

Казючиц О.А.¹, Ильянок Г.А.¹, Кравченко Е.В.¹, Нехай А.С.¹, Насенникова Е.Е.¹, Сытина Н.В.¹, Кевра М.К.², Гавриленко Л.Н.², Буко В.У.³

¹ Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Беларусь;

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь;

³ Институт биохимии биологически активных соединений, Гродно, Беларусь

Kazyuchits O.¹, Ilyanok G.¹, Kravchenko E.¹, Nekhai A.¹, Nasennikova E.¹, Sytsina N.¹, Kevra M.², Gavrilenko L.², Buko V.³

¹ State Enterprise «Academpharm», Minsk, Belarus;

² Belarusian state medical university, Minsk, Belarus;

³ The institute of biochemistry of biologically active compounds, Grodno, Belarus

Новое отечественное генерическое лекарственное средство на основе урсодеоксихолевой кислоты Урсаклин: фармацевтическая разработка и результаты испытаний*

New domestic generic drug on the basis of ursodeoxycholic acid
Ursaclean: pharmaceutical development and test results

Резюме

Завершена разработка отечественного генерического лекарственного средства Урсаклин на основе урсодезоксихолевой кислоты, характеризующегося фармацевтической и фармакокинетической эквивалентностью лекарственному средству Урсофальк® производства фирмы Dr. Falk Pharma GmbH, Германия.

Лекарственное средство относится к фармакотерапевтической группе «Средства для лечения заболеваний желчевыводящих путей» и может применяться при ряде патологических состояний гепатобилиарной системы – при заболеваниях печени и желчного пузыря, которые сопровождаются холестазом, повышением уровня холестерина в крови и снижением отдельных функций печени (первичный билиарный цирроз печени, билиарный рефлюкс-эзофагит и рефлюкс-гастрит; первичный склерозирующий холангит; гепатиты и стеатогепатиты различной этиологии, в т.ч. острый гепатит, хронический активный гепатит и хронические гепатиты, которые сопровождаются холестазом; холестериновые камни в желчном пузыре).

Ключевые слова: холестатические заболевания печени, урсодезоксихолевая кислота, отечественный генерический препарат Урсаклин.

* Статья предоставлена республиканским производственным унитарным предприятием «Академфарм».

Resume

SE «Academpharm» has completed development of the domestic generic drug Ursaclean on the basis of ursodeoxycholic acid. The drug is characterized by the pharmaceutical and pharmacokinetic equivalence to the drug Ursofalk®, manufactured by «Dr. Falk Pharma GmbH», Germany.

Ursaclean belongs to the bile therapy pharmacotherapeutic group and can be used in a number of pathological conditions of the hepatobiliary system: diseases of the liver and gall bladder, which are accompanied by cholestasis, increased blood cholesterol levels and decreased functions of liver (primary biliary cirrhosis, bile reflux gastritis and esophagitis, primary sclerosing cholangitis, hepatitis and steatohepatitis of various etiologies, including acute hepatitis, chronic active hepatitis and chronic hepatitis, which are accompanied by cholestasis, cholesterol stones in the gallbladder).

Key words: cholestatic liver disease, ursodeoxycholic acid, domestic generic drug Ursaclean.

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения более 2 млрд человек страдают заболеваниями печени. В странах СНГ ежегодно регистрируется от 500 тыс. до 1 млн человек с печеночной патологией [1].

Среди взрослого населения Европы частота выявления желчнокаменной болезни (ЖКБ) составляет 10–18% [2]. По данным R.S. Sandler и соавт. [3], в США только прямые затраты на лечение больных ЖКБ – 5,8 млрд долл. США в год.

Препараты урсодеоксихолевой кислоты (УДХК) способны положительно влиять на клиническую картину ЖКБ, уменьшая выраженность болевого и диспепсического синдромов; обладают выраженным гепатопротективным эффектом, улучшают состояние моторно-эвакуаторной функции желчного пузыря и секреторной функции печени.

