Протубвита



Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Изониазид
- Пиразинамид
- Рифампицин
- Пиридоксин

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой	**1 таб.**
изониазид	100 мг
пиразинамид	400 мг
рифампицин	150 мг
пиридоксина гидрохлорид	15 мг

100 шт. - банки полимерные.
500 шт. - банки полимерные.
1000 шт. - банки полимерные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Протубвита содержит комбинацию трех противотуберкулезных препаратов и витамина B_6 (пиридоксина).

Изониазид

Оказывает бактерицидное действие на активно делящиеся клетки Mycobacterium tuberculosis. Механизм его действия заключается в угнетении синтеза миколиевых кислот, являющихся компонентом клеточной стенки микобактерий. Для микобактерий туберкулеза минимальная подавляющая концентрация препарата составляет 0.025-0.05 мг/л. Изониазид обладает умеренным действием на медленно- и быстрорастущие атипичные микобактерии.

Пиразинамид

Пиразинамид оказывает бактерицидное действие при кислых значениях pH. Хорошо проникает в туберкулезные очаги. Его активность высока при казеозно-некротических процессах, казеозных лимфаденитах, туберкулемах. Подвергается ферментативному превращению в активную форму - пиразиноевую кислоту. При кислых значениях pH МПК пиразинамида in vitro составляет 20 мг/л. На нетуберкулезные патогенные микроорганизмы не действует.

Рифампицин

Антибиотик широкого спектра действия, ингибирует синтез
ДНК-зависимой РНК-полимеразы. Обладает высокой активностью в отношении микобактерий, включая Mycobacterium tuberculosis, и некоторых грамположительных возбудителей. Активность в отношении грамотрицательных микроорганизмов ниже. Для него не характерна перекрестная резистентность по отношению к другим антибиотикам и химиотерапевтическим средствам.

Пиридоксин (витамин B_6)

Участвует в обмене веществ. Необходим для нормального функционирования центральной и периферической нервной системы. При туберкулезной инфекции наступает дефицит пиридоксина. В связи с этим суточная доза витамина повышается до 60мг. При одновременном приеме пиридоксина внутрь с изониазидом и пиразинамидом не наблюдается взаимодействия этих препаратов на фармакокинетическом и микробиологическом уровнях. Снижает нейротоксичность противотуберкулезных лекарственных средств.

Фармакокинетика

Изониазид

Изониазидбыстро и полно абсорбируется при приеме внутрь, пища снижает абсорбцию и биодоступность. На показатель биодоступности большое влияние имеет эффект «первого прохождения» через печень. TC_{max} в крови - 1-2 ч, C_{max} в крови после приема внутрь однократной дозы 300 мг - 3-7 мкг/мл. Связь с белками незначительная – до 10%. V_d – 0.57-0.76 л/кг. Хорошо распределяется по всему организму, проникая во все ткани и жидкости, включая цереброспинальную, 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 образовании смешанной оксидазной системой цитохрома Р450 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. Период полувыведения из крови ($T_{1/2}$) для «быстрых ацетиляторов» -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 ацеилирования у новорожденных). Несмотря на то, что показатель $T_{1/2}$ значительно варьируется в зависимости от индивидуальной интенсивности процессов ацетилирования, среднее значение $T_{1/2}$ составляет 3 ч (прием внутрь 600 мг) и 1.5 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 ацетиляров» содержание N -ацетилизониазида составляет 93%, а у «медленных» - не более 63%. Небольшие количества выводятся с фекалиями. Препарат удаляется из крови во время гемодиализа; 5 ч гемодиализ позволяет удалить из крови до 73% препарата.

Пиразинамид

После приема внутрь быстро и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Связь с белками плазмы - 10-20%. Т C_{max}препарата в крови - 1-2 ч. Хорошо проникает в ткани и органы.

Метаболизируется в печени, где вначале образуется активный метаболит - пиразиноевая кислота, которая в дальнейшем превращается в неактивный метаболит - 5-гидроснипиразиноевую кислоту. Период полувыведения из крови $T_{1/2}$ - 8-9 ч.

Выводится почками: в неизмененном виде – 2%, и виде пиразиноевой кислоты - 33%, в виде других метаболитов- 36%. Удаляется при гемодиализе.

Рифампицин

Абсорбция - быстрая, прием пищи уменьшает абсорбцию препарата. При приеме внутрь натощак 600 мг, C_{max} препарата в крови - 10 мкг/мл, а TC_{max} - 2-3 ч. Связь с белками плазмы - 84-91%.

Быстро распределяется по органам и тканям (наибольшая концентрация в печени и почках), проникает в костную ткань, концентрация в слюне - 20% от плазменной. Кажущийся V_d – 1.6 л/кг у взрослых и 1.1 л/кг - у детей.

