



ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
РЕЗИСТОН

Торговое название: Резистон.

Международное непатентованное название: нет.

Форма выпуска: порошок для приготовления раствора для внутреннего применения.

Описание: порошок, состоящий из смеси кристаллов от белого до почти белого цвета и микрогранул красно-коричневого и желтого цветов, кислого вкуса, со слабым специфическим запахом.

Состав: один пакет содержит:

действующие вещества: β -каротин – 23 мг, аскорбиновая кислота – 2358 мг, ретинола пальмитат – 56500 МЕ, D,L- α -токоферола ацетат – 708 МЕ;

вспомогательное вещество: мальтодекстрин.

Фармакотерапевтическая группа: Поливитамины.

Код АТС: A11BA.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Фармакологическая активность лекарственного средства Резистон обусловлена антиоксидантным действием составляющих его компонентов. Лекарственное средство улучшает энергообеспеченность организма, повышает его противоопухолевую резистентность, обладает радиозащитным действием и способствует восстановлению облученных тканей, задерживает рост опухолей и процессы метастазирования.

Фармакокинетика

β -каротин

Всасывание β -каротина характеризуется значимой интер- и интраиндивидуальной изменчивостью. В среднем из ЖКТ абсорбируется 30% β -каротина. Пониженное содержание жиров в пище и синдром мальабсорбции снижают скорость всасывания β -каротина. β -каротин вместе с другими каротиноидами распределяется в жировой ткани, коже, печени и других органах. Концентрация β -каротина в плазме крови при нормальной диете составляет 200-400 мкг/л. В крови связывается с липопротеинами. Максимальная концентрация β -каротина в плазме достигается не ранее, чем через 5-7 часов и не позднее, чем через 15-24 часа. Длительное применение β -каротина приводит к повышению его уровня в крови. Состояние, при котором концентрация каротиноидов составляет около 4000 мкг/л и которое сопровождается пожелтением кожных покровов, называется гиперкаротинемия. β -каротин проникает через плаценту и грудное молоко. β -каротин расщепляется, в частности, в тощей кишке, печени, легких, мышцах; расщепляется с помощью фермента β -каротин-15-15'-диоксигеназы с образованием ретиналя (альдегида

витамина А). В печени, почках, легких и жировой ткани происходит асимметричное расщепление β -каротина в β -апо-каротиналь, из которого образуется ретиналь.

Витамин А

После перорального приема лекарственного средства ретинол и его сложные эфиры в присутствии желчных кислот почти полностью всасываются. Ретинол включается в состав хиломикронов, транспортируется в печень и там депонируется. В крови витамин А связывается с ретинолсвязывающим белком, который обеспечивает его транспорт и доставку в различные ткани. Ретинол связывается с ядерными белками и регулирует экспрессию определенных генов. Средняя концентрация ретинола в печени составляет 1-3 мг/л, в плазме – 0,3-0,7 мг/л. Витамин Е повышает проникновение витамина А в ткани. Ретинол проходит через плаценту и выделяется с грудным молоком.

В 1-ой фазе биотрансформации ретинола происходит его гидроксилирование с помощью цитохрома Р 450, во 2-ой фазе – происходит связывание с глюкуроной кислотой. Период полураспада сложных эфиров ретинола в печени составляет от 50 до 100 дней. Период полураспада замедляется в случае чрезмерного потребления алкоголя.

Витамин А выводится из организма почками.

Фармакокинетические/фармакодинамические отношения

Даже учитывая концентрацию ретинолсвязывающего белка, трудно достоверно идентифицировать гиповитаминоз витамина А. Это связано с тем, что в печени содержатся большие запасы ретинола. В соответствии с европейскими рекомендациями уровень ретинола в плазме ниже 300 нг/л является гиповитаминозом.