В настоящее время УДХК является единственным гепатопротектором, эффективность которого подтверждена с позиций доказательной медицины [4]. Установлена эффективность препаратов на основе УДХК при широком ряде заболеваний [4–22]: холестериновые камни в желчном пузыре [12–15], гепатиты (хронический, в т.ч. атипичные формы хронического аутоиммунного, острый вирусный) [16, 17], неалкогольный стеатогепатит [1, 16, 18], токсические (в т.ч. алкогольные, лекарственные) поражения печени [16, 19], первичный билиарный цирроз [16, 19, 20] и муковисцидоз печени [21], первичный склерозирующий холангит [4, 22], билиарный рефлюкс-гастрит и рефлюкс-эзофагит [16], для профилактики повреждений печени при использовании гормональных контрацептивов и цитостатиков и др. [4, 16].

УДХК – первичная желчная кислота, которая продуцируется в организме человека в небольших количествах и составляет около 5% общего пула желчных кислот. Широкий спектр применения препаратов УДХК основывается на многочисленных механизмах ее действия, включающих холелитолитическое, желчегонное, гепатопротективное, гиполипидемическое, гипохолестеринемическое, антиапоптотическое, антифибротическое и иммуномодулирующее действие. УДХК стабилизирует мембраны гепатоцитов и холангиоцитов, оказывает прямое цитопротективное действие [23]. В результате действия УДХК на желудочно-кишечную циркуляцию желчных кислот уменьшается содержание гидрофобных (потен-

циально токсичных) кислот. Таким образом, УДХК предотвращает гибель клеток, обусловленную действием токсичных желчных кислот. Также УДХК индуцирует холерез, богатый бикарбонатами, что приводит к увеличению пассажа желчи и стимулирует выведение токсичных желчных кислот через кишечник [24]. Иммуномодулирующее действие обусловлено угнетением экспрессии HLA-антигенов на мембранах гепатоцитов и холангиоцитов, нормализацией естественной киллерной активности лимфоцитов, снижением продукции провоспалительных цитокинов [19]. УДХК уменьшает насыщенность желчи холестерином за счет угнетения его абсорбции в кишечнике, подавления синтеза в печени и понижения секреции в желчь; повышает растворимость холестерина в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы; уменьшает литогенный индекс желчи [16]. Обладая полярными свойствами, УДХК образует нетоксичные смешанные мицеллы с аполярными (токсичными) желчными кислотами, что снижает способность желудочного рефлюктата повреждать клеточные мембраны при билиарном рефлюкс-гастрите и рефлюкс-эзофагите [25].

Оригинальный препарат УДХК – URSO был выпущен компанией «Токио Танабе», Япония, в 1957 г. В Европейском союзе референтным препаратом УДХК признано лекарственное средство Урсофальк производства фирмы Dr. Falk Pharma GmbH, Германия, выпускаемое в форме твердых желатиновых капсул [26].

В Республике Беларусь зарегистрировано 4 генерических лекарственных средства на основе УДХК в форме твердых желатиновых капсул: Урсофальк (заявитель – фирма Dr. Falk Pharma GmbH), Урсосан (PRO.MED.CS Praha a.s., Чешская Республика), Урсором (S.C. Rompharm Company S.R.L., Румыния) и Холудексан (Sigma Pharmaceutical Industries, Египет, for World Medicine, Великобритания, дозировка 300 мг). Лекарственные средства отечественного производства в Республике Беларусь представлены препаратом Урсокапс в форме мягких желатиновых капсул производства УП «Минскинтеркапс».

Препараты на основе УДХК сравнительно дороги, что с учетом длительности курсового приема является серьезным препятствием для их широкого применения. Сравнение отпускных цен на препараты УДХК, приведенных по данным ЦМИ «Фармэксперт», представлено в табл. 1.

Таким образом, создание отечественного генерического лекарственного средства на основе УДХК, фармацевтически эквивалентного оригинальному препарату и при этом доступного по цене, является весьма актуальным.

На фармацевтическом рынке нашей страны и стран СНГ зарегистрированы исключительно генерические формы УДХК, поэтому основным принципом, которым руководствуются при выборе препарата, остается оптимальное соотношение таких параметров, как качество и цена.

