

Одеський національний медичний університет

**Препарати замісної та метаболічної дії
у профілактиці та лікуванні
респіраторного дистрес-синдрому
у недоношених новонароджених**

М.Л. Аряєв, Н.К. Бределева, О.І. Горошко

УДК 616. 24 – 008. 4 – 053. 32 – 08

Источник:

Перинатология и педиатрия: науч.-практ. журн. - 2011. - N 1 (45). - С. 112-115 . - ISSN 1992-5891

Наведено результати профілактики та лікування респіраторного дистрес-синдрому (РДС) у недоношених новонароджених з поєднаним використанням препарату замісної сурфактантної терапії курсурфа та препарату метаболічної дії Карниеля. Доведено клінічну ефективність розробленої схеми у дітей з надзвичайно малою, дуже малою та малою масою тіла при народженні як з метою профілактики, так і з метою лікування РДС.

Вступ

Захворюваність новонароджених респіраторним дистрес-синдромом (РДС), визначеного в МКХ-10 під рубрикою P.22.0, у розвинутих країнах світу коливається від 2,7 до 18,3 на 1000 народжених живими і в останній час не знижується у зв'язку з прогресивним збільшенням кількості передчасно народжених дітей [2]. З переходом МОЗ України у 2007 році на критерії живонародженості з 22 тижнів гестації у структурі захворюваності недоношених дітей, що народилися з надзвичайно малою (НММТ), дуже малою (ДММТ) і малою (ММТ) масою тіла дихальні розлади, які включають РДС, займають друге місце і складають 233,6 % [3].

У сучасній перинатології розроблені методи анте- і інтранатальної профілактики РДС [3]. Після народження стратегія профілактики і лікування РДС включає насамперед сурфактантзамісну терапію. Препаратами вибору є натуральні сурфактанти, у склад яких входять окрім есенціальних фосфоліпідів сурфактантні протеїни В і С.

Поряд з первинним дефіцитом сурфактанта серед патогенетичних механізмів розвитку РДС найбільш вагоме значення мають метаболічні порушення – зміни КОС, активація анаеробного гліколізу і інтенсифікація процесів пероксидації ліпідів. У зв'язку з цим у вітчизняній та іноземній літературі ведеться пошук лікарських препаратів метаболічної дії, що підвищують ефективність профілактики і лікування РДС. Активно вивчається використання інозиту, антиоксидантів, мікроелементів, вітамінів і вітаміноподібних речовин [5, 7]. Проте, рандомізованих досліджень, що підтверджують ефективність вищеперелічених препаратів при РДС у літературі ми не знайшли.

Мета роботи – підвищити ефективність профілактики і лікування РДС у недоношених новонароджених з НММТ, ДММТ і ММТ на основі використання в комплексі профілактики і лікування в ранньому неонатальному періоді замісної сурфактантної та метаболічної терапії.

Доцільність поєднаного використання препарату, що містить сурфактант – курсурф і препарату метаболічної дії – Карниель визначалася механізмом їх дії. Препарат курсурф є натуральним сурфактантом. Уведений ендотрахеально із замісною метою, курсурф покриває внутрішню поверхню альвеол, знижує поверхневий натяг в легенях, сприяє адекватному газообміну в легенях впродовж усього дихального циклу, відновлює рівень оксигенації, і, отже, нормалізує КОС крові.

Препарат Карниель, діючою речовиною якого є лівокарнітин (L-карнітин), чинить метаболічну, анаболічну і антигіпоксичну дію. Лівокарнітин вмикає жирнокислотний метаболічний шунт, активність якого не лімітована киснем і, отже, сприяє використанню жирів у якості джерела енергії. Лівокарнітин нормалізує білковий і вуглеводний обмін, відновлює лужний резерв крові.

Матеріал і методи дослідження

Дослідження проводилося в КУ "Пологовий будинок №5" м. Одеси на базі кафедри педіатрії №1 і неонатології Одеського національного медичного університету.

Обстежено 123 передчасно народжені дитини. Основну групу склали 55 недоношених дітей, профілактику і лікування РДС яким проводили з використанням курсурфа і Карниеля: 30 – з ММТ (група 1), 25 – з ДММТ і НММТ (група 2). Групу порівняння склали 68 дітей, профілактику і лікування РДС яким проводили за загальноприйнятими принципами без використання курсурфа і Карниеля: 52 – з ММТ (група 3), 16 – з ДММТ і НММТ (група 4).

Схема профілактики РДС включала призначення курсурфа усім недоношеним дітям з НММТ, ДММТ, а також з ММТ у випадках відсутності курсу гормонопрофілактики РДС або у випадках показань до інтубації трахеї. курсурф вводили ендотрахеально в дозі 100-200 мг/кг в 1 годину життя. З лікувальною метою другу й третю дозу курсурфа, 100 мг/кг кожна, призначали через 6-12 годин у випадках, якщо концентрація кисню в дихальній суміші становила більше 40%, або при nCPAP-терапії з позитивним тиском на видиху більше 6 см вод. ст. спостерігалось погіршення стану дитини. Карниель з лікувальною метою призначали ентерально в дозі 5 крапель на 2-5 мл 5% розчині глюкози через 12 годин за 30 хвилин до годування впродовж 7 днів.

Частота виникнення РДС і частота розвитку важких дихальних розладів склали критерії ефективності схеми профілактики РДС. Результати динаміки клінічних, лабораторних і інструментальних досліджень, а також показники летальності від РДС і його ускладнень в основній групі і в групі порівняння використовувались у якості критеріїв ефективності схеми лікування РДС.

Стан анаеробного гліколізу оцінювали за рівнями пірвіноградної (ПВК) і молочної (МК) кислот крові [1]. КОС вивчали за показниками рН, парціальної напруги кисню (pO₂), вуглекислого газу (pCO₂) і відхиленню основ (BE) в капілярній крові за методом P. Astrup на апараті АВС-1 фірми "Radiometr" (Данія). Стан антиоксидантної системи (АОС) оцінювали за рівнем антиокислювальної активності (АОА) крові, а інтенсивність вільнорадикального окислення (ВРО) ліпідів – за рівнем малонового діальдегіду (МДА) крові [6]. Для всіх показників обчислювали середні їх значення і 95% довірчі (Mсер., 95% ДІ) інтервали [4]. Показник відношення шансів (ВШ 95% ДІ) і його довірчий інтервал використовували для порівняння частот клінічних характеристик дітей [4].

