

Состав

действующее вещество: ursodeoxycholic acid;

1 капсула содержит 300 мг урсодеоксихолевой кислоты;

другие составляющие: крахмал кукурузный, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный.

Лекарственная форма

Капсулы.

Основные физико-химические свойства: жесткая желатиновая капсула белого или почти белого цвета, содержащая мелкозернистый порошок белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа

Средства, применяемые для лечения печени и желчевыводящих путей.

Код АТХ А05А А02.

Фармакодинамика

Урсодеоксихолевая кислота (УДХК) представляет собой 7-эпимер хенодеоксихолевой кислоты и желчной кислоты, которая физиологически присутствует в желчи человека в незначительной концентрации по сравнению с общим количеством желчных кислот.

УДХК ингибирует печеночный синтез и секрецию холестерина, а также абсорбцию холестерина в кишечнике. Вероятно, она оказывает слабое ингибирующее действие на синтез и секрецию в желчь эндогенных желчных кислот и не влияет на выделение фосфолипидов в желчь.

При постоянном приеме препарата концентрация УДХК в желчи достигает максимального значения приблизительно через 3 недели. Несмотря на нерастворимость в водной среде, холестерин может быть солюбилизирован по меньшей мере двумя разными способами в присутствии дигидроксижелчных кислот. Кроме солюбилизующего холестерина в мицеллах, УДХК обладает уникальным действием, вызывающим растворение холестерина в виде жидких кристаллов в водной среде. Таким образом, несмотря на то, что введение высоких доз (например, 15-18 мг/кг/сут) не приводит к концентрации УДХК,

превышающей 60% от общего количества пула желчных кислот, обогащенная желчь УДХК эффективно растворяет холестерин. Общий эффект УДХК заключается в увеличении концентрации желчи, при котором происходит насыщение ее холестерином.

Различные механизмы действия УДХК направлены на то, чтобы снизить количество выделяющегося в желчь камнеобразующего холестерина, а также солюбилизировать его, что способствует растворению холестериновых желчных камней.

После прекращения приема УДХК концентрация желчной кислоты в желчи падает экспоненциально, снижаясь примерно до 5-10% от ее нормального уровня примерно через 1 неделю.

Фармакокинетика

Около 90% терапевтической дозы УДХК всасывается в тонком кишечнике после приема внутрь. После абсорбции УДХК через портальную вену поступает в печень и подвергается первичному метаболизму (т.е. существует большой эффект первого прохождения), где она конъюгируется с глицином или таурином и затем секретируется в печеночные желчные протоки. УДХК в желчи концентрируется в желчном пузыре и высвобождается в двенадцатиперстную кишку из желчного пузыря через общие протоки из-за сокращения желчного пузыря, являющихся физиологической реакцией на еду. В системном кровотоке появляются только следовые количества УДХК, очень малое количество его выделяется с мочой. Область терапевтических эффектов препарата находится в печени, желчи и просвете кишечника.

Кроме конъюгации, УДХК не метаболизируется печенью или слизистой кишечника. Незначительное количество препарата подвергается бактериальной деградации с каждым циклом энтерогепатической циркуляции. УДХК может быть как окисленная, так и восстановленная на 7-углероде, что дает соответственно 7-кетолитолевую кислоту (7-КЛХ) или литохолевую кислоту (ЛХК). Кроме того, имеет место бактериальная катализирующая деконъюгация глико- и тауроурсодезоксихолевой кислоты в тонком кишечнике. Свободные УДХК, 7-КЛХ и ЛХК нерастворимы в водных средах, и большие количества этих соединений выводятся из дистальных отделов кишечника с фекалиями. Реабсорбированная свободная УДХК восстанавливается печенью. 80% ЛХК, образующейся в тонкой кишке, выделяются с фекалиями, но 20%, которые всасываются, сульфатируются по 3-гидроксильной группе в печени до относительно нерастворимых конъюгатов литохолила, которые выводятся в желчь и растворяются в фекалиях. Поглощенная 7-КЛХ стереоспецифически

расщепляется в печени до хенодиола.

ЛХК образуется путем 7-дегидроксилирования дигидроксижелчных кислот (УДХК и хенодиол) в просвете кишечника. Реакция 7-дегидроксилирования представляется альфа-специфической, т.е. хенодиол более эффективно подвергается 7-дегидроксилированию, чем УДХК, а для эквимольных доз УДХК и хенодиола уровни ЛХК, присутствующей в желчи, не изменяются. В ходе исследований на животных зафиксировано, что накопление ЛХК приводит к поражению печени из-за недостаточной активности сульфатации ЛХК. У человека есть способность сульфатировать ЛБК. У некоторых пациентов в ходе исследований отмечалось повреждение печени, однако оно не было связано с терапией УДХК. Это объясняется тем, что у некоторых людей может быть снижена сульфатированная способность, но это явление не изучено.

