

Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Росздрава

**Эффективность
медикаментозной коррекции
недостаточности карнитина у детей
с генетически детерминированными
заболеваниями соединительной ткани**

**Е.А. Николаева, В.С. Сухоруков, А.Н. Семякина, Е.С. Воздвиженская,
Е.В. Тозлиян, П.В. Новиков**

2010

Проведено сравнительное исследование препаратов Карниэль® (L-карнитин) и карнитина хлорид (рацемическая DL-смесь) у детей с наследственными заболеваниями соединительной ткани, сопровождающимися полисистемными признаками нарушений клеточного энергообмена – синдромами Марфана и Элерса-Данло. Показанием к применению препаратов служили данные о нарушении биохимических показателей уровня карнитина в крови. Продемонстрирована эффективность применения Карниэля для коррекции недостаточности L-карнитина и улучшения процессов клеточного энергообмена. В то время как использование для этой цели карнитина хлорида не доказало его достоверно эффективного воздействия на содержание общего L-карнитина в крови. Однако имеющиеся в литературе данные и результаты настоящего исследования дают основания рекомендовать при дефиците L-карнитина использование препаратов, содержащих только природный L-изомер.

Важной ролью карнитина в биологических процессах и его участием в патогенезе большого числа наследственных и приобретенных патологических состояний обусловлено повышенное внимание клиницистов к этому биологически активному соединению. Известно, что карнитин обеспечивает транспорт жирных кислот из цитоплазмы в матрикс митохондрий, где осуществляется β -окисление жирных кислот с последующим образованием АТФ. Установлено, что карнитин регулирует интенсивность митохондриального энергообмена путем конъюгации ацильного радикала и высвобождения КоА. Доказано значение карнитина для связывания высокореакционных органических кислот — промежуточных продуктов окислительных процессов. Указанные токсичные соединения в виде эфиров карнитина выводятся из тканей почками [1, 2].

В организме человека и животных присутствует только L-карнитин, именно он является биологически эффективным. D-изомер карнитина имеет синтетическое происхождение. Обращают внимание результаты экспериментальных исследований с рацемическим DL-карнитином и с чистыми изомерами D- и L-карнитина, которые показали, что D-карнитин – не просто неэффективное или биологически инертное вещество, но представляет собой потенциально токсичную примесь, негативно влияющую на метаболизм путем конкурентного ингибирования процессов усвоения L-карнитина и нарушающую его проникновение в клетки [3-5]. В связи с этим Управление по контролю лекарств и пищевых продуктов (ФДА) США еще в 1984 г. запретило импорт данного продукта в США [6]. В настоящее время в большинстве стран мира используют только препараты на основе L-карнитина.

Недостаточность карнитина может быть вызвана различными причинами.

Первичный дефицит связан с генетически детерминированным аутосомно-рецессивным дефектом карнитина, что проявляется резкой мышечной слабостью и гипотонией, тяжелой кардиомиопатией, жировой дистрофией печени и почек [2].

Вторичный дефицит карнитина встречается гораздо чаще [7-14]. Он может быть обусловлен:

1. недостаточным поступлением карнитина с пищей – при нарушениях вскармливания, диетотерапии, парентеральном питании и др.;
2. ограниченной способностью к биосинтезу карнитина – у детей раннего возраста, особенно недоношенных, с малой массой тела, страдающих гипотрофией;
3. нарушением всасывания карнитина в желудочно-кишечном тракте, его потерей через почечный канальцы – при рахите, целиакии, муковисцидозе, болезнях почек;
4. активным выведением с мочой конъюгатов карнитина с токсичными органическими кислотами – при наследственных органических ацидемиях,

болезнях транспорта и окисления жирных кислот, энцефалопатии Рейе (после приема салицилатов), у больных с эпилептическими синдромами на фоне лечения препаратами вальпроевой кислоты;

5. высокой потребностью в карнитине, вследствие большой значимости β -окисления жирных кислот для обеспечения необходимого уровня синтеза АТФ – при кардиомиопатии, фиброэластозе и других заболеваниях сердца;
6. расстройствами тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования – при митохондриальных болезнях (синдромах Кернса-Сейра, MELAS, прогрессирующей офтальмоплегии и др.).