Результати досліджень та їх обговорення

Апробація розробленої схеми профілактики РДС довела, що використання курсурфа на 1 годині життя у недоношених новонароджених знижувало частоту розвитку РДС і частоту важких дихальних розладів. У дітей основної групи з ММТ частота розвитку РДС виявилася в 5,2 рази нижче (ВШ=5,2 95% ДІ 1,90-14,51) у порівнянні з дітьми групи загальноприйнятої профілактики, а важкі дихальні розлади спостерігались в 16,8 рази рідше (ВШ=16,8 95% ДІ 2,63-13,72). У обстежених основної групи з ДММТ і НММТ частота розвитку РДС була в 4,1 рази нижче (ВШ=4,1 95% ДІ 1,10-16,06) у порівнянні з обстеженими групи загальноприйнятої профілактики РДС, а важкі дихальні розлади діагностували в 17,5 рази рідше (ВШ=17,5 95% ДІ 1,38 – 364,39).

Апробація розробленої схеми лікування РДС виявила, що поєднане використання курсурфа і Карниеля в ранньому неонатальному періоді знижувало частоту ВШК, пневмотораксу, бронхолегеневої дисплазії, а легенева кровотеча була відсутня. Так, у дітей основної групи з ММТ, ДММТ і НММТ частота ВШК спостерігалась в 5,4 рази нижче (ВШ=5,4 95% ДІ 1,49-20,35), пневмотораксу – в 8,2 рази (ВШ=8,2 95% ДІ 1,02-178,02), а бронхолегеневої дисплазії – в 5,2 рази (ВШ=5,2 95% ДІ 1,01-26,09) нижче, ніж у обстежених групи порівняння.

Комбіноване використання курсурфа і елькара з лікувальною метою сприяло більш швидкій позитивній динаміці клінічних симптомів. У дітей основної групи з ММТ, ДММТ і НММТ ЧСС нормалізувалась на 30,0 годин раніше, середній артеріальний тиск - на 24,3 години раніше у порівнянні з дітьми групи загальноприйнятої терапії. У дітей з ММТ основної групи на 3,1 дня раніше спостерігався початок позитивної динаміки аускультативних даних, на 7,9 дня раніше нормалізувалися рентгенологічні дані, на 3,0 дня скорочувались терміни початку мінімального трофічного живлення. У обстежених основної групи з ДММТ і НММТ також скорочувались терміни початку позитивної динаміки вищеперелічених клінічних критеріїв – на 3,7 дня, на 6,6 дня і на 3,7 дня відповідно.

Про ефективність лікування РДС з використанням курсурфа і елькара свідчать скорочення термінів перебування дітей на ШВЛ, кисневозалежності і зниження показника летальності від РДС та розвинутих ускладнень в основній групі обстежених у порівнянні з дітьми групи загальноприйнятої терапії. Так, в основній групі дітей з ММТ в 3,1 рази, а з ДММТ і НММТ - в 2,2 рази скорочувались терміни перебування на ШВЛ у порівнянні з дітьми, що отримували загальноприйнятую терапію. Терміни кисневозалежності дітей з ММТ основної групи скорочувались в 1,7 рази, а у обстежених з ДММТ і НММТ - в 1,6 рази. Серед 17 недоношених дітей основної групи померла 1 дитина з НММТ, тоді як в групі загальноприйнятої терапії (68 дітей) число померлих склало 16

немовлят. Показник летальності від РДС в основній групі відповідав 5,8%, а в групі загальноприйнятої терапії – 23,5%.

Поєднане використання куросурфа і елькара в лікуванні РДС у недоношених новонароджених сприятливо діє на процеси КОС, анаеробного гліколізу і ВРО ліпідів. У дітей основної групи з ММТ, а також з ДММТ і НММТ (рис. 1) вже до кінця 1 доби життя спостерігався компенсований респіраторно-метаболічний ацидоз (нормальні показники рН і pO_2 , підвищений pCO_2 , низький ВЕ), тоді як у обстежених з групи загальноприйнятої терапії – декомпенсований респіраторно-метаболічний ацидоз (знижені рН і pO_2 , підвищений pCO_2 і низький ВЕ). До кінця раннього неонатального періоду усі показники свідчили про нормальний стан КОС.

При використанні куросурфа і елькара в комплексному лікуванні РДС у дітей з ММТ, ДММТ і НММТ відзначалось більш швидке зниження показників фракції інгаліруємого кисню (FiO_2) і нормалізація показників пульсоксиметрії (SaO_2) у порівнянні з обстеженими групи загальноприйнятої терапії (рис. 2, 3).

При лікуванні РДС з використанням куросурфа і елькара у дітей з ММТ, ДММТ і НММТ до кінця раннього неонатального періоду спостерігалась нормалізація функціонування АОС (підвищення АОА крові), стабілізація процесів ВРО ліпідів (зниження МДА крові), а також нормалізація процесів анаеробного гліколізу (зниження показників ПВК і МК крові) у порівнянні з обстеженими групи загальноприйнятої терапії (рис. 4, 5).

При проведенні дослідження урахувалась можливість побічних дій куросурфа (легенева кровотеча і алергічні реакції) і елькара (алергічні реакції, гастралгія, диспепсія, міастенія). При апробації розробленої схеми профілактики і лікування РДС побічні дії куросурфа і елькара були відсутні.

