

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА УРСОСАН® ФОРТЕ

Препаратнинг савдо номи: Урсосан® форте

Таъсир этувчи модда (ХПН): урсодезоксихолат кислота

Дори шакли: плёнка қобик билан қопланган таблеткалар

Таркиби:

Плёнка қобик билан қопланган битта таблетка қуйдагиларни сақлайди:

фаол модда : урсодезоксихолат кислота (УДХК) 500 мг

ёрдамчи моддалар (ядро): маккажўхори крахмали, ўта желатинланган маккажўхори крахмали, натрий карбоксиметилкрахмали (А тури), коллоид кремний диоксиди, магний стеарати.

ёрдамчи моддалар (қобик): оқ опадрай (03В28796): гипромеллоза 6, титан диоксиди (Е 171), макрогол 400, тозаланган сув

Таърифи: деярли оқ рангли плёнка қобик билан қопланган кўндаланг рискаси бўлган узунчоқ шаклдаги таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: ўт тошларини парчалаш учун қўлланадиган восита.

АТХ коди: А05АА02.

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Гепатопротектор восита бўлиб, сафро ҳайдовчи, холелитолитик, гиполипидемик, гипохолестеринемик ва бироз иммуномодулятор таъсир кўрсатади. Юқори поляр хусусиятга эга бўлиб, урсодезоксихолат кислотаси (УДХК) гепатоцит, холангиоцит ва меъда-ичак йўлларининг эпителиоцит мембранасига тизилади, унинг тузилишини барқарорлаштиради ва хужайрани токсик сафро кислотасининг тузларини шикастловчи таъсирдан ҳимоялайди, бу билан уларнинг цитотоксик самарасини камайтиради. Аполяр (токсик) сафро кислоталар билан токсик бўлмаган аралаш мицеллаларни ҳосил қилади, бу билиар рефлюкс-гастритда ва рефлюкс-эзофагитда меъда рефлюктатининг хужайра мембраналарини шикастлаш қобилятини пасайтиради. Концентрациясини камайтириб Ҳа бикарбонатларга бой бўлган холерезни рағбатлантириб, УДХК жигар ички холестазини самарали бартараф қилади. Холестазда Са²⁺-боғлиқ альфа-протеазани фаоллаштиради ва экзоцитозни рағбатлантиради, сурункали жигар касалликлари бўлган беморларда юқори бўлган токсик сафро кислотасининг (хенодезоксихолат, литохолат, дезоксихолат ва бошқалар) концентрациясини камайтиради. Ичакда липофил сафро кислоталарини сўрилишини рақобатли камайтиради, энтергепатик циркуляцияда уларнинг “фракцион” айланишини оширади, холерезни кўзгатади, сафронинг пассажиини ва токсик сафро кислоталарини ичак орқали чиқарилишини рағбатлантиради. Ичакда сафронинг сўрилишини сусайиши, жигарда синтезини сусайиши ва сафрога чиқарилишини пасайиши ҳисобига уни холестерин билан тўйинишини камайтиради; сафрода холестериннинг эрувчанлигини ошириб, у билан бирга суюқ кристаллар ҳосил қилади; сафронинг литоген индексини пасайтиради, ундаги сафро кислоталарининг концентрациясини оширади, меъда ва меъда ости бези секрециясини кучайтиради, липазанинг фаоллигини кучайтиради, гипогликемик таъсир кўрсатади. Натижада холестеринли ўт тошлари эрийди ва янги конкрементлар ҳосил бўлишини олдини олади. Холестеринли тошларни қисман ёки тўлиқ эришига олиб келади, сафрони холестерин билан тўйинишини камайтиради, бу ўт тошларидан холестеринни мобилизациясига ёрдам беради.

Препаратнинг иммуномодулятор таъсири гепатоцитларнинг мембраналарига – HLA-1 ва холангиоцитларга - HLA-2 гистомутаносиб антигенларнинг экспрессиясини сусайтириши,

лимфоцитларнинг табиий киллер фаоллигини нормаллаштириши, интерлейкин-2 ни ҳосил бўлиши, эозинофиллар сонини камайиши, иммунокомпетент иммуноглобулинларни (Ig), энг аввало - IgM ни, сусайиши билан ифодаланади. Фиброзни авж олиб боришини секинлаштиради. Гепотацитлар, холангиоцитлар ва меъда-ичак йўлларидаги эпителиоцитларида апоптоз жараёнларини бошқаради.