В последние годы была продемонстрирована недостаточность карнитина при ряде форм наследственной патологии (синдромах Ретта, Марфана, Элерса-Данло и др.), составивших группу так называемых вторичных митохондриальных заболеваний, при которых дисфункция митохондрий, по-видимому, имеет вторичный характер, сопровождая основной патологический процесс. При этих состояниях выявлены признаки снижения процессов клеточной биоэнергетики, на что указывают высокий уровень молочной и пировиноградной кислот в крови при высоком соотношении лактат/пируват, увеличение содержания продуктов перекисного окисления липидов в крови, снижение антиокислительной активности плазмы, низкие показатели активности ферментов энергетического обмена в лимфоцитах периферической крови, увеличение количества «рваных» красных мышечных волокон (RRF) в биоптатах мышечной ткани [15-17]. Причины низкого уровня карнитина в крови у детей, страдающих указанными заболеваниями, остаются неясными. Однако очевидно, что больные нуждаются в назначении препаратов карнитина.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения препаратов карнитина для медикаментозной коррекции недостаточности карнитина у детей, страдающих моногенными заболеваниями соединительной ткани, синдромами Марфана и Элерса-Данло.

Характеристика детей и методы исследования

В отделе врожденных и наследственных заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии были обследованы 18 детей (6 девочек и 12 мальчиков) с моногенной патологией соединительной ткани, в том числе 4 ребенка с синдромом Марфана, 14 – с синдромом Элерса-Данло I-II типов. Возраст больных колебался от 4 до 16 лет, средний возраст составил 11,3 года. Основные жалобы при поступлении в клинику – быстрая утомляемость, мышечная слабость, головная боль.

Генеалогический анализ позволил установить, что у всех детей заболевание унаследовано от одного из родителей.

Клиническое обследование больных включало оценку физического и нервно-психического развития, состояния нервной, сердечно-сосудистой систем, опорно-двигательного аппарата, органов зрения и слуха. Использовались функциональные методы исследования: электро-, эхокардиография.

В комплекс лабораторного обследования входили следующие методы:

1. определение равновесия кислот-оснований крови по методу Андерсена на аппарате «Микро-Аstrup»;
2. определение уровня молочной и пировиноградной кислот в крови с помощью энзиматического метода Rollinghoff (1967) натощак и на фоне стандартного глюкозотолерантного теста (из расчета 1,75 г на 1 кг массы тела, но не более 50 г) на 60-й и 180-й минутах;
3. исследование активности ферментов клеточного энергообмена – сукцинатдегидрогеназы (СДГ), α -глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ), глутаматдегидрогеназы (ГДГ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в лимфоцитах цитохимическим методом с определением балльной оценки качественных характеристик гранул ферментов и их соотношений (ГФДГ/СДГ, ГДГ/СДГ, ГФДГ/ГДГ);
4. определение содержания общего L-карнитина в крови до и после лечения препаратами карнитина энзиматическим методом с использованием коммерческих наборов (Roche, Germany); для контроля была использована сыворотка крови 10 детей, проходивших обследование в стационаре и не имевших клинических признаков недостаточности карнитина.

Для лечения больных с установленной недостаточностью L-карнитина были использованы Карниэль и карнитина хлорид – препараты карнитина для перорального применения.

Карниэль представляет собой 20% раствор L-карнитина, карнитина хлорид – 20% раствор D, L-карнитина хлорида.

Результаты и обсуждение

При обследовании у всех больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани была выявлена типичная для этой патологии клиническая симптоматика. у детей с синдромом марфана отмечались высокорослость, астеническое телосложение, низкая масса тела, арахнодактилия, воронкообразная деформация грудной клетки, аневризма аорты, пролапс митрального клапана, подвывих хрусталиков. у пациентов с синдромом Элерса-Данло наблюдались повышенная растяжимость кожи, келоидные и «папиросные» рубцы, изменения опорно-

двигательного аппарата (кифосколиозы, деформации грудной клетки, плоскостопие, гиперподвижность суставов), сердечно-сосудистые нарушения (пролапс митрального и трикуспидального клапанов, расширение полостей сердца, аритмии) и миопия.

Обращало внимание, что у всех больных отмечались клинические проявления, свидетельствующие о недостаточности клеточной биоэнергетики: низкая толерантность к физическим нагрузкам, мышечная гипотония и гипотрофия, снижение мышечной силы, мигренеподобная головная боль.

