

**Значение острофазовой реакции печени
в патогенезе микроциркуляторно-
митохондриальной дисфункции –
универсального звена развития
полиорганной недостаточности
и возможные пути
ее целенаправленной коррекции**

А.В. Коломоец

Проведено открытое рандомизированное исследование для сравнения методов комплексного лечения печеночной дисфункции-недостаточности у 80 больных сепсисом, рандомизированных на 4 группы: 1 – контрольная, 2, 3, 4 – основные в зависимости от применяемых фармакологических препаратов (перфторан, реамберин, перфторан + реамберин). Оценку эффективности лечения проводили по промежуточным (3-и, 5-е сутки) и конечной (28-е сутки) точкам. Острофазовая реакция печени у больных сепсисом на исходном этапе характеризовалась значительным увеличением концентрации С-реактивного белка (СРБ) и фибриногена, умеренным снижением содержания альбумина, что сопровождалось выраженным снижением активности системы протеина С. Достоверное снижение концентрации СРБ наблюдали на 3-и сутки во всех группах сравнения, но наиболее выраженное в группе перфторан + реамберин. Выявлено, что под влиянием перфторана и реамберина восстанавливаются кровоток и оксигенация, устраняется митохондриальная депрессия, улучшается функция печени, повышается синтез протеина С, который активируется тромбомодулином эндотелиальных клеток и в свою очередь оказывает саногенный эффект на микроциркуляторный гомеостаз. При этом перфторан выступает в роли пускового агента восстановления микроциркуляторных нарушений, а реамберин – инициального модулятора митохондриальной дисфункции. Оценка эффективности примененных лекарственных средств по конечной точке подтвердила положительное влияние перфторана, реамберина и особенно их комбинации на течение септического процесса, что способствовало улучшению когнитивной функции, качества жизни и снижению летальности.

Ключевые слова: *сепсис, перфторан, реамберин, микроциркуляторно-митохондриальная дисфункция.*

Значительное увеличение частоты заболеваний печени и ежегодный ее прирост на 10-12% [1-3] сопровождается развитием печеночной недостаточности – полисистемного состояния с летальностью до 80% [4-7], а при развитии септических осложнений она достигает 95-100% [8]. Печеночная дисфункция рассматривается как маркер неблагоприятного прогноза у больных, находящихся в критических состояниях [1,9-11].

Несмотря на то, что большинство исследователей рассматривают печень как центральный орган в регуляции гомеостаза при сепсисе, роли и значению острофазовой реакции печени, отдельных реактантов острой фазы в патогенезе сепсиса уделено недостаточно внимания.

Больших систематизированных исследований для разработки методов ранней диагностики, эффективной профилактики и лечения проведено очень мало. Определение роли печени в регуляции патофизиологических реакций, развивающихся при критических состояниях и печеночной дисфункции, значимого, но недостаточно изученного компонента У септических больных, является темой нашего исследования/

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под руководством члена-корреспондента НАН и АМН Украины, проф. Л.В. Усенко на базе Днепропетровской областной клинической больницы им. И. Мечникова проведено открытое рандомизированное исследование для сравнения методов комплексного лечения печеночной дисфункции-недостаточности; больных сепсисом в отделении интенсивной терапии сепсиса клиники анестезиологии и интенсивной терапии Днепропетровской государственной медицинской академии, Отбор больных осуществляли по следующим критериям: возраст от 18 до 70 лет, наличие признаков синдрома системного воспалительного ответа (ССВО), обусловленного инфекцией, по определениям Согласительной комиссии по сепсису, документированное наличие и локализация гнойно-воспалительного очага, наличие одного или нескольких маркеров печеночной дисфункции, исходная тяжесть состояния по шкале APACHE II от 10 до 25 баллов.

Критерии исключения: ССВО, не связанный с инфекцией, нерадикальное хирургическое лечение, исходная тяжесть состояния по шкале APACHE II более 25 баллов, повышенная чувствительность к препаратам, используемым согласно протоколу исследования.

Гепатобилиарную систему исследовали на ультразвуковом сканере Logic 5 (США).

После биохимического обследования больные сепсисом без заболеваний печени, имеющие признаки печеночной дисфункции были рандомизированы на четыре группы: 1 – контрольная, 2, 3, 4 – основные в зависимости от

фармакологических препаратов (перфторан, реамберин, перфторан + реамберин).

Интегральную оценку тяжести состояния больных по шкале APACHE II и выявление признаков полиорганной дисфункции-недостаточности по шкале SOFA осуществляли в 1-е сутки поступления больных в отделение.

В исследование включено 80 больных сепсисом без заболеваний печени, у которых согласно шкале MEDS был высокий или очень высокий риск летальности. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Клиническая характеристика больных.