Фармакокинетикаси

УДХК ингичка ичакда пасив диффузия ҳисобига (тахминан 90%), ёнбош ичакда эса фаол ташилиш йўли билан сўрилади. 50 мг дозаси ичга қабул қилинганидан кейин қон зардобдаги максимал концентрацияси (C_{max}) 30, 60, 90 минут ўтгач мос равишда - 3,8 ммоль/л, 5,5 ммоль/л ва 3,7 ммоль/л ни ташкил қилади. Плазмадаги максимал концентрациясига эришиш вақтига (TC_{max}) 1-3 соатдан сўнг эришилади. Плазма оксиллари билан боғланиши – юқори – 96-99% гача. Йўлдош тўсиғи орқали ўтади. Мунтазам равишда қабул қилинганида УДХК қон зардобдаги асосий сафро кислотаси бўлиб қолади. Жигарда метаболизмга учрайди (жигар орқали “биринчи ўтиш” клиренси) ва таурин ва глицин конъюгатлари ҳосил бўлади. Ҳосил бўлган конъюгатлари сафрога чиқарилади. Умумий дозанинг тахминан 50-70% сафро билан чиқарилади. Сўрилмаган УДХК нинг озгина қисми йўғон ичакка тушади, у ерда бактериялар томонидан парчаланади (7-дегидрооксилланиш); ҳосил бўлган литохол кислотаси йўғон ичакда қисман сўрилади, лекин жигарда сульфат кислотаси билан боғланади ва сульфолитохолилглицин ёки сульфолитохолилтаурин конъюгатлари кўринишида тез чиқарилади.

Қўлланилиши

- Ўт тош касаллиги (ЎТК): билиар сладж; операция хавфи юқори бўлган беморларда ва литотрипсиядан кейин беморларда фаолият кўрсатаётган ўт пуфагидаги холестеринли ўт тошларини эритиш. Даволашнинг мувоффақияти фаолият кўрсатаётган ўт пуфаги ва диаметри 15 мм дан катта бўлмаган тоза радиотранспарант холестеринли тошларни бўлиши ҳисобланади; холецистэктомиядан кейин тош ҳосил бўлишини қайталанишини олдини олиш.
- Жигарнинг турли генезли холестатик касалликлари, шу жумладан:
 - Бирламчи билиар цирроз I ва II босқичи.
 - Бирламчи склерозланувчи холангит.
 - Гепатит (сурункали ва ўткир вирусли, сурункали аутоиммун гепатитнинг атипик шакллари).
 - Жигарни алкогольли бўлмаган ёғли касаллиги. Алкоголли бўлмаган стеатогепатит.
 - Жигарни токсик шикастланишлари (шунингдек, алкогольли, дорилар оқибатида).
 - Биллиар диспепсия
 - Муковисцидоз.
 - Ўт-сафро чиқариш йўллари дискинезияси.
 - Сурункали описторхозда қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Қўллаш усули:

Ичга, овқатланиш вақтида ёки овқатдан сўнг чайнамасдан ва етарли миқдордаги сув билан бирга қабул қилинади. Тавсия этилган дозани таъминлаш учун, таблетка чизиғи бўйлаб иккига бўлинади. Нотўғри бўлинган таблетка сегментлари қўлланилмаслиги зарур. Сегментни оғиз бўшлиғида ушлаб турилганида аччиқ таъм сезилади. Урсодезоксихолат кислотанинг ёшга нисбатан чегара мавжуд эмас, аммо 3 ёшгача бўлган болаларга препаратни ушбу дори шаклида қабул қилиш тавсия этилмайди. Мунтазам қабул қилинсин.

