в ткани печени человека доза при пероральном приеме должна составлять около 600 мг/сут [59].

В последние годы доказана высокая эффективность применения УДХК в сочетании со статинами для нормализации **липидного обмена** [60–64]. Показана роль УДХК в обеспечении энтерогепатической циркуляции при проведении нутриционной реабилитации после обширных резекций кишечника [65].

В 2017 г. опубликованы данные метаанализа 8 исследований, включившего результаты наблюдения за 1335 пациентами с ожирением после проведения **бариатрической операции** на желудке. Отмечена значительно меньшая частота развития конкрементов в желчном пузыре в группах, в которых назначалась УДХК, по сравнению с контрольными группами — относительный риск через 6 мес. после операции составил 0,11 (ДИ 95%: 0,04, 0,26), через 12 мес. после операции — 0,18 (ДИ 95%: 0,12, 0,29) [66]. В соответствии с рекомендациями Европейской ассоциации по изучению печени (2016 г.), сопутствующая терапия препаратами УДХК может назначаться пациентам, находящимся на длительной терапии соматостатином или его аналогами, для профилактики формирования холестериновых желчных камней [40]. При **постхолецистэктомическом синдроме** постоянное или курсовое применение УДХК ликвидирует дефицит желчных кислот и билиарную недостаточность, снижает литогенность желчи [67].

В долгосрочных рандомизированных исследованиях показано, что назначение УДХК после аллогенной **трансплантации** гемопоэтических стволовых клеток значительно сокращает число больных с развитием желтухи и частоту тяжелой острой реакции «трансплантат против хозяина», повышая общую выживаемость в сравнении с таковой в контрольной группе [68]. Прием УДХК после трансплантации печени улучшает лабораторные показатели и уменьша-

ет образование билиарного сладжа в течение 1 года после операции [13]. Описаны случаи эффективности применения УДХК при фокальной нодулярной гиперплазии [69].

ПРЕПАРАТЫ УДХК

В течение длительного времени в РФ препараты с международным непатентованным наименованием УДХК были представлены только двумя европейскими дженерическими препаратами, произведенными в Германии и Чехии. Оригинальный препарат УДХК Урсо (Токуо Tanabe Co., Япония) появился в РФ позже дженериков и ушел с рынка РФ в 2002 г., в настоящее время Урсо присутствует только в Японии и Канаде. Соответственно, на российском рынке представлены только дженерические варианты УДХК.

Существенным моментом, влияющим на качество препарата, является качество субстанции. Поскольку стоимость субстанции составляет примерно 1/2 себестоимости производства лекарственного препарата, производители часто закупают более дешевые субстанции. Невысокое качество субстанции может быть обусловлено изменением методов синтеза, приводящих к появлению токсичных примесей и продуктов деградации [70]. Появление новых дженериков УДХК на российском фармацевтическом рынке делает необходимой оценку их клинико-фармакологических характеристик. В нашей стране в соответствии с законом «Об обращении лекарственных средств» регистрация нового дженерика не требует изучения его терапевтической эквивалентности с брендом или с наиболее известным в данной стране дженериком. В связи с этим мотивация к проведению прямых сравнительных исследований лекарственных средств, имеющих одно и то же международное непатентованное название, у производителей новых дженериков отсутствует [71]. Причем, несмотря на показанную биоэквивалентность, не все препараты УДХК демонстрируют в клинической практике сопоставимый фармакоэкономический эффект [15, 72]. Эта нежелательная ситуация может быть обусловлена тем, что для подтверждения биодоступности величина ее показателей для дженерика должна быть в пределах 80–125% по отношению к референтному продукту [73, 74]. Кроме того, при производстве дженерика использование вспомогательных веществ, отличных от тех, что применяются в референтном препарате, даже при сохранении биодоступности активного вещества (т. е. биоэквивалентности), может изменить профиль безопасности дженерика [74].

Поэтому вполне оправданным является проведение пострегистрационных исследований, посвященных изучению отдельных клинико-фармакологических эффектов новых дженериков. Такие работы имеют существенное значение для практических врачей, создавая им ориентиры для правильного выбора препарата с позиций терапевтической эффективности.