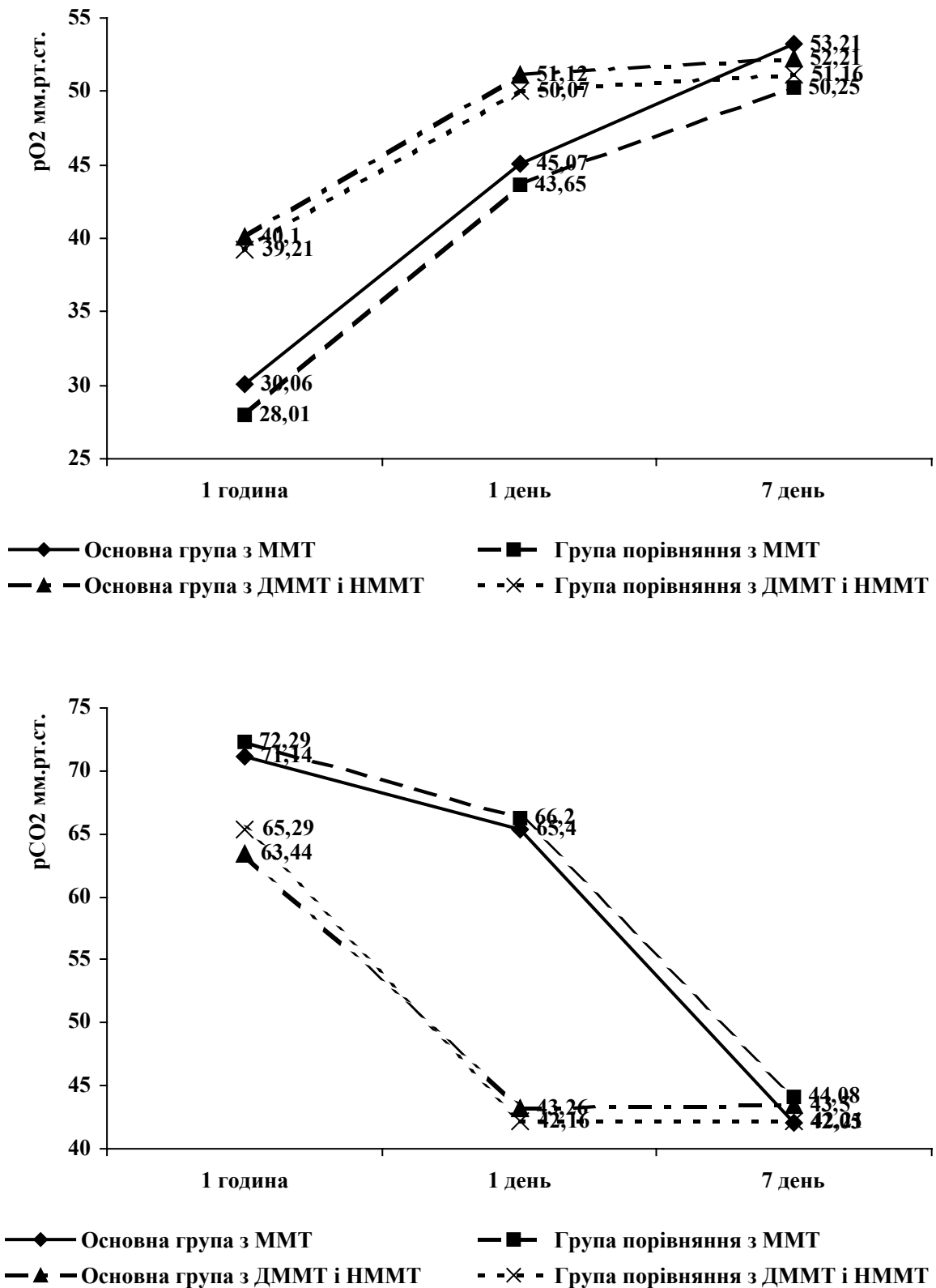


Рис. 1. Показники КОС крові у недоношених новонароджених з ММТ, ДММТ і НММТ

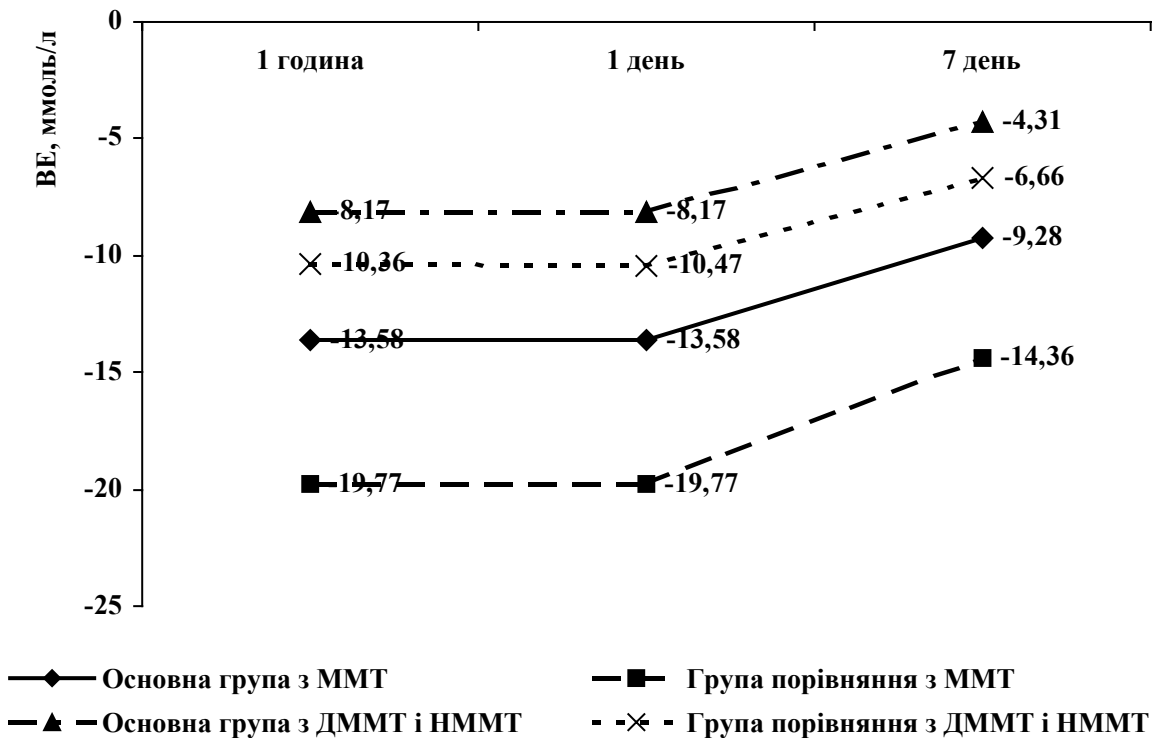
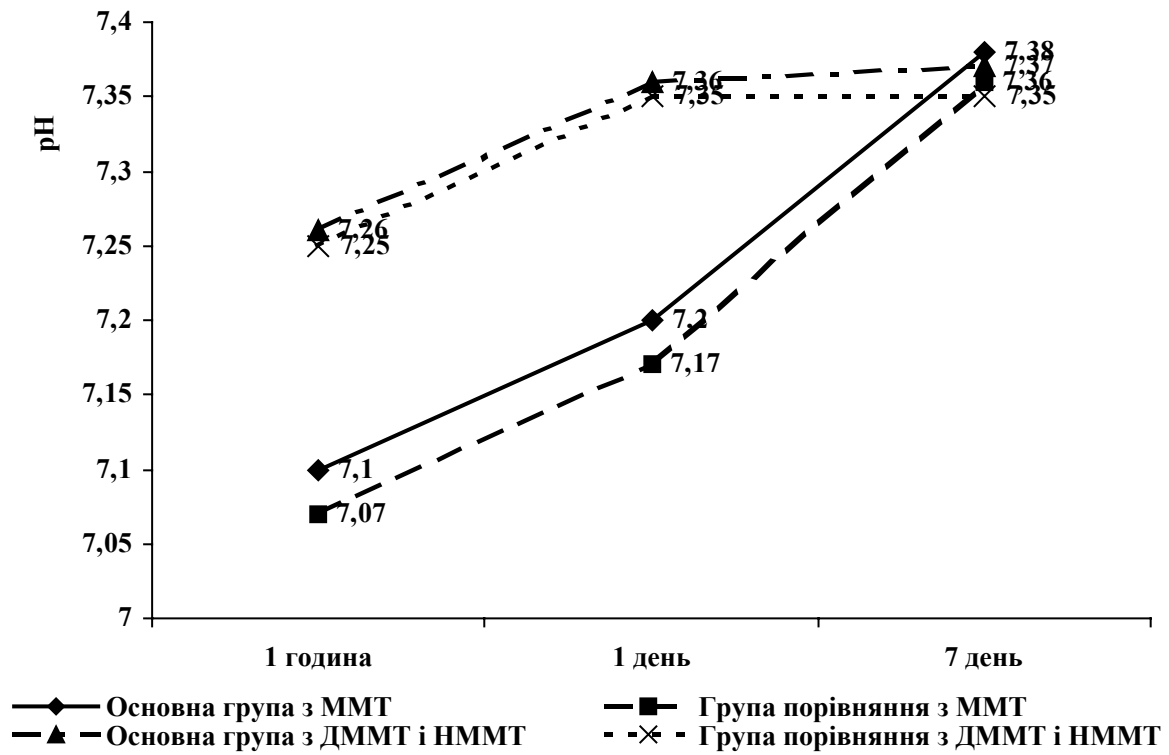