Дозаси ва даволашнинг давомийлиги шахсий белгиланади ва кўрсатмаларга, беморнинг ҳолатини оғирлигига боғлиқ. Таблеткаларнинг ўртача суткалик дозалари беморнинг тана вазнига ва 1 кг тана вазнига нисбатан (мг/кг/сут) тавсия этилган.

- Катталарда ўт тошларини эритиш учун ва ўт-сафрони туриб қолиши сабабли пайдо бўлган ҳолатларни даволаш учун тавсия қилинадиган дозаси пациентнинг вазнига қараб суткада 1 тадан 3 тагача плёнка қобикли таблеткани (суткада 10 мг/кг) ташкил қилади.

Тана вазни (кг)	Урсосан® Форте, 500 мг препаратининг қобик билан қопланган таблеткалар сони (мг)
60 гача	1
61 -80	1 ½ табл
81-100	2
100 дан юқори	2

Одатда бир маҳал, кечкурун қабул қилинади. Даволанишни, 2 та кетма-кет холецистограмма ва/ёки 4-12 ҳафта интервалли УЗИ ўт-сафро тошлари йўқлигини кўрсатмагунга қадар давом эттириш лозим. Агарда ўт копидаги тошларнинг катталиги 12 ой даволанишдан сўнг ўзгармаса, препаратни қабул қилишни тўхтатиш керак. Ўт тошлари эриганидан кейин такроран тош ҳосил бўлишини олдини олиш мақсадида даволашни яна бир неча ой давом эттириш тавсия қилинади. Холецистэктомиядан сўнг холелитиазни қайталанишини олдини олиш учун профилактика мақсадида бир неча ой давомида суткада 2 маҳал 250 мг дан (плёнка қобик билан қопланган таблетканинг ½) буюрилади.

- Холецистэктомиядан сўнг холелитиазни қайталанишини олдини олиш учун - суткада 8-10 мг/кг бир неча ой давомида буюрилади.
- Ўт чиқариш йўллари дискинезиясининг гипокинетик турида ўртача суткалик доза 10 мг/кг ни ташкил қилади 2 қабулга бўлинади, 2 ҳафтадан 2 ойгача вақт давомида қабул қилинади. Зарурати бўлганида даволаш курси такрорланади.
- Билиар рефлюкс-гастритда ва рефлюкс-эзофагитда - суткада 250 мг дан (қобик билан қопланган таблетканинг ½) уйқудан олдин қабул қилинади. Даволаш курси 10-14 кундан 6 ойгача, зарурати бўлганида – 2 йилгача давом этади.
- Жигарни турли генездеги холестатик касалликлари, шу жумладан, Бирламчи биллиар цирроз I ва II босқичи, Бирламчи склерозланувчи холангит.

Ўртача суткалик доза, плёнка қобик билан қопланган таблетканинг 1 ½ - 3 ½ қисмини ташкил қилади (14±2 мг урсодезоксихолат кислота 1 кг тана вазнига). Даволанишнинг биринчи уч ой мобайнида плёнка қобик билан қопланган Урсосан® Форте таблеткаларини қабул қилиш кун давомида тенг равишда таксимлаш зарур. Даволаниш бошида клиник асоратлар кучайиши кузатилганда (қичишиш кучайганда), плёнка қобик билан қопланган Урсосан® Форте таблеткаларини ҳар куни ½ қисмини қабул қилиб, даволанишни давом эттириш лозим, шу билан бирга тавсия этилган дозалаш режимида эришилмагунча аста секинлик билан дозани ошириш лозим (суткалик дозани ҳар ҳафта плёнка қобик билан қопланган таблетканинг ½ қисмига ошириб).

- Турли генезли сурункали гепатитларда (вирусли, токсик, доривор ва бошқалар), сурункали вирусли гепатитда, жигарнинг алкогольли бўлмаган ёғли касаллигида, шунингдек алкогольли бўлмаган стеатогепатитда, жигарнинг алкогольли касаллигида ўртача суткалик доза 10-15 мг/кг ни ташкил қилади 2-3 қабулга бўлинади. Даволаш давомийлиги 6-12 ой ва ундан кўпроқни ташкил қилади.