Таблица 1
Сравнение цен на лекарственные средства на основе УДХК

Торговое наименование	Производитель	Форма выпуска	Цена за капсулу
Урсаклин	ГП «Академфарм»	Капсулы 250 мг № 56	2230 руб.
Урсофальк	Dr. Falk Pharma GmbH, Германия	Капсулы 250 мг № 50	4900 руб.
Холудексан	Sigma Pharmaceutical Ind. Египет	Капсулы 300 мг № 60	4580 руб.
Урсосан	Pro.Med.CS Praha A.S., Чехия	Капсулы 250 мг № 50	4100 руб.
Урсором	Rompharm Co. S.R.L., Румыния	Капсулы 250 мг № 30	3000 руб.
Урсокапс	УП «Минскинтеркапс», Беларусь	Мягкие желатиновые капсулы 250 мг № 50	2100 руб.

Таблица 2

Сравнение фармако-технологических свойств лекарственных средств Урсофальк и Урсаклин

Наименование показателя	Значение показателя для лекарственного средства	
	Урсофальк, капсулы, 250 мг	Урсаклин, капсулы, 250 мг
Внешний вид капсул	Твердые желатиновые капсулы, типоразмер 0, белого цвета. Капсулы содержат гранулы или порошок белого или почти белого цвета	
Однородность массы	Отклонение 4,4%	Отклонение 4,0%
Потеря в массе при высушивании, %	2,40 ± 0,20	1,87 ± 0,12
Распадаемость капсул, мин (с дисками)	5,2 ± 0,50	4,0 ± 0,30
Насыпная плотность капсульной массы, m/V_{gr} , г/мл	0,45 ± 0,023	0,48 ± 0,020
Плотность капсульной массы после усадки, m/V_{2500r} , г/мл	0,68 ± 0,025	0,68 ± 0,025
Текучесть капсульной массы (воронка d = 10 мм), г/с	2,5 ± 0,02	2,44 ± 0,02
Коэффициент Карра, %	33,8	29,4

В 2010 – 2013 гг. в Национальной академии наук Беларуси проведен комплекс работ по разработке технологии и освоению в производстве капсул УДХК, фармацевтически эквивалентных лекарственному средству Урсофальк.

На первом этапе работы были оценены фармако-технологические свойства капсул Урсофалька. Результаты исследований приведены в табл. 2.

Ввиду того, что все препараты УДХК характеризуются высоким (около 75%) содержанием действующего вещества в капсульной массе, именно свойства субстанции определяют фармако-технологические показатели капсульной массы [27].

Для производства генерического лекарственного средства экспериментальным путем была отобрана фармацевтическая субстанция УДХК производства Prodotti Chimici e Alimentari S.p.A, Италия, в установленном порядке зарегистрированная в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь (рег. номер 1558/12/12).

Результаты анализа растворимости, насыпной плотности и сыпучести/текучести фармсубстанции урсодеоксихолевой кислоты свидетельствуют о том, что субстанция практически нерастворима в воде и во-

Таблица 3

Фармако-технологические свойства фармсубстанции урсодеоксихолевой кислоты производства Prodotti Chimici e Alimentari S.p.A, Италия

Наименование показателя	Значение
Насыпная плотность, m/V_{gr} , г/мл	0,24 ± 0,019
Плотность после усадки, m/V_{1250r} , г/мл	0,46 ± 0,24
Коэффициент Карра, %	48
Текучесть фармацевтической субстанции (воронка d = 10 мм), г/с	0,85 ± 0,04
Угол естественного откоса, °	54

дных растворах в кислой (рН 1,2) и нейтральной (рН 7,0) водной среде, обладает слабой растворимостью в щелочной (рН 7,5) среде, в спирте этиловом, а также низким значением насыпной плотности и недостаточной сыпучестью/текучестью (табл. 3).

Таким образом, использование технологического приема смешивания компонентов не приведет к получению капсульной массы с удовлетворительными фармако-технологическими показателями, технологией выбора является гранулирование.