Витамин Е

Всасывание витамина Е происходит пассивно, составляет от 25% до 60% от принятого лекарственного средства и снижается при приеме высоких доз. Увеличение потребления токоферола в 10 раз сопровождается 2-кратным повышением концентрации в плазме крови. Всасывание зависит от содержания жиров в пище, присутствия желчных кислот и панкреатического сока. Эфиры токоферола гидролизуются в желудочно-кишечном тракте. Сначала токоферол циркулирует в составе хиломикронов, а затем связывается с липопротеидами.

От 70% до 80% внутривенно введенного витамина Е, помеченного радиоактивным изотопом, выводится через печень в течение недели, остальной витамин Е выводится с мочой в виде глюкуронидов и γ -лактонов. Другие метаболиты: хиноидные структуры, димеры и тримеры – были найдены в тканях. Большие запасы токоферола можно найти в жировой ткани, печени и мышцах. При интенсивной мышечной деятельности концентрация витамина Е возрастает в плазме крови. Биологический период полураспада для RRR-альфа-токоферола у крыс в печени и легких составляет 7-10 дней, в нервной ткани – примерно в 10 раз больше.

Витамин С

Аскорбиновая кислота быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, главным образом в тощей кишке. Высокие количества витамина С снижают его всасывание (при разовой дозе 1 г биодоступность составляет 60-75%, при 3 г – около 40%, при 12 г – около 16%). Связывание с белками крови составляет примерно 25%. Легко проникает в различные ткани организма.

Биотрансформация происходит в печени.

Примерно 1,5 г аскорбиновой кислоты содержится в тканях здорового организма. В лейкоцитах и тромбоцитах содержится больше аскорбиновой кислоты, чем в эритроцитах и плазме крови. При гиповитаминозе концентрация аскорбиновой кислоты в лейкоцитах снижается медленнее, чем в плазме.

Обратимо окисляется в дегидроаскорбиновую кислоту; частично метаболизируется в аскорбат-2-сульфат, не обладающий фармакологической активностью, и в щавелевую кислоту, которые экскретируются почками.

При применении высоких доз аскорбиновая кислота все равно быстро выводится с мочой. Аскорбиновая кислота проникает через плаценту и выделяется с грудным молоком.

Показания к применению

Резистон назначают взрослым для профилактики и лечения лучевых осложнений, профилактики развития послеоперационных осложнений, снижения токсического действия на организм химиопрепаратов, снижения риска развития отдаленных метастазов, в качестве иммуномодулирующего средства.

При хирургическом, комбинированном и симптоматическом лечении онкологических больных лекарственное средство применяется с целью нормализации метаболических процессов в организме, снижения токсичности и повышения противоопухолевой эффективности химиотерапии и лучевой терапии опухолей, торможения роста опухоли и процессов метастазирования, для профилактики и лечения послеоперационных осложнений.

Способ применения и дозы

Содержимое одного пакета растворяют в 100-150 мл воды. Применяют 1 раз в день после еды.

Для профилактики развития послеоперационных осложнений лекарственное средство назначают ежедневно в течение 5-7 дней перед операцией.

Для снижения токсичности лучевой или химиотерапии и повышения их противоопухолевой эффективности – ежедневно на протяжении всего курса лечения.

Лечение проводится только под наблюдением врача. Продолжительность терапии устанавливается врачом индивидуально.

Применение у пациентов с нарушениями функции печени. Лекарственное средство противопоказано пациентам с тяжелыми нарушениями функции печени. Особое внимание следует уделить предотвращению токсического воздействия витамина А, поскольку наличие заболеваний печени связано с повышенной восприимчивостью к данному витамину, в частности, в сочетании с хроническим потреблением алкоголя. В процессе лечения необходим тщательный мониторинг функции печени.

Применение у пациентов с нарушениями функции почек. Принимая во внимание, что высокие дозы аскорбиновой кислоты оказывают мочегонный эффект и усиливают экскрецию оксалатов, способствуя образованию камней в почках, лекарственное средство противопоказано пациентам с оксалурией и мочекаменной болезнью. У пациентов с почечной недостаточностью особое внимание должно быть направлено на предотвращение развития токсичности витамина А, которая может развиваться у таких пациентов даже при приеме низких доз витамина А. В связи со стимулирующим действием аскорбиновой кислоты на синтез кортикостероидных гормонов, в процессе лечения необходим мониторинг функции почек и артериального давления.