Дозалашнинг қулайлиги учун қуйидаги маълумотлардан фойдаланиш мумкин:

Тана вазни (кг)	Суткалик доза (тана вазнининг мг/кг)	Плёнка қобик билан қопланган Урсосан® Форте 500 мг таблеткалари
	Биринчи 3 ой	сўнггра

		эрталаб	кундузи	кечкурун	кечкурун (кунига бир маҳал)
47-62	½	½	½	1 ½	
63-78	½	½	1	2	
79-93	½	1	1	2 ½	
94-109	1	1	1	3	
110 дан юқори	1	1	1 ½	3 ½	

Болалар популяцияси (6-18 ёш)

Кистали фиброзда (муковисцидоздаги) гепатобилиар бузилишлар

6 ёшдан 18 ёшгача бўлган болаларда кистали фиброзда: кунига 20 мг/кг дан 2-3 дозага бўлинган, кейинчалик зарурат бўлганида дозани кунига 30 мг/кг гача оширилиши мумкин.

Тана вазни (кг)	Суткалик доза (тана вазнининг мг/кг)	Плёнка қобик билан қопланган Урсосан® Форте 500 мг таблеткалари		
		эрталаб	кундузи	кечкурун
20-29	17-25	½	-	½
30-39	19-25	½	½	½
40-49	20-25	½	½	1
50-59	21-25	½	1	1
60-69	22-25	1	1	1
70-79	22-25	1	1	1 ½
80-89	22-25	1	1 ½	1 ½
90-99	23-25	1 ½	1 ½	1 ½
100-109	23-25	1 ½	1 ½	2
110 дан юқори		1 ½	2	2

Ножўя таъсирлари

Ножўя таъсирлари пайдо бўлиш частотаси (холатлар сони/кузатишлар сони) қуйидаги градация кўринишида келтирилган: жуда тез-тез ($\geq 1/10$); тез-тез ($\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача); тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача); кам ҳолларда ($\geq 1/10000$ дан $< 1/1000$ гача); жуда кам ҳолларда ($< 1/10000$), номаълум (тез-тезлиги мавжуд бўлган маълумотлардан ҳисоблаб бўлмайд).

Меъда-ичак тракти томонидан

Клиник тадқиқотлар пайтида урсодезоксихолат кислота билан даволаш мобайнида тез-тез диарея ва паста шаклидаги ахлат кузатилган.

Бирламчи биллиар циррозни даволаш мобайнида жуда кам ҳолларда қориннинг юқори соҳасида кучли оғриқ кузатилган.

Жигар ва ўт-сафро йўллари томонидан

Урсодезоксихолат кислота билан даволаш мобайнида жуда кам ҳолларда ўт-сафро тошларининг кальциниланиши кузатилган.

Бирламчи биллиар циррозни даволашнинг кечки босқичларида жуда кам ҳолларда, даволашни тўхтатиш даврида орқага қайтган жигар циррозининг декомпенсацияси кузатилган.

Тери ва тери ости тўқимаси томонидан

Жудаям кам ҳолларда эшакми кузатилиши мумкин.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

- Препаратнинг таркибига кирадиган сафро кислоталари ёки ёрдамчи моддаларига юқори сезувчанлик
 - Ўт пуфаги ва ўт-сафро йўлларининг яллиғланиш касалликларининг ўткир даврида
 - Ўт-сафро йўлларининг ўтказувчанлигини бузилиши (асосий ўт-сафро йўлларининг ёки ўт пуфак йўлларининг ўтказувчанлигини бузилиши)
 - Тез-тез учрайдиган хуружли ўт-сафро санчишлари
 - Рентген кўрсатган ўт тошлар (таркибида юқори микдорда кальций сақлаган);
- Болалар популяцияси
- Муваффақиятли натижага олиб келмаган ёки болаларда етарлича ўт-сафро оқими тикланмаган ўт-йўллари атрезиясидаги портоэнтеростемияда қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Урсосан® Форте, плёнка қобик билан қопланган таблеткаларни холестирамин, холестипол ёки алюминий гидроксиди ва/ёки смектит (алюмин оксиди) сақловчи антацидлар билан бир вақтда буюриш тавсия этилмайди, чунки бу препаратлар УДХК ни ичак деворига бирикиб қолишига олиб келади ва оқибатда унинг самадорлиги ва сўрилишини сусайтиради.