В условиях лаборатории технологии готовых лекарственных форм изготовлены и проанализированы в фармако-технологических тестах и в тесте сравнительной кинетики растворения опытные образцы 14 технологических вариантов капсул препарата. В результате определен вариант технологии, позволяющий получить лекарственное средство, фармацевтически и фармакокинетически (*in vitro*) эквивалентное капсулам Урсофальк (табл. 2). Нарботаны опытные и опытно-промышленная партии генерического препарата, разработана технологическая документация.

Профили растворения генерического и оригинального препаратов *in vitro* в модельной среде (0,05 М фосфатный буфер рН 7,5) эквивалентны (рис. 1), значение фактора подобия f_2 составляет 73,63 (требуемые пределы 50–100).

Параллельно проведению опытно-технологических работ осуществлена разработка аналитических методик контроля качества готовой лекарственной формы и их валидация.

Контроль качества генерического препарата осуществляется с использованием современных методов анализа, в т.ч. метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) (по тестам «подлинность», «растворение» и «количественное определение»); ИК-спектрофотометрии («подлинность»); тонкослойной хроматографии («сопутствующие примеси»).

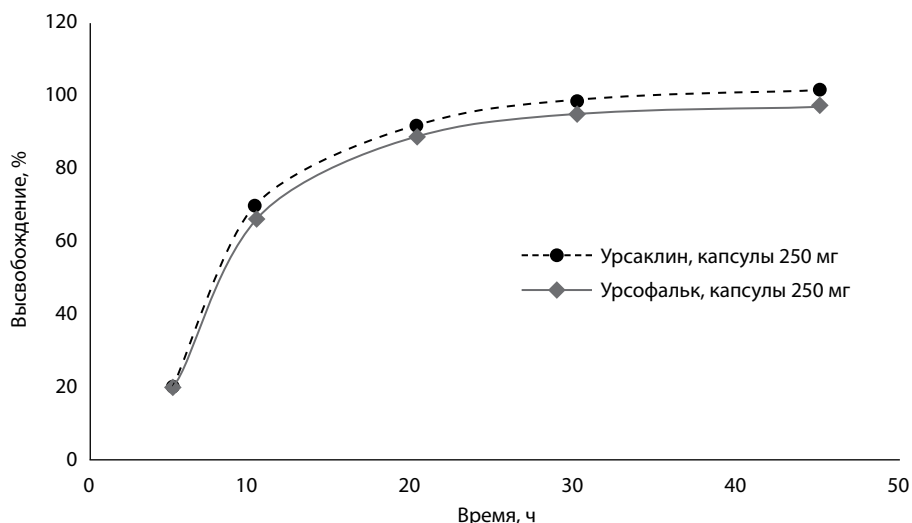


Рис. 1. Зависимость высвобождения урсодеоксихолевой кислоты из исследуемых препаратов от времени

Валидация методик включает оценку методик по следующим характеристикам: пригодность хроматографической системы, специфичность, правильность, прецизионность (сходимость, внутрилабораторная прецизионность), линейность, диапазон применения.

Все методики анализа воспроизводимы, что подтверждено испытаниями лаборатории фармацевтического и фармакопейного анализа РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь.

Исследована и подтверждена стабильность капсул генерического препарата в первичной упаковке – блистере № 14 – в естественных условиях (температура – $(25 \pm 2)^\circ\text{C}$ и влажность – $(60 \pm 5)\%$) и в условиях ускоренного старения (температура – $(40 \pm 2)^\circ\text{C}$ и влажность – $(75 \pm 5)\%$).

Клинические испытания биоэквивалентности препаратов Урсаклин и Урсофальк проводились в соответствии с распоряжением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 01-11-14/7954 от 17.09.2012 и решением комиссии Министерства здравоохранения по лекарственным средствам (протокол № 9 от 06.09.2012) на базе УЗ «4-я городская клиническая больница» г. Минска и Республиканской клинико-фармакологической лаборатории РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении». Проведение клинического испытания одобрено комитетом по этике УЗ «4-я ГКБ» (протокол № 7 от 30.10.2012).

