

[Протуб-4 Плюс](#)



Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)

[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
пиридоксин	10 мг

100 шт. - банки полимерные.

500 шт. - банки полимерные.

1000 шт. - банки полимерные.

100 шт. - банки полипропиленовые.

500 шт. - банки полипропиленовые.

1000 шт. - банки полипропиленовые.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Фармакологические свойства Протуба-4 плюс обусловлены входящими в его состав активными ингредиентами.

Изониазид

Действует бактериостатически. Является пролекарством - микобактериальная каталаза-пероксидаза метаболизирует изониазид до активного метаболита, который, связываясь с еноил-(ацил-переносящий белок)-редуктазой синтазы жирных кислот II, нарушает превращение дельта2-ненасыщенных жирных кислот в миколовую кислоту. Последняя представляет собой жирную кислоту с разветвленной цепью, которая, соединяясь с арабиногалактаном (полисахарид), участвует в образовании компонентов клеточной стенки *Mycobacterium tuberculosis*. Изониазид также является ингибитором микобактериальной каталазы-пероксидазы, что снижает защиту микроорганизма против активных форм кислорода и пероксида водорода. Изониазид также активен в отношении небольшого количества штаммов *Mycobacterium kansasii* (при инфекциях, вызванных данным возбудителем, перед началом лечения необходимо определять чувствительность к изониазиду).

Для микобактерий туберкулеза минимальная ингибирующая концентрация (МИК) составляет 0.025 – 0.05 мг/л.

Изониазид обладает умеренным действием на медленно и быстрорастущие атипичные микобактерии.

Противомикробная активность изониазида в сочетании с рифампицином увеличивается в 1.5 раза.

Рифампицин

Механизм действия рифампицина заключается в угнетении ДНК- зависимой РНК- полимеразы. При туберкулезной инфекции рифампицин оказывает бактерицидное действие на внутриклеточно и внеклеточно расположенные

микроорганизмы. Для микобактерий туберкулеза минимальная ингибирующая концентрация (МИК) для рифампицина составляет 2 мг/л. Противотуберкулезная активность пипразинамида в сочетании с рифампицином и изониазидом повышается более чем в 2 раза.

Пипразинамид

Пипразинамид оказывает бактерицидное действие при кислых значениях pH. Для проявления бактерицидной активности пипразинамида препарат подвергается в организме ферментативному превращению в активную форму - пипразиновою кислоту. При кислых значениях pH МИК (минимальная ингибирующая концентрация) пипразинамида *in vitro*, составляет 20 мг/л.

Этамбутол

Этамбутол действует бактериостатически; проникает в активно растущие клетки микобактерий, ингибируя синтез РНК, нарушает клеточный метаболизм, вызывает прекращение размножения и гибель бактерий. Активен только в отношении интенсивно делящихся клеток. Подавляет рост и размножение микобактерий туберкулеза, устойчивых к стрептомицину, изониазиду, ПАСК, этионамиду, канамицину. МИК (минимальная ингибирующая концентрация) этамбутола составляет — 0.78-2.0 мг/л.

Противомикробная активность этамбутола в сочетании с изониазидом повышается в 2 раза.

Пиридоксин

Поступая в организм, пиридоксин фосфорилируется, превращается в пиридоксаль-5-фосфат и входит в состав ферментов, осуществляющих декарбоксилирование, трансаминирование и рацемизацию аминокислот, а также ферментативное превращение серосодержащих и гидроксильных аминокислот. Участвует в обмене триптофана (участие в реакции биосинтеза серотонина). Необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. При туберкулезной инфекции наступает дефицит пиридоксина. В связи с этим суточная доза витамина повышается до 60-80 мг. При одновременном приеме пиридоксина внутрь с изониазидом, рифампицином, пипразинамидом и этамбутолом не наблюдается взаимодействия этих препаратов на фармакокинетическом и микробиологическом уровнях.

