Глутоксим

Форма выпуска

Раствор для инъекций бесцветный или слабо окрашенный, прозрачный, без запаха или со слабым запахом уксусной кислоты.

Состав

	1 мл	1 амп.
глутамил-цистеинил-глицин динатрия	30 мг	10, 20, 30 или 60 мг

Вспомогательные вещества: натрия ацетат, уксусная кислота (разведенная до pH 6.0), вода д/и.

Упаковка

1 мл (1%) - ампулы стеклянные (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

2 мл (1%) - ампулы стеклянные (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

1 мл (3%) - ампулы стеклянные (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

2 мл (3%) - ампулы стеклянные (5) - упаковки ячейковые контурные (1) - пачки картонные.

Фармакологическое действие

Глутоксим® оказывает иммуномодулирующее, гемостимулирующее, детоксицирующее, гепатопротекторное действие, подавляет лекарственную устойчивость опухолевых клеток к антибиотикам антрациклинового ряда, алкилирующим средствам; позволяет преодолеть лекарственную устойчивость Mycobacterium tuberculosis к изониазиду, ассоциированную с генами katG (ген каталазы-пероксидазы) и inhA (ген енол-АПБ-редуктазы). Глутоксим® потенцирует действие доксорубицина на опухолевые клетки, средств химиотерапии (изониазида, рифампицина, рифабутина, циклосерина, капреомицина, левофлоксацина, катионного антимикробного пептида каталецидина) на Mycobacterium tuberculosis.

Иммуномодулирующее действие препарата Глутоксим® обусловлено рецептор-опосредованным влиянием на кальций зависимые сигнальные пути макрофагов, что приводит к повышению:

- выживаемости и функциональной дееспособности тканевых макрофагов;
- экзоцитоза подмембранных гранул с внутриклеточно паразитирующими формами Mycobacterium tuberculosis;
- активности лизосомальных ферментов;
- образования активных форм кислорода;
- поглощения и гибели микроорганизмов;
- секреции цитокинов: интерлейкина 1, интерлейкина 6, ФНО, интерферонов, эритропоэтина,
- интерлейкина 2; катионных противомикробных пептидов-дефенсинов, каталецидинов.

Гемостимулирующее действие препарата Глутоксим® обусловлено рецептор-опосредованным усилением костномозгового кроветворения: процессов эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза. Действие на клетки-предшественники разных линий форменных элементов крови опосредовано функционированием МАР- и инозитол киназной системами, приводит к повышению устойчивости дифференцирующихся гемопоэтических клеток, восстанавливает их чувствительность к действию эндогенных факторов гемопоэза.

Детоксицирующий и гепатопротекторный эффекты препарата обусловлены рецептор-опосредованным усилением экспрессии ферментов второй фазы детоксикации ксенобиотиков, включая глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глутатион-S-трансферазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гемоксигеназы-1, повышением внутриклеточного уровня восстановленного глутатиона, обеспечивающих защиту клеточных структур от токсического действия радикалов.

Глутоксим® оказывает прямое ингибирующее действие на активность фактора множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток - белок Р-гликопротеин (Pgp), который определяет устойчивость опухолевых клеток к действию средств химиотерапии, включая антрациклиновые антибиотики, препараты алкилирующего действия.

Глутоксим® инициирует реакцию трансформации изониазида - пролекарство, в фармакологически активную форму - изоникотиновую кислоту, обладающую бактериостатическим действием на Mycobacterium tuberculosis, что позволяет преодолеть лекарственную резистентность Mycobacterium tuberculosis, обусловленную негативной трансформацией генов katG (ген каталазы-пероксидазы) и inhA (ген енол-АПБ-редуктазы).

Глутоксим® стимулирует процессы экзоцитоза везикул из макрофагов с внутриклеточно паразитирующими микроорганизмами, включая Mycobacterium tuberculosis, обеспечивая их удаление из фармакологического убежища и делая доступными для действия антибактериальных препаратов, включая изониазид, рифампицин, рифабутин, циклосерин, капреомицин, левофлоксацин.

Глутоксим® усиливает секрецию катионных пептидов - дефенсинов и каталецидинов макрофагами, стимулирует их поглощение микобактериями туберкулеза, определяя опосредованное антибактериальное действие препарата.