Показания

- Урсоност назначают пациентам с рентгенотрицательными, некальцифицированными камнями желчного пузыря <20 мм в наибольшем диаметре, для которых может быть проведена факультативная холецистэктомия, включая пациентов с высоким хирургическим риском через системное заболевание, пациентов пожилого возраста или лиц с индивидуальной отказываются от сделки.
- Урсоност назначают для предотвращения образования желчных камней у пациентов с ожирением, которые планируют быстро сбросить вес.

Противопоказания

- Пациенты с кальцифицированными холестериновыми или рентгенконтрастными камнями.
- Пациенты с неотложными показаниями к проведению холецистэктомии, включая неремитирующий острый холецистит, холангит, обструкцию желчных путей, желчнокаменный панкреатит или пациенты с желчно-кишечными фистулами.
- Аллергия на желчные кислоты.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин и колестипол, могут оказывать влияние на действие УДХК, уменьшая ее всасывание. Было показано, что антациды на основе алюминия адсорбируют желчные кислоты *in vitro*, следовательно, могут снижать всасывание УДХК. Эстрогены, оральные

контрацептивы и клофибрат (а также другие препараты, снижающие уровень липидов) увеличивают секрецию холестерина печени и могут снижать эффективность УДХК.

Урсоност может усугублять всасывание циклоспоринов в кишечнике. Поэтому у пациентов, принимающих циклоспорины, необходимо контролировать концентрацию этого вещества в крови и при необходимости изменять дозу.

В некоторых случаях УДХК может снижать всасывание ципрофлоксацина.

Наблюдалось снижение максимальной концентрации антагониста нитрендипина кальция в плазме крови (C_{max}) и площади под кривой (AUC) при одновременном его применении с УДХК. При взаимодействии с дапсоном отмечалось уменьшение терапевтического эффекта УДХК.

Эти наблюдения и результаты исследований *in vitro* свидетельствуют о потенциале УДХК индуцировать ферменты типа цитохрома P450 3A. Но контролируемые клинические исследования показали, что УДХК не оказывает существенного индуктивного эффекта для ферментов типа цитохрома P450 3A.

Эстрогенные гормоны и агенты, снижающие концентрацию холестерина в крови, такие как клофибрат, могут способствовать образованию желчных камней, имеющего эффект, противоположный эффекту УДХК, применяемому для растворения желчных камней.

Особенности применения

Растворение камней желчного пузыря с помощью Урсоноста требует длительной терапии. Полное растворение происходит не у всех пациентов, а рецидив камней в течение 5 лет наблюдается у 50% пациентов при лечении УДХК. Необходимо тщательно соблюдать условия терапии УДХК, также следует рассмотреть альтернативные методы лечения. Безопасность применения Урсоноста более 24 месяцев не установлена.

Возможность контролировать состав желчи для проверки уменьшения содержания холестерина в желчи является важнейшим элементом благоприятного прогноза результатов лечения.

Пациентам с частыми желчными коликами, инфекциями желчных путей, тяжелыми расстройствами поджелудочной железы или пациентам с заболеваниями кишечника, которые могут влиять на кишечно-печеночную циркуляцию желчных кислот (эунойлеальная резекция или стомоз, регионарный илеит), необходимо применять с лекарственным средством.

Пациентам, применяющим урсоност для растворения желчных камней, целесообразно проводить ультразвуковое исследование или холецистографию каждые 6 месяцев для проверки эффективности препарата. Одним из показателей прогрессивного лечения может являться наблюдение за составом желчи с целью контроля уменьшения содержания холестерина.

Женщины, применяющие препарат для растворения желчных камней, должны использовать эффективный негормональный метод контрацепции, поскольку гормональные контрацептивы могут повышать образование камней в желчном пузыре.

Ультразвуковое исследование или холецистографию рекомендуется повторять каждые 6 месяцев у пациентов, применяющих урсоност для растворения желчных камней.

В первые 3 месяца лечения каждые 4 недели врачу необходимо контролировать функции печени путем отбора проб на АСТ, АЛТ и ГГТ и каждые 3 месяца при дальнейшем лечении. Контрольные исследования позволяют определить, соответствует ли организм пациента на лечение первичного билиарного цирроза, также такой мониторинг дает возможность раннего выявления потенциальных ухудшений гепатических функций.

Растворение желчных холестериновых камней

Для правильной оценки терапевтического эффекта и своевременного выявления кальцифицированных желчных камней, их размеров и состояния необходимо проводить визуализацию желчного пузыря (оральную холецистографию): общее изображение и окклюзии в положениях пациента стоя, лежа на спине (ультразвуковое исследование) через 6-10 месяцев. лечение, учитывая размер камней.

Нецелесообразно применять УДХК, если желчный пузырь нельзя визуализировать рентгеном при кальцифицированных желчных камнях, нарушениях сокращений желчного пузыря или при частых желчных коликах.