Фармакокинетика

Изониазид

Прием изониазида внутрь совместно с препаратами, входящими в состав Протуб-4 плюс, не влияет на скорость его всасывания из желудочно-кишечного тракта. Проникает изониазид во многие ткани и жидкости, включая спинномозговую жидкость. Время достижения C_{max} - 2 ч, C_{max} - 6.6 мг/л, период полувыведения ($T_{1/2}$) - 5.8 ч. Высокий уровень C_{max} и ($T_{1/2}$) объясняется замедлением экскреции изониазида под влиянием пипразинамида. Изониазид практически не связывается с белками плазмы. Изониазид до 80-90 % экскретируется с мочой и 10% с калом в течение сут. Основные продукты экскреции изониазида — N-ацетилизониазид и изоникотиновая кислота.

Рифампицин

После приема Протуб-4 плюс здоровым взрослым пик концентрации рифампицина в плазме достигает 16.3 мг/л. При приеме препарата вместе с пищей абсорбция рифампицина снижается на 30%. C_{max} рифампицина достигается через 1.5-2 ч, $T_{1/2}$ составляет 6.1 ч. В 3 раза меньше связывается с белками плазмы рифампицин, входящий в состав Протуб-4 плюс. Около 30% препарата выводится с мочой. Рифампицин метаболизируется в печени. Основной метаболит — дезацетилрифампицин. Все метаболиты рифампицина обладают противомикробной активностью в отношении микобактерии туберкулеза.

Пипразинамид

После приема Протуб-4 плюс C_{max} пипразинамида в плазме достигает 24.13 мг/л через 3 ч. Период полувыведения препарата составляет в среднем 17 ч. Основным активным метаболитом пипразинамида — пипразиновою кислоту. До 70% экскретируются с мочой метаболиты пипразинамида и в 3.4% - неизмененный препарат.

Этамбутол гидрохлорид

Абсорбция - высокая; биодоступность - 75-80%. После приема внутрь дозы 25 мг $T_{C_{max}}$ - 2-4 ч, C_{max} - 1-5 мкг/мл. Связь с белками плазмы - 20-30%. Хорошо проникает в ткани и органы, а также в биологические жидкости, за исключением асцитической и плевральной (в спинномозговую жидкость только при менингите). Наибольшие концентрации создаются в почках, легких, слюне, моче. Проникает в грудное молоко. Не проходит через неповрежденный гематоэнцефалический барьер. Частично метаболизируется в печени (15 %) с образованием неактивных метаболитов. $T_{1/2}$ - 3-4 ч, при нарушении функции почек - 8 ч. Выводится почками - 80-90 % (50% - в неизменном виде, 15% - в виде неактивных метаболитов) и с каловыми массами - 10-20 % (в неизменном виде). Выводится при гемодиализе и перитонеальном диализе.

Пиридоксин гидрохлорид

После приема Протуб-4 плюс всасывается быстро на всем протяжении тонкой кишки, большее количество абсорбируется в тощей кишке. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксальфосфат и пиридоксаминофосфат). Пиридоксальфосфат с белками плазмы связывается на 90%. Хорошо

проникает во все ткани; накапливается преимущественно в печени, меньше - в мышцах и центральной нервной системе. Проникает через плаценту, секретируется с грудным молоком. $T_{1/2}$ - 15-20 дней. Выводится почками (при в/в введении - с желчью 2 %), а также в ходе гемодиализа.

Показания к применению:

— применяют для химиотерапии впервые выявленных больных с туберкулезом органов дыхания и внелегочными формами туберкулеза, с наличием или отсутствием бактериовыделения, без лекарственной устойчивости к препаратам, входящим в состав данного препарата.

Относится к болезням:

- [Туберкулез](#)

Противопоказания:

- повышенная чувствительность к любому ингредиенту этого препарата;
- нарушения зрения (диабетическая ретинопатия, поражение зрительного нерва, воспалительные заболевания глаз);
- эпилепсия и склонность к судорожным припадкам в случае ранее перенесённого полиомиелита;
- почечная недостаточность;
- заболевания печени и желудочно-кишечного тракта в острой стадии;
- тромбоз и выраженный атеросклероз;
- наличие наркотической или алкогольной зависимости;
- беременность и лактация;
- детский возраст до 13 лет.
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы и синдром глюкозогалактозной мальабсорбции.