Фармакокинетика.
Всасывание

Относится к группе естественных метаболитов, что определяет особенности его метаболизма существующими клеточными ферментативными системами. После в/м, в/в или п/к введения биодоступность превышает 90%. Отмечается линейная зависимость между дозой и концентрацией препарата в плазме крови. C_{max} после в/в введения достигается в течение 2-5 мин, после в/м введения - в течение 7-10 мин.

Метаболизм и выведение

Как естественный продукт пептидной природы метаболизируется в органах и тканях организма. Выводится с мочой.

Глутоксим, показания к применению

- профилактика и лечение вторичных иммунодефицитных состояний, связанных с радиационными, химическими и инфекционными факторами;
- восстановление подавленных иммунных реакций и угнетенного состояния костномозгового кроветворения;
- повышение устойчивости организма к различным воздействиям (инфекция, интоксикация, радиация);
- в качестве гепатопротекторного средства при хронических вирусных гепатитах В и С;

- потенцирование лечебных эффектов антибактериальной терапии хронических обструктивных заболеваний легких;
- профилактика послеоперационных гнойных осложнений;
- тяжелые, распространенные формы туберкулеза различной локализации (в составе комплексной терапии);
- туберкулез, резистентный к лекарственной терапии;
- профилактика обострений хронического гепатита у больных туберкулезом на фоне противотуберкулезной терапии;
- лечение токсических осложнений противотуберкулезной терапии;
- в составе комплексной терапии неосложненных форм псориаза, в т.ч. в составе комплексной терапии каплевидной и экссудативной форм псориаза, при псориатической эритродермии и артропатическом псориазе, у пациентов с токсическим или вирусным гепатитами, проявлениями неспецифического синдрома хронических заболеваний;
- в составе комплексной терапии злокачественных новообразований - для профилактики и лечения токсических проявлений химио- и лучевой терапии (способствует снижению гемо- и гепатотоксического действия).

Глутоксим® способствует эффективному восстановлению функций костномозгового кроветворения при проведении противоопухолевой терапии. Глутоксим® устраняет или сглаживает проявления неспецифического синдрома болезни (анемия, усталость, снижение аппетита, повышенная болевая чувствительность).

Противопоказания
- беременность;
- период лактации (грудного вскармливания);
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью
Клинические исследования применения препарата Глутоксим® при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не проводились.

Способ применения и дозы
Взрослым препарат вводят в/в, в/м и п/к в дозе 5-40 мг ежедневно в зависимости от тяжести заболевания. Курсовая доза - 50-300 мг.

С профилактической целью препарат применяют в/м в дозе 5-10 мг ежедневно в течение 2 недель.

При туберкулезе (в составе комплексной терапии) препарат назначают в/м по 60 мг 1 раз/сут ежедневно в первые 10 дней, последующие 20 дней Глутоксим® вводят в/м в дозе 60 мг через день. При необходимости проводят повторный курс лечения через 1-6 мес.

В составе комплексной терапии неосложненных форм псориаза Глутоксим®применяют в/м ежедневно в суточной дозе 10 мг в течение 15 дней, затем еще в течение 5 недель 2 раза в неделю в суточной дозе 10 мг. Всего 25 инъекций на курс лечения.

В качестве средства сопровождения химиотерапии в онкологии Глутоксим® вводят п/к в дозе 60 мг за 1.5-2 ч до применения противоопухолевых средств. Далее между курсами химиотерапии препарат вводят п/к в дозе 60 мг через день. При следующем курсе химиотерапии схема применения препарата повторяется.

В качестве средства сопровождения лучевой терапии Глутоксим® вводится п/к в дозе 60 мг через 0.5-1 ч после очередного сеанса облучения через день на протяжении всего курса лучевой терапии.

Глутоксим® можно вводить в одном шприце с водорастворимыми лекарственными средствами.

Побочные действия
Возможно: в отдельных случаях - повышение температуры тела (37.1-37.5°C), болезненность в месте введения препарата (для уменьшения болезненности возможно введение препарата одновременно с 1-2 мл 0.5% раствора новокаина).

Особые указания
Глутоксим® - российский инновационный препарат, представитель нового класса лекарственных средств -

регуляторов защитных систем организма (innate defense regulators, IDR). Препараты данной группы, согласно их фармакологической активности, относятся к антибиотическим адъювантам: основным эффектом Глутоксима является потенцирование противотуберкулезной химиотерапии, в т.ч. повышение доступности микобактерий туберкулеза действию лекарственных препаратов и преодоление лекарственной устойчивости возбудителя.