Показатель	Группа			
	Контрольная (n = 21)	Перфторан (n = 20)	Реамберин (n = 20)	Перфторан + реамберин (n=19)
Пол,м/ж	12/9	11/3	10/10	9/10
Возраст, лет	49,1 (19-70)	47,9 (18-71)	49,3 (21-74)	48,7 (19-72)
Средняя масса тела, кг	73,6	71,3	74,1	70,6
Оценка по MEDS, баллы	14,8 (8-25)	13,9 (7-25)	14,3 (9-24)	15,1 (9-22)
Количество больных, требовавших хирургического лечения, %	17 (80,9%)	16 (80%)	16 (80%)	16 (84,2%)
Наличие 3 и более признаков ССВО	19 (95%)	19 (90,4%)	17 (85%)	17 (89,5%)
Оценка по APACHE II, баллы	16,8 (12-21)	15,7 (11-22)	17,1 (11-24)	17,1 (12-23)
Оценка по SOFA, баллы	2,6 (0-4)	2,4 (0-3)	2,7 (0-5)	2,7 (0-4)
Печеночная дисфункция, баллы	0,64 (0-2)	0,55 (0-1)	0,76 (0-3)	0,68 (0-2)
Течение в первые 6 ч: запоздалая РЦТ	6 (28,6%)	5 (25%)	5 (25%)	5 (26,3%)
Своевременное хирургич. вмешательство (в первые 2 ч после поступления в ОРИТ)	15 (88,2%)	14 (87,5%)	14 (87,5%)	13 (81,2%)

Достоверных различий между показателями в группах сравнения не выявлено, что свидетельствует об адекватности рандомизации. Оценку эффективности лечения проводили по промежуточным (3-и, 5-е сутки) и конечной точке (28-е сутки).

Для оценки острофазовой реакции печени определяли концентрацию альбумина, С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови с помощью полуавтоматического биохимического анализатора РА-50 Bayer Diagnostics (США) с наборами стандартных реактивов.

Концентрацию фибриногена в сыворотке крови и активность системы эндогенного протеина С определяли с помощью коагулометра Amelung KC-4A (Германия).

Для оценки когнитивной дисфункции использовали короткий тест по ориентации и концентрации памяти SOHCT [12], для оценки качества жизни - модифицированную шкалу Ранчо Лос Амигос (RLAS).

Статистический анализ проводили с помощью пакетов прикладных программ MS Excel 5.0, Statistica 6.0 [13 14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Острофазовая реакция печени на исходном этапе характеризовалась значительным увеличением концентрации позитивных реактантов - СРБ и фибриногена, умеренным снижением содержания альбумина, как негативного маркера острой фазы, что сопровождалось выраженным снижением активности системы протеина С (табл.2).

Исходная концентрация СРБ в среднем составляла $279,0 \pm 29,0$ мг/л (от 36 до 800 мг/л) без различий между группами сравнения.

Корреляционный анализ выявил прямую достоверную связь между концентрацией СРБ и количеством признаков системного воспалительного ответа ($r = 0,863 \pm 0,079$; $p = 0,012$), оценкой по шкале APACHE II ($r = 0,063 \pm 0,083$; $p = 0,036$), шкале SOFA ($r = 0,536 \pm 0,061$; $p = 0,046$), шкале P.E.Sponk ($r = 0,544 \pm 0,057$; $p = 0,044$). Слабая недостоверная прямая корреляция между исходной концентрацией СРБ и летальностью ($r = 0,217 \pm 0,098$; $p = 0,18$) свидетельствует о невозможности использования этого показателя как прогностического у больных сепсисом. Вместе с тем информативность СРБ, как маркера активности ССВО определяется операционными характеристиками чувствительности (Se) и специфичности (Sp), соотношением правдоподобности (LR) в зависимости от точки распределения данного показателя. Его диагностическая ценность существенно увеличивается, когда точка распределения возрастает до 240 мг/л (Se = 0,875; Sp = 0,86; LR = 6,25), т.е. практически в 6 раз. Уровень фибриногена на исходном этапе составлял в среднем $(5,58 \pm 1,2)$ г/л (от 2,2 до 7,8 г/л) и также не отличался достоверно между группами сравнения. Он коррелировал с количеством признаков ССВО ($r = 0,793 \pm 0,068$; $p = 0,016$),

оценкой по шкале APACHE II ($r = 0,547 \pm 0,053$; $p = 0,044$), шкале SOFA ($r = 0,613 \pm 0,068$; $p = 0,045$), шкале P.E. Spronk ($r = 0,561 \pm 0,054$; $p = 0,039$), имел прямую, но недостоверную связь с летальностью ($r = 0,168 \pm 0,240$; $p = 0,21$). Последнее свидетельствует о его слабых прогностических возможностях. Как маркер активности системного воспаления уровень фибриногена приобретает значимость при точке распределения 4 г/л ($Se = 0,85$; $Sp = 0,85$; $LR = 5,66$).

Таблица 2.

