

**Национальный медицинский университет им.А.А. Богомольца,
кафедра педиатрии № 1
Дорожная клиническая больница № 1 ст.Киев
ДТГО «Юго-Западная железная дорога»**

**Влияние препарата «Карниэль»
на функциональное состояние
вегетативной нервной системы
у детей и подростков**

**Тяжкая А.В., Джуринская Е.Н., Лукасевич О.И., Товмаш Р.Н.,
Кинча С.Д., Денисова С.Е.**

Вегетативная дисфункция – одно из наиболее распространенных нарушений среди подростков. По данным литературы ее частота в популяции мальчиков колеблется от 54,6% до 72,6%, среди девочек от 62,4% до 78,2% [1, 8].

Известно, что симпатическая и парасимпатическая системы оказывают противоположное влияние на рабочий орган (расширение и сужение сосудов, учащение и замедление сердечного ритма, изменение просвета бронхов, перистальтика и секреция органами желудочно-кишечного тракта). В физиологических условиях усиление воздействий одного из отделов вегетативной нервной системы приводит к компенсаторному напряжению в регуляторных механизмах другого. В результате система переходит на новый уровень функционирования, восстанавливая гомеостаз организма. Важнейшую роль в этих процессах играют как надсегментарные образования, так и сегментарные вегетативные рефлексы. В состоянии перенапряжения, срыва адаптации нарушается регуляторная функция. В следствии этого усиление активности одного отдела не приводит к соответствующим изменениям со стороны другого, что клинически проявляется симптомами вегетативной дисфункции [1].

Факторами, способствующими развитию вегетативной дисфункции, являются [8]:

- наследственно-конституциональные особенности деятельности вегетативной нервной системы (аутосомно-доминантный тип наследования);
- неблагоприятное течение беременности и родов, способствующее нарушению созревания клеточных структур надсегментарного аппарата;
- психоэмоциональные особенности личности ребенка и психоэмоциональное напряжение (патологические внутрисемейные отношения, неправильная воспитательная тактика, включая гиперопеку, конфликтные ситуации в школьном окружении, пребывание в девиантных неформальных группах);
- умственное и физическое переутомление (занятия в специализированных школах, спортивных секциях с участием в соревнованиях);
- гипокинезия (малоподвижный образ жизни, приводящий к резкому снижению толерантности к динамическим нагрузкам);
- гормональный дисбаланс (пре- и пубертатный период, врожденные и приобретенные заболевания желез внутренней секреции);
- острые и хронические инфекционные и соматические заболевания, очаги инфекции;

- патологическое влияние продуктов горения табака, пивной алкоголизации, токсико- и наркомании, приводящее к дестабилизации вегетативной нервной системы вследствие токсического и психоневротического воздействия;

Известно, что проявления вегетативных нарушений разнообразны – акроцианоз конечностей, гипергидроз, нарушения терморегуляции, цефалгии, изменения со стороны дыхательной системы вплоть до псевдоастматического приступа, симптомы дисфункции желудочно-кишечного тракта диспептического и/или болевого характера, нарушения мочеиспускания, кардиалгии, нарушения ритма сердечных сокращений.

Для характеристики вегетативного тонуса в практической деятельности используются математические модели оценки вегетативных показателей: индекс Кердо, анализ вариабельности ритма сердца с расчетом статистических показателей (индекс напряжения по Р.М. Баевскому). Исследование вариабельности ритма сердца позволяет оценить исходный вегетативный тонус (ИВТ), вегетативную реактивность (ВР) и вегетативное обеспечение деятельности (ВОД). Применение функционально-динамического исследования вегетативного статуса, тонуса, вегетативной реактивности и вегетативного обеспечения деятельности позволяет выявить сдвиги в гомеостатических параметрах организма и оценить состояние его адаптационных механизмов при вегетативной дисфункции [7].

Материалы и методы

Целью данной работы явилась оценка эффективности влияния препарата Карниэль на вегетативную регуляцию у детей и подростков с сочетанной соматической патологией в периоде ремиссии (хронический компенсированный тонзиллит, хронический гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический холецистит, бронхиальная астма, поливалентные аллергодерматозы).

