Протуб-4

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	**1 таб.**
рифампицин	150 мг
изониазид	75 мг
пиразинамид	400 мг
этамбутол	275 мг

10 шт. - упаковки ячейковые контурные (10) - пачки картонные.
100 шт. - банки полимерные.
500 шт. - банки полимерные.
1000 шт. - банки полимерные.
10 шт. - упаковки ячейковые контурные (5) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Протуб-4 представляет собой комбинированный препарат, содержащий фиксированные количества рифампицина, изониазида, пиразинамида и этамбутола.

Комбинированное применение активных веществ, входящих в состав препарата, снижает риск развития резистентности, которая развивается при монотерапии.

Рифампицин

Механизм действия рифампицина заключается в угнетении ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Рифампицин обладает бактерицидным действием как в отношении внутриклеточных, так и внеклеточных микроорганизмов.

Изониазид

Изониазид оказывает бактерицидное действие в основном на активно делящиеся клетки Mycobacterium tuberculosis. Механизм его действия заключается в угнетении синтеза миколовых кислот, являющихся компонентом клеточной стенки микобактерий. Для Mycobacterium tuberculosis минимальная ингибирующая концентрация (МИК) изониазида составляет 0.05-0.025 мг/л. Резистентность к изониазиду возникает медленно.

Пиразинамид

Пиразинамид оказывает бактерицидное действие при кислых значениях pH. Предполагается, что для проявления бактерицидной активности этого препарата необходимо ферментативное превращение пиразинамида в активную форму – пиразиноевую кислоту.

Чувствительность различных штаммов Mycobacterium tuberculosis к пиразинамиду зависит от активности этого фермента, которую можно измерить in vitro, оценив тем самым чувствительность конкретного штамма. При кислых значениях pH, МИК пиразинамида in vitro составляет 20 мг/л. Пиразинамид не действует на атипичные микобактерии.

Этамбутол

Этамбутол – это бактериостатический препарат, который эффективен в отношении Mycobacterium tuberculosis, резистентных к другим противотуберкулезным препаратам.

Этамбутол подавляет синтез клеточной стенки, блокируя включение в нее миколовых кислот. Этамбутол активен практически против всех штаммов Mycobacterium tuberculosis и M.bovis, а также против нетуберкулезных микобактерий. (M. kansasii)

Фармакокинетика

Рифампицин

После приема препарата Протуб-4 здоровыми взрослыми пиковая концентрация рифампицина в плазме достигает 7.84% мкг/мл. В случае приема вместе с пищей абсорбция рифампицина, входящего в состав Протуб-4, снижается на 30%.

C_{max} рифампицина в плазме достигается через 2 ч. Рифампицин широко распределяется в организме, быстро распределяется по органам и тканям (наибольшая концентрация в печени и почках), проникает в костную ткань, концентрация в слюне – 20% от плазменной. Через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) проникает только в случае воспаления мозговых оболочек. Проникает через плаценту (концентрация в плазме плода – 33% от концентрации в плазме матери) и в грудное молоко (вскармливаемые грудным молоком дети получают не более 1% от терапевтической дозы препарата). Примерно 80% принятой дозы связывается с белками плазмы. Период полувыведения рифампицина составляет в среднем 3.35±0.66 ч. Рифампицин метаболизируется в печени до дезацетилрифампицина, этот метаболит активен. Рифампицин выводится из организма с мочой (до 30% принятой дозы).

Изониазид

После приема препарата Протуб-4 здоровым взрослым пиковая концентрация изониазида в плазме достигает 4.75 мкг/мл через 2 ч. Период полувыведения изониазида из плазмы составляет 2-6 ч. Изониазид подвергается выраженному предсистемному метаболизму в стенке тонкой кишки и печени, в результате чего его концентрация в плазме больных с быстрым процессом ацетилирования составляет половину от концентрации у больных с медленным процессом ацетилирования и экскретируется с мочой в первые 24 ч. Менее 10% принятой дозы экскретируется с калом. Главными продуктами экскреции в моче являются N-ацетилизониазид, моноацетилгидразин и изоникотиновая кислота.

Пиразинамид

После приема препарата Протуб-4 здоровыми взрослыми пиковая концентрация пиразинамида в плазме достигает 24.13 мкг/мл через 3 ч. Период полувыведения этого препарата составляет 10-24 ч, и он широко распределяется в организме, хорошо проникает в ткани и биологические жидкости, включая спинномозговую жидкость. Его концентрации в спинномозговой жидкости почти идентичны таковым в крови. В печени пиразинамид превращается в главный активный метаболит - пиразиноевую кислоту. Примерно 30-40% принятой дозы экскретируется с мочой в виде пиразиноевой кислоты и 3.4% в виде неизменного пиразинамида.