Целью испытания явилась проверка гипотезы относительно биологической эквивалентности лекарственных средств Урсаклин, капсулы 250 мг, и Урсофальк, капсулы 250 мг, в условиях однократного перорального приема здоровыми добровольцами натошак.

Дизайн испытания – простое открытое рандомизированное контролируемое испытание биоэквивалентности в параллельных группах добровольцев с перекрестным дизайном (RT/TR) и ослеплением аналитического и биолого-статистического этапов. Исследования были проведены в соответствии с Протоколом биоэквивалентных испытаний URSA-2012 (дата разработки: 12.03.2012), утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь, а также с требованиями ТКП 184-2009 (02040) «Надлежащая клиническая практика» [28], действующими международными стандартами и требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь [29].

В исследовании приняли участие 22 здоровых добровольца в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил $30,5 \pm 2,24$ года). Добровольцы (по 11 человек в группе) принимали однократно перорально натошак препараты в разовой дозе, соответствующей 1000 мг УДХК (по 4 капсулы каждого из лекарственных средств – Урсаклин, серия 021111, или Урсофальк, серия 11A10068L). Забор проб крови для количественного определения содержания УДХК производили до 0,0 и через

Таблица 4
Показатели скорости всасывания УДХК

Параметр	Урсаклин		Урсофальк	
	C_{\max}/AUC_{336}	C_{\max}/AUC_{∞}	C_{\max}/AUC_{336}	C_{\max}/AUC_{∞}
Среднее	$0,168 \pm 0,131$	$0,166 \pm 0,131$	$0,182 \pm 0,130$	$0,180 \pm 0,130$
Ошибка среднего	0,028	0,028	0,028	0,028
Доверительный интервал	$\pm 0,046$	$\pm 0,046$	$\pm 0,046$	$\pm 0,045$

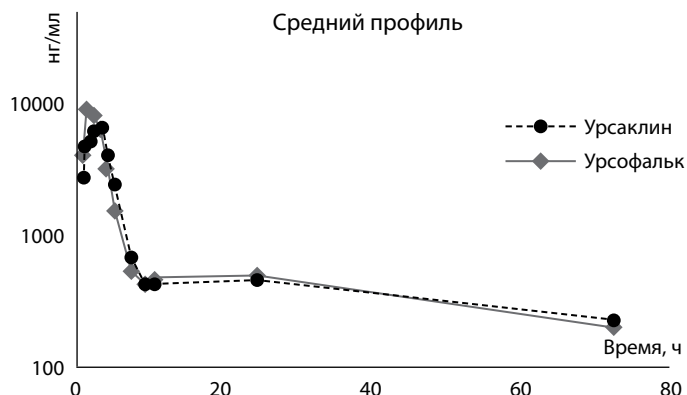


Рис. 2. Фармакокинетические профили УДХК у добровольцев в полулогарифмических координатах (Урсакалин и Урсофальк)

0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 7,0, 9,0, 10,0, 24,0, 72,0 и 336 ч после приема каждого из лекарственных средств. Количественное определение УДХК в сыворотке крови осуществлялось методом ВЭЖХ/МС/МС с пределом количественного обнаружения 53,4 нг/мл. Расчеты выполнялись в программе STATISTICA v.6.0. Оценку достоверности различий проводили на основе дисперсионного анализа (однофакторный параметрический анализ ANOVA) в соответствии с ч. 3.2.3 разд. 5.3 Государственной фармакопеи Республики Беларусь (т. 1). Были изучены фармакокинетические параметры сравниваемых препаратов (максимальная концентрация препарата в сыворотке крови – C_{max} , время ее достижения – t_{max} , площадь под фармакокинетической кривой – AUC). Расчет достоверности различий в скорости всасывания УДХК, выполненный по средним показателям фармакокинетических характеристик лекарственных средств у здоровых добровольцев, представлен в табл. 4.

Средние фармакокинетические кривые добровольцев после приема препаратов Урсакалин и Урсофальк представлены на рис. 2.