Лабораторное обследование детей позволило выявить основные биохимические признаки митохондриальной дисфункции. Содержание молочной и пировиноградной кислот в крови как натощак, так и после нагрузки глюкозой было достоверно увеличено. Отмечалось повышение соотношения лактат/пируват натощак и через 3 ч после нагрузки, снижение активности ГФДГ и ГДГ в лимфоцитах (табл. 1). Уровень общего L-карнитина в крови у всех больных был снижен до 8,8-32,7 мкмоль/л ($M \pm m$ 19,2 \pm 2,26 мкмоль/л). У 10 детей контрольной группы, не имевших клинических признаков уровень L-карнитина колебался от 41,1 до 148,9 мкмоль/л и в среднем был равен 72,8 \pm 11,7 мкмоль/л. Изученные лабораторные показатели у больных с синдромами Марфана и Элерса-Данло не различались.

Всем больным с установленной недостаточностью L-карнитина была осуществлена коррекция выявленных нарушений, для чего были использованы два различных лекарственных препарата. В 1-ю группу вошли 9 детей (2 ребенка с синдромом Марфана и 7 – с синдромом Элерса-Данло), которые для коррекции уровня карнитина в крови получили Карниэль в дозе 20 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 14 дней, Во 2-ю группу – также 9 детей (2 ребенка с синдромом Марфана и 7 – с синдромом Элерса-Данло), которым для ликвидации недостаточности L-карнитина был назначен карнитина хлорид в дозе 20 мг на 1 кг массы тела в сутки в течение 14 дней. По возрасту, тяжести основного заболевания, начальному содержанию общего карнитина в крови, уровню молочной кислоты в крови и показателям активности ферментов клеточной биоэнергетики в лимфоцитах пациенты двух групп не различались (табл. 2). У детей 1-й группы отмечались более высокие показатели отношения лактат/пируват в крови через 1 ч после нагрузки ($p < 0,03$) и тенденция к увеличению этого показателя натощак и через 3 ч после нагрузки, у детей 2-й группы наблюдалось более высокое содержание пировиноградной кислоты в крови натощак ($p < 0,01$) и тенденция к его повышению после нагрузки глюкозой. В обеих группах препараты карнитина применялись в качестве монотерапии, других лекарственных средств больные не получали.

За время 14-дневного приема препаратов карнитина не наблюдалось каких-либо побочных клинических эффектов их воздействия. Напротив, через 4-7 дней от начала лечения у больных отмечалось улучшение самочувствия, снижение утомляемости, улучшение концентрации внимания. Через 2 нед после назначения

препаратов был осуществлен контроль за изменением уровня L-карнитина в крови и показателями активности ферментов клеточного энергообмена в лимфоцитах.

У всех детей 1-й группы уровень общего L-карнитина в крови повысился. В результате его среднее содержание достоверно увеличилось с $16,4 \pm 3,31$ до $40,8 \pm 7,70$ мкмоль/л ($p < 0,008$).

Во 2-й группе уровень общего L-карнитина в крови повысился у 8 из 9 детей. В то же время у одного ребенка 6 лет с синдромом Элерса-Данло содержание L-карнитина значительно снизилось (с 25,7 до 9,7 мкмоль/л). В среднем в этой группе детей уровень карнитина повысился с $21,8 \pm 2,86$ до $45,2 \pm 11,11$ мкмоль/л, однако различия не вышли на уровень достоверности ($p = 0,07$).

Сравнительный анализ показал, что у пациентов 1-й группы содержание общего L-карнитина в крови после лечения Карниэлем достигло $280,7 \pm 49,39\%$ от исходного, а повышение уровня L-карнитина составило $180,7 \pm 49,39\%$ к начальному уровню. У детей 2-й группы эти показатели были ниже – $223,1 \pm 60,42$ и $123,1 \pm 60,42\%$ соответственно (различия между группами недостоверны).

На фоне терапии препаратами карнитина у детей обеих групп отмечалось улучшение цитохимических параметров: достоверное повышение активности ГФДГ и ГДГ, улучшение качественных характеристик гранул (достоверное снижение балльной оценки), достоверное снижение отношения ГФДГ/СДГ, свидетельствующее об интенсификации аэробных процессов. Улучшились количественные и качественные показатели СДГ и ЛДГ, однако их динамика не достигла уровня достоверности (табл. 3).

Сравнительный анализ параметров активности изученных ферментов после лечения не выявил различий между группами детей, получивших различные препараты карнитина. Также не установлено различий в динамике клинического состояния больных.