С учетом вышеизложенного внимание клиницистов должен привлечь отечественный лекарственный препарат Урдокса® производства АО «ФП «Оболенское», обладающий характеристиками, позволяющими считать его препаратом выбора врачами на любом этапе медицинской помощи больным с широким спектром нозологий. Урдокса® производится из европейской субстанции (Италия, Industria Chimica Emiliana), аналогичной используемой в двух других известных препаратах, производимых в Германии и Чехии, на российском производстве по стандартам GMP, что позволяет предложить потребителям привлека-

тельную цену, особенно значимую при курсовом приеме. Благодаря доступной цене и терапевтической эффективности препарат может с успехом заменять более дорогие аналоги [5, 67, 75]. Урдокса® входит в перечень жизненно важных лекарственных средств. Высокий профиль безопасности позволяет применять препарат у детей старше 3 лет. Препарат успешно прошел все предусмотренные законодательством регистрационные процедуры, что позволяет говорить о его биоэквивалентности ведущим лекарственным средствам, содержащим УДХК [75, 76].

Так, при изучении биоэквивалентности у 18 здоровых добровольцев исследовалась относительная биодоступность препарата Урдокса® после перорального приема 1 капсулы, содержащей 250 мг УДХК. В качестве препарата сравнения использовали известный дженерик, произведенный в Германии, в той же дозе. Концентрацию УДХК в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием. Установлено, что полнота и скорость всасывания УДХК из препарата Урдокса® и препарата производства Германии практически одинаковы, что позволило сделать вывод о биоэквивалентности сравниваемых лекарственных форм [75]. Подтверждением фармацевтической эквивалентности данных препаратов является не только одинаковое количество активного вещества и вспомогательных веществ в 1 капсуле препарата, но и наличие идентичных инфракрасных спектров, полученных при инфракрасной спектроскопии готовых лекарственных форм сравниваемых препаратов УДХК [11, 77, 78].

Восьмилетний клинический опыт применения препарата Урдокса® продемонстрировал высокую терапевтическую эффективность и безопасность его применения у пациентов с различными заболеваниями, подтвержденными исследованиями в авторитетных медицинских центрах.

Результаты использования препарата Урдокса®

Опубликованы результаты открытого контролируемого мультицентрового исследования, проведенного кафедрой терапии и клинической фармакологии СПбМАПО на базе отделения гастроэнтерологии ГУЗ «Городская больница № 26» и ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России. В исследование были включены 40 больных с верифицированным диагнозом дискинезии желчевыводящих путей и наличием билиарного сладжа, которые получали 500 мг препарата Урдокса® в сутки в течение 4 нед. Терапия существенно и достоверно редуцировала выраженность практически всех компонентов болевого синдрома. Существенно уменьшилось число больных с болями в правом подреберье и эпигастральной области. У подавляющего числа пациентов после лечения отсутствовала пальпаторная болезненность в правом подреберье и эпигастральной области. Назначение препарата привело к выраженной позитивной динамике всех компонентов диспептического синдрома. Примерно у 80% больных отмечено полное исчезновение горечи во рту и тяжести в эпигастрии. Отмечено статистически достоверное снижение уровней общего билирубина, АСТ и АЛТ, объема желчного пузыря. Клиническая эффективность препарата Урдокса® в отношении билиарного сладжа составила 92,5% (через 1 мес. полная элиминация билиарного сладжа зарегистрирована у 77,5% пациентов, а у 6 из 9 пациентов с сохраняющимся билиарным сладжем отмечалась положительная динамика). Субъективная оценка пациентами результатов лечения отмечена

на как «хорошая» и «отличная». Обнаружены достоверное ($p < 0,05$) повышение психологического компонента качества жизни и тенденция к его повышению при оценке физического компонента [75, 77, 78].