Анализ дисперсии рассчитанных фармакокинетических параметров не выявил статистически значимых различий при группировке вариантов по типу принимаемого лекарственного средства и виду препарата в зависимости от последовательности периодов испытания по всем показателям.

Величина t для C_{max}/AUC_{336} составила $-0,354$, для C_{max}/AUC_{∞} – $-0,356$; что не превышает стандартное значение двухстороннего t -критерия для выборки такого объема (2,018), т.е. различия между параметрами C_{max}/AUC в обоих случаях недостоверны ($p=0,72$ и $p=0,72$ соответственно).

В результате проведенного статистического анализа фармакокинетических параметров было показано соответствие показателей биоэквивалентности капсул Урсакалин и Урсофальк, а также эквивалентность параметров скорости всасывания сравниваемых лекарственных средств. Таким образом, подтверждена биоэквивалентность лекарственных средств Урсакалин (ГП «Академфарм», Республика Беларусь) и Урсофальк (Dr. Falk Pharma GmbH, Германия). В ходе указанных клиниче-

ских испытаний также была показана безопасность применения лекарственного средства Урсаклин.

Препарат Урсаклин имеет следующие показания к применению:

- растворение холестериновых камней желчного пузыря у больных с высоким фактором риска проведения операции и у больных после литотрипсии. Условием успешности лечения является нормально функционирующий желчный пузырь и присутствие на рентгенограмме чистых холестериновых камней менее 1,5 см в диаметре;
- первичный билиарный цирроз печени I и II стадии;
- первичный склерозирующий холангит;
- гепатит различной этиологии с холестатическим синдромом;
- реактивный гастрит с желудочно-дуоденальным рефлюксом.

Капсулы, содержащие 250 мг УДХК, принимают внутрь, проглатывая целиком, не разжевывая, независимо от приема пищи и запивая достаточным количеством воды один раз в сутки перед сном или два-три раза в сутки. Режим дозирования и длительность лечения зависят от показаний, тяжести состояния больного и устанавливаются индивидуально:

1. Для растворения холестериновых желчных камней рекомендуется обычная доза от 2 до 5 капсул в сутки в зависимости от массы тела пациента (10 мг/кг/сут). Продолжительность лечения (обычно составляет 6–12 месяцев) и его эффективность зависят от размера камней. Если размер камней по истечении 12 месяцев не уменьшается, то лечение продолжать не рекомендуется. Успех лечения следует контролировать при помощи ультразвукового или рентгенологического исследования каждые 6 месяцев. После растворения камней целесообразно продолжать лечение в течение следующих 3 месяцев с целью обеспечения полного растворения конкрементов.
 2. Для лечения первичного билиарного цирроза I и II стадии препарат назначают из расчета 10–15 мг/кг/сут (2–6 капсул) в 2–3 приема. Длительность терапии составляет от 6 месяцев до нескольких лет.
 3. Для лечения первичного склерозирующего холангита рекомендуемая доза составляет 12–15 мг/кг/сут (до 20 мг) в 2–3 приема. Длительность терапии составляет от 6 месяцев до нескольких лет.
 4. Для лечения гепатита различной этиологии с холестатическим синдромом препарат назначают в суточной дозе 10 мг/кг в 2–3 приема. Длительность терапии составляет от 6 месяцев до нескольких лет.
 5. Для лечения реактивного гастрита с желудочно-дуоденальным рефлюксом назначают по 250 мг (1 капсула) в сутки. Курс лечения – 10–14 дней (при необходимости – до 2 лет).
 6. Для детей старше 6 лет дозирование индивидуальное (10–20 мг/кг/сут).
- Установлены следующие противопоказания к применению УДХК: гиперчувствительность к активному веществу или другим ингредиентам, входящим в состав данного лекарственного средства; рентгеноположительные (с высоким содержанием кальция) желчные камни; нефункционирующий желчный пузырь; острые воспалительные заболевания желчного пузыря, желчных протоков и кишечника; цирроз печени в стадии декомпенсации; выраженная печеночная и/или почечная недостаточность; панкреатит; первый триместр беременности; период лактации; детский возраст младше 6 лет.