Рис. 1. Показники КОС крові у недоношених новонароджених з ММТ, ДММТ і НММТ

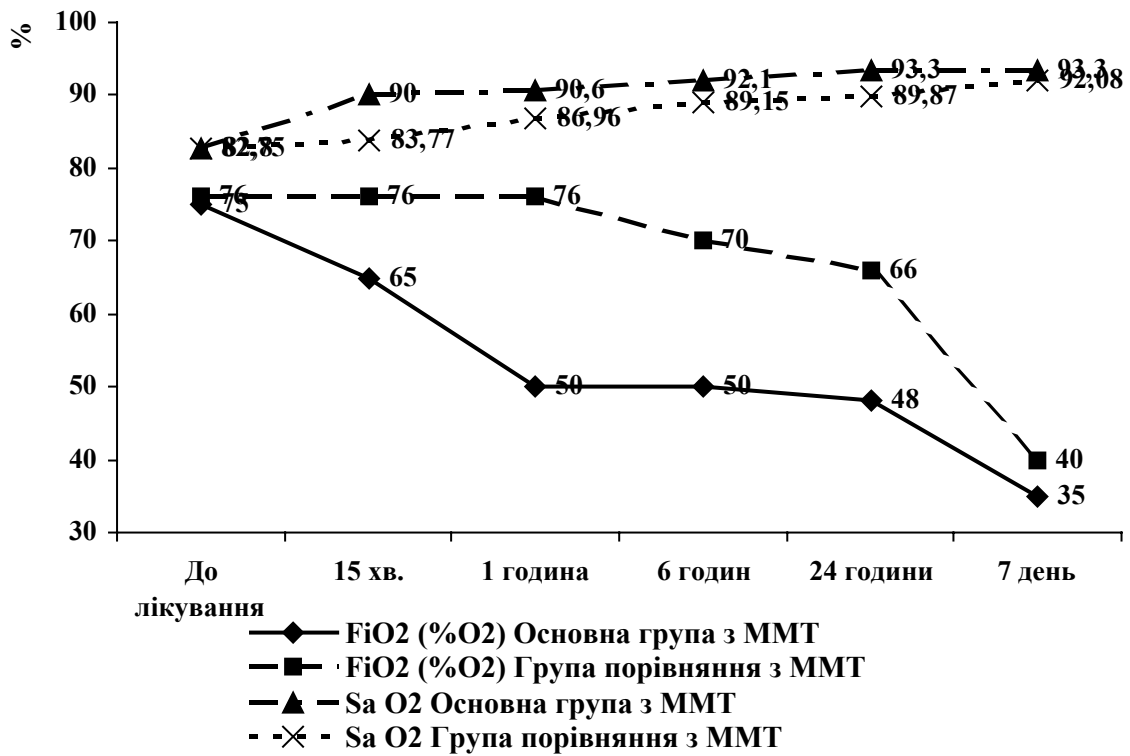


Рис. 2. Показники FiO2 та SaO2 у дітей з ММТ на етапі лікування

