Изопаск

Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Форма выпуска, описание и состав

Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой	**1 таб.**
изониазид	33.3 мг
натрия пара-аминосалицилат	1.146 г

100 шт. - банки полимерные.
327 шт. - банки полимерные.
500 шт. - банки полимерные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Комбинированный противотуберкулезный препарат.

Аминосалициловая кислота действует бактериостатически. Конкурентно подавляет синтез фолата в бактериальной клетке. Слабо влияет на возбудителя, располагающегося внутриклеточно. Под воздействием желудочного сока аминосалициловая кислота быстро превращается в неактивный метаболит.

Изониазид in vivo и in vitro действует бактерицидно на процесс деления клеток Mycobacterium tuberculosis. Первичный механизм заключается в ингибировании синтеза длинной цепи миколиевых кислот, являющихся составной частью клеточной стенки микобактерий. Для ингибирования грамположительных и грамотрицательных бактерий требуется концентрация изониазида не менее 600 мг/мл, а минимальная концентрация для ингибирования Mycobacterium tuberculosis составляет 0.05-0.025 мг/мл. Устойчивость к изониазиду проявляется спонтанно и составляет величину роста мутантных бацилл, равную 1×10^6 бактерий на генерацию.

Фармакокинетика

Аминосалициловая кислота

Характеризуется высокой абсорбцией; умеренно проникает в спинномозговую жидкость (только при воспалении мозговых оболочек). Легко проходит другие гистогематические барьеры и распределяется в тканях. Связывание с белками - 50-60%. После однократного приема 4 г концентрация препарата в плазме составляет 20 мг/мл (может варьировать от 9 до 35 мг/мл). Среднее время достижения C_{max} в плазме составляет 6 ч (варьирует от 1.5 до 24 ч). Концентрация препарата 2 мг/мл в плазме сохраняется в течение 7.9 ч (вариабельность от 5 до 9 ч), а 1 мг/мл - в среднем, в течение 8.8 ч (вариабельность от 6 до 11.5 ч). Метаболизируется; половина дозы определяется в моче в виде ацетилированного производного. $T_{1/2}$ составляет 30 мин. Общий клиренс зависит как от скорости метаболизма, так и от выведения почками. 80% аминосалициловой кислоты выводится почками, при этом 50% и более выводится в ацетилированной форме.

Изониазид

Изониазид быстро и полно абсорбируется при приеме внутрь, пища снижает абсорбцию и биодоступность. На показатель биодоступности большое влияние имеет эффект "первого прохождения" через печень. Время достижения C_{max} в плазме крови - 1-2 ч. C_{max} в крови после однократного приема внутрь в дозе 300 мг - 3-7 мкг/мл. Связывание с белками незначительное - до 10%. V_d - 0.57-0.76 л/кг. Хорошо распределяется по всему организму, проникая во все ткани и жидкости, включая спинномозговую, плевральную, асцитическую; высокие концентрации создаются в легочной ткани, почках, печени, мышцах, слюне и мокроте. Проникает через плацентарный барьер и в грудное молоко.

Подвергается метаболизму в печени путем ацетилирования с образованием неактивных продуктов. В печени ацетилируется N-ацетилтрансферазой с образованием N-ацетилизониазида, который затем превращается в изоникотиновую кислоту и моноацетилгидразин, оказывающий гепатотоксическое действие путем образования смешанной оксидазной системой цитохрома P450 при N-гидроксилировании активного промежуточного метаболита. Скорость ацетилирования генетически детерминирована; у людей с медленным ацетилированием мало N-ацетилтрансферазы. Является ингибитором изоферментов CYP2C9 и CYP2E1 в печени.