По результатам клинических испытаний применение УДХК при различных заболеваниях печени не только позволяет достичь быстрого купирования клинических и лабораторных симптомов, но и обеспечивает ряд позитивных долгосрочных последствий, таких как замедление прогрессирования заболевания, улучшение выживаемости и т.д. [30].

■ ВЫВОДЫ

Завершена разработка отечественного генерического лекарственного средства Урсаклин на основе УДХК, характеризующегося фармацевтической и фармакокинетической эквивалентностью лекарственному средству Урсофальк производства фирмы Dr. Falk Pharma GmbH, Германия.

Лекарственное средство Урсаклин зарегистрировано в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь (рег. уд. № 13/06/2112) и производится ГП «Академфарм» в соответствии с требованиями стандартов GMP. Наряду с другими факторами качество Урсаклина обеспечивается использованием новейшего оборудования и высококачественной субстанции урсодезоксихолевой кислоты производства фирмы Prodotti Chimici e Alimentari S.p.A, Италия.

Лекарственное средство относится к фармакотерапевтической группе «Средства для лечения заболеваний желчевыводящих путей» и может применяться при ряде патологических состояний гепатобилиарной системы: при заболеваниях печени и желчного пузыря, которые сопровождаются холестазом, повышением уровня холестерина в крови и снижением отдельных функций печени (первичный билиарный цирроз печени, билиарный рефлюкс-эзофагит и рефлюкс-гастрит; первичный склерозирующий холангит; гепатиты различной этиологии, в т.ч. острый гепатит, хронический активный гепатит и хронические гепатиты, которые сопровождаются холестазом; холестериновые камни в желчном пузыре).

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Слободянюк, Н.Н. Рынок препаратов для лечения патологий гепатобилиарной системы в Украине / Н.Н. Слободянюк, Г.Б. Котляров // Провизор. – 2008. – № 3. – С. 8. – 11.
2. Шевченко, Б.Ф., Бабий, А.М., Гравировская, Н.Г. и др. Хирургическое лечение желчнокаменной болезни с сохранением желчного пузыря // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 50.
3. Sandler, R.S., Everhart, J.E., Donowitz, M. et al. The burden of selected digestive diseases in the United States // *Gastroenterology*. – 2002; 122: 1500–1511.
4. Надинская, М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // *Consilium Medicum*. – 2003. – Т. 5. – № 6.
5. Махов, В.М., Гапеева, М.Б. Терапевтические аспекты желчнокаменной болезни // *Русский медицинский журнал*. – 2010. – Т.18, № 13. – С. 806–809.
6. Burrows, R.F., Clavisi, O., Burrows, E. Interventions for treating cholestasis in pregnancy // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2001 – № 4. – CD000493.
7. Cheng, K., Ashby, D., Smyth, R. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2000. – № 2. – CD000222. Update in *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – № 10. – CD000222.
8. Капустина Т.Ю. [и др.] Применение урсодезоксихолевой кислоты при поражении печени у больных муковисцидозом // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2002. – Т. 47, № 6. – С. 23–26.
9. Holoman, J., Glasa, J., Kasar, J. et al. Serum markers of liver fibrosis in patients with non-alcoholic steatohepatitis (NASH). Correlation to morphology and effect of therapy // *J. Hepatol.* – 2000. – V. 32. – P. 210.
10. Ягвдик-Тележная, Е.Н., Карпов, И.А. Использование препаратов урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии // *Здравоохранение*. – 2007. – № 12. – С. 38–40.