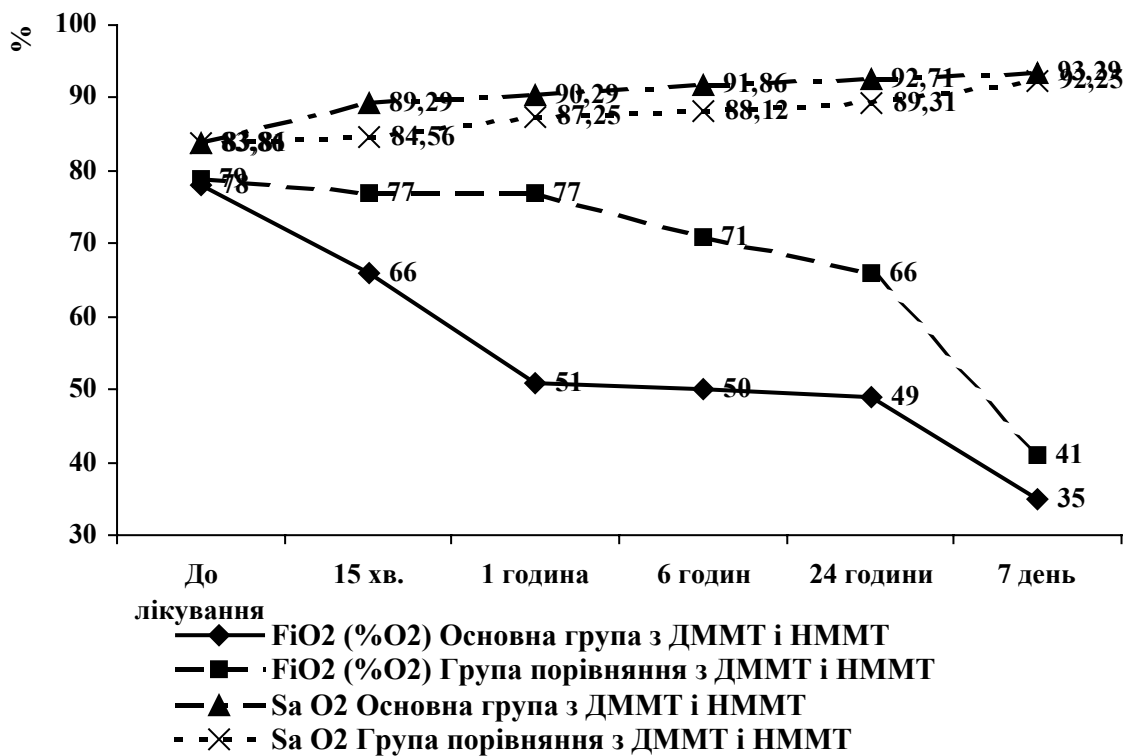


Рис. 3. Показники FiO2 та SaO2 у дітей з ДММТ і НММТ на етапі лікування

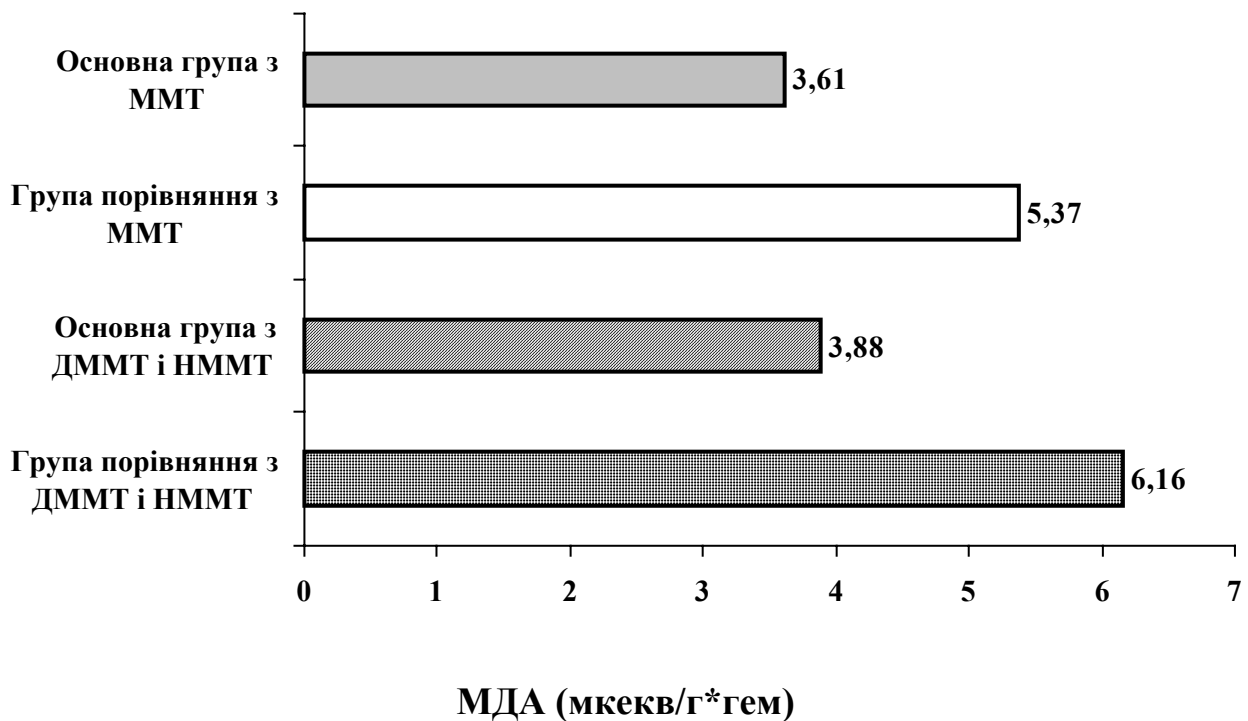
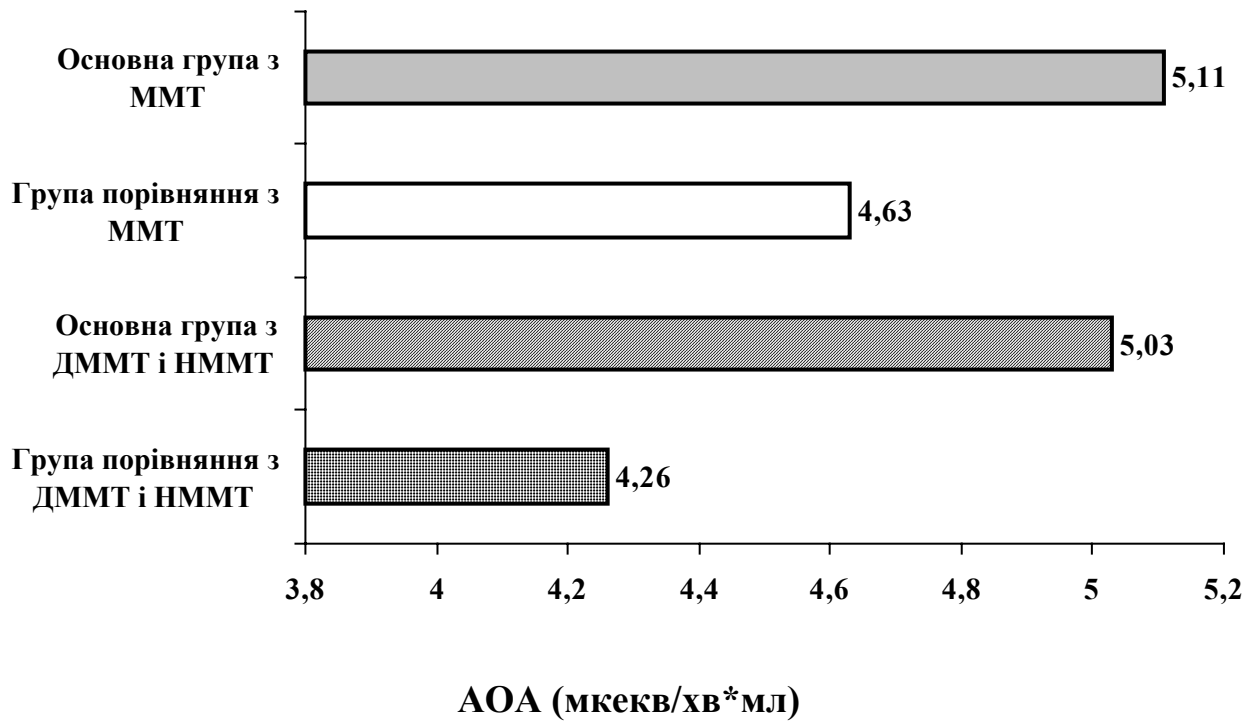


