|  |  |
| --- | --- |
|  | «Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Тауарлар мен көрсетілетін қызметтердің сапасы мен қауіпсіздігін бақылау комитеті» РММ төрағасының 20\_ ж. «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_№ \_\_\_\_\_ бұйрығымен**БЕКІТІЛГЕН** |

**Дәрілік затты медициналық қолдану**

**жөніндегі нұсқаулық**

**ГрИНТЕРОЛ®**

**Саудалық атауы**

ГРИНТЕРОЛ®

**Халықаралық патенттелмеген атауы**

Урсодезоксихолий қышқылы

**Дәрілік түрі**

Капсулалар 250 мг

**Құрамы**

Бір капсуланың құрамында

*белсенді* *зат* – 250 мг урсодезоксихолий қышқылы,

*қосымша заттар* – жүгерікрахмалы, кремнийдің қостотығы, магний стеараты,

*капсуласы* (корпусы мен қақпақшасы): титанның қостотығы (Е 171), желатин.

**Сипаттамасы**

Ақ түсті, қатты желатинді капсулалар № 0. Ішіндегісі – ақ немесе ақ дерлік түсті ұнтақ.

**Фармакотерапиялық тобы**

Ас қорыту жолы және зат алмасу. Бауыр және өт шығару жолдары ауруларын емдеуге арналған препараттар. Өт шығару жолдары ауруларын емдеуге арналған препараттар. Өт қышқылдары және туындылары. Урсодезоксихолий қышқылы.

АТХ коды А05АА02

**Фармакологиялық қасиеттері**

***Фармакокинетикасы***

Жіңішке ішектен сіңірілуі – жоғары (90 %-ға жуық). Плацентарлық бөгет арқылы өтеді. 50 мг ішке қабылданғандағы Сmax 30, 60, 90 минуттан соң – сәйкесінше 3,8; 5,5; 3,7 ммоль/л. ТСmax – 1-3 сағат. Плазма ақуыздарымен байланысуы жоғары.

Бауырда (бауыр арқылы «бірінші өтуі» кезіндегі клиренсі) тауриндік және глициндік коньюгаттарына метаболизденеді, олар өтке секрецияланады. Ішек арқылы 50‑70 %-ы шығарылады. Сіңірілмеген урсодезоксихолий қышқылының болар-болмас мөлшері жуан ішекке түседі, онда бактериялар арқылы ыдырауға ұшырайды (7‑дегидроксилдену); түзілген литохолий қышқылы жуан ішектен ішінара сіңіріледі, бірақ бауырда сульфаттанады және сульфолитохолилглициндік немесе сульфолитохолилтауриндік коньюгат түрінде жылдам шығарылады.

***Фармакодинамикасы***

Гепатопротекторлық дәрі, сонымен қатар өт айдайтын, холелитолитикалық, гиполипидемиялық, гипохолестеринемиялық және кейбір иммуномодуляциялаушы әсерлерді де береді.

Гепатоцит жарғақшасына кірігеді, оның құрылымын тұрақтандырады және гепатоцитті өт қышқылдары тұздарының зақымдағыш әсерінен қорғайды, сол арқылы олардың цитоуытты әсерін төмендетеді. Холестаз кезінде Са2+-тәуелді альфа-протеазаны белсендіреді және экзоцитозды стимуляциялайды, уытты өт қышқылдарының (хенодезоксихолий, литохолий, дезоксихолий және т.б.) концентрациясын, бауырдың созылмалы аурулары бар науқастарда жоғарылаған концентрацияларын азайтады.

Липофильді өт қышқылдарының ішекте сіңірілуін бәсекелесе төмендетеді, олардың энтерогепатикалық айналым кезіндегі «фракциялық» айналымын жоғарылатады, холерезді индукциялайды, өт пассажын және уытты өт қышылдарының ішек арқылы шығарылуын стимуляциялайды. Полярлық емес өт қышқылдарын (хенодезоксихолий) экрандайды, соның арқасында аралас (уытты емес) мицеллалар түзіледі.