Согласно результатам фундаментальных и клинических исследований, Глутоксим®усиливает секрецию макрофагами эндогенных антибиотиков - катионных антимикробных пептидов (КАП) (дефенсинов и каталецидинов), стимулирует их поглощение микобактериями. Действие КАП приводит, главным образом, к нарушению структуры и функций цитоплазматической мембраны возбудителя, что, в свою очередь, ведет к гибели последнего. Антибактериальная активность препарата Глутоксим® проявляется при его введении in vivo, требует для своей реализации наличия способного к мобилизации пула эндогенных КАП, т. е. по отношению к действию препарата КАП выступают эффекторными молекулами, предопределяя его непрямой антибактериальный эффект.

Действие препарата дополняется эффектом преодоления лекарственной устойчивости Mycobacterium tuberculosis к изониазиду. Глутоксим® инициирует реакцию трансформации изониазида (пролекарства) в фармакологически активную форму – изоникотиновую кислоту, обладающую антимикобактериальным действием в отношении возбудителя, что позволяет преодолеть лекарственную устойчивость Mycobacterium tuberculosis, обусловленную негативной трансформацией генов katG (ген каталазы-пероксидазы) и inhA (ген енол-АПБ-редуктазы). Действие препарата сопровождается увеличением продукции пероксинитрита и нитозоглутатиона - соединений, обладающих самостоятельным бактерицидным действием.

Показано также, что Глутоксим® ограничивает возможности внутриклеточного паразитирования микобактерий туберкулеза. Препарат стимулирует экзоцитоз (выведение) везикул с внутриклеточно паразитирующими микобактериями из макрофагов, обеспечивая их удаление из фармакологического убежища и делая доступными для действия антибактериальных препаратов, включая изониазид, рифампицин, рифабутин, циклосерин, капреомицин, левофлоксацин. Фармакологический эффект Глутоксима применительно к антибактериальной активности перечисленных антибиотиков является потенцирующим, так как повышает доступность мишени (микроорганизмов) действию лекарства.

Глутоксим® увеличивает частоту прекращения бактериовыделения и сокращает сроки абациллирования мокроты. К концу 2-го месяца лечения среди больных, получавших Глутоксим®, бактериовыделение прекратилось у 91.1% больных с лекарственно-чувствительным туберкулезом (vs 61.1% в контрольной группе) и у 75.1% пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом (vs 38.9% в контроле) (p®сокращаются сроки рассасывания инфильтративных и очаговых изменений в легких: к концу 2-го месяца лечения, рассасывание инфильтративных и очаговых изменений было выявлено у 93.2% больных, получавших наряду с химиотерапией Глутоксим® (vs 62.2% пациентов контрольной группы) (p® (vs 70.8% пациентов контрольной группы) (p

Глутоксим® улучшает переносимость противотуберкулезной химиотерапии: токсические реакции (повышение активности АЛТ, АСТ, содержания билирубина, креатинина в сыворотке крови) наблюдались лишь у 4.3% больных, в то время как к контрольной группе - у 11.1% пациентов (p® отмечались существенно реже - у 6.4% пациентов, при 20% в контрольной группе (p®, купировались преимущественно в первые 2 месяца лечения. Глутоксим® предупреждает обострение хронического гепатита при проведении химиотерапии при туберкулезе, а при уже развившемся медикаментозном поражении печени - позволяет продолжать химиотерапию в полном объеме, не прибегая к ее временной отмене. Глутоксим® более чем в 4 раза снижает частоту развития токсического гепатита.

Глутоксим® в комплексе с химиотерапией позволяет в сжатые сроки подготовить пациентов к оперативному лечению - препарат увеличивает частоту абациллирования мокроты и способствует исчезновению или существенному уменьшению частоты и интенсивности клинико-лабораторных симптомов болезни у больных, которым предстоит хирургическое лечение. У пациентов с лекарственно-устойчивым туберкулезом, получавших в предоперационном периоде наряду с противотуберкулезной химиотерапией Глутоксим®, в 2 раза чаще (59.6% vs 28.9%) отмечается положительная динамика клинико-лабораторных симптомов болезни, прекращение бактериовыделения наблюдается в 1.9 раза чаще (38.3% vs 20% - в контроле). Глутоксим® улучшает непосредственные результаты хирургического лечения. Восстановление пневматизации легочной ткани к 21 суткам послеоперационного периода происходит у