Применение у людей пожилого возраста

В клинических исследованиях около 4% пациентов составляли люди в возрасте от 65 лет (примерно 3% были старше 75 лет). Никаких возрастных отличий в показателях безопасности и эффективности обнаружено не было. Другие зарегистрированные клинические исследования не выявили отличий у пациентов пожилого возраста и пациентов младшего возраста. Однако нельзя исключать небольшие различия в эффективности и большей чувствительности

некоторых пожилых людей, принимающих Урсоност. Поэтому рекомендуется индивидуальный подбор дозировки для пациентов данной возрастной категории.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

Не наблюдалось влияния на способность управлять автомобилем или работать со сложными механизмами.

Применение в период беременности или кормления грудью

Нет достаточных данных по применению лекарственного средства во время беременности, особенно в I триместре. Исследования на животных свидетельствуют о тератогенном эффекте на ранних стадиях беременности.

Не следует применять УДХК в период беременности, если в этом нет особой необходимости. Женщинам репродуктивного возраста можно применять урсоност, только если они пользуются испытанными средствами контрацепции. Рекомендуются негормональные контрацептивы или пероральные средства контрацепции с низким содержанием эстрогенов. Если пациенты принимают УДХК как средство растворения желчных камней, следует использовать только эффективные негормональные контрацептивы, поскольку гормональные средства контрацепции могут способствовать образованию желчных камней. Перед началом лечения следует исключить вероятность беременности.

Нет сведений о проникновении Урсоноста в грудное молоко. Поэтому не следует применять лекарственное средство в период кормления грудью. Если лечение УДХК обязательно, то грудное вскармливание необходимо прекратить.

Способ применения и дозы

Применять УДХК следует под наблюдением врача.

Капсулы нужно проглатывать целиком, запивая жидкостью. Необходимо соблюдать регулярность приема.

Для пациентов, масса тела которых менее 47 кг или у которых возникают трудности при проглатывании капсул, рекомендуется применять препарат в другой лекарственной форме (например, суспензия).

Растворение желчных камней

Рекомендованная доза для лечения ЛС Урсоност для рентгенконтрастных камней желчного пузыря составляет 8-10 мг/кг/сутки в 2 или 3 приема.

Контрольное ультразвуковое исследование желчного пузыря следует проводить каждые 6 месяцев в течение первого года терапии препаратом. Если желчные камни растворяются, применение препарата следует продолжать и проводить ультразвуковое исследование каждые 1-3 месяца. У большинства пациентов, у которых в конечном итоге наблюдалось полное растворение камней, частичное или полное растворение камней наблюдалось при первой оценке лечения. Если частичное растворение камней не наблюдается после 12 месяцев терапии Урсоносом, вероятность успеха значительно снижается.

Профилактика камнеобразования

Рекомендуемая доза препарата для профилактики желчных камней у пациентов, планирующих быстрое снижение веса, составляет 600 мг/сут (по 300 мг 2 раза в сутки).

Дети

Нет достаточного опыта применения препарата у детей.

Передозировка

При передозировке возможна диарея. Другие симптомы передозировки маловероятны, поскольку поглощение УДХК уменьшается при увеличении дозы, поэтому большинство ее количества экскретируется с калом.

В случае появления диареи дозу следует уменьшить, а если диарея постоянная – терапию прекратить.

В специфических мерах нужды нет. Лечение диареи – симптоматическое, направленное на восстановление баланса жидкости и электролитов.

Известны случаи передозировки УДХК при применении препарата в дозе до 4 г/сут, но такая доза не имела значительных последствий.

Если случайно была принята большая доза УДХК, рекомендуется принять обычные меры, как при интоксикациях, или назначить холестирамин для связывания желчных кислот.

Дополнительная информация об особых группах пациентов

Длительная терапия высокими дозами УДХК (28-30 мг/кг/сут) у пациентов с первичным склерозирующим холангитом (применение по незарегистрированному показанию) была связана с более высокой частотой серьезных нежелательных явлений.

Побочные реакции

Во время проведения исследований характер и частота побочных реакций были одинаковыми во всех группах. Ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные реакции и состояния.

Общие нарушения: гриппоподобные симптомы, аллергия.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в животе, диспепсия, запор, диарея, тошнота, рвота, холецистит.

Со стороны дыхательной системы: бронхит, кашель, фарингит, инфекции верхних дыхательных путей.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, артрит, боли в спине.

Со стороны нервной системы: головокружение, головные боли.

Со стороны кожи и придатков: выпадение волос.

Со стороны мочеполовой системы: инфекции мочевыводящих путей

Реакции повышенной чувствительности: очень редко возможны аллергические реакции, включая сыпь, крапивницу.

Срок годности

5 лет.

Не применять препарат по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 капсул в блистере; по 5 блистеров в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

1. ООО "Марифарм".
2. Эвертоджен Лайф Саенсиз Лимитед.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

1. Ул. Минарикова, 8, Марибор, 2000, Словения.
2. Забор №: Эс-8, Эс-9, Эс-13/Пи и Эс-14/Пи Ти Ес Ай Ай Си, Фарма Эс И Зет, Грин Индастриал Парк, Полепалли (Ви), Едчерла (Эм), Махабубнагар, Телангана , ИН-509 301, Индия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).