Динамика показателей острофазовой реакции печени

Показатель	Этап исследования	Группа больных			
		Контрольная (n = 21)	Перфторан (n = 20)	Реамберин (n = 20)	Перфторан + реамберин (n = 19)
СРБ, мг/л	1	276,3 $\pm$ 47,9	274,0 $\pm$ 18,6	269,7 $\pm$ 19,3	298,0 $\pm$ 9,6
	2	104,7 $\pm$ 17,1*	78,1 $\pm$ 8,1*	76,4 $\pm$ 6,1*	64,0 $\pm$ 6,1*,**
	3	71,6 $\pm$ 9,8	61,3 $\pm$ 6,4	48,6 $\pm$ 5,2*,**	33,1 $\pm$ 4,3*,**
Фибриноген, г/л	1	6,1 $\pm$ 1,2	5,3 $\pm$ 0,9	5,0 $\pm$ 0,9	6,3 $\pm$ 1,4
	2	4,8 $\pm$ 0,8	3,4 $\pm$ 0,5	2 $\pm$ 0,8*,**	2,6 $\pm$ 0,6*,**
	3	3,9 $\pm$ 0,7	2,4 $\pm$ 0,4*	2,3 $\pm$ 0,3	2,4 $\pm$ 0,4
Альбумин, г/л	1	26,8 $\pm$ 4,3	27,6 $\pm$ 3,7	28,4 $\pm$ 4,7	27,1 $\pm$ 3,3
	2	28,6 $\pm$ 3,9	29,7 $\pm$ 4,1	28,8 $\pm$ 4,3	29,4 $\pm$ 3,6
	3	27,8 $\pm$ 3,3	29,1 $\pm$ 3,3	29,3 $\pm$ 3,3	29,1 $\pm$ 3,1
Активность протеина С, ЕД.Н.С.	1	0,31 $\pm$ 0,04	0,33 $\pm$ 0,04	0,37 $\pm$ 0,03	0,38 $\pm$ 0,07
	2	0,39 $\pm$ 0,02	0,67 $\pm$ 0,06*,**	0,87 $\pm$ 0,04*,**	0,89 $\pm$ 0,10*,**
	3	0,54 $\pm$ 0,04*	0,73 $\pm$ 0,06**	0,88 $\pm$ 0,06**	0,94 $\pm$ 0,07**

Примечание:

1 – исходные показатели;

2 – 2-3-и сутки;

3 – 3-5-е сутки;

* – достоверное отличие от предыдущего этапа,

** – достоверное отличие от исходных показателей

Главный отрицательный реактант острой фазы – альбумин, концентрация которого должна снижаться, – для анализа острофазовой реакции печени малоинформативен. Не выявлено значимой корреляционной связи его с количеством признаков ССВО ($r = 0,063 \pm 0,003$; $p > 0,1$), оценкой по шкале APACHE II ($r = 0,096 \pm 0,008$; $p > 0,1$), шкале SOFA ($r = 0,112 \pm 0,020$; $p > 0,1$).

Активность системы протеина С (АСПС), зависящая в первую очередь от концентрации серинпротеазы, которая синтезируется в печени [15], исходно была снижена и составляла в среднем 0,366 ед. н.с. (от 0,1 до 0,56 ед. н.с.) без достоверных различий между группами сравнения. Корреляционный анализ выявил сильную обратную связь между АСПС и количеством признаков ССВО ($r = -0,927 \pm 0,091$; $p = 0,001$), оценкой по шкале APACHE II ($r = -0,886 \pm 0,093$; $p = 0,01$), шкале SOFA ($r = -0,863 \pm 0,091$; $p = 0,016$), шкале P.E. Spronk ($r = -0,913 \pm 0,096$; $p = 0,003$), признаками тяжелой и среднетяжелой печеночной дисфункции ($r = -0,903 \pm 0,093$; $p = 0,003$), исходом заболевания ($r = -0,933 \pm 0,097$; $p = 0,004$), что позволяет рассматривать этот показатель как значимый прогностический маркер у больных сепсисом. Характеристики теста с точкой распределения 0.4 ед. н.с. ($Se = 0,94$; $Sp = 0,73$; $LR = 3,48$) свидетельствуют о возрастании вероятности летального исхода болезни почти в 3,5 раза, а при снижении точки распределения до 0,3 ед. н.с. соотношение правдоподобности увеличивается до 7,23. Таким образом, абсолютные значения оложительных реактантов острофазовой реакции печени на исходном этапе указывали на наличие скрытого шока и микроциркуляторной дисфункции, но возможности этих показателей для прогноза заболевания ограничены.

Альбумин является малочувствительным индикатором активности системного воспалительного ответа, но вследствие сильной его связи с проявлениями печеночной дисфункции он заслуживает внимания.

АСПС представляется надежным информативным маркером активности системного воспаления и значимым прогностическим индикатором. Нами проведен анализ динамики показателей острой фазы под влиянием различных терапевтических средств. Достоверное снижение концентрации СРБ наблюдали на 3-и сутки во всех группах сравнения, но наиболее выраженное снижение было в группе перфторан + реамберин (см. табл. 2).