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 выделяется с грудным молоком (вскармливаемые грудным молоком дети получают не более 1% от терапевтической дозы препарата).

Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного метаболита - 25-О-деацетилрифампицина. Является аутоиндуктором - ускоряет свой метаболизм в печени, в результате чего системный клиренс - 6 л/ч после приема первой дозы, возрастает до 9 л/ч после повторного приема. При приеме внутрь вероятна также индукция и ферментов стенки кишечника.

$T_{1/2}$ после приема внутрь 300 мг - 2.5 ч, 600 мг – 3-4 ч, 900 мг - 5 ч. Через несколько дней повторного приема биодоступность уменьшается, и $T_{1/2}$ после многократного приема 600 мг укорачивается до 1-2 ч.

Выводится преимущественно с желчью, 80% - в виде метаболита; почками -20%. После приема 150-900 мг препарата количество рифампипина, выводящегося почками в неизмененном виде, зависит от величины принятой дозы и составляет 4-20%.

У пациентов с нарушениями выделительной функции почек $T_{1/2}$ удлиняется только в тех случаях, когда дозы рифампицина превышают 600 мг. Выводится при перитонеальном диализе и при гемодиализе. У пациентов с нарушениями функции печени отмечается увеличение концентрации рифампицина в плазме и удлинение$T_{1/2.}$

Пиридоксин

Всасывается быстро на всем протяжении тонкого кишечника, большее количество абсорбируется в тощей кишке. Метаболизируется в печени с образованием фармакологически активных метаболитов (пиридоксаль фосфат и пиридоксаминофосфат). Пиридоксаль фосфат 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. Период полувыведения - 15-20 дней. Выводится почками.

Показания к применению:

— туберкулез легких и внелегочный туберкулез - интенсивная фаза терапии (ограниченный очаговый и инфильтративный туберкулез без распада) и фаза долечивания;

— лепра;

— профилактика туберкулеза у лиц, находящихся в близком контакте с больными туберкулезом;

— при вираже туберкулиновой чувствительности; при нарастании чувствительности к туберкулину; при гиперэргической чувствительности к туберкулину.

Относится к болезням:

- Инфильтраты
- Лепра
- Туберкулез

Противопоказания:

— детский возраст (до 12 лет);

— беременность и период лактации;

— желтуха;

— заболевания почек со снижением выделительной функции;

— острые заболевания печени;

— повышенная чувствительность к компонентам, входящим в состав препарата.

С осторожностью: заболевания печени, сахарный диабет, пожилой возраст, истощенные больные.

Способ применения и дозы:

Дозу устанавливают индивидуально, в зависимости от характера и формы заболевания. Способ введения - внутрь. Препарат рекомендуется назначать за 30 минут до еды 1 раз в сут. Запивать водой (от 0.5 до 1 стакана).

Дозируется по рифампицину 10 мг/кг массы тела, не более 0.6 г.

Рекомендуется принимать всю суточную дозу в 1 прием натощак.

Режим дозирования для детей

Для детей старше 12 лет 10-15 мг/кг/сут в пересчете на рифампицин, но не более 600 мг/сут.

Побочное действие:

Изониазид

Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, головокружение, редко - чрезмерная утомляемость или слабость, раздражительность, эйфория, бессонница, парестезии, онемение конечностей, периферическая невропатии, 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.

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 ЦНС: головная боль, нарушение сна, повышенная возбудимость, депрессии; в отдельные случаях - галлюцинации, судороги, спутанность сознания.

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

Со стороны опорно-двигателъного 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.

Рифампицин

Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, диарея, повышение уровня «печеночных» трансаминаз (аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы), гипербилирубинемия, снижение аппетита, эрозивный гастрит, псевдомембранозный энтероколит, гепатит.

Со стороны ЦНС: головная боль, нарушение координации движений, нарушение зрения, дезориентация.

Со стороны мочевыделительной системы: интерстициальный нефрит. *Аллергические реакции:* кожная сыпь, зуд, отек Квинке, бронхоспазм, лихорадка, крапивница, эозинофилия.

Прочие: артралгия; редко - лейкопения, нарушение менструального цикла, дисменорея, индукция порфирии, мышечная слабость, гиперурикемия, обострение подагры.

Пиридоксин

Аллергические реакции, гиперсекреция соляной кислоты, онемение, появление чувства сдавления в конечностях - симптом «чулок» и «перчаток», редко - кожная сыпь, зуд кожи.

Передозировка:

Изониазид

Симптомы: головокружение, дизартрия, вялость, дезориентация, гиперрефлексия, периферическая полиневропатия, нарушение функции печени, метаболический ацидоз, гипергликемия, глюкозурия, кетонурия, судороги (через 1-3 ч после применения препарата), кома.