Өттің холестеринмен қанығуын бауырдағы холестерин синтезі мен секрециясын азайту және оның ішекте сіңірілуін тежеу арқылы төмендетеді.

Өт шығару жүйесіндегі холестериннің ерігіштігін жоғарылатады, өттің түзілуі мен шығарылуын стимуляциялайды. Өттің литогенділігін азайтады, ондағы өт қышқылдарының концентрациясын арттырады, асқазандық және панкреатиндік секрециясының күшеюін туғызады, липаза белсенділігін күшейтеді, гипогликемиялық әсер береді. Ішке қолданғанда холестериндік өт тастарының ішінара немесе толық еруін туғызады, өттің холестеринмен қанығуын азайтады, бұл оның өт тастарынан мобилизациялануына ықпал етеді.

Иммуномодуляциялаушы әсер береді, бауырдағы иммунологиялық реакцияларға әсерін тигізеді: гепатоциттер жарғақшаларындағы кейбір гистоүйлесімділік – HLA-1 антигендері мен холангиоциттердегі HLA-2 антигендерінің экспрессиясын азайтады, Т-лимфоциттер мөлшеріне, интерлейкин 2 түзілуіне әсер етеді, эозинофилдер мөлшерін азайтады, иммунокомпетентті Ig (бірінші кезекте IgM) бәсеңдетеді.

**Қолданылуы**

-  өт қалтасы функциясын атқарған кезде холестериндік тастарды еріту үшін.

- бауырдың бастапқы билиарлық циррозында декомпенсациясы белгілері жоқ кезде (симптоматикалық ем)

- 6-дан 18 жасқа дейінгі балаларда муковисцидоз/фиброзбен байланысты гепатобилиарлық бұзылулар

**Қолдану тәсілі және дозалары**

Ішке. Капсулаларды кешке, шайнамай, аздаған мөлшердегі сумен ішіп қабылдайды.

*Өт қалтасының холестериндік тастарын еріту*: орташа тәуліктік дозасы – 10 мг/кг, бұл мыналарға сәйкес келеді:

|  |  |
| --- | --- |
| **Дене салмағы (кг)** | **Капсулалар саны** |
| 60-қа дейін | 2 |
| 61-80  | 3 |
| 81-100 | 4 |
| 100-ден жоғары  | 5 |

Емдеу курсы – 6-12 ай. Тастардың қайта түзілуінің профилактикасы үшін, препаратты тастар ерігеннен кейін тағы бірнеше ай бойы қабылдау ұсынылады.

*Декомпенсация белгілері жоқ кездегі бауырдың бастапқы билиарлық циррозының симптоматикалық емі*: емдеудің бастапқы 3 айында тәулігіне 2‑3 рет қабылданатын 10-15 мг/кг (қажет болса –20 мг/кг дейін). Бауыр көрсеткіштері жақсарғаннан кейін тәуліктік дозасын кешкілік бір рет қолдануға болады.

Келесі қолдану режимі ұсынылады:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Дене салмағы** **(кг)** | **Тәуліктік дозасы****(капсулалар саны)** | **Таңертең**  | **Күндіз**  | **Кешке**  |
| 47-62 | 3 | 1 | 1 | 1 |
| 63-78 | 4 | 1 | 1 | 2 |
| 79-93 | 5 | 1 | 2 | 2 |
| 94-109 | 6 | 2 | 2 | 2 |
| 100-ден жоғары | 7 | 2 | 2 | 3 |

Емдеу курсының ұзақтығы шектеусіз. Сирек жағдайларда, емдеудің басында клиникалық симптомдар нашарлауы (қышыну жиілеуі) мүмкін. Бұл жағдайда күн сайын бір капсуладан қолданып, ары қарай дозасын біртіндеп (тәуліктік дозасын аптасына бір капсулаға арттыра отырып), ұсынылған дозалау режиміне жеткенше арттыру керек.