На 5-е сутки концентрация СРБ продолжала снижаться, и в группах реамберин и перфторан + реамберин это снижение достоверно опережало такое в группе контроля ($p < 0,05$). Концентрация фибриногена в группе контроля снижалась на 3-и сутки лишь на 21,3% и к 5-м суткам - на 3,6% по отношению к исходной величине, в группе перфторана соответственно на 35,8 и 53,9%, в группе реамберина - на 53,3 и 55% по сравнению с контрольной группой. После совместного применения перфторана и реамберина концентрация фибриногена регрессировала на 58,7% ($p = 0,02$) к 3-м суткам, достоверно отличаясь от группы контроля ($p = 0,038$), тенденция к снижению фибриногена сохранялась до 5-х суток.

Содержание альбумина оставалось на субкритическом уровне вплоть до 5-х суток с малозаметной тенденцией к его повышению во всех группах исследования (от 7,4% в группе перфторан + реамберин до 3,7% в контрольной). Вместе с тем, если в группе контроля АСПС возросла только на 26% ($p > 0,1$), то в группе перфторана прирост активности составил 103% ($p < 0,001$), в группе реамберина - 123% ($p = 0,001$), а при совместном их использовании - 134%

($p < 0,0001$). К 5-м суткам прирост АСПС в группах сравнения составлял соответственно 74; 121; 126 и 147% с достоверной разницей между группами исследования и контролем (см. табл. 2). Динамика этого показателя у больных, которые выжили, с неосложненным течением болезни ($n = 50$), у больных, которые выжили, но имели волнообразное течение болезни ($n = 12$), и у умерших ($n = 18$) свидетельствует о значительных прогностических возможностях АСПС (рис. 1).