С осторожностью: декомпенсированные заболевания сердечно сосудистой системы (хроническая сердечная недостаточность, стенокардия, артериальная гипертензия), гипотиреоз, гиперурикемия, подагра.

Способ применения и дозы:

При дозировании Протуб-4 плюс ориентируются на рифампицин (0.45 г в день на один прием, при массе тела свыше 70 кг возможно назначение 0.6 г за два приема), но не более 4 таблеток в сут. Таблетки (не делить, не измельчать, не растворять в воде, не рассасывать и не разжевывать) принимают внутрь. Протуб-4 плюс и дополнительные препараты принимаются однократно через 1-2 ч после обеда на протяжении 2 месяцев. Таблетки запивают водой. В случае возникновения побочных явлений прием препаратов должен быть разделен на 2 раза. В случае необходимости больному может быть назначен в/м стрептомицин или канамицин (в/м, в дозе 15 мг/кг один раз в сут).

Побочное действие:

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

Изониазид

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, редко - утомляемость, слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая нейропатия, неврит зрительного нерва, полиневрит, психозы, эмоциональной лабильностью, депрессия, учащение припадков у больных эпилепсией.

Со стороны сердечно сосудистой системы: ощущение сердцебиения, 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. Частота и тяжесть неблагоприятных реакций на изониазид тесно связаны с дозой и продолжительностью применения.

Рифампицин

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный колит, повышение активности "печеночных" трансаминаз в сыворотке крови, гипербилирубинемия, гепатит.

Аллергические реакции: крапивница, эозинофилия, ангионевротический отек, бронхоспазм, артралгия, лихорадка.

Со стороны нервной системы: головная боль, снижение остроты зрения, атаксия, дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: нефронекроз, интерстициальный нефрит, острая почечная недостаточность.

Прочие: лейкопения, дисменорея, индукция порфирии, миастения, гиперурикемия, обострение подагры, гриппоподобный синдром, кожные реакции, гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура.

Пиразинамид

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, "металлический" привкус во рту, нарушение функции печени (снижение аппетита, болезненность печени, гепатомегалия, желтуха, желтая атрофия печени), обострение пептической язвы.

Со стороны нервной системы: головокружение, головная боль, нарушения сна, повышенная возбудимость, депрессии, в отдельных случаях - галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

Со стороны органов кроветворения: тромбоцитопения, сидеробластная анемия, вакуолизация эритроцитов, порфирия, гиперкоагуляция, спленомегалия.

Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия.

Со стороны мочевыделительной системы: дизурия, интерстициальный нефрит. *Аллергические реакции:* кожная сыпь, крапивница.

Прочие: гипертермия, акне, гиперурикемия, обострение подагры, фотосенсибилизация, повышение концентрации сывороточного железа.

Этамбутол

Со стороны нервной системы: слабость, головная боль, головокружение, нарушение сознания, дезориентация, галлюцинации, депрессия, периферический неврит (парестезии в конечностях, онемение, парез, зуд).

Со стороны органов чувств: неврит зрительного нерва (снижение остроты зрения, нарушение цветового восприятия, в основном зеленого и красного цветов, цветовая слепота, скотома).

Со стороны пищеварительной системы: снижение аппетита, тошнота, рвота, гастралгия, повышение активности "печеночных" трансаминаз.

Аллергические реакции: дерматит, кожная сыпь, зуд, артралгия, лихорадка, анафилаксия.

Прочие: гиперурикемия, обострение подагры.

Пиридоксин: аллергические реакции, гиперсекреция соляной кислоты, онемение конечностей, появление чувства сдавления конечностей - симптом "чулок" и "перчаток", сыпь, зуд кожи.