Применение в педиатрии. Лекарственное средство показано для применения у взрослых пациентов (см. раздел «Показания к применению»).

Применение у пожилых пациентов. Принимая во внимание, что у пожилых пациентов вероятно снижение функции печени, почек, сердечной функции, в процессе лечения необходим мониторинг функции почек, печени и артериального давления.

Побочное действие

Нарушения со стороны иммунной системы: аллергические реакции (кожная сыпь, гиперемия кожи).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: эритроцитопения, тромбоцитоз, тромбообразование, нейтрофильный лейкоцитоз, гемолитическая анемия (у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы).

Эндокринные нарушения: снижение функции щитовидной железы (на фоне длительного приема витамина Е в дозе >400 мг/сут)

Нарушения со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, чувство усталости, вялость, сонливость, расстройства походки.

Нарушения со стороны сердца: артериальная гипертензия, дистрофия миокарда.

Нарушения со стороны сосудов: приливы крови к лицу.

Желудочно-кишечные нарушения: диспептические расстройства, диарея, спастические боли в желудке.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащение мочеиспусканий (на фоне длительного приема витамина С в дозе >600 мг/сут), креатинурия, оксалурия (на фоне длительного приема витамина С в дозе >1000 мг/сут у предрасположенных пациентов).

Общие нарушения и реакции в месте введения: лихорадка.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипервитаминоз А, Е, С, гипокалиемия.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: боли в спине.

При отмене лекарственного средства побочные явления проходят самостоятельно.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам лекарственного средства, желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит (возможно обострение заболевания), тромбофлебит, склонность к тромбозам, сахарный диабет, нарушения функций печени, совместное применение с ретиноевой кислотой и ее производными, повышенное внутричерепное давление, оксалурия и мочекаменная болезнь, заболевания, сопровождающиеся избыточным накоплением железа в организме (талассемия, гемохроматоз, сидеробластная анемия), дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

С осторожностью: женщины детородного возраста*, сердечная недостаточность II-III стадии.

* Тератогенный эффект повышенных доз витамина А сохраняется после прекращения его приема. В данной связи планировать беременность рекомендуется через 12 месяцев после окончания приема.

Передозировка

Высокие дозы синтетических витаминов или длительное применение могут привести к гипервитаминозам (β-каротина, витаминов А, Е, С) и интоксикации, симптомы которых сходны с побочными эффектами.

β-каротин

При передозировке лекарственным средством симптомы, указанные в разделе «Побочное действие» могут усиливаться. Следует нормализовать дозу лекарственного средства, дополнительных мер не требуется. Избыток β-каротина выводится с фекалиями.

Витамин А

Состояние, при котором концентрация в крови ретинола превышает 1 мг/мл, называется гипервитаминозом. У беременных женщин возможно возникновение тератогенного эффекта. Острый гипервитаминоз может развиваться при однократном приеме 500 мг РЭ (1,5 млн МЕ витамина А) у взрослых, 100 мг РЭ или (300000 МЕ витамина А) у детей и 30 мг РЭ (100000 МЕ витамина А) у детей дошкольного возраста. Основные симптомы отравления витамином А: головная боль, усталость, тошнота, отек диска зрительного нерва. Через 24 часа происходит десквамация кожи. У детей происходит выпячивание родничка. Наблюдается повышенный фибринолиз, уменьшение протромбинового времени, повышение аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Симптомы исчезают через 36 часов. Хронический гипервитаминоз витамина А может развиваться при длительном ежедневном приеме ретинола в дозе 30 мг РЭ (100000 МЕ) у взрослых и в дозе 18000-60000 МЕ у детей. У людей с нарушением функции печени или почек гипервитаминоз может наступить и при меньших дозах. Ранними симптомами хронического отравления витамином А являются: сухая и шелушащаяся кожа, зуд, трещины, нарушение роста волос, усталость, боли в костях и кровоизлияния. Поздние симптомы включают в себя гепатоспленомегалию, жировую дистрофию печени, фиброз печени, склероз центральной вены, цирроз печени, портальную гипертензию, повышение

в крови концентрации щелочной фосфатазы и кальция. У детей хроническая интоксикация витамином А может привести к преждевременному закрытию эпифиза, утолщению коркового слоя трубчатых костей и, как следствие, задержке роста.