6-18 жас аралығындағы балалар

*Муковисцидоз*: тәуліктік дозасы 20 мг/кг құрайды, ары қарай қажетінше 30 мг/кг дейін арттырылады.

**Жағымсыз әсерлері**

Жиі (>1/100, <1/10); жиі емес (>1/1000, <1/100); сирек (>1/10000, <1/1000); өте сирек (<1/10000, соның ішінде бірен-саран жағдайлар).

*Асқазан-ішек жолы тарапынан болатын бұзылулар*

Жиі: сұйық нәжіс немесе диарея.

Өте сирек: бастапқы билиарлық циррозды емдеу кезінде іштің оң жақ жоғарғы бөлігінің қатты ауыруы байқалуы мүмкін.

*Бауыр және өт шығару жолдары тарапынан болатын бұзылулар*

Өте сирек: өт тастарының кальцийленуі. Бастапқы билиарлық циррозды емдеу кезінде бауыр циррозының өтпелі декомпенсациясы байқалуы мүмкін (препаратты тоқтатқаннан кейін басылады).

*Тері және теріасты тіндері тарапынан болатын бұзылулар*

Өте сирек: аллергиялық реакциялар (соның ішінде есекжем).

**Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- препарат компоненттеріне жоғары сезімталдық

- рентгеноң (Са2+ құрамы жоғары) өт тастары;

- өт қалтасы функциясын атқармайтын жағдайда

- өт қалтасының, өт жолдарының және ішектің жедел қабыну аурулары, өт қалтасының эмпиемасы

- декомпенсация сатысындағы бауыр циррозы

- бауырдың және/немесе бүйректің айқын жеткіліксіздігі

- панкреатит

- өт жолдарының бітелуі (жалпы өт жолдарының немесе өтқалта жолдарының)

- бауыр шаншулары көріністерінің жиілеуі

- 6 жасқа дейінгі балалар

- өт шығару жолдарының атрезиясы бар балалар: сәтсіз порто-энтеростомия, өттің қалыпты ағып шығуы қалпына келмеген болса.

**Дәрілермен өзара әрекеттесуі**

Құрамында алюминий гидроксиді, алюминий оксиді және ионалмастырғыш шайырлар (колестирамин, колестипол) бар антацидтер, урсодезоксихолий қышқылының ішекте сіңірілуін төмендетеді, сол арқылы оның тиімділігін азайтады; сондықтан, атап келтірілген препараттарды урсодезоксихолий қышқылын қабылдауға дейін 2 сағат бұрын қолдану керек.

Урсодезоксихолий қышқылы циклоспориннің ішектен сіңірілуін күшейтуі мүмкін, сондықтан бір мезгілде қолданғанда, циклоспориннің дозасын түзету керек.

Урсодезоксихолий қышқылы ципрофлоксациннің сіңірілуін төмендетуі мүмкін.

Гиполипидемиялық дәрілік заттар (әсіресе клофибрат), эстрогендер, неомицин немесе прогестиндер, пероральді контрацептивтер өттің холестеринмен қанығуын арттырады және холестериндік өт конкременттерін еріту қабілетін төмендетуі мүмкін.

**Айрықша нұсқаулар**

Емдеу дәрігердің қадағалауымен жүзеге асырылуы тиіс.

Өт тастарын еріту мақсатында тағайындаған жағдайда, «бауыр» трансаминазалары мен сілтілік фосфатаза, гамма-глутамилтранспептидаза белсенділігін, билирубин концентрациясын бақылау қажет. Холецистографияны емнің алғашқы 3 айында әр 4 апта сайын, ары қарай – әр 3 ай сайын жүргізіп отыру керек. Емнің тиімділігін бақылауды емдеудің алғашқы жылында әр 6 ай сайын ультрадыбыстық зерттеу (УДЗ) барысында жүргізу керек.