$T_{1/2}$ для быстрых ацетиляторов составляет 0.5-1.6 ч; для медленных - 2-5 ч. При почечной недостаточности $T_{1/2}$ может возрастать до 6.7 ч. $T_{1/2}$ для детей в возрасте от 1.5 до 15 лет - 2.3-4.9 ч, а у новорожденных - 7.8-19.8 ч (что объясняется несовершенством процессов ацетилирования у новорожденных). Несмотря на то, что показатель $T_{1/2}$ значительно варьирует в зависимости от индивидуальной интенсивности процессов ацетилирования, среднее значение $T_{1/2}$ составляет 3 ч (прием внутрь 600 мг) и 5.1 ч (900 мг). При повторных назначениях $T_{1/2}$ укорачивается до 2-3 ч. Выводится в основном почками: в течение 24 ч выводится 75-95% препарата, в основном в форме неактивных метаболитов - N-ацетилизониазида и изоникотиновой кислоты. При этом у быстрых ацетиляторов содержание N-ацетилизониазида составляет 93%, а у медленных - не более 63%. Небольшие количества выводятся с фекалиями. Препарат удаляется из крови во время гемодиализа; гемодиализ, проводимый в течение 5 ч, позволяет удалить из крови до 73% препарата.

Показания к применению:

Туберкулез различных форм и локализаций с множественной лекарственной устойчивостью, остро прогрессирующий, распространенный туберкулез легких.

Относится к болезням:

- Туберкулез

Противопоказания:

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, энтероколит (в фазе обострения); заболевания почек (хроническая почечная недостаточность); заболевания печени (печеночная недостаточность, гепатит, цирроз печени); амилоидоз внутренних органов; микседема (обострение); эпилепсия; полиомиелит (в т.ч. в анамнезе); декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность (в т.ч. на фоне порока сердца); тромбофлебит; гипокоагуляция; псориаз; детский возраст до 3 лет или с массой тела менее 30 кг (для гранул); детский и подростковый возраст до 18 лет; период лактации; повышенная чувствительностью к любому из компонентов препарата.

С осторожностью препарат применяют при сопутствующих заболеваниях ЖКТ, амилоидозе, декомпенсированных заболеваниях сердечно-сосудистой системы, гипотиреозе, пациентам старше 60 лет и с массой тела менее 50 кг, пациентам в анамнезе которых отмечены судороги и алкоголизм.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь, после еды, запивая водой, 2-3 раза/сут.

Расчет дозы ведется по аминосалициловой кислоте в зависимости от массы тела пациента - 10 мг/кг массы тела/сут.

Побочное действие:

Нежелательные реакции возможны в результате действия отдельных компонентов, входящих в состав препарата.

Аминосалициловая кислота

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, метеоризм, боль в животе, диарея или запоры, гепатомегалия, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия, частично выраженный синдром мальабсорбции; редко - лекарственный гепатит.

Со стороны мочевыделительной системы: протеинурия, гематурия, кристаллурия.

Со стороны системы кроветворения: редко - тромбоцитопения, лейкопения (вплоть до агранулоцитоза), B_{12}-дефицитная мегалобластная анемия.

Аллергические реакции: лихорадка, дерматит (крапивница, пурпура, энантема), эозинофилия, артралгия, бронхоспазм.

При длительном применении в высоких дозах или при превышении дозы - гипотиреоз, зоб, микседема.

Изониазид

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение; редко - чрезмерная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, изменение настроения, депрессия. У больных эпилепсией могут учащаться припадки.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, стенокардия, повышение АД.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, гастралгия, токсический гепатит.

Аллергические реакции: кожная сыпь, зуд, гипертермия, артралгия.

Прочие: очень редко - гинекомастия, меноррагия, склонность к кровотечениям и кровоизлияниям.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Применение препарата при беременности возможно, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

При необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Аминосалициловая кислота

Аминосалициловая кислота совместима с другими противотуберкулезными лекарственными средствами.

Не рекомендуется совместный прием с *рифампицином*, т.к. аминосалициловая кислота снижает его концентрацию. При необходимости совместной терапии с рифампицином, прием препаратов следует разделить: рифампицин перед завтраком, натрия аминосалицилат после ужина и на ночь.

Нарушает всасывание *эритромицина и линкомицина*.