В ФГБУ УНМЦ УД Президента РФ на кафедре гастроэнтерологии наблюдались 20 пациентов с билиарным сладжем, сохранявшимся более 3 мес. В 2 случаях он сочетался с хроническим бескаменным холециститом, в 4 — с хроническим панкреатитом и в 3 — со стеатогепатитом. Препарат Урдокса® назначался в дозе 15 мг/кг/сут в течение 1 мес. Через 1 мес. полная элиминация сладжа зарегистрирована у 13 больных, у 3 пациентов количество взвеси уменьшилось более чем на 50%. У 5 человек с билиарным сладжем второго типа урсотерапия была продолжена, после 2 мес. билиарный сладж был ликвидирован еще у 2 пациентов, у 3 он сохранялся, причем у 1 пациентки отмечено формирование мелких конкрементов. Соответственно, эффективность препарата при билиарном сладже составила 80%. У 6 из 13 человек, предъявлявших жалобы исходно, отмечено исчезновение абдоминального болевого синдрома, тяжести в правом подреберье, тошноты и метеоризма, у остальных 7 человек — уменьшение их выраженности, ощущение горечи во рту исчезло у всех больных [12].

В исследовании в Омском ГМУ, включавшем 58 женщин в возрасте 30–54 лет с билиарным сладжем, получавших препарат Урдокса® в дозе 10 мг/кг/сут в течение 3 мес., отмечено исчезновение сладжа у 50 пациенток (86,2%). У оставшихся 8 пациенток исчезновение билиарного сладжа было отмечено спустя 2 мес. дополнительной терапии в дозе 15 мг/кг [67, 79, 80]. Авторы отметили близость полученного эффекта в отношении билиарного сладжа и эффекта от применения препарата, произведенного в Чехии (по данным, полученным ранее в этом медицинском центре) [81–83], что позволило сделать заключение о терапевтической эквивалентности этих препаратов УДХК в лечении билиарного сладжа [67].

Сотрудниками СПбГПМУ, НИИ гриппа, НИИ детских инфекций ФМБА России (Санкт-Петербург), ННОВГУ им. Ярослава Мудрого проведено многоцентровое исследование. Под наблюдением находились 13 больных хроническим гепатитом В и 19 больных хроническим гепатитом С в возрасте от 20 до 72 лет, имеющих повышение уровня билирубина ± повышение уровня ГГТ. Семь пациентов перенесли хронический вирусный гепатит в стадии компенсированного цирроза (класс А по шкале Чайльд — Пью), подтвержденного при морфологическом исследовании биоптата печени. Схема назначения препарата Урдокса®: по 2 капсулы 1 р./сут ежедневно в течение 3 мес., у части пациентов доза препарата была увеличена до 4 капсул (2 капсулы утром и 2 капсулы вечером). На фоне лечения отмечено улучшение самочувствия больных, нормализовался цвет кожных покровов, отмечено достоверное снижение маркеров цитолиза и холестаза уже в 1-й мес. приема препарата с нормализацией у большинства к 3-му мес. терапии. На фоне применения препарата не отмечались значительные изменения общего анализа крови, что является очень важным ввиду того, что базовые препараты для противовирусной терапии могут приводить к лейкопении за счет уменьшения пула гранулоцитов. Авторы отметили хорошую переносимость препарата и отсутствие диарейного синдрома и/или аллергических реакций [84].

Опубликовано исследование, проведенное в СЗГМУ им. И.И. Мечникова, в котором наблюдались 50 мужчин,

страдающих хроническим поражением печени в стадии цирроза (субкомпенсация/декомпенсация). У 32 человек в сыворотке крови определялись HBsAg и/или HBcorAb, у 7 — HCVAb, у 11 пациентов был хронический гепатит неуточненной этиологии. Все получали 500 мг препарата Урдокса® вечером в течение 1 мес. На фоне лечения отмечено существенное уменьшение клинических проявлений заболевания, таких как ощущение дискомфорта в правом подреберье, тошнота, кожный зуд, кашицеобразный стул, нарушение сна, снижение аппетита, желтуха, геморрагический синдром. Отмечено статистически достоверное снижение уровней маркеров цитолиза и холестаза, общего билирубина — на 70%, АСТ — на 23%, щелочной фосфатазы — на 63,9%, ГГТ — на 85,6% [2].