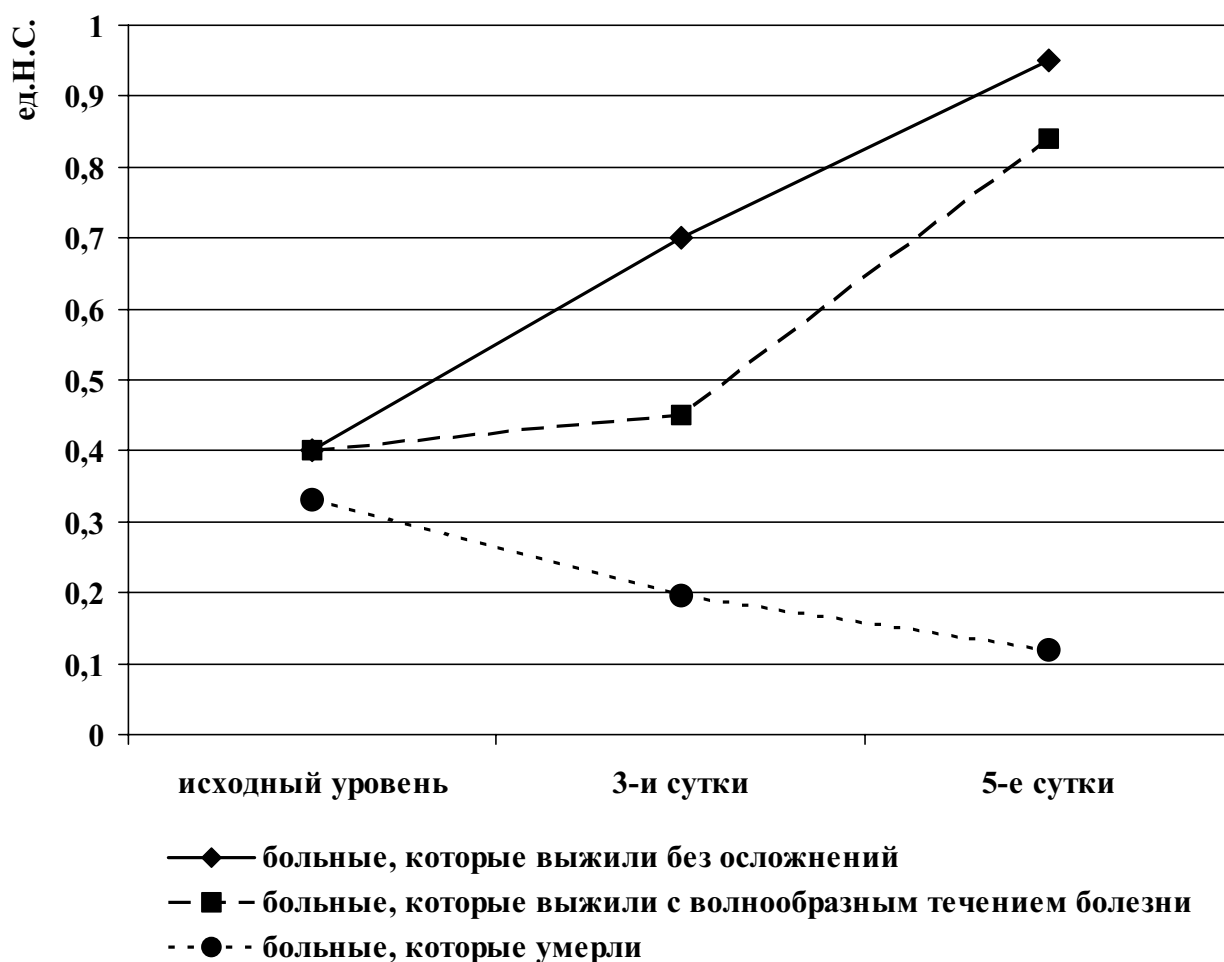


Рис. 1. Активность системы протеина С как маркер прогноза у септических больных

Таким образом, увеличение АСПС к 3-м суткам в среднем до $(0,69 \pm 0,07)$ ед. н.с. обеспечило дальнейшую позитивную динамику септического процесса без осложнений, повышение этого показателя выше 0,4 ед. н.с. способствовало улучшению состояния после оптимизации лечения и, напротив, снижение его ниже 0,3 ед. н.с. сопровождалось ухудшением течения болезни и летальным исходом. Из этого следует, что исходный уровень протеина С ниже 0,4 ед. н.с. к

3-м суткам и тенденция к его снижению являются надежным маркером неблагоприятного прогноза у больных сепсисом.

Учитывая то, что продукция реактантов острой фазы является результатом напряженной деятельности печени, когда синтез позитивных маркеров осуществляется в ущерб синтезу таких необходимых соединений, как альбумин, трансферин, антитромбин III, протеины С и S, представляет интерес изучение соотношения концентраций позитивных реактантов и АСПС как показателя напряженности острофазовой реакции печени.

Соотношение концентрации СРБ к активности АПС у больных с неосложненным течением болезни, волнообразным характером процесса и умерших представлено на рис. 2. На данном рисунке наглядно видно преимущество показателя напряженности острофазовой реакции печени как прогностического индикатора течения болезни.