Рис. 4. Показники АОА та МДА крові у недоношених новонароджених з ММТ, ДММТ і НММТ на 7 день життя

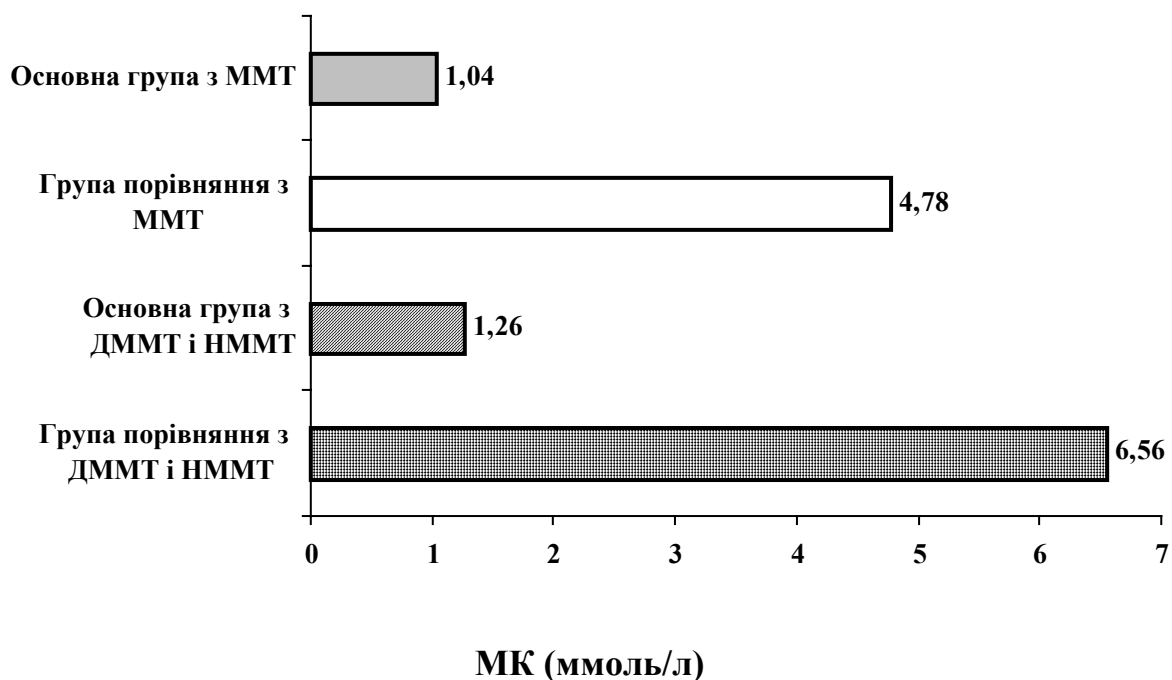
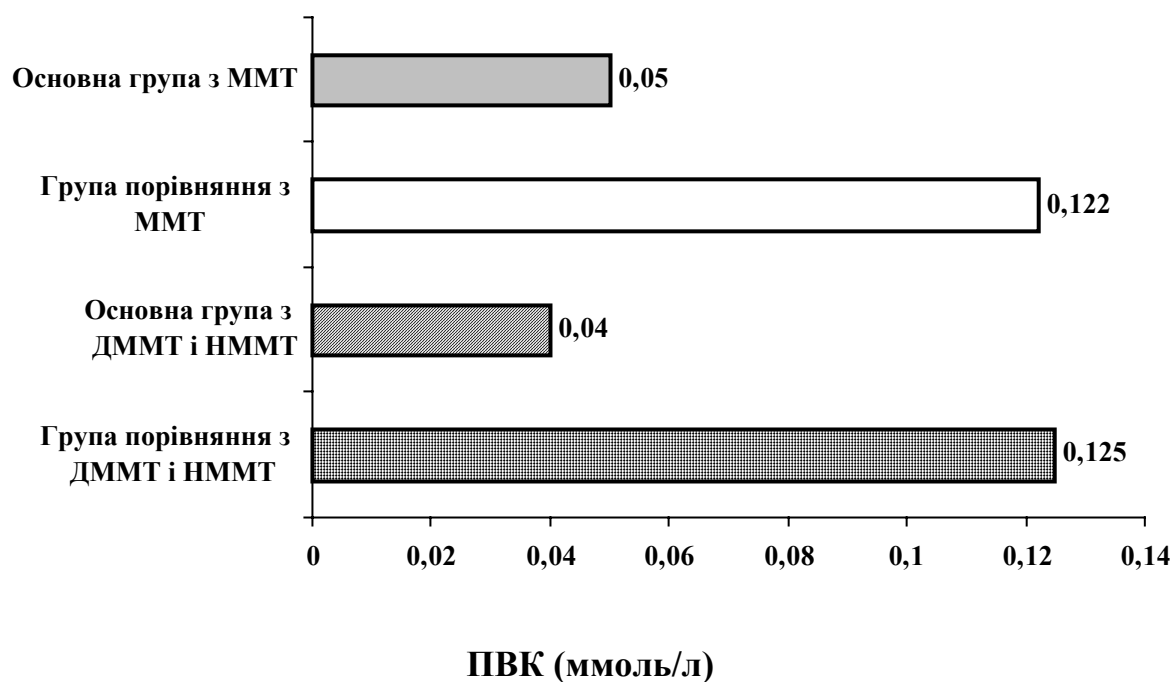