Сотрудники кафедры пропедевтики внутренних болезней Ростовского ГМУ изучали эффективность использования препарат Урдокса® в дозе 500 мг/сут в течение 1 мес. у 30 больных с кардиальным фиброзом печени. У всех больных отмечалась статистически достоверная положительная динамика: уменьшение интенсивности болевого синдрома в правом подреберье, симптомов диспепсии, уменьшение или исчезновение кожного зуда. Наблюдалось снижение уровня АЛТ на 32%, АСТ — на 24%, общего билирубина — на 54%. Побочных явлений ни в одном случае не было [14].

Исследователи из СПбГМУ им. И.П. Павлова, «ПолиКлиники ЭКСПЕРТ», СЗГМУ им. И.И. Мечникова опубликовали ряд работ, посвященных эффекту применения препарата Урдокса® у больных с НАЖБП. В рандомизированном сравнительном исследовании наблюдали за 53 больными. 15 пациентов с жировым гепатозом, составивших 1-ю группу, получали монотерапию метформин в суточной дозировке 1000 мг в течение 6 мес. 2-я группа была представлена 16 больными с НАСГ, получавшими метформин в комбинации с эссенциальными фосфолипидами в общепринятых дозах в течение 6 мес. 3-я группа состояла из 16 пациентов с НАСГ, которым наряду с метформин назначалась Урдокса® в дозе 15 мг/кг, распределенной на 3 приема, в течение 6 мес. К окончанию лечения в 3-й группе было выявлено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии ($p < 0,005$) за счет улучшения эндотелий-зависимой вазодилатации. По данным Фибро/АктиТеста, отмечалась достоверная регрессия показателей фиброза и активности, причем у лиц со стадией фиброза F1 и минимальной активностью некровоспалительного процесса в ткани печени наблюдалась нормализация показателей. У пациентов с портальным фиброзом с наличием септ и умеренной степенью активности процесса отмечались достоверное улучшение функции эндотелия, уменьшение признаков воспаления и фиброзных изменений. У больных с формированием фиброза F3 и высокой степенью активности процесса отмечено достоверное улучшение показателей Фибро/АктиТеста. У больных 2 других групп существенного улучшения показателей не было [85].

В дальнейшем были опубликованы результаты исследования, включившего 196 пациентов с метаболическим синдромом, НАЖБП и дислипидемией с повышением уровня общего холестерина и триглицеридов, не корригируемых гипоплипидемической диетой на протяжении 3 мес. Все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я группа — с НАЖБП на стадии жирового гепатоза (100 человек), 2-я группа — с НАЖБП на стадии НАСГ (96 человек), которые были разделены на подгруппы: а — исследовательские

и б — сравнения, они получали 6-месячный курс лечения. В 1а подгруппе назначался аторвастатин в дозе 10 мг/сут совместно с эссенциальными фосфолипидами в стандартной дозировке в комбинации с препаратом Урдокса® из расчета 15 мг/кг массы тела, в 1б подгруппе проводилась терапия аторвастатином и эссенциальными фосфолипидами (подгруппа сравнения). В 2а подгруппу вошли больные с уровнем АСТ и АЛТ, не превышающим 3 норм, получавшие статины, эссенциальные фосфолипиды и препарат Урдокса® из расчета 17 мг/кг массы тела, в 2б подгруппе назначали комплекс аторвастатина в комбинации с эссенциальными фосфолипидами (подгруппа сравнения). Наиболее выраженный положительный результат в виде отсутствия формирования синдрома цитолиза и более быстрой и значимой нормализации показателей липидного спектра достигался в подгруппах 1а и 2а. Среди пациентов 1б подгруппы у 15% выявлялось нарастание активности трансаминаз, имевшее преходящий характер. Во 2-й группе выявлено, что для поддержания продолжительного гипоплипидемического эффекта действенной оказалась только комбинированная терапия с применением препарата Урдокса®, которая способствовала достоверному уменьшению активности гепатита и улучшению показателей липидограммы, увеличению диаметра плечевой артерии. Последний эффект, по мнению авторов, отражал не только опосредованное вазодилатирующее действие Урдоксы, но и улучшение дилатирующей функции сосудов за счет нормализации эндотелий-зависимой вазодилатации [86].