Витамин Е

Витамин Е имеет низкую токсичность. Люди способны переносить дозы витамина на два порядка выше рекомендуемой суточной потребности, например, 1000-2000 МЕ/кг рациона без неблагоприятных последствий. Однако при очень высоких дозах витамин Е может вызывать симптомы, указывающие на антагонизм с другими жирорастворимыми витаминами (витамины А, D, К). При употреблении витамина Е в дозе до 1000 МЕ в день наблюдались следующие симптомы: головная боль, усталость, тошнота, нарушения зрения, мышечная слабость, легкая креатинурия и желудочно-кишечные расстройства. Витамин Е также может оказывать антиагрегантный и антикоагулянтный эффекты.

Витамин С

При дозах около 3 г в день невоссавшаяся аскорбиновая кислота выводится в неизменном виде с фекалиями. Аскорбиновая кислота, которая абсорбировалась в избытке, быстро выводится. Высокие дозы витамина С могут вызвать диарею и образование оксалатных камней в почках.

Лечение. Отмена лекарственного средства, симптоматическая терапия (индуцирование рвоты, промывание желудка, прием слабительных).

По данным экспериментальных исследований повышение разовой дозы до 10 раз не оказывает токсического действия на организм.

Меры предосторожности

Имеются данные клинических испытаний, показавшие увеличение риска возникновения рака легких у курильщиков, когда в дополнении к своей обычной диете они ежедневно получали 20 мг β -каротина в течение длительного периода (24 месяца). Поэтому у тяжелых курильщиков (20 и более сигарет/день) препарат следует применять с осторожностью, особенно длительно.

У пациентов, злоупотребляющих алкоголем, одновременное употребление алкоголя и витамина А повышает риск гепатотоксичности. Поэтому у таких пациентов препарат рекомендуется применять с осторожностью.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, применение витамина А может привести к гипервитаминозу А в сочетании с гиперкальциемией. Поэтому у таких пациентов следует контролировать статус витамина А.

У пациентов с тяжелой формой гипертриглицеридемии (V типа) применение витамина А повышает риск гипервитаминоза А. Поэтому у таких пациентов следует контролировать статус витамина А.

В условиях мальабсорбции, комбинированного дефицита витамина Е и витамина К следует тщательно контролировать состояние коагуляции крови, так как в отдельных случаях может наблюдаться выраженное уменьшение витамина К в организме.

При приеме высоких доз витамина С (4 г в сутки) у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы наблюдались случаи гемолиза, в отдельных случаях тяжелой степени. Поэтому дозу препарата превышать не рекомендуется.

У пациентов, предрасположенных к образованию камней в почках, применение высоких доз витамина С увеличивает риск образования оксалата кальция. Пациентам с рецидивирующим образованием камней в почках не рекомендуется превышать ежедневный прием витамина С более 100-200 мг.

У пациентов с тяжелой или терминальной стадией почечной недостаточности (диализных больных) не следует превышать ежедневный прием витамина С более 50-100 мг из-за риска гипероксалатемии и образования кристаллов оксалата в почках.

Повышенное потребление аскорбиновой кислоты в течение длительного периода может привести к увеличению почечного клиренса аскорбиновой кислоты и дефициту, если оно быстро прерывается.