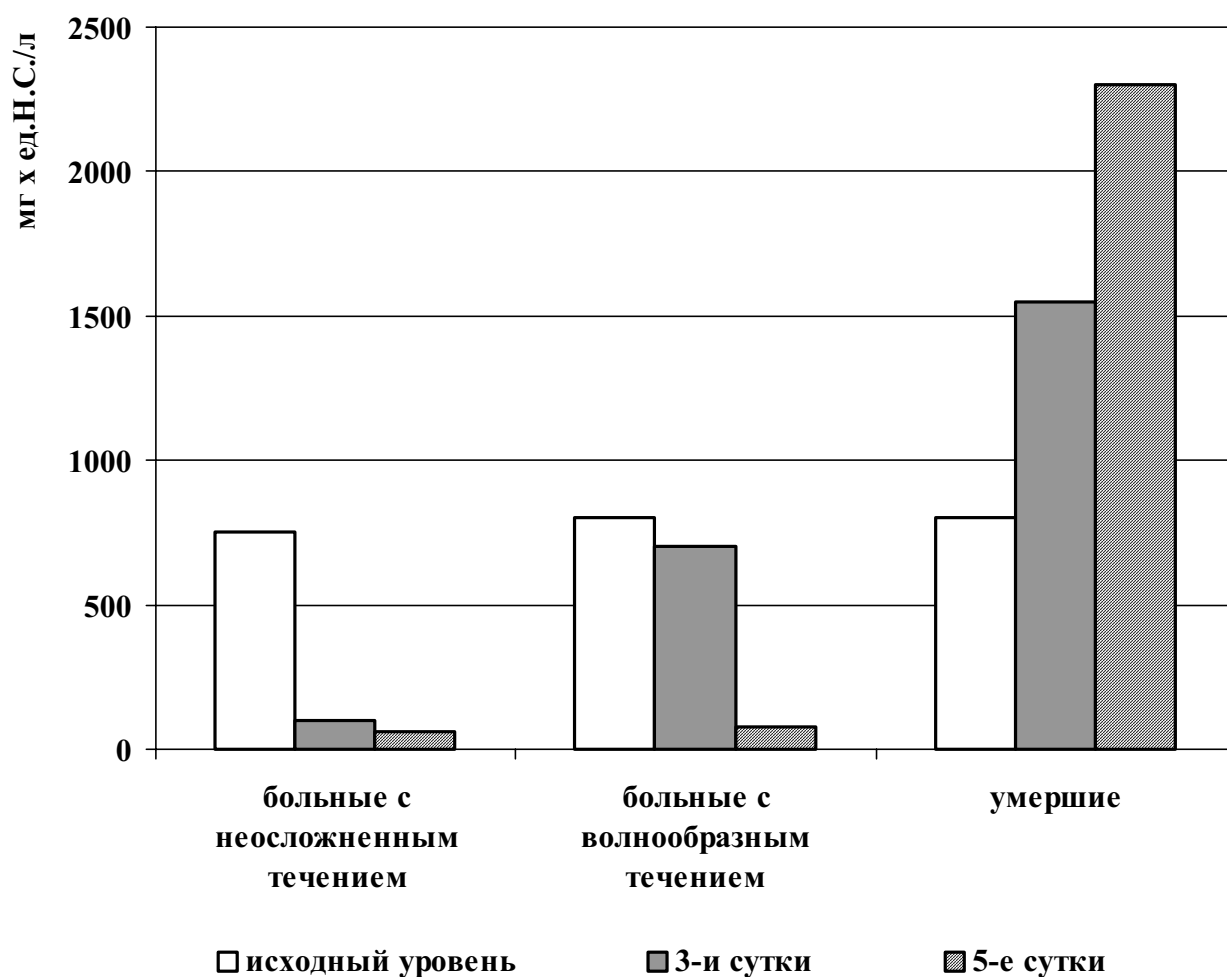


Рис. 2. Показатель напряженности острофазовой реакции печени (СРБ/АСПС) в зависимости от прогноза

Динамика индекса напряженности острофазовой реакции (ИНОР) в зависимости от примененных средств лечения в группах сравнения представлена на рис. 3.

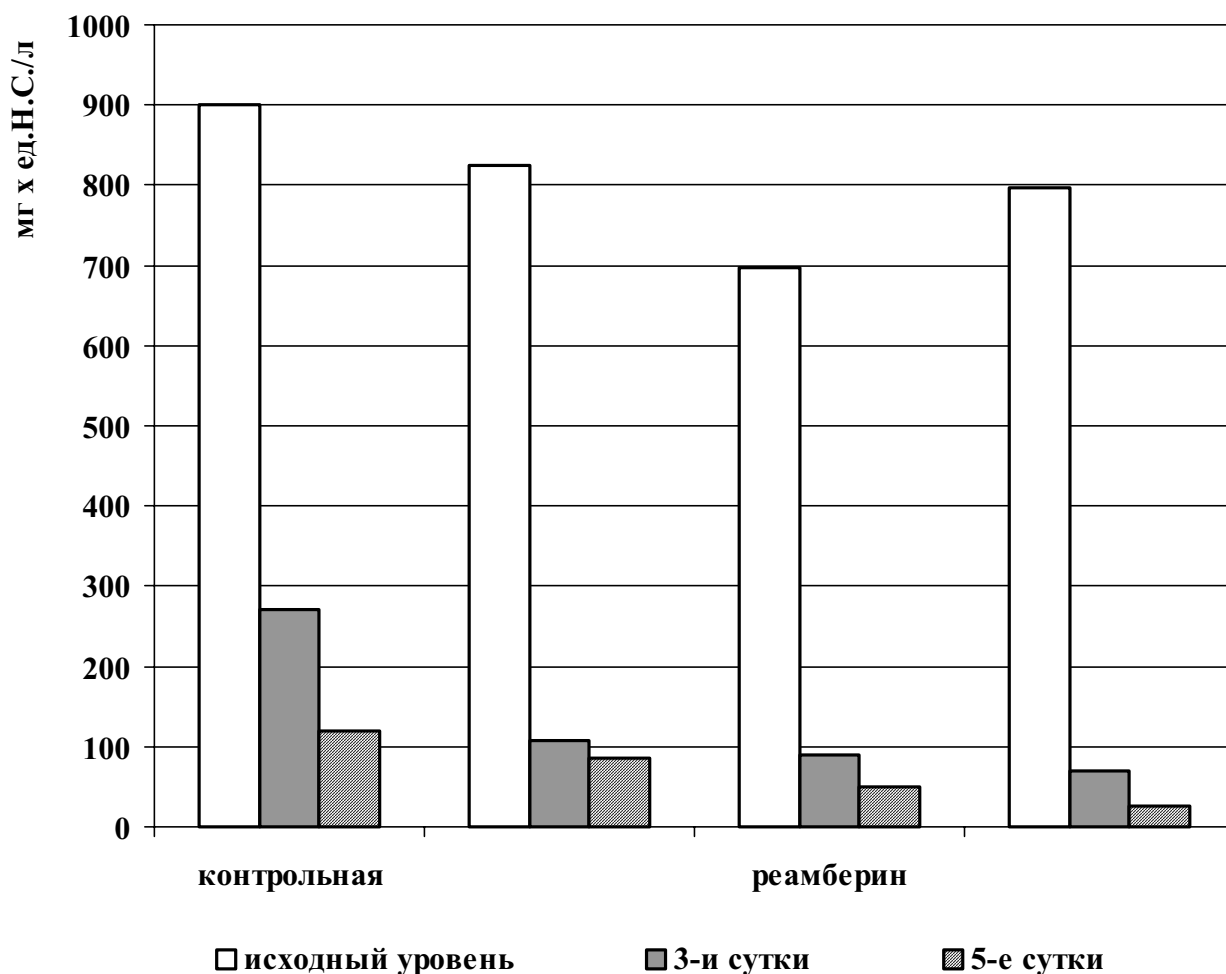


Рис. 3. Величина индекса напряженности острофазовой реакции печени СРБ /АСПС в группах сравнения

Величина соотношения концентрации фибриногена и АСПС также достоверно отличалась между группами сравнения на всех этапах.