Еще в одном исследовании наблюдались 36 пациентов со стеатозом печени, ассоциированным с метаболическим синдромом, которые были разделены на 2 группы: пациенты основной группы ($n=21$) получали препарат Урдокса® в дозе 15 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 мес.; пациенты контрольной группы ($n=15$) получали гепатопротектор на основе экстракта листьев артишока в дозировке 0,380 г/сут в течение 2 мес. У пациентов основной группы после курса лечения были выявлены снижение уровня АЛТ (с $63,1 \pm 9,7$ ЕД/л до $42,7 \pm 10,6$ ЕД/л, $p < 0,05$), АСТ (с $57,1 \pm 12,5$ ЕД/л до $49,4 \pm 11,4$ ЕД/л, $p < 0,05$); тенденция к нормализации массы тела и статистически значимое снижение количества жировой ткани в организме. В контрольной группе динамика показателей была небольшой и статистически недостоверной. После курса лечения у пациентов основной группы наблюдались статистически значимое повышение уровня бифидобактерий, лактобактерий и энтерококков, тенденция к повышению количества бактериоидов и кишечной палочки с нормальной ферментативной активностью. В контрольной группе значимых различий между показателями до и после лечения выявлено не было [87].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты клинических исследований и многолетняя клиническая практика свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности препаратов УДХК в профилактике и лечении более чем 45 нозологий. Безопасность УДХК подтверждена множеством клинических исследований и многолетним опытом применения. В исследованиях не выявлено токсичности, канцерогенности и тератогенности, что позволяет назначать их длительно, без риска серьезных побочных эффектов. Более того, препараты УДХК могут препятствовать развитию данных эффектов при использовании других препаратов.

Отечественный препарат Урдокса®[®], произведенный в соответствии с критериями GMP, характеризуется доказанными фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью аналогичным показателям ведущих лекарственных средств, содержащих УДХК. Клиническая эффективность данного препарата в качестве средства профилактики и лечения ряда заболеваний доказана в клинических исследованиях, проведенных в авторитетных медицинских центрах. Урдокса®[®] входит в перечень жизненно важных лекарственных средств. Высокая эффективность и безопасность препарата сочетаются с экономической привлекательностью, определяя хороший уровень приверженности лечению, что позволяет рекомендовать данный препарат для назначения больным на любом этапе медицинской помощи.

Литература

1. Минушкин О.Н. Урсодезоксихолевая кислота в гастроэнтерологии // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2008. № 2. С. 18–24 [Minushkin O.N. Ursodeoksikholevaya kislota v gastroenterologii // Effektivnaya farmakoterapiya v gastroenterologii. 2008. № 2. S. 18–24 (in Russian)].
2. Сологуб Т.В., Осиновец О.Ю. Опыт применения препарата Урдокса у больных хроническим гепатитом в стадии цирроза // Terra Medica. 2012. № 2. С. 29–31 [Sologub T.V., Osinovets O.Yu. Opyt primeneniya preparata «Urdoksa» u bol'nykh khronicheskim gepatitom v stadii tsirroza // Terra Medica. 2012. № 2. S. 29–31 (in Russian)].
3. Гендлин Г.Е., Стародубова А.В., Туршева М.Э. Возможности применения урсодезоксихолевой кислоты у пациентов с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний // Атмосфера. Новости кардиологии. 2012. № 3. С. 35–41 [Gendlin G.Ye., Starodubova A.V., Tursheva M.E. Vozmozhnosti primeneniya ursodezoksikholevoy kisloty u patsiyentov s povyshennym riskom vozniknoveniya serdечно-sosudistykh zabolevaniy // Atmosfera. Novosti kardiologii. 2012. № 3. S. 35–41 (in Russian)].