Жоғары көрсеткіштер сақталған жағдайда, препаратты тоқтату керек.

Еріту сәтті жүруі үшін, тастар таза холестериндік, өлшемі 15-20 мм аспайтын, өт қалтасының жартысынан көбі тастармен толған болуы, және өт шығару жолдары өз функциясын толығымен сақтауы қажет.

Конкременттер толық ерігеннен кейін, өлшемдері анықтау үшін тым кіші конкременттердің қалдықтарының еруіне ықпал ету үшін, қолдануды кемінде тағы 3 ай бойы жалғастыру ұсынылады.

Егер емдеу басталғаннан кейін 6-12 ай бойы конкременттердің ішінара еруі орын алмаса, емдеудің тиімді болу ықтималдығы аз.

Емдеу кезінде көріністелмейтін өт қалтасының анықталуы, конкременттердің толық еруі жүрмегенінің белгісі болып табылады, және емдеуді тоқтату керек.

Диареясы бар пациенттерде урсодезоксихолий қышқылының дозасын азайту керек. Персистирленетін диарея кезінде емдеуді тоқтату керек.

Урсодезоксихолий қышқылының жоғары дозаларымен (күніне 28-30 мг/кг) ұзақ уақыт бойы емдеу, бастапқы склероздаушы холангиті бар пациенттерде күрделі жағымсыз құбылыстардың дамуына алып келуі мүмкін.

*Жүктілік және лактация*

Жануарларға жүргізілген зерттеулерден мутагендік және канцерогендік әсерлері анықталған жоқ, алайда жүкті әйелдерге клиникалық зерттеулер жүргізілмегендіктен, жүктілік кезінде тек, егер анасы үшін күтілетін пайдасы шарана үшін ықтимал қауіптен асып түсетін болса ғана қолдануға болады.

Емшек сүтімен бөлініп шығатындығы туралы деректер жоқ, сондықтан, лактация кезеңінде қолдану қажет болса, бала емізуден бас тарту керек.

*Дәрілік заттың көлік құралын немесе қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсер ету ерекшеліктері*

Көлік құралдарын, механизмдерді басару қабілетіне әсері анықталған жоқ.

**Артық дозалануы**

*Симптомдары*: артық дозаланған жағдайда диарея дамуы мүмкін. Тұтас алғанда, артық дозалануының басқа симптомдарының даму ықтималдығы аз, өйткені қабылданған дозасы артқан кезде сіңірілуі төмендейді және оның нәжіспен шығарылуы жоғарылайды.

*Емі*: артық дозаланған кезде спецификалық ем жүргізу қажет емес; диареяның салдарларын регидратация және электролиттердің орнын басу арқылы симптоматикалық жолымен емдеу керек.

**Шығарылу түрі және қаптамасы**

250 мг капсулалар.

10 капсуладан алюминий фольга мен поливинилхлоридті үлбірден жасалған пішінді ұяшықты қаптамада.

5 немесе 10 пішінді ұяшықты қаптамадан медициналық қолдану жөніндегі мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынады.

Сақтау шарттары

25 °С-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

4 жыл

Қаптамасында көрсетілген жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Тіркеу куәлігінің ұстаушысы және өндіруші:

«Гриндекс» АҚ. Крустпилс к-сі, 53, Рига, LV-1057, Латвия

***Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасына қатысты шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және дәрілік заттың тіркеуден кейінгі қауіпсіздігін қадағалауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс деректері (телефон, факс, электронды пошта)***

«Гриндекс» АҚ өкілдігі

ҚР, 050010, Алматы қ, Медеу ауданы, Достық д-лы, №34/1 үй, 1 пәтер.

Телефон: +7 (727) 291-88-77

Факс: +7 (727) 291-13-84

Электронды пошта: grindeks.asia.kz@mail.ru