Нами было проведено исследование состояния вегетативной регуляции у 48 детей и подростков (20 девушек и 18 юношей) в возрасте от 10 до 17 лет, у которых отмечались проявления вегетативной дисфункции (головная боль, раздражительность, эмоциональная лабильность, непереносимость духоты, головокружения, боль в области сердца, абдоминальная боль различной локализации и интенсивности и т.д.).

В качестве средства энерготропной метаболической коррекции был использован препарат **Карниэль /Элькар/** (L-карнитин) российской компании

«ПИК-ФАРМА» для приёма внутрь, содержащий 20% водный раствор L-карнитина (в 1 мл препарата содержится 200 мг левокарнитина).

Метаболические функции карнитина связаны с транспортом жирных кислот в митохондрии, где они окисляются с выделением энергии АТФ, модуляцией внутриклеточного гомеостаза кофермента А в матриксе митохондрий, дезинтоксикацией избытка уксусной и ряда других органических кислот, а также участием в процессе гликолиза, обмене кетонных тел и холина [3, 4].

Обзор данных по применению Карниэля в педиатрической практике позволяет считать его эффективным профилактическим и лечебным средством при различных физиологических состояниях и заболеваниях у детей различных возрастных групп, начиная с периода новорожденности [2, 4, 5, 6].

Всем детям в течение месяца в первую половину дня назначался препарат Карниэль в дозе 50 мг/кг. Применение препарата в первую половину дня было обусловлено его стимулирующим действием на нервную систему. В период применения данного медикаментозного средства другие энерго- и кардиотропные препараты не назначались. С целью коррекции вегетативных изменений применялись режим, лечебная физкультура; массаж. Пациенты получали обычную противорецидивную терапию (холеретики, холекинетики, тюбаж, ингаляции с травами, обволакивающие и антацидные препараты).

Показатели деятельности вегетативной нервной системы определяли с помощью спектрального анализа вариабельности сердечного ритма на аппарате Cardiolab+ «ХАЙ МЕДИКА». Исследование вегетативной регуляции ритма сердца у каждого ребенка проводили на протяжении 5 минут в положении лежа после 10 минут фоновой адаптации и в положении ортостаза.

Все дети прошли комплексное клиничко-лабораторное обследование: физикальный осмотр в динамике наблюдения, анализ анамнеза жизни и заболевания, общий и биохимический анализы крови, УЗИ органов брюшной полости, копрограмма, общий анализ мочи, осмотры невролога, эндокринолога, окулиста, отоларинголога, гастроэнтеролога, кардиолога.

Эффективность применения препарата Карниэль оценивалась по данным опроса детей (по балльной системе) и результатам спектрального анализа вариабельности сердечного ритма до и после курса лечения. Статистический анализ результатов проведен стандартными методами.

Результаты исследования

Анализ перинатального периода показал наличие неблагоприятного преморбидного фона – осложненное течение внутриутробного развития (хроническая и/или острая гипоксия), интранатальную гипоксию (стремительные роды, обвитие пуповины), а также наличие различной патологии на первом году жизни (рахит, анемия, функциональные нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта и др.) у большинства из обследованных детей (92%). В последующем периоде развития у детей были диагностированы различные изменения со стороны желудочно-кишечного тракта (хронический гастродуоденит, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, дисфункции желчного пузыря, хронический холецистит, функциональные запоры) – 85%, функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (транзиторные кардиалгии, гипергидроз, снижение артериального давления) – 55%, патология ЛОР-органов (хронический тонзиллит, хронический фарингит) – 50%, патология костно-мышечной системы (нарушения осанки, деформация грудной клетки) – 40% и множественный кариес – 20%. Следует также отметить, что у 90% обследованных детей имелись признаки недифференцированной дисплазии соединительной ткани (нарушение осанки, плоскостопие, гипермобильность суставов, малые аномалии развития сердца).