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало несомненную эффективность применения Карниэля для коррекции недостаточности L-карнитина и улучшения процессов клеточного энергообмена у детей с моногенными болезнями соединительной ткани. В то время как использование для этой цели карнитина хлорида не доказало его эффективного воздействия на содержание общего L-карнитина в крови в связи с отрицательной реакцией у одного из обследованных больных. У других детей этой группы установлено положительное влияние карнитина хлорида на процессы клеточной биоэнергетики, что обусловлено, по-видимому, присутствием в рацемическом препарате 50% L-изомера. Очевидно, необходимо продолжить изучение сравнительной эффективности лекарственных средств для выработки оптимальной тактики ведения больных с недостаточностью L-карнитина. Однако имеющиеся в литературе данные и результаты настоящего исследования дают основания рекомендовать при дефиците L-карнитина использование препаратов, содержащих только природный изомер.

Таблица 1. Результаты лабораторного обследования детей с моногенными болезнями соединительной ткани

Показатель	Больные с моногенной патологией соединительной ткани (n=18)	Дети контрольной группы (n=10)	p
Уровень общего карнитина в крови до лечения, мкмоль/л	19,2±2,26	72,8±11,7	<0,001
Содержание лактата в крови, ммоль/л:			
натощак,	2,3±0,12	1,2±0,04	<0,001
через 1 ч после нагрузки	2,9±0,19	1,7±0,05	<0,001
через 3 ч после нагрузки	2,9±0,21	1,2±0,04	<0,001
Содержание пирувата в крови, ммоль/л:			
натощак	0,16±0,018	0,09±0,004	<0,002
через 1 ч после нагрузки, ммоль/л	0,20±0,020	0,11±0,006	<0,002
через 3 ч после нагрузки, ммоль/л	0,17±0,016	0,09±0,003	<0,001
Отношение лактат/пируват в крови, ммоль/л:			
натощак	20,0±3,46	13,5±0,49	<0,05
через 1 ч после нагрузки	19,7±2,59	19,4±4,71	>0,05
через 3 ч после	21,4±3,05	13,6±0,12	<0,005
Активность ферментов в лимфоцитах, Е:			
СДГ	18,1±1,24	20,2±0,52	>0,05
ГФДГ	9,7±0,77	12,6±0,37	<0,03
ГДГ	7,9±0,67	12,4±0,57	<0,002
ЛДГ	13,2±0,72	14,3±0,75	>0,05

Таблица 2. Сравнительная характеристика двух обследованных групп детей

Показатель	Дети, получившие Карниэль (n=9)	Дети, получившие карнитина хлорид (n=9)	p
Возраст, годы	10,8±1,27	11,7±1,07	>0,05
Уровень общего карнитина в крови до лечения, мкмоль/л	16,4±3,31	21,8±2,86	>0,05
Содержание лактата в крови, ммоль/л:			
натощак,	2,2±0,19	2,3±0,19	>0,05
через 1 ч после нагрузки	3,1±0,27	2,7±0,35	>0,05
через 3 ч после нагрузки	3,2±0,29	2,4±0,25	>0,05
Содержание пирувата в крови, ммоль/л:			
натощак	0,11±0,019	0,22±0,024	<0,01
через 1 ч после нагрузки, ммоль/л	0,16±0,036	0,24±0,024	>0,05
через 3 ч после нагрузки, ммоль/л	0,14±0,022	0,21±0,027	>0,05
Отношение лактат/пируват в крови, ммоль/л:			
натощак	27,0±5,56	10,1±1,27	<0,05
через 1 ч после нагрузки	25,4±3,58	11,7±1,55	<0,03
через 3 ч после	27,3±4,44	13,1±2,30	>0,05
Активность ферментов в лимфоцитах, Е:			
СДГ	19,4±0,75	16,4±2,81	>0,05
ГФДГ	10,3±0,77	8,5±1,93	>0,05
ГДГ	7,2±0,48	9,3±1,78	>0,05
ЛДГ	12,7±0,35	14,1±2,13	>0,05

Таблица 3. Цитохимические показатели (в лимфоцитах) у детей с моногенными болезнями соединительной ткани до и после лечения препаратами карнитина (M±m)

Показатель	До лечения	После лечения
СДГ, Е	18,1±1,2	18,75±0,7
ГФДГ, Е	9,7±0,8*	11,04±0,1**
ГДГ, Е	7,9±0,7*	10,2±0,15**
ЛДГ, Е	13,2±0,7	12,88±0,05
Качественная оценка, баллы	1,0±0,7*	0,1±0,015**
ГФДГ/СДГ	0,67±0,5*	0,55±0,01**
ГДГ/СДГ	0,7±0,15	0,7±0,02
ГФДГ/ГДГ	1,0±0,2	0,85±0,1

Примечание.