82% больных, получавших наряду с противотуберкулезной химиотерапией Глутоксим®, и лишь у 35% пациентов, получавших только химиотерапию. Послеоперационные осложнения (эмпиема плевры, прогрессирование специфического процесса, неспецифическая пневмония) у пациентов, получавших Глутоксим®, развиваются в 4.5 раза реже (6.9% vs 32%) чем у больных, получавших только химиотерапию (р®, были короче в 1.5 раза и составили 42.1±1.7 койко-дня, а пациентов, получавших только химиотерапию, - 62.3±8.1 койко-дня (р

Глутоксим® улучшает переносимость химио-, лучевой и химиолучевой терапии в онкологии. Глутоксим® восстанавливает угнетенную химиотерапией и раковой интоксикацией чувствительность рецепторов стволовых клеток к эндогенным и экзогенным колониестимулирующим факторам и эритропоэтинам. Благодаря этому происходит восстановление лейкоцитарного, тромбоцитарного и эритроцитарного ростков кроветворения. Препарат позволяет уменьшить частоту развития лейкопении и тромбоцитопении либо сместить глубокую гематологическую токсичность в область умеренной. Присоединение Глутоксима при проведении химиотерапии у больных с морфологически подтвержденным НМРЛ IIIb-IV стадии по схеме этопозид + цисплатин, не получавших ранее химио- и лучевой терапии, позволило снизить частоту развития глубокой нейтропении (3 и 4 степени токсичности по ВОЗ) в 2.5 раза (р=0.002), частоту развития общей тромбоцитопении - в 1.6 раза (р

Глутоксим® способствует предупреждению или уменьшению выраженности реакций кожи (дерматитов) и слизистых (мукозитов, стоматитов, ректитов, цервицитов) на облучение и воздействие химиопрепаратов. Осложнения в виде ранних лучевых ректитов у больных раком шейки матки III стадии на фоне применения препарата Глутоксим® развиваются реже (6.15% vs 16.0%), восстановление функций тазовых органов происходит быстрее (р® у пациентов с опухолями орофарингеальной области способствует значительному снижению выраженности субъективных проявлений радиоэпителиита - существенно снижается частота появления кровоточивости десен, возникновения очагового эпителиита. Уменьшалась частота таких жалоб, как сухость во рту, боль при глотании, изменение вкуса.

Глутоксим® способствует улучшению или сохранению качества жизни больных, получающих ХТ/ЛТ, обеспечивает возможность проведения всех требуемых курсов ХТ. У больных с опухолями орофарингеальной области III-IV стадии, получавших лучевую терапию, Глутоксим® способствует восстановлению качества жизни - индекс Карновского возрастает до 90% (при 50-60% в контроле) (р® способствует проведению химио-, лучевой и химиолучевой терапии в полном объеме, без редукции запланированных курсов. В клинических исследованиях продемонстрировано увеличение частоты положительных ответов на радикальный курс лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки. Частота достижения полной ремиссии составила 77% (в контрольной группе - 38%). Отмечено более быстрое восстановление показателей периферической крови и улучшение общего состояния пациенток на фоне лучевой терапии.

Глутоксим® способствует увеличению частоты полной (в т.ч. морфологической) ремиссии и безрецидивной выживаемости. Частота положительных ответов на лучевую терапию у больных раком орофарингеальной области III-IV стадии (полная + частичная ремиссия) в группе больных, получавших Глутоксим®, была существенно выше, чем в контрольной группе - 83.4% и 61.5% соответственно. У больных HER-2(-) раком молочной железы II-III стадии присоединение к неоадьювантной терапии препарата Глутоксим® привело к удвоению достигавшейся ранее частоты полной морфологической ремиссии. При химиотерапии больных резистентным к препаратам платины раком яичников с включением препарата Глутоксим® медиана безрецидивной выживаемости составила 15.4 недель, в то время как без использования препарата, по данным исторического контроля, этот показатель составлял 8 недель у пациентов с таким же по интенсивности лечением. Средний период безрецидивной выживаемости составил 19.4 недель. Включение препарата Глутоксим® в схему химиотерапии показало клиническую целесообразность (полная ремиссия+частичная ремиссия+стабилизация) у 60% пациентов.