4. Саблин О.А., Ильчишина Т.А., Ледовская А.А. Заболевания желчного пузыря: возможности терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты. Методическое пособие. СПб., 2013. 34 с. [Sablina O.A., Ilchishina T.A., Ledovskaya A.A. Zabolevaniya zhelchnogo puzhrya: vozmozhnosti terapii preparatami ursodezoksikholevoy kisloty. Metodicheskoye posobiye. SPb., 2013. 34 s. (in Russian)].
5. Шульпекова Ю.О., Шульпекова Н.В., Семеновская М.Ч. и др. Клиническое и патогенетическое обоснование применения урсодезоксихолевой кислоты в лечении желчнокаменной болезни // РМЖ. 2017. № 10. С. 745–749 [Shul'pekova Yu.O., Shul'pekova N.V., Semenovskaya M.Ch. i dr. Klinicheskoye i patogeneticheskoye obosnovaniye primeneniya ursodezoksikholevoy kisloty v lechenii zhelchnokamennoy bolezni // RMZH. 2017. № 10. S. 745–749 (in Russian)].
6. Маев И.В., Еремин М.Н., Каракозов А.Г. и др. Монотерапия препаратами урсодезоксихолевой кислоты или эссенциальными фосфолипидами у больных алкогольным гепатитом // Врач. 2013. № 7. С. 1–12 [Mayev I.V., Yeremin M.N., Karakozov A.G. i dr. Monoterapiya preparatami ursodezoksikholevoy kisloty ili essentsial'nymi fosfolipidami u bol'nykh alkogol'nym gepatitom // Vrach. 2013. № 7. S. 1–12 (in Russian)].
7. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.С., Гвинтовкина Т.О. Патогенетическая терапия хронических заболеваний печени, индуцированных метаболическими нарушениями // Фарматека. 2012. № 2. С. 91–95 [Mayev I.V., V'yuchnova Ye.S., Lebedeva Ye.S., Gvintovkina T.O. Patogeneticheskaya terapiya khronicheskikh zabolevaniy pečeni, indutsirovannykh metabolicheskimi narusheniyami // Farmateka. 2012. № 2. S. 91–95 (in Russian)].
8. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Морозов С.В. и др. Влияние урсодезоксихолевой кислоты в качестве монотерапии и в комбинации с лактулозой на биохимические показатели крови больных неалкогольным стеатогепатитом // РЖГГК. 2013. № 1. С. 37–51 [Mayev I.V., Kucheryavyy YU.A., Morozov S.V. i dr. Vliyaniye ursodezoksikholevoy kisloty v kachestve monoterapii i v kombinatsii s laktulozoy na biokhimicheskiye pokazateli krovi bol'nykh nealkogol'nym steatogepatitom // RZHGGK. 2013. № 1. S. 37–51 (in Russian)].
9. Полунина Т.Е., Маев И.В. Место гепатопротекторов в практике интерниста // Consilium Medicum. 2010. № 1. С. 95–101 [Polunina T.Ye., Mayev I.V. Mesto gepatoprotektorov v praktike internista // Consilium Medicum. 2010. № 1. S. 95–101 (in Russian)].
10. Полунина Т.Е., Маев И.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: эпидемиология, патогенез, диагностика, лечение // Consilium Medicum. 2012. № 1. С. 35–40 [Polunina T.Ye., Mayev I.V. Nealkogol'naya zhirovaya bolezni pečeni: epidemiologiya, patogenez, diagnostika, lecheniye // Consilium Medicum. 2012. № 1. S. 35–40 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



Международный Образовательный Эндоскопический видео Форум

1–3 ноября 2018 МОСКВА

Подробная информация,
программа, регистрация на
официальном сайте Форума
WWW.IEEFORUM.RU



WWW.IEEFORUM.RU



ENDOCLUBNORD

Трансляция live-демонстраций
из экспертных клинических
центров Гамбурга 02.11.2018

Технический
организатор:

МЕДЗНАНИЯ⁺

+7 (495) 699-14-65; 699-81-84
info@medq.ru; www.medq.ru

Научно-организационный комитет:

Веселов В.В.
Дуванский В.А.
Иванова Е.В.
Князев М.В.
Королев М.П.
Павлов П. В.

Пирогов С.С.
Федоров Е.Д.
Шаповальянц С.Г.
Шишин К.В.
Щербаков П.Л.

Организатор:


РНМУ
имени Н.И. ПИРОВОГА

При поддержке:

 Российское
эндоскопическое
общество

 **WEO**
World Endoscopy
Organization