Достоверные отличия (p<0,05): * – с контролем; ** – с результатами до лечения

Литература

1. Eaton S., Bartlett K., Pourfarzam M. Mammalian mitochondrial b-oxidation. *Biochem J* 1996; 320: 345-357.
2. Bartlett K., Pourfarzam M. Inherited disorders of mitochondrial fatty acid oxidation. *Curr Pediat* 1997; 7: 118-122.
3. Borum R., Fisher K.D. Health Effects of Dietary Carnitine. Life Science Research Office Federation of American Societies for Experimental Biologó. Bethesda, Maryland 1983; 58.
4. Meier J. D-Carnitin, harmlos? In R. Gitzelmann, K. Baerlocher, B. Steinmann (eds.). *Carnitin in der Medizin*. Schattauer, Stuttgart 1987; 101-104.
5. Shennan D.B., Grant A., Ramsay R.R. et al. Characteristics of L-carnitine transport by lactating rat mammary tissue. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1393: 49-56.
6. FDA Regulatory procedures Manual: Automatic Detention of Carnitine, part 9. 1984; 9-79.
7. Mandel H., Africk D., Blitzer M., Shapira E. The importance of recognizing secondary carnitine deficiency in organic acidemias: case report in glutaric acidemia type II. *J Inherit Metab Dis* 1988; 11: 4: 397-402.
8. Stanley C.A., Berry G.T., Bennett M.J. et al. Renal handling of carnitine in secondary carnitine deficiency disorders. *Pediat Res* 1993; 34: 89-97.
9. Vilaseka M.A., Briones P., Ferrer I. et al. Controlled diet in phenylketonuria may cause serum carnitine deficiency. *J Inherit Metab Dis* 1993; 16: 1: 101-104.
10. Hsu C.C., Chuang Y.H., Tsai J.L. et al. CPEO and carnitine deficiency overlapping in MELAS syndrome. *Acta Neurol Scand* 1995; 92: 252-255.
11. Plochl E., Sperl W., Wermuth B., Colombo J.P. Carnitine deficiency and carnitine therapy in a patient with Rett syndrome. *Klin Padiat* 1996; 208: 3: 129-134.
12. Pons R., Roig M., Riudor E. et al. The clinical spectrum of long-chain-3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. *Pediat Neurol* 1996; 14: 3: 236-243.
13. Леонтьева И.В. Роль L-карнитина в метаболизме миокарда и возможности его применения для лечения заболеваний сердца. *Научный обзор*. М 2002; 31.

14. Брин И.Л. Элькар в педиатрии. Научный обзор. М 2004; 28.
15. Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Новиков П.В. и др. Нарушения процессов клеточной биоэнергетики у детей с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данло) и методы их терапевтической коррекции. Мед генетика 2002; 4: 186-190.
16. Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Семячкина С.В. и др. Медикаментозная коррекция нарушений клеточной биоэнергетики у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данло). Педиатр фармакол 2003; 1: 41-44.
17. Харабадзе М.Н., Улас В.Ю., Добрынина Э.В. и др. Фармакологическая коррекция митохондриальных нарушений при синдроме Ретта у детей. Педиатр фармакол 2003; 1: 45-49.

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 середньо-ланцюгових 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 життю. Левокарнітин нейтралізує сполуки ацил-СоА, утворюючи ацилкарнітин, який 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±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 відзначалась 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 [³H]-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.