Этамбутол

После приема препарата Протуб-4 здоровыми взрослыми пиковая концентрация этамбутола в плазме достигает 3.45 мкг/мл через 2 ч. Далее концентрация снижается двухфазным образом: в начале период полувыведения составляет 4 ч и затем 10 ч. Примерно 50-70% принятой дозы экскретируется с мочой в неизменном виде, а остальная часть – в виде альдегидных и карбоксильных метаболитов. Средний объем распределения составляет 3.89 л/кг. Около 10-40% препарата связывается с белками плазмы. Незначительная часть принятой дозы метаболизируется в печени. Метаболит экскретируется с мочой. У пациентов с нарушениями функции почек элиминация этамбутола замедляется.

Показания к применению:

- Протуб-4 показан для лечения начальной стадии туберкулеза легких;

- он показан также на начальных стадиях внелегочного туберкулеза.

Относится к болезням:

- Туберкулез

Противопоказания:

Протуб-4 противопоказан:

— при повышенной чувствительности к любому ингредиенту этого препарата;

— пациентам с нарушениями зрения (диабетической ретинопатией, поражением зрительного нерва, воспалительных заболеваниях глаз);

— эпилепсии и склонности к судорожным припадкам, в случае ранее перенесенного полиомиелита;

— при нарушениях функции печени и почек;

— подагре;

— при желтухе, остром гепатите;

— тромбофлебите, выраженном атеросклерозе.

С осторожностью: при беременности и лактации, детям до 13 лет, при психозе, в пожилом возрасте.

Способ применения и дозы:

Внутрь.

Взрослым и детям с 13 лет. Препарат дозируется по рифампицину 10 мг/кг массы тела, но не более 5 таблеток. Препарат принимается натощак за 30-40 минут до завтрака. Общая курсовая доза от 2 до 4 месяцев в зависимости от характера туберкулезного процесса. При массе тела > 80 кг дополнительно назначается изониазид в вечернее время (общая суточная доза изониазида – 10 мг/кг). По показаниям Протуб-4 сочетается со стрептомицином (в/м в дозе 15 мг/кг 1 раз в сут).

Применяют препарат в комбинации с другими противотуберкулезными средствами, такими как стрептомицин или канамицин. Применяют препарат с витамином В6 не менее 30 мг в сут. Общий курс лечения Протуб-4ом 2-3 месяца.

Побочное действие:

Побочные эффекты при лечении препаратом Протуб-4 определяются входящими в его состав активными ингредиентами.

Рифампицин

Рифампицин может вызвать побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, такие, как изжога, неприятные ощущения в эпигастрии, анорексия, рвота, кишечные колики и диарея. У некоторых пациентов наблюдаются головная боль, сонливость, слабость, атаксия, головокружение, спутанность сознания, зрительные расстройства, мышечная слабость, лихорадка, боли в конечностях, зуд, крапивница, кожные высыпания и эозинофилия, боль в горле и болезненность языка. У мужчин изредка наблюдается токсическое поражение печени, которое обычно развивается в первые две недели после начала лечения.

Со стороны пищеварительной системы: эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит.

Аллергические реакции: отек Квинке, бронхоспазм, артралгия, лихорадка.

Со стороны нервной системы: дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит.

Прочие: лейкопения, дисменорея, индукция Порфирии, мышечная слабость. При нерегулярной терапии или при возобновлении лечения после перерыва, возможны грипподобный синдром (лихорадка, озноб, головная боль, головокружение, миалгия), кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, острая почечная недостаточность.

Изониазид

Длительный прием изониазида вызывает периферическую нейропатию у 3.5-17% пациентов. Возникает ощущение покалывания и онемения в пальцах рук и ног, у некоторых пациентов появляется мышечная слабость, головная боль, головокружения, тошнота, рвота, лекарственный гепатит, гинекомастия у мужчин и меноррагия у женщин. Профилактическое и лечебное использование изониазида в виде монотерапии или в комбинации с противотуберкулезными препаратами связано со значительным риском токсического поражения печени.

Пиразинамид

Пиразинамид может вызвать поражение печени и молниеносный гепатит. Вероятность токсического поражения печени возрастает с увеличением дозы и продолжительности лечения. При дозе 3 г в сут признаки поражения печени наблюдаются примерно у 15% пациентов. Отмена пиразинамида приводит к быстрой нормализации уровней печеночных ферментов.

Этамбутол

Самыми серьезными побочными эффектами этамбутола является ретробульбарный неврит, проявляющийся снижением остроты зрения, сужением поля зрения, центральной или периферической скотомой и нарушение цветового восприятия, особенно способности различать зеленый и красный цвета.

Другие побочные эффекты включают спутанность сознания, дезориентацию, галлюцинации, головную боль, головокружение, общее недомогание, желтуху или транзиторное нарушение функции печени, периферическую нейропатию, а также такие желудочно-кишечные нарушения, как металлический привкус во рту, тошнота, рвота, анорексия и боль в животе.