Таким образом, острофазовая реакция печени является результатом ее напряженной деятельности, когда синтез позитивных реактантов осуществляется во вред продукции негативных компонентов острой фазы, в частности протеина С, как интегрального регулятора в системах воспаления, коагуляции фибринолиза [16-18]. Печень является критическим органом в патогенезе микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции -универсального) звена развития полиорганной недостаточности.

Под влиянием перфторана и реамберина Ц восстанавливается кровотоков и оксигенация в тканях, в частности в печени, устраняется митохондриальная депрессия, функция печени улучшается с ростом (о чем свидетельствует

повышение синтеза протеина С, который активируется тромбомодулином эндотелиальных клеток и в свою очередь оказывает саногенный эффект на микроциркуляторный гомеостаз).

Перфторан представляется пусковым агентом для устранения микроциркуляторных нарушений, а реамберин - инициальным модулятором митохондриальной дисфункции за счет сукцинатного механизма действия.

Результаты лечения по конечной точке (28-е сутки заболевания) представлены на рис. 4.

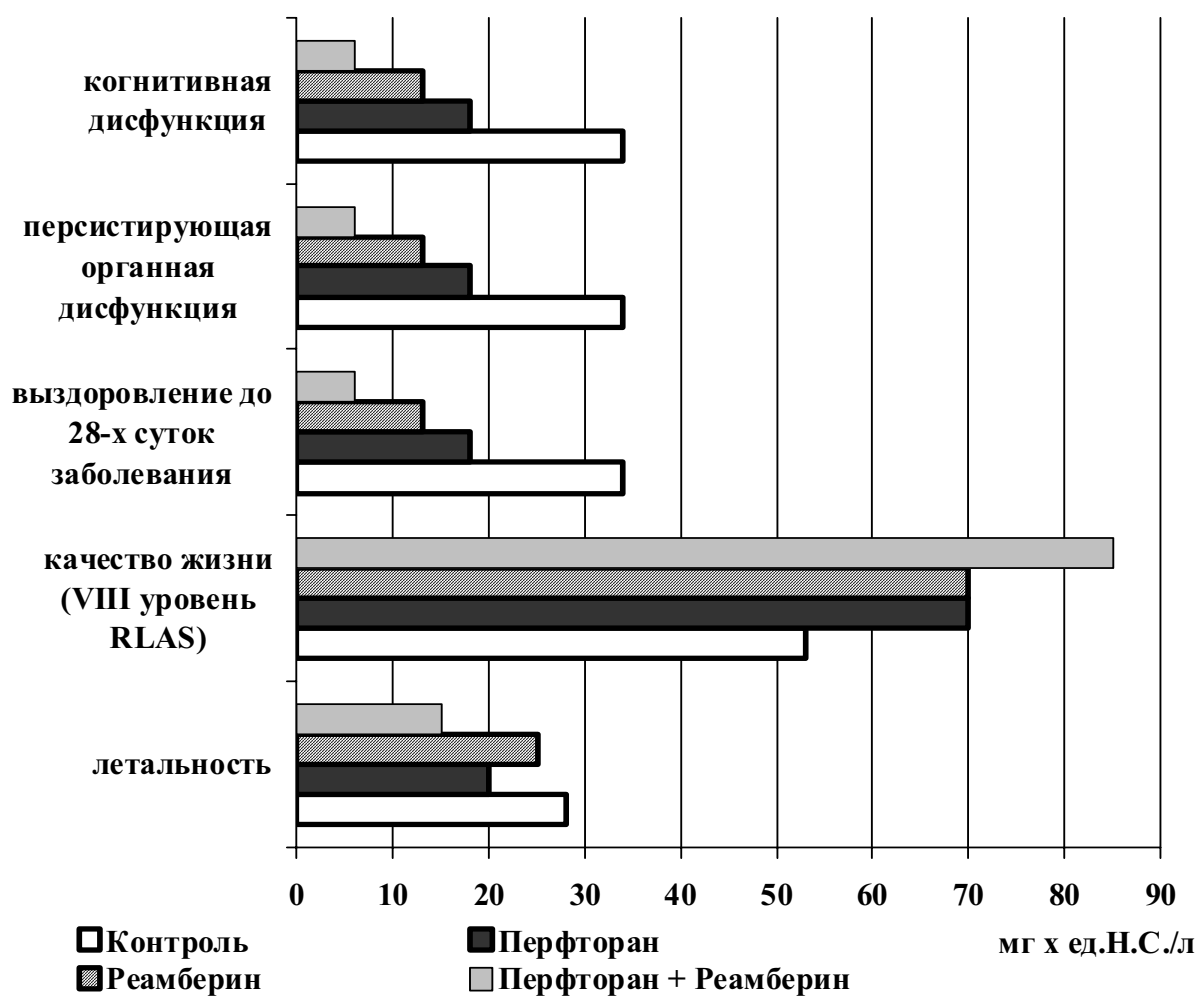


Рис. 4. Результаты лечения по конечной точке

Таким образом, оценка эффективности примененных лекарственных средств по конечной точке свидетельствует о положительном влиянии перфторана, реамберина и особенно их комбинации на течение септического процесса, которое ассоциируется с улучшением когнитивной функции, качества жизни и снижением летальности.