Лечение: периферическая полиневропатия (витамины: пиридоксин, тиамин, глутаминовая кислота, никотинамид; массаж, физиотерапевтические процедуры); судороги (в/м пиридоксина гидрохлорид - 200-350 мг, в/м 25% раствор магния сульфата - 10 мл, диазепам); нарушение функции печени (метионин, тиоктовая кислота, цианокобаламин).

Пиразинамид

Симптомы: нарушение функции печени, усиление выраженности побочных эффектов со стороны ЦНС.

Лечение: симптоматическое.

Рифампицин

Симптомы: отек легких, летаргия, спутанность сознания, судороги.

Лечение: симптоматическое; промывание желудка, назначение активированного угля; форсированный диурез.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Запрещено принимать препарат в период беременности и лактации.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Изониазид

При комбинировании с парацетамолом возрастает гепато- и нефротоксичность; изониазид индуцирует систему цитохрома Р450, в результате чего возрастает метаболизм парацетамола до токсичных продуктов.

Этанол повышает гепатотоксичность изониазида и ускоряет его метаболизм.

Снижает метаболизм теофиллина, что может привести к повышению его концентрации в крови.

Циклосерин и дисульфирам усиливает неблагоприятные центральные эффекты изониазида.

Сочетание с пиридоксином снижает опасность развития периферические невритов.

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, поскольку снижает их метаболизм за счет активации системы цитохрома Р450.

Глюкокортикостероиды ускоряют метаболизм в печени и снижают активные концентрации в крови.

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

Пиразинамид

Совместим с другими противотуберкулезными лекарственными средствами: при хронических деструктивных формах пиразинамид рекомендуется сочетать с рифампицином или этамбутолом (лучше переносимость, чем при сочетании с рифампицином, но слабее эффект).

Вероятность развития гепатотоксического действия увеличивается при совместном применении с рифампицином.

При одновременном применении с лекарственными средствами, блокирующими канальцевую секрецию, возможно снижение их выведении и усиление токсических реакций.

Усиливает противотуберкулезное действие офлоксацина и ломефлоксацина.

Рифампицин

Снижает активность пероральных антикоагулянтов, пероральных гипогликемических лекарственных средств, гормональных контрацептивов, препаратов наперстянки, антиаритмических лекарственных средств (дизопирамид, пирменол, хинидин, мексилетин, токаинид), глюкокортикостероидов, дапсона, фенитоина, гексобарбитала, нортриптилина, бензодиазепинов, половых гормонов, теофиллина, хлорамфеникола, кетоконазола, итраконазола, циклоспорина А, азатиоприна, бета-адреноблокаторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, эналаприла, циметидина (рифампицин вызывает индукцию некоторых ферментных систем печени, ускоряет метаболизм).

Антациды, опиаты, антихолинергические лекарственные средства и кетоконазол снижают (в случае одновременного приема внутрь) биодоступность рифампицина.

Изониазид и/или пиразинамид повышают частоту и тяжесть нарушений функции печени в большей степени, чем при назначении одного рифампицина, у больных с предшествующим заболеванием печени.

Препараты парааминосалициловой кислоты, содержащие бентонит (алюминия гидросиликат), следует назначать не ранее чем через 4 ч после приема препарата, т.к. возможно нарушение абсорбции.

Пиридоксин

Ослабляет действие леводопы при совместном их применении.

Пиридоксин снижает риск развития токсического действия противотуберкулезных препаратов на центральную и периферическую нервную систему.

Особые указания и меры предосторожности:

Назначают в составе комплексной терапии, как правило, на начальной стадии туберкулезного процесса.

В процессе лечения необходим контроль активности «печеночных» трансаминаз, мочевой кислоты в плазме.

При появлении признаков нарушения функции печени, необходимо прекратить прием препарата.

После прерываний курса лечения возобновлять прием препарата необходимо с осторожностью из-за риска развития гепато- и нефротоксичности.

При применении препарата возможно окрашивание слюны, мокроты, мочи и слезной жидкости в оранжево-красный цвет.

В период лечения необходимо дополнительно назначать эргокальциферол (витамин D) для профилактики нарушений обмена кальция и фосфора.

При нарушениях функции почек

Запрещено при заболеваниях почек со снижением выделительной функции.

После прерываний курса лечения возобновлять прием препарата необходимо с осторожностью из-за риска развития нефротоксичности.

При нарушениях функции печени

Запрещено при острых заболеваниях печени, желтухе. С осторожностью при заболеваниях печени.

При появлении признаков нарушения функции печени, необходимо прекратить прием препарата.

После прерываний курса лечения возобновлять прием препарата необходимо с осторожностью из-за риска развития гепатотоксичности.

Применение в пожилом возрасте

Препарат принимать с осторожностью в пожилом возрасте.

Применение в детском возрасте

Противопоказан детям до 12 лет.

Условия хранения:

Список Б.

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

Не использовать по истечении срока, указанного на упаковке.

Срок годности:

2 года.

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