Юқорида кўрсатиб ўтилган препаратларни Урсосан® Форте плёнка қобик билан қопланган таблеткаларни қабул қилишдан 2 соат олдин ёки 2 соат кейин қўллаш тавсия этилади. Урсосан® Форте плёнка қобик билан қопланган таблеткалар циклоспориннинг ичакда сўрилишига таъсир этиши мумкин, шунинг учун бу препаратни бир вақтда қабул қилаётган одамларда циклоспориннинг даражасини назорат қилиш ва унинг дозасига тузатиш киритиш керак.

Алоҳида ҳолатларда урсодезоксихолат кислотаси ципрофлоксацинни абсорбциясини сусайтириши мумкин.

УДХКнинг (500 мг/кунига) розувастатин (20 мг/кунига) билан бирга қабул қилиш кон плазмасида розувастатин даражасини енгил ошишига олиб келган. Ушбу ўзаро таъсирнинг ва шу жумладан бошқа статинларга нисбатан, клиник релевантлик номаълум. УДХК, нитредипин кальций антагонистининг кон плазмасидаги (C_{max}) чўкки концентрациясини ва фармакокинетик эгри чизик майдонини (AUC) қисқартириши тўғрисида маълумотлар мавжуд бўлиб, бу нитредипин концентрациясини мониторингини талаб қилади. Нитредипин дозасини ошириш зарурати истисно эмас. УДХК ва дапсоннинг ўзаро таъсири унинг таъсирининг пасайишига олиб келадиган далиллар мавжуд. Ушбу кузатувлар УДХКни Р450 3А цитохром ферментларига нисбатан индукцияланган потенциални кўрсатиши мумкин. Аммо, УДХК ва Р450 3А цитохром субстрати сифатида маълум бўлган будесонид ўзаро таъсирини синчков кузатиш оқибатида индукция кузатилмаган. Эстрогенлар, прогестеронлар (перорал контрацептивлар), неомисин, клофибрат каби баъзи доривор препаратлар холелитиазни кучайтириши мумкин, шу билан бирга урсодезоксихолат кислотанинг холестеринли ўт-сафро тошларини эритиб юбориш қобилиятини тескари таъсирини бериши мумкин.

Махсус кўрсатмалар

Урсосан® Форте, плёнка қобик билан қопланган таблеткаларни шифокор кўрсатмасига биноан қабул қилиш лозим.

Даволашнинг биринчи уч ойи мобайнида шифокор жигар функцияси кўрсаткичларини АСТ (SGOT), АЛТ (SGPT) ва ГГТ (у-GT) хар 4 hafta кузатиб бориш ва кейинчалик хар 3 ой мобайнида кузатиш лозим.

Даволанаётган пациентлар массаси орасида сезгир ва носезгир шахсларни аниқлаш билан бирга, бу жигарни дастлабки босқичда юзага келиши мумкин бўлган зарарланишни аниқлашга ёрдам беради, айниқса ББЦ нинг кеч босқичидаги беморларда.

Холестеринли ўт-сафро тошларини эритиш учун қўлланилганида:

Даволаниш жараёнини баҳолаш учун, шунингдек тошнинг катталигига қараб ўт-тошларининг кальцийланишини ўз вақтида аниқлаш учун ўт пуфагини визуал текшириш лозим (оғиз цистографияси) – даволаниш бошланганидан сўнг 6-10 ой ўтказиб умумий кўриниш ва тик ва ётган ҳолда окклюзия (УЗИ ёрдамидаги текширув).

Агарда ўт қопини рентген тасвирида визуаллаштириб бўлмаса ёки ўт-сафро тошларини кальцийланганида, ўт пуфагининг қисқариш қобиляти бузилганда ёки тез-тез содир бўладиган биллиар санчикларда Урсосан® Форте ни қўллаш мумкин эмас.