ВЫВОДЫ

1. Острофазовая реакция печени является результатом ее напряженной деятельности, степень выраженности которой отражает соотношение концентрации позитивных реактантов – СРБ, фибриногена и активности системы протеина С.
2. Абсолютные значения уровня позитивных реактантов острой фазы и соотношение его с активностью системы протеина С, как индекса напряженности острофазовой реакции печени, являются чувствительными и информативными индикаторами ССВО и надежными маркерами динамики септического процесса, но их возможности для прогноза исхода заболеваний на начальном этапе у больных сепсисом ограничены.
3. Снижение активности системы протеина С ниже 0,4 ед. н.с. может служить дополнительным маркером печеночной дисфункции-недостаточности и ассоциируется с неблагоприятным исходом заболевания.
4. Печень является ключевым органом в развитии микроциркуляторно-митохондриальной дисфункции, как универсального звена полиорганной недостаточности. Тяжелая дисфункция печени играет критическую роль в течении сепсиса и является значимым фактором риска летального исхода заболевания.
5. Включение в комплекс интенсивной терапии больных сепсисом с печеночной дисфункцией-недостаточностью перфторана, реамберина или их комбинации повышает эффективность лечения, уменьшает выраженность когнитивных дисфункций, улучшает качество жизни больных и снижает летальность соответственно на 8,5; 3,5 и 12,7%.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Howell M., Talmor D., Dohnino M., Ngo L.* (2006) Organ dysfunction and mortality in an emergency department cohort with suspected infection. *Crit. Care*, 10: 107.
2. *Степанов Ю.А., Филиппов Ю.А.* (2006) Эссенциале-форте Н в терапии неалкогольных стеатогепатитов. *Сучасна гастроентерол.*, № 6(32), с.68-72.
3. *Бабак О.Я.* (2006) Алкогольная болезнь печени: научные достижения и клинические перспективы. *Сучасна гастроентерол.*, №6(32), с.4-9.
4. *Stravit: R.T., Kramer A.M., Davern T., et al.* (2007) The Acute Liver Failure Study Group / Intensive Care of patients with acute liver failure: Recommendations of the U.S. Acute Liver Failure Study Group. *Crit. Care Med*, 35, N11: 2498-2508.

5. *Naun C.* (2008) Intensive care of patients with acute liver failure. *AAP Grand Rounds*, 19, N3: 32-33.
6. *Schuppen D., Aldhal N.H.* (2008) Liver cirrhosis. *Lancet*, 37: 838-851.
7. *Kan M.K., Hyzy R.* (2006) Advances in critical care management of hepatic failure and insufficiency. *Crit. Care Med*, 34, N9: 225-231.
8. *Chen W., Chen C.-H., Chin K.-L., et al.* (2008) Clinical outcome and prognostic factors of patients with pyogenic liver abscess requiring intensive care. *Crit. Care Med*, 36, N4: 1184-1188.
9. *Dalfino L, Malgandi V., Perchiazzi C, Brienza N.* (2004) Liver dysfunction in ICU. Risk factors analysis. 13th World Congress of Anesthesiologists, Paris: 101.
10. *Kozar R.A., Moore F.A., Cothren C.C., et al.* (2006) Risk factors for hepatic morbidity following nonoperative management: Multicenter study. *Crit. Care*, 10: 109.
11. *Musa S., Cowan M., Thompson S., et al.* (2009) Abnormal liver function tests are associated with increased mortality in both Dardiothoracic and general intensive care. *Crit. Care*, 13: 457.
12. *Bilotta E, Caramia R., Paoloni F.P. et al.* (2007) Early post-operative cognitive recovery after remifentanil-propofol or sufentanil-propofol anaesthesia: A randomized trial. *Eur J Anaesthesiol.*, 24, N2: 122-127.
13. *Ланач С.Н.* (2002) Статистика в науке и бизнесе. К.: Морион, 640 с.
14. *Минцер О.П.* (2000) Параметрические и непараметрические критерии различия. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія, №1(10), с.69-75.
15. *Ford M.L., Koehn B.H., Wagenir M.E., Jiang W. et al.* (2007) Antigen-specific precursor frequency impacts T-cell proliferation, differentiation and requirement for costimulation. *J Experimental Med*, 204, N1: 299-309.
16. *Dhainaut J.F., Yan S.B., Classens Y.E.* (2004) Protein C