Передозировка:

Симптомы: отек легких, спутанность сознания, судороги, периферическая нейропатия, нарушение функции печени, тошнота, рвота, нарушение зрения и слуха, невнятная речь, угнетение дыхания, ступор, кома.

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля; симптоматическая терапия, форсированный диурез, искусственная вентиляция легких, в/в барбитураты короткого действия, пиридоксин, осмотические диуретики, натрия бикарбонат при развитии метаболического ацидоза.

Применение при беременности и кормлении грудью:

С осторожностью принимать препарат во время беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Рифампицин

Рифампицин ускоряет метаболизм фенитоина, хинидина, перроральных антикоагулянтов и противогрибковых препаратов. Антациды, опиаты снижают биодоступность рифампицина. Снижает активность пероральных гипогликемических препаратов, пероральных гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмиков (дизопирамида, мексилетина), глюкокортикостероиды, дапсона, гидантоинов (фенитоин), гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, бета-адреноблокаторов, эналаприла и циметидина. Известно, что рифампицин индуцирует некоторые ферменты системы цитохром Р-450. Рифампицин снижает антимикробную активность ломефлоксацина (максаквин) и офлоксацина.

Изониазид

Изониазид усиливает эффекты фенитоина, такие, как сонливость и атаксия. Преднизолон может существенно снижать концентрацию изониазида в плазме крови у медленных и быстрых ацетиляров, но этот эффект более выражен у медленных ацетиляров. Изониазид повышает частоту и тяжесть нарушений функции печени в комбинации с рифампицином у больных с предшествующими заболеваниями печени. Препараты ПАСК, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат) снижают всасывание рифампицина. Антациды уменьшают абсорбцию изониазида. Изониазид снижает эффективность пероральных гипогликемических препаратов, теофиллина, толазомида, витамина В1 (усиливают его секрецию); снижает содержание цинка в крови (увеличение его выведения).

Пиразинамид

Пиразинамид несколько снижает концентрацию изониазида в сыворотке крови, особенно у медленных ацетиляров.

Этамбутол

Гидроксид алюминия нарушает абсорбцию этамбутола, и поэтому необходимо использовать альтернативные антациды.

При совместном применении с нейротоксическими средствами возможно усиление нейротоксического действия этамбутола.

Особые указания и меры предосторожности:

Учитывая, что препарат оказывает побочное действие на зрение, перед началом лечения рекомендуется проведение полного офтальмологического обследования пациента, которое включает определение остроты зрения, цветного зрения, полей зрения и офтальмоскопию.

Следует учитывать, что побочное действие со стороны органа зрения в основном обратимо после прекращения приема препарата. В редких случаях восстановление может быть отсрочено на 1 год и более и может носить необратимый характер. Поэтому пациентам необходимо рекомендовать немедленно сообщать врачу о любом изменении остроты зрения.

Во время лечения препаратом Протуб-4 необходим контроль за состоянием функции почек, печени и крови.

При назначении Протуб-4а следует учитывать, что моча, фекалии, слюна и слезы могут окрашиваться в оранжевый цвет.

Нельзя прерывать (случайно или намеренно) прием препарата без согласования с врачом.

Женщинам в период лечения рекомендуется использовать негормональные методы контрацепции.

В период лечения не применяют микробиологические методы определения контрацепции фолиевой кислоты и цианокобаламина в сыворотке крови. Прогрессивное ухудшение остроты зрения во время терапии необходимо считать побочным эффектом. Если до лечения использовались корректирующие очки, то они должны быть надеты во время оценки остроты зрения. В течение 1-2 лет терапии может развиться ошибка рефракции, которая должна быть исправлена для получения точных результатов исследования. Исследование остроты зрения через стенопическое отверстие устраняет ошибку рефракции. Следует соблюдать осторожность при применении у больных пожилого возраста, в связи с повышенным риском развития токсических явлений.

Во избежание развития гепатотоксического эффекта во время лечения следует избегать приема этанола.

Употребление в пищу во время терапии определенных сортов сыра (швейцарский, чеширский) или рыбы (тунец, сардины) может привести к появлению зуда кожных покровов, сердцебиения, озноба и головной боли (ингибирование МАО и диаминооксидазы плазмы изониазидом, что влияет на метаболизм тирамина и гистамина, обнаруженных в рыбе и сыре).

Пиразинамид ухудшает течение подагры и сахарного диабета, необходим контроль функции почек, мочевой кислоты. В случае стойкого повышения уровня кислоты и обострения подагрического артрита лечение отменяют.

При нарушениях функции почек

Запрещено принимать препарат при нарушениях функции почек.

При нарушениях функции печени

Запрещено принимать препарат при нарушениях функции печени, при желтухе, остром гепатите.

Применение в пожилом возрасте

Принимать с осторожностью в пожилом возрасте.

Применение в детском возрасте

С осторожностью принимать детям до 13 лет.

Условия хранения:

Список Б.

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С. В недоступном для детей месте.

Срок годности – 2 года.

Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Protub-4