Бирламчи биллиар циррозни кеч даврини даволашда фойдаланилганида:

Жуда кам ҳолларда даволаниш тўхтатилгандан сўнг жигар циррозининг қисман регрессияли декомпенсацияси кузатилган.

ББЦ ли пациентларда камдан кам ҳолатларда даволаниш бошида клиник симптомларнинг ёмонлашиши кузатилиши мумкин, яъни қичишиш кучайиши мумкин. Бундай ҳолатда дозани кунига 250 мг гача камайтириш лозим (қобиқ билан қопланган таблетканинг ½ қисми) ва секинлик билан “Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига биноан тавсия этилган дозагача кўпайтириш лозим.

Диарея кузатилган ҳолатларда дозани камайтириш лозим, диарея ҳолатларда даволанишни тўхтатиш лозим.

Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўлланилиши

УДХК нинг туғилишга таъсири ҳақидаги маълумотлар мавжуд эмас. Ҳомиладор аёлларда урсодезоксихолат кислотасини қабул қилиш тўғрисидаги маълумотлар мавжуд эмас, ёки чекланган. Ҳомиладорликнинг дастлабки босқичида тератоген таъсири тўғрисида маълумот мавжуд. Ҳомиладорлик пайтида УДХКни фақат она учун кутилган фойда ҳомилага ёки чакалоқга нисбатан бўлган ножўя таъсири хавфи ошгандагина қабул қилиниши мумкин (ҳомиладор аёлларда урсодезоксихолат кислотани қўллаш бўйича қатъий ва етарлича тадқиқотлар олиб борилмаган). Туғруқ ёшидаги аёллар препаратни фақат ишончли контрацептив воситаларидан фойдаланган ҳолда қабул қилишлари лозим. Эстрогенлар миқдори оз бўлган ёки гормонал бўлмаган контрацепция усулларида фойдаланиш тавсия этилади. Урсосан® Форте 500 мг, плёнка қобиқ билан қопланган таблеткаларни ўт-сафро тошларини эритиш мақсадида қабул қилаётган пациентлар гормонал бўлмаган контрацепция усуллари билан фойдаланиши даркор, чунки гормонал ҳомилага қарши воситалар тошлар ҳосил бўлишига олиб келиши мумкин. Даволанишни бошлашдан аввал ҳомиладорликни истисно қилиш лозим. Бир қатор тасдиқланган ҳолатларга кўра, эмизикли аёллар сутидаги урсодезоксихолат кислотаси концентрацияси паст бўлади; эмизиш натижасида болаларда салбий реакциялар пайдо бўлиши эҳтимоли кам.

Дозани ошириб юборилиши

Дозани ошириб юборилиш ҳолларида диарея кузатилиши мумкин. Узоқ муддатли диарея аниқланганида ушбу препарат билан даволашни тўхтатиш лозим.

Доза ошириб юборилишининг бошқа симптомлари мавжуд бўлиши мумкин эмас, чунки урсодезоксихолат кислотанинг резорбцияси доза оширилиши билан бирга ёмонлашади ва бу унинг фекалияли экскрециясини кўтарилишига олиб келади. Даволаниш - симптоматик.

Чиқарилиш шакли

10 та плёнка қобиқ билан қопланган таблеткалар поливинилхлорид плёнкали ва алюмин фолгали контур ячейкали ўрамларга жойланади.

1, 2, 3, 5, 6, 9 ёки 10 контур ўрам давлат ва рус тилларидаги тиббиётда қўлланилишига доир йўриқнома билан бирга картон қутига жойланади.

Ўрамларнинг барча турлари сотувда бўлиши шарт эмас.

Сақлаш шароити

Оригинал кутида 25°C юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин.
Болалар ололмайдиган жойда сақлансин!

Яроқлилиқ муддати

4 йил. Ўрамда кўрсатилган, яроқлилиқ муддати ўтганидан сўнг фойдаланилмасин!

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.

Телчска 377/1, Михле, 140 00 Прага 4, Чехия Республикаси

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар
(таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили
“PROMEDCS CA” МЧЖ

Ўзбекистон Республикаси, Тошкент ш., Яккасарой тумани, Шота Руставели кўч., 53б