При назначении препарата Глутоксим® пациентам с псориазом, согласно результатам клинических исследований, у пациентов наблюдался более быстрый (на 5-6 день терапии) и полный регресс высыпаний (инфильтрации, шелушения, отечности), уменьшался зуд и улучшалось качество жизни: индекс PASI снижался с 39.5±4.0 до 11.7±5.2, в то время как у пациентов, получавших стандартную терапию – с 26.1±2.6 только до 21.0±2.9 (р® продемонстрировал гепатопротекторное и токсикомодифицирующее действие: через 7-10 дней терапии отмечалось уменьшение симптоматики со стороны печени – уменьшались или прекращались боли и/или тяжесть в правом подреберье, нормализовались показатели

трансаминаз АЛТ с 65.9 ±34.5 Е/л до 45.9±15.0, АСТ с 98.1±25.4 Е/л до 45.5±13.4 Е/л (р® срок ремиссии составил в течение 6 мес – у 19% пациентов, в течение года – у 20.8% пациентов, более 1 года - у 51.2% пациентов, 1.5 года и более – у 9% пациентов.

В составе комплексной терапии инфекций, передаваемых половым путем, Глутоксим®, как антибиотический адъювант, способствует увеличению эффективности (потенцированию) этиотропной антибактериальной терапии урогенитальных инфекций (УГИ), одного из факторов формирования глубоких нарушений репродуктивной сферы (вплоть до бесплодия), снижает риск развития последующих рецидивов УГИ. Согласно результатам клинических исследований, эффективность терапии УГИ через 1 месяц после окончания лечения по результатам ПЦР (элиминация возбудителя) в группе пациентов, получавших лишь антибактериальную терапию, составила 64.5-73.6%, а в группе, получавшей наряду с антибактериальной терапией Глутоксим® – 97.4%-98.7%. При включении в схему препарата Глутоксим® также достоверно реже выявлялись рецидивы инфекции, причем отмечалось снижение вероятности повторного развития УГИ (при повторном инфицировании или реинфекции) на протяжении последующих за терапией 12 месяцев наблюдения.

Глутоксим® способствует увеличению эффективности комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний внутренних половых органов женщин. Включение препарата Глутоксим® в схемы лечения хронического воспалительного процесса внутренних половых органов у женщин репродуктивного возраста повышает эффективность лечения. Отмечается восстановление функции иммунной системы, в т.ч. на местном уровне: происходит активация и нормализация показателей неспецифической защиты - например, концентрации секреторного IgA и IgA цервикальной слизи. Купируются проявления воспалительной реакции (быстрый регресс болевого синдрома в течение первых 7 суток), отмечается улучшение качества жизни пациенток и стойкое клиническое выздоровление у 96.8% пациенток.

Глутоксим® способствует увеличению эффективности комплексной терапии хронических воспалительных заболеваний мужских половых органов, в т.ч. осложненных экскреторно-токсическим бесплодием. В результате проведенных исследований эффективности включения препарата Глутоксим® в схемы лечения был выявлен выраженный противовоспалительный эффект: при световой микроскопии секрета предстательной железы до лечения лейкоциты 91.3±11.2 в поле зрения, после лечения – снижение до 11.9±1.8 (р® в схемы лечения хронического бактериального простатита (ХБП) сокращает время терапии до 3 недель (против стандартных 4-6 недель). В комплексной терапии ХБП в сочетании с УГИ включение препарата Глутоксим® позволяет увеличить сроки ремиссии и уменьшить частоту рецидивов в 3 раза. Включение препарата Глутоксим® в схемы лечения ХБП способствует улучшению эрекционной и эякуляторной составляющей копулятивного цикла мужчины.

Лекарственное взаимодействие
Глутоксим® при сочетанном применении потенцирует бактериостатический эффект изониазида, рифампицина, рифабутина, циклосерина, капреомицина, левофлоксацина на Mycobacterium tuberculosis, антрациклинового антибиотика доксорубицина, алкилирующего средства - этопозида на опухолевые клетки.

Глутоксим® снижает терапевтический эффект нифедипина и верапамила.

Ингибиторы циклооксигеназного пути окисления арахидоновой кислоты — индометацин, мелоксикам - снижают или полностью подавляют фармакологическое действие препарата Глутоксим®.

В качестве раствора-носителя для инфузионного введения используют изотонический раствор натрия хлорида или 5% раствор глюкозы.

Передозировка
В настоящее время о случаях передозировки препарата Глутоксим® не сообщалось.

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

Срок годности
3 года. Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.