Рис.5. Показники МК та ПКВ крові у недоношених новонароджених з ММТ, ДММТ і НММТ на 7 день життя

Висновки

1. Використання курсурфа у профілактиці РДС у недоношених дітей з НММТ, ДММТ і ММТ знижує частоту респіраторного дистрес-синдрому.
2. Поєднане використання курсурфа і елькара в схемі лікування РДС супроводжується значною позитивною динамікою клінічних симптомів, зниженням частоти ВШК, пневмоторакса, бронхолегеневої дисплазії, не викликає легеневої кровотечі, скорочує строки перебування дітей на ШВЛ, строки кисневозалежності, знижує летальність від РДС і його ускладнень.
3. Клінічна ефективність використання курсурфа і елькара у схемі лікування РДС супроводжується прискоренням нормалізації КОС, більш швидким зниженням фракції інгаліруемого кисню і підвищенням сатурації кисню, нормалізацією функціонування АОС, стабілізацією процесів ВРО ліпідів і анаеробного гліколізу.

Література

1. Горячковский А. М. Справочное пособие по клинической биохимии / А.М. Горячковский. – Одеса : Маяк, 1994. – 398 с.
2. Добрянський Д.О. Сучасні пріоритети медичної допомоги новонародженим з дихальними розладами / Д. О. Добрянський // Фізіологія та патологія новонароджених : наук. – практ. конф. з міжнар. участю, 15 – 16 березня 2007 р., Київ : матеріали. – К., 2007. – С. 46–52.
3. Про затвердження клінічного протоколу надання допомоги новонародженій дитині з дихальними розладами : Наказ МОЗ України № 484 від 21.08.2008. – К., 2008. – 56 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
5. Современная терапия в неонатологии / под ред. Н. П. Шабалова. – М. : МЕДпресс, 2000. – 262 с.
6. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И. Д. Стальная, Е. Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии. – М. : Медицина, 1977. – 479 с.
7. Seim H. L(-)-Carnitine and its precursor, gamma-butyrobetaine / H. Seim, K. Eichler, H. Kleber // Nutraceuticals in Health and Disease Prevention. – N.Y. : Marcel Dekker, Inc. – 2001. – P. 217–256.

Карніель®

(KARNIEL)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
30.03.10 № 266
Реєстраційне посвідчення
№ UA/10553/01/01

Склад лікарського засобу :

діюча речовина: левокарнітин;

1 мл розчину містить 200 мг левокарнітину;

допоміжні речовини: кислота сорбінова, вода очищена.

Лікарська форма.

Розчин для орального застосування.

Назва і місцезнаходження виробника.

ЗАТ «Корпорація ОЛІФЕН», Російська Федерація, 127299, Москва, Клари
Цеткін, б. 18, ст. 1.

Фармакотерапевтична група.

Метаболічний засіб. Код АТС А16А А01.

Фармакодинаміка. Левокарнітин – це природна речовина, необхідна для енергетичного обміну ссавців. Левокарнітин облегшує надходження довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії клітин, таким чином надає субстрат для окиснення і утворення енергії. Жирні кислоти використовуються як субстрат для утворення енергії у всіх тканинах, крім головного мозку. Первинний системний дефіцит карнітину характеризується низькою концентрацією левокарнітина в плазмі, еритроцитах та/або тканинах. Не з'ясовано, які саме симптоми спричинені нестатком карнітина і які – органічною ацидемією, так як очікується, що карнітин може покращити симптоми обох патологій. Карнітин покращує видалення надлишку органічних та жирних кислот у пацієнтів з порушенням метаболізму жирних кислот та/або зі специфічними органічними ацидопатіями, які спричиняють накопичення в організмі ацил-СоА.

Вторинна недостатність карнітину може бути наслідком вроджених розладів обміну речовин. Карнітин може зменшувати порушення метаболізму у пацієнтів з вродженими патологіями, які спричиняють накопичення токсичних органічних кислот. Такий ефект був продемонстрований для наступних станів: глутарова ацидурія II, метилмалонова ацидурія, пропіонова ацидемія і недостатність ацил-СоА-дегідрогенази середньоланцюгових жирних кислот. 7,8-Аутоінтоксикація у таких пацієнтів виникає внаслідок накопичення сполучень ацил-СоА, які порушують проміжний обмін. Подальший гідроліз сполук ацил-СоА до вільних кислот спричинює ацидоз, якій може загрожувати життя. Левокарнітин нейтралізує сполуки ацил-СоА, утворюючи ацилкарнітин,

якій швидко виводиться з організму. Недостатність карнітину виявляється біохімічним методом за наднизькою концентрацією вільного карнітину в плазмі, менше 20 мкмоль/л через тиждень після прийому препарату, і може виявлятися одночасно низькими концентраціями у тканинах та/або сечі. Крім того, цей стан може бути пов'язаний зі співвідношенням концентрацій в плазмі ацилкарнітину/левокарнітину, що перевищує 0,4 або аномально високими концентраціями ацилкарнітину в сечі. У недоношених дітей і новонароджених вторинна недостатність виявляється як концентрація левокарнітину в плазмі крові нище вікової дози.