11. Fabbri, C., Marchetto, S., Pezzoli, A. et al. Efficacy of UDCA in association with alpha-interferon for chronic hepatitis C in alpha-interferon nonresponder patients // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2000. May. – V. 12. – P. 511–555.
12. Дорофеенков, М.Е. Распространенность и особенности клинической картины желчнокаменной болезни у населения г. Москвы (клинико-эпидемиологическое исследование): автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 28 с.
13. Ильченко, А.А. Рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению желчнокаменной болезни и краткие комментарии // *Consiliummedicum. Гастроэнтерология.* – 2012. – № 8. – С. 21–29.
14. Лазебник, Л.Б., Ильченко, Л.Ю., Голованова, Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения // *Consilium Medicum.* – 2002. – № 6. – С. 1–7.
15. Приворотский, В.Ф., Луппова, Н.Е. Желчнокаменная болезнь у детей: старая новая болезнь // *TERRA MEDICA.* – 2012. – № 4. – С. 9–16.
16. Буеверов, А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // *Consilium Medicum.* – 2005. – Т. 7, № 6. – С. 28–34.
17. Топорков, А.С. Применение урсодезоксихолевой кислоты при хронических вирусных гепатитах // *Consilium Medicum. Гастроэнтерология.* – 2004. – Т. 6. – № 3. – Режим доступа: http://www.consilium-medicum.com/media/gastro/04_03/14.shtml. – Дата доступа: 10.11.2011.
18. Bernal-Reyes, R., Escudero, R.B. Treatment of non-alcoholic steatohepatitis (NASH). A comparative study of ursodeoxycholic acid and alpha-tocopherol. A preliminary report // *Rev. Gastroenterol. Mex.* – 2002. Apr–Jun. – V. 67 (N2). – P. 70–75.
19. Широкова, Е.Н., Кузнецова, Е.Л., Маевская, М.В. и др. Эффективность урсодезоксихолевой кислоты в лечении больных холестатической формой алкогольной болезни печени и первичным билиарным циррозом // *РЖГК* – 2007. – № 3. – С. 52–58.
20. Gluud, C., Christensen, E. Ursodeoxycholic acid for primary biliary cirrhosis (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev.* – 2002. – № 1, CD000551. Update in *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – № 3. – CD000551.
21. Капустина Т.Ю. [и др.] Применение урсодезоксихолевой кислоты при поражении печени у больных муковисцидозом // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2002. – Т. 47, № 6. – С. 23–26.
22. Harnois, D.M., Angulo, P., Jorgensen, R.A. et al. High Dose Ursodeoxycholic Acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis // *Am. J. Gastroenterol.* – 2001 May. – V. 96. – P. 1558–1562.
23. Neuman, D.M., Bajaj, R.S., Lin, Q. Absorption of mixtures of bile salt taurine conjugates to lecithin – cholesterol membranes: implications for bile salt toxicity and cytoprotection // *The Journal of Lipid Research.* – 1996. – V. 37. – P. 562–573.
24. Paumgartner, G. Ursodeoxycholic acid in cholestasis liver disease: mechanisms of action and therapeutic use revisited // *Hepatology.* – 2002. – V. 36. – P. 525–531.
25. Hofmann, A.F. Pharmacology of ursodeoxycholic acid, an enterohepatic drug // *Scandinavian Journal of Gastroenterology.* – 1994. – V. 29 (Suppl. 204). – P. 1–15.
26. Кветина, Я., Шетинова, В., Свобода, З. и др. Клиническая фармакокинетика препарата «Урсосан» (урсодезоксихолевой кислоты) фирмы «PRO.MED.CSPraha a.s.» // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии.* – 2004. – № 2. – С. 30–31.
27. Салий, Е.А., Лось, А.В. Разработка состава и технологии производства капсул, содержащих урсодезоксихолевую кислоту // *Запорожский медицинский журнал.* – 2010. – Т. 12. – № 3. – С. 119–122.
28. ТКП 184-2009 (02040) «Надлежащая клиническая практика».
29. Государственная фармакопея Республики Беларусь. (ГФ РБ II). В 2 томах. Т. 1-й. Общие методы контроля лекарственных средств / А.А. Шеряков, ред. Типография Победа. – 2012. – 1220 с.
30. Гепатопротекторы в клинической практике: рациональные аспекты использования: пособие для врачей / С.В. Морозов, Ю.А. Кучерявый. – М.: 4ТЕ Арт, 2011. – 28 с.

Поступила в редакцию 21.05.2013 г.

Контакты:

e-mail: production@academpharm.by, bsmu@bsmu.by