Применение витамина С может искажать результаты анализов глюкозы в моче, давая ложноотрицательные результаты с использованием глюкозооксидазных методов с индикатором (например, *Labstix*, *Testape*) и ложноположительные результаты в случае неокупроиновых методов. Кроме того, аскорбиновая кислота может влиять на оценку определения мочевой кислоты или креатинина в сыворотке крови. Высокие дозы витамина С могут приводить к ложноотрицательным результатам определения крови в фекалиях.

Высокие дозы витамин А из-за риска врожденных пороков развития у детей не следует применять не только у беременных женщин, но и вообще у женщин детородного возраста. *Применение во время беременности и в период лактации.* Во избежание риска фетотоксических эффектов беременные женщины и кормящие матери не должны принимать Резистон.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами. В связи с возможностью развития побочных реакций со стороны нервной системы (головокружение, сонливость) следует соблюдать осторожность при управлении автомобилем и потенциально опасными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Ретинол снижает противовоспалительное действие глюкокортикостероидов. Одновременное применение витамина А с холестирамином, колестиполом или неомицином может привести к уменьшению абсорбции витамина. Витамин А нельзя назначать с ретиноидами, поскольку их комбинация является токсичной. Плазменные уровни витамина А могут повыситься при одновременном употреблении с эстрогенсодержащими противозачаточными таблетками. Высокие дозы витамина А могут увеличить эффект антикоагулянтов варфарина и дикумарола. Тетрациклины в сочетании с витамином А могут вызвать повышение внутричерепного давления.

α-токоферола ацетат усиливает эффект глюкокортикостероидов, нестероидных противовоспалительных средств, сердечных гликозидов. Уменьшает эффективность и токсичность витаминов А и Д. Повышает эффективность противоэпилептических средств. Эффект витамина Е может уменьшаться при совместном применении с высокими дозами препаратов железа. Витамин Е может усиливать эффект антикоагулянтов, антагонистов витамина К (варфарин, дикумарол) при одновременном применении. Поэтому рекомендуется тщательный контроль свертывания крови.

Аскорбиновая кислота повышает концентрацию в крови салицилатов (увеличивает риск развития кристаллурии), этинилэстрадиола, бензилпенициллина и тетрациклинов, снижает — пероральных контрацептивов. Ацетилсалициловая кислота, пероральные контрацептивы, свежие соки и щелочное питье снижают ее всасывание и усвоение. Повышает активность норэпинефрина. Уменьшает антикоагулянтный эффект производных кумарина, гепарина. Улучшает всасывание в кишечнике препаратов железа (за счет перевода трехвалентного железа в двухвалентное). При одновременном применении с дефероксамином возможно повышение тканевой токсичности железа, в т.ч. кардиотоксичности и развитие сердечной недостаточности. Увеличивает общий клиренс этилового спирта. Может повлиять на эффективность дисульфирама при лечении хронического алкоголизма. Препараты хинолинового ряда, кальция хлорид, салицилаты, кортикостероиды при длительном применении истощают запасы витамина С.

Применение витамина С приводит к повышенному всасыванию алюминия в желудочно-кишечном тракте, особенно при почечной недостаточности и приеме антацидных средств, содержащих алюминий. Поэтому совместное применение этих средств не рекомендуется, особенно у пациентов с почечной недостаточностью.

Большие дозы аскорбиновой кислоты могут вызывать подкисление мочи и тем самым изменение скорости почечной экскреции некоторых лекарственных средств.

Совместное применение аскорбиновой кислоты с барбитуратами или примидоном может увеличить выделение с мочой витамина.

Одновременное применение витамина С с фосфатом натрия целлюлозы может приводить к метаболизму аскорбиновой кислоты до оксалата.

Совместное применение салицилатов с аскорбиновой кислотой может увеличивать экскрецию витамина с мочой.

Аскорбиновая кислота может искажать результаты биохимических определений креатинина, мочевой кислоты и глюкозы в образцах крови и мочи.

Условия хранения

Хранить в защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

В пакетах из материала комбинированного или в пакетах из материала комбинированного на основе алюминиевой фольги по 5 г в упаковке № 10.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель:

РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