В результате исследования вариабельности сердечного ритма было установлено, что у 78% детей и подростков отмечался исходный вегетативный тонус – ваготония, 10,4% пациентов имели эйтонию, 16,6% подростков – симпатикотонический вариант исходного вегетативного тонуса. Были выделены следующие типы вегетативной реактивности с соответствующими адаптационно-приспособительными механизмами: симпатикотонический/нормотонический (с достаточным вегетативным обеспечением), гиперсимпатикотонический (с избыточным ВОД) и асимпатикотонический (с недостаточным ВОД).

Эффективность проведенной энерготропной монотерапии оценивали по баллам (табл. 1).

Количество баллов зависело от экспрессии симптома (отсутствие – 0, незначительные проявления – 1; умеренные – 2; сильно выраженные – 3 балла) [2].

В результате проведенного курса терапии у детей и подростков отмечалась положительная динамика клинических проявлений (минимизация жалоб и эмоциональной лабильности, нормализация сна и аппетита, повышалась устойчивость к нагрузкам и др.).

Таблица 1. Динамика клинической симптоматики у детей на фоне применения препарата Карниэль

Клинические симптомы	До лечения	После лечения
головная боль	3	1
кардиалгия	3	1
утомляемость	3	0
гипергидроз	3	1
метеочувствительность	3	0
эмоциональная лабильность	3	2

Контрольное исследование variability сердечного ритма, проведенное через 1 месяц применения препарата показало, что увеличилось число детей с нормотоническим вариантом реактивности (с 26,2 % до 72,8 %) за счет уменьшения детей с избыточным и недостаточным вегетативным обеспечением (таб. 2).

Таблица 2. Вегетативная реактивность у детей до и после применения препарата Карниэль (в %)

	Нормотоническая		Асимпатикотоническая		Гиперсимпатикотоническая	
	до	после	до	после	до	после
Вегетативная реактивность	26,2	72,8	25,2	6,8	48,6	20,4

Следует также отметить, что применение препарата не вызвало каких-либо побочных эффектов даже у детей с сопутствующими аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, поливалентные аллергии).

Выводы:

1. Дети и подростки с вегетативными нарушениями имеют различные показатели исходного вегетативного тонуса (ИВТ), вегетативной реактивности (ВР) и адаптационно-приспособительных механизмов (ВОД)
2. Использование спектрального анализа variability сердечного ритма позволяет оценить исходное состояние регуляторных систем организма и его ответную реакцию при стрессорных воздействиях
3. Препарат КАРНИЭЛЬ уменьшает клинические проявления вегетативных нарушений и улучшает адаптационные возможности детей и подростков к физическим и психоэмоциональным нагрузкам
4. Препарат КАРНИЭЛЬ не имеет побочных проявлений в виде аллергических реакций и хорошо переносится пациентами.

Литература

1. Майданник В.Г. Педиатрия: учебник для студентов высших медицинских учебных заведений.- К.: А.С.К., 1999.- с. 255-280
2. Накостенко Т.Н., Ключников С.О., Сухоруков В.С. / Коррекция нарушений вегетативного гомеостаза и внутриклеточного энергообмена у часто болеющих детей / Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии № 3.- 2005
3. Кнорре Д.Г., Мызина С.Д. Биологическая химия. М.: Наука, 2002. 479 с.
4. Брин И.Л. Элькар (20% раствор L-карнитина) в педиатрии. Научный обзор. М., 2005. 36 с.
5. Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояниях у детей: Опыт использования препарата Элькар. Под ред. А.Д. Царегородцева, Е. А. Николаева, В. С. Сухорукова. М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2007. 88 с.
6. 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.
7. Иванов С.Н. Нарушения вегетативного гомеостаза и периферическое кровообращение у подростков с нейроциркуляторной дистонией гипертензивного типа / Российский кардиологический журнал № 2, 2005
8. Ледяев М.Я., Степанова О.В., Шахова Н.В. / Синдром вегетативных дисфункций у детей: мифы и реальность/ Лечащий врач № 1, 2009.

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 $(15,1 \pm 5,3)\%$. 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.