Передозировка:

Симптомы проявляются в течение 0.5-3 ч после введения препарата: тошнота, рвота, головокружение, смазанная речь, нарушение зрения, зрительные галлюцинации. При выраженной передозировке: респираторный дистресс-синдром, угнетение центральной нервной системы, быстро переходящее из ступора в кому; тяжелые некупируемые судороги, тяжелый метаболический ацидоз, ацетонурия, гипергликемия, нарушение функции печени, отек легких, летаргия, плиневрит.

Лечение: при выраженной передозировке недостаточная терапия приводит к нейротоксичности с летальным исходом. При адекватной терапии прогноз благоприятный. При передозировке: применяют активированный уголь, промывание желудка, в/в вводят - барбитураты короткого действия, пиридоксин, осмотические диуретики, натрия бикарбонат при развитии метаболического ацидоза. Взрослым в/в вводят 5 г пиридоксина. Если судороги не

прекращаются, можно повторить. Редко приходится назначать дозу более 10 г. При неэффективности пиридоксина назначают диазепам.

При клинических проявлениях: адекватная вентиляция, поддержание деятельности сердечно-сосудистой системы, профилактика аспирации желудочного содержимого.

Необходимо контролировать содержание электролитов, мочевины, глюкозы и парциального давления газов в крови. При развитии метаболического ацидоза натрия гидрокарбонат может усилить гиперкапнию (необходим постоянный мониторинг). Диализ назначают, если судороги и ацидоз не купировались пиридоксином, диазепамом и натрия гидрокарбонатом.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Запрещено принимать препарат во время беременности и в период лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Рифампицин индуцирует некоторые ферменты системы цитохром P450, ускоряя метаболизм преднизолона, фенитоина, хинидина, непрямых антикоагулянтов, гормональных контрацептивов, противогрибковых препаратов, циметидина, циклоспорина.

Изониазид снижает связь рифампицина с белками плазмы, пиразинамид замедляет экскрецию рифампицина.

Аминосалициловая кислота ухудшает абсорбцию рифампицина.

Приём рифампицина с ломефлоксацином и офлоксацином приводит к снижению антимикробной активности этих комбинаций в отношении микобактерий туберкулеза.

Антациды, опиоидные анальгетики снижают биодоступность рифампицина.

Изониазид: ингибиторы моноаминоксидазы (MAO) увеличивают риск развития побочных эффектов со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы.

Пиридоксин, глутаминовая кислота уменьшают риск развития побочных эффектов изониазида.

Совместный прием изониазида и циклосерина увеличивает риск развития нейротоксических побочных эффектов.

Пиразинамид повышает концентрацию изониазида и рифампицина в сыворотке крови, замедляя их экскрецию.

При приеме рифампицина совместно с пиразинамидом повышается гепатотоксичность.

Алюминия гидроксид снижает абсорбцию этамбутола.

Приём этамбутола с аминогликозидами, ципрофлоксацином, имипенемом, карбамазепином, солями лития, хинином усиливает риск нейротоксического действия лекарственных средств.

Этамбутол усиливает противомикробную активность других противотуберкулезных лекарственных средств.

Пиридоксин ослабляет действие леводопы при совместном их применении, снижает риск развития токсического действия противотуберкулезных лекарственных средств на центральную нервную систему и периферическую нервную систему.

Особые указания и меры предосторожности:

В период лечения необходимо воздержаться от приема этанола. При длительной терапии необходимо регулярно контролировать общий анализ крови и показатели функции печени. Лабораторные показатели - активность аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, концентрация билирубина в сыворотке крови могут транзиторно повышаться без клинических проявлений. При появлении признаков токсического гепатита препарат отменяют.

В начале лечения возможно усиление кашля, увеличение количества мокроты. У пациентов с приступами подагры в анамнезе, периодически контролируют концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови.

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Протуб-4 Плюс

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

При нарушениях функции почек

Противопоказано: почечная недостаточность.

При нарушениях функции печени

Запрещено использовать препарат при острых стадиях печеночной недостаточности.

Применение в детском возрасте

Запрещено принимать детям до 13 лет.

Условия хранения:

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

Срок годности - 2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

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