ЦИКЛОФЕРОН

Противовирусное, антихламидийное средство с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом

Противовирусное, антихламидийное средство с противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектом Циклоферон -N-(1-дезоксид-Д-глюцитол-1-ил)-N-метиламмоний-10-метил-карбоксилат акридон. Циклоферон является низкомолекулярным индуктором интерферона, что определяет широкий спектр его биологической активности (противовирусной, иммуномодулирующей, противовоспалительной и др.). Циклоферон эффективен в отношении вирусов клещевого энцефалита, гриппа, гепатита, герпеса, цитомегаловируса, вируса иммунодефицита человека, вируса папилломы и других вирусов. Установлена высокая эффективность препарата в комплексной терапии острых и хронических бактериальных инфекций (хламидиозы, рожистое воспаление, бронхиты, пневмонии, послеоперационные осложнения, бактериальные и грибковые инфекции мочеполовой системы, серозные менингиты, язвенная болезнь) в качестве компонента иммунотерапии. Циклоферон проявляет высокую эффективность при ревматических и системных заболеваниях соединительной ткани, подавляя аутоиммунные реакции и оказывая противовоспалительное и обезболивающее действие. Иммуномодулирующий эффект Циклоферона выражается в коррекции иммунного статуса организма при иммунодефицитных состояниях различного происхождения и аутоиммунных заболеваниях. Циклоферон применяют у взрослых и детей старше 4 лет.

АМПУЛЫ

12,5 % - по 2 ml (в упаковке 5 ампул, в коробке 150 упаковок).

Регистрационный номер П.05.03/06972 от 30.05.03

Показания к применению:

У взрослых:

- при лечении ВИЧ-инфекции (стадии 2А-3В);
- в комплексной терапии нейроинфекции (серозные менингиты, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма), рассеянный склероз и др.);
- при лечении вирусных гепатитов (А, В, С), герпеса и цитомегаловирусной инфекции;
- при вторичных иммунодефицитах различной этиологии: острые и хронические бактериальные и грибковые инфекции, ожоги, радиационные поражения, язвенная болезнь и другие иммунодефицитные состояния;
- при хламидийных инфекциях (венерическая лимфогранулема, урогенитальные хламидиозы, хламидийные реактивные артриты);
- при ревматических и системных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидные артриты, другие аутоиммунные заболевания соединительной ткани);
- при дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов (деформирующий остеоартроз и др.)

У детей:

- при вирусных гепатитах А, В, С, дельта, GР и ВИЧ-инфекции;
- при герпетической инфекции (простой герпес, цитомегаловирусная инфекция, инфекционный мононуклеоз и др).

ТАБЛЕТКИ

по 0,15 г, покрытые кишечнорастворимой оболочкой.

Упаковки по 10 и 50 таблеток, в коробке 300 и 100 упаковок.

Регистрационный номер P02.03/059588 от 17.02.03

Показания к применению:

Циклоферон применяют у взрослых в комплексной терапии:

- ВИЧ-инфекции (стадии 1А-3В).
- Гриппа и острых респираторных заболеваний.
- Вирусных гепатитов А, В и С.
- Герпетической инфекции.
- Нейроинфекции: серозные менингиты, клещевой боррелиоз (болезнь Лайма).
- Острых кишечных инфекций.

У детей, начиная с 10 лет, в комплексной терапии:

- ВИЧ-инфекции (стадии 1А-3В).

У детей, начиная с четырех лет, в комплексной терапии:

- Острых и хронических гапатитов В и С.
- Герпетической инфекции.
- Профилактики и лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.
- Острых кишечных инфекций.

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:

Хорошо переносится больными. Побочного действия при применении не выявлено.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ:

Циклоферон совместим и хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами, традиционно применяемыми при лечении указанных заболеваний (антибиотики, химиопрепараты и др.)

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

ДЛЯ ИНЪЕКЦИОННОЙ И ПЕРОРАЛЬНОЙ ФОРМ:

Не рекомендуется женщинам в период беременности и кормления грудью. Не рекомендуется применение Циклоферона у лиц с декомпенсированным циррозом печени. При заболеваниях щитовидной железы применение Циклоферона проводить под контролем эндокринолога.

Реамберин®

(REAMBERIN)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
20.07.06 № 499
Реєстраційне посвідчення
№ UA/0530/01/01

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА:

основні фізико-хімічні властивості: прозорий, безбарвний розчин;

склад: 1 мл розчину містить: М-(1-дезоксі-В-глюцитол-1-іл)-К-метиламонію, натрію сукцинату 0,015 г (15 мг), натрію хлориду 0,006 г (6 мг),

калію хлориду 0,0003 г (0,3 мг), магнію хлориду 0,00012 г (0,12 мг);

допоміжні речовини: вода для ін'єкцій.