Нарушает усвоение *цианокобаламина (витамин B_{12})* (риск развития анемии). Всасывание витамина B_{12} при приеме 5 г аминосалициловой кислоты нарушается на 55%, что приводит к значительным изменениям эритроцитов. Таким образом, при лечении пациентов аминосалициловой кислотой более 1 месяца необходима терапия витамином B_{12}.

Изониазид

При комбинировании с *парацетамолом* возрастает гепато- и нефротоксичность; изониазид индуцирует систему цитохрома P450, в результате чего возрастает метаболизм парацетамола до токсичных продуктов.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

Снижает метаболические превращения и повышает концентрацию в крови *алфентанила*.

Циклосерин и дисульфирам усиливают неблагоприятные эффекты со стороны ЦНС.

Повышает гепатотоксичность *рифампицина*.

Сочетание с *пиридоксином* снижает опасность развития периферических невритов и побочных реакций со стороны ЦНС.

С осторожностью следует комбинировать с *потенциально нейро-, гепато- и нефротоксичными лекарственными*

средствами из-за опасности усиления побочного действия.

Усиливает действие *производных кумарина и индандиона, бензодиазепинов, карбамазепина, теофиллина*, поскольку снижает их метаболизм за счет активации системы цитохрома P450.

ГКС ускоряют метаболизм в печени и снижают активную концентрацию изониазида в крови.

Подавляет метаболизм *фенитоина*, что приводит к повышению его концентрации в крови и усилению токсического эффекта (может потребоваться коррекция режима дозирования фенитоина, особенно у больных с медленным ацетилированием изониазида).

Антациды (особенно алюминий-содержащие) замедляют всасывание и снижают концентрацию изониазида в крови (антациды следует принимать не ранее чем через 1 ч после приема изониазида).

При одновременном применении с *энфлураном* изониазид может увеличивать образование неорганического фтористого метаболита, обладающего нефротоксичным действием.

Снижает концентрацию *кетоконазола* в крови.

Изониазид - антагонист гипогликемического действия *инсулина*, он повышает уровень глюкозы в крови. Это объясняется значительным поглощением изониазида стенками кишечника.

Особые указания и меры предосторожности:

Возможно нарушение функции печени и почек вследствие приема препарата.

Необходимо тщательное наблюдение за пациентами в течение всего курса лечения.

Лабораторные показатели (АЛТ, АСТ, концентрация билирубина в сыворотке крови) могут транзиторно повышаться без клинических проявлений.

При появлении признаков токсического гепатита препарат отменяют.

Снижение функции почек на фоне туберкулезной интоксикации или специфического поражения не являются противопоказанием к назначению. Развитие протеинурии и гематурии требует временной отмены препарата.

В связи с разной скоростью метаболизма перед применением изониазида целесообразно определять скорость его инактивации (по динамике содержания в крови и моче). При быстрой инактивации изониазид применяют в более высоких дозах.

При риске развития периферического неврита (пациентам старше 65 лет, больным сахарным диабетом, беременным женщинам, больным с хронической почечной недостаточностью в стадии ремиссии, больным алкоголизмом, при нарушении питания, сопутствующей противосудорожной терапии) рекомендуется назначение 10-25 мг/сут пиридоксина.

Во время лечения следует избегать употребления сыра (особенно швейцарского или чеширского), рыбы (особенно тунца, сардин), поскольку при одновременном употреблении их с изониазидом возможно возникновение реакций (гиперемия кожи, зуд, ощущение жара или холода, сердцебиение, повышенное потоотделение, озноб, головная боль, головокружение), связанных с подавлением активности моноаминооксидазы и диаминоксидазы и приводящих к нарушению метаболизма тирамина и гистамина, содержащихся в рыбе и сыре.

Следует иметь в виду, что изониазид может вызывать гипергликемию с вторичной глюкозурией; тесты с восстановлением ионов меди могут быть ложноположительными, а на ферментные тесты на глюкозу препарат не влияет.

Источник: http://drugs.thead.ru/Izopask