Фармакокінетика. Абсолютна біодоступність левокарнітину, розрахована після корекції відносно концентрації в плазмі циркулюючого ендogenous левокарнітину, становить $(15,1 \pm 5,3)\%$. Загальний кліренс левокарнітину (доза/AUC, включаючи ендogenous базові концентрації) в середньому становив 4,00 л/год.

Левокарнітин не зв'язувався з білками плазми або альбуміном при тестуванні у будь-яких концентраціях або будь-яких тварин та людини.

Від 58 до 65 % левокарнітину виводиться з сечею та калом протягом 5-11 діб. Максимальна концентрація карнітину в сироватці крові відзначались через 2,0-4,5 годин після прийому препарату. Основними визначеними метаболітами були триметиламін-N-оксид, переважно в сечі (від 8 % до 49 % введеної дози), та $[^3\text{H}]$ - γ -бутиробетаїн, переважно в калі (від 0,44 % до 45 % введеної дози). Видалення незміненого левокарнітину з сечею становить від 4 до 8 % введеної дози. Видалення левокарнітину з калом становить менше 1 % введеної дози.

Показання для застосування.

- Первинна системна недостатність карнітину;
- вроджені порушення обміну речовин, які спричиняють вторинну недостатність карнітину.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату.

Особливості застереження.

Надто швидкий прийом левокарнітину спричинює побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту. Дозу необхідно рівномірно розділити протягом дня для максимальної переносимості.

При первинній системній недостатності карнітину клінічна картина уявляє собою повторну Рейє-подібну енцефалопатію, симптоми якої – гіпотонія, м'язова слабкість і затримка розвитку. Для встановлення діагнозу первинної недостатності карнітину необхідно, щоб рівень карнітину у сироватці крові, еритроцитах та/або тканинах був заниженим, та щоб у пацієнта не було первинного порушення окислення жирних кислот або органічних кислот.

У деяких пацієнтів, переважно у хворих на кардіоміопатію, лікування карнітином швидко сприяє зниженню важкості захворювання та одужанню. Лікування, крім карнітину, має включати підтримуючу та іншу терапію, необхідну за станом здоров'я пацієнта.

Карнітин не виявляє мутагенних властивостей.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних і належно контрольованих досліджень з участю вагітних жінок не проводили.

Левокарнітин можна застосовувати під час вагітності або годування груддю лише при клінічній необхідності і коли потенційна користь переважає ризик для плода.

Левокарнітин проникає в грудне молоко, тому лікування препаратом призначає лікар. Якщо лікування для матері важливе, годування груддю припиняють.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Немає повідомлень про вплив препарату на здатність керувати автомобілем або роботі з іншими механізмами.

Діти. Лікування дітей у віці до 3-х років здійснювати під наглядом лікаря.

Спосіб застосування та дози.

Розчин для перорального застосування за 30 хв до їжі, додатково розбавляючи рідиною. Дорослі: рекомендована доза левокарнітину складає від 1 до 3 г/день для людини вагою 50 кг, що еквівалентно 5-15 мл/день. Високі дози слід призначати з обережністю і лише в тих випадках, коли клінічні і біохімічні дані дозволяють припустити, що підвищення дози принесе користь. Слід розпочинати з 1 г/день (5 мл/день) і надалі збільшувати дозу з постійною оцінкою переносимості і клінічної реакції. Контроль має включати періодичне біохімічне дослідження крові, перевірку основних показників життєдіяльності, концентрації карнітину в плазмі і загального клінічного стану.

Новонароджені і діти: Рекомендована доза левокарнітину складає від 50 до 100 мг/кг/день, що еквівалентно 0,25–0,5 мл/кг, день розчину для перорального застосування. Високі дози повинні призначатися з обережністю і лише в тих випадках, коли клінічні і біохімічні дані дозволяють припустити, що підвищення дози принесе користь. Дозування розпочинають з 50 мг/кг/день, і надалі збільшують до досягнення максимального рівня в 3 г/день (15 мл/день), постійно оцінюючи переносимість і клінічну відповідь. Контроль має включати періодичне біохімічне дослідження крові, перевірку основних показників життєдіяльності, концентрації карнітину в плазмі крові і загального клінічного стану.

Передозування.

Повідомлень про токсичність левокарнітину при передозуванні не було. Великі дози препарату можуть спричинити діарею. Левокарнітин легко видаляється з плазми діалізом.

У випадку передозування здійснюють заходи для видалення препарату зі шлунково-кишкового тракту, проводять симптоматичне та підтримуюче лікування.

Побічні ефекти

При тривалому застосуванні внутрішньо L- або D,L-карнітину повідомлялося про різні незначні розлади з боку шлунково-кишкового тракту: оборотні нудота та блювання, метеоризм, діарея. Тільки при застосуванні D,L-карнітину пацієнтам з уремією описані випадки легкої міастенії.

При зменшенні дози часто знижується або повністю зникає спричинений препаратом запах тіла пацієнта або розлади шлунково-кишкового тракту. Чутливість до препарату необхідно уважно оцінювати протягом першого тижня застосування препарату і після кожного підвищення дози.

Описані випадки судомних нападів у пацієнтів як з попередньою судомною активністю, так і без неї. У пацієнтів з попередньою судомною активністю підвищувалась частота та/або важкість судомних нападів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодій.

Одночасне застосування глюкокортикоїдів призводить до накопичення левокарнітину у тканинах організму (окрім печінки). Інші анаболічні засоби посилюють ефект препарату.

Термін зберігання.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей і захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Після першого відкриття зберігати при температурі від +2 до +8 °С протягом 1 місяця.

Упаковка.

У флаконах № 1 по 25 мл, 50 мл або 100 мл розчину.

Категорія відпуску.

Без рецепта.