ФОРМА ВИПУСКУ

Розчин для інфузій.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Розчини для внутрішньовенного введення. Код АТС В05Х А31.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка. Препарат має дезінтоксикаційну, антигіпоксичну, антиоксидантну, гепато-, нефро- та кардіопротекторну дію. Головний фармакологічний ефект препарату зумовлений його здатністю підсилювати компенсаторну активацію аеробного гліколізу, знижувати ступінь пригнічення окисних процесів у циклі Кребса мітохондрій, а також збільшувати внутрішньоклітинний фонд макроергічних сполук – аденозинтрифосфату та креатинфосфату. Активує антиоксидантну систему ферментів і гальмує процеси перекисного окислення ліпідів у ішемізованих органах, справляючи мембраностабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У постінфарктний період препарат стимулює репараційні процеси в міокарді. При ураженні тканини печінки препарат сприяє процесам репаративної регенерації гепатоцитів, що виявляється зниженням рівня у крові ферментів-маркерів цитолітичного синдрому. *Фармакокінетика:* Не вивчалась.

ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ

Як антигіпоксичний засіб і засіб для детоксикації при гострих інтоксикаціях різної етіології:

- гіпоксичний стан різного походження: наркоз, ранній післяопераційний період, значна втрата крові, гостра серцева чи дихальна недостатність, різні порушення кровообігу органів і тканин; порушення мікроциркуляції;
- інтоксикація різної етіології: отруєння ксенобіотиками або ендогенна інтоксикація;
- шок: геморагічний, кардіогенний, опіковий, травматичний, інфекційно-токсичний;

- комплексна терапія токсичних гепатитів, холестазу, затяжних форм вірусних гепатитів з жовтухою.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Реамберин застосовують тільки внутрішньовенно (краплинно), у добовій дозі (для дорослих) до 2 літрів розчину. Швидкість введення і дозування препарату визначають відповідно до стану хворого, але не більше 90 крап./хв (1-1,5 мл/хв). Дорослим зазвичай призначають 400-800 мл/добу. Швидкість введення препарату і дозування визначають відповідно до стану хворого.

При тяжких формах шоку, гіпоксії та інтоксикації рекомендується поєднання з колоїдними кровозамінниками та іншими розчинами для інфузій.

При гепатитах дорослим призначають у добовій дозі 200-400 мл розчину, протягом 2-10 днів, залежно від форми і тяжкості захворювання, з контролем маркерних ферментів ураження печінки. Залежно від ступеня тяжкості захворювання курс лікування становить 7-11 днів.

Дітям першого року життя вводиться внутрішньовенно крапельно з розрахунку 2-5 мл/кг маси тіла щодня один раз на добу.

Недоношеним дітям доцільно вводити розчин зі швидкістю 3-6 мл/год.

Дітям від 1 до 14 років призначають в добовій дозі 10 мл/кг маси тіла зі швидкістю 3-4 мл/хв, але не більше 400 мл на добу. Дозу ділять на 2 введення. Тривалість курсу лікування становить 5 діб.

ПОБІЧНА ДІЯ

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короточасні реакції у вигляді відчуття жару та почервоніння верхньої частини тіла.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Індивідуальна непереносимість, черепно-мозкова травма з набряком головного мозку.

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Може виникнути артеріальна гіпотензія, що потребує припинення вливання препарату, а за необхідності – введення ефедрину, серцевих засобів, кальцію хлориду, поліглюкіну, гіпертензивних препаратів.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

З обережністю застосовують у випадку, якщо користь від застосування препарату переважає ризик у період вагітності та лактації.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ

Препарат є антагоністом барбітуратів.

УМОВИ ТА ТЕРМІН ЗБЕРІГАННЯ

Препарат треба зберігати в захищеному від світла місці при температурі від 0 до

25°C. Можливе заморожування під час транспортування. При зміні кольору розчину або за наявності осаду застосування препарату є неприпустимим. Зберігати в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 3 роки.

УМОВИ ВІДПУСКУ

За рецептом.

УПАКОВКА

Флакон скляний по 200 мл і 400 мл, картонна коробка.

ВИРОБНИК

ТОВ Науковотехнологічна фармацевтична фірма ПОЛІСАН,
Російська Федерація.

АДРЕСА

Російська Федерація, 191119, м. Санкт
Петербург, Ліговський пр, 112;
т/ф. (812) 710-82-25

**Заступник директора
Державного-фармакологічного центру
МОЗ України, д.м.н.**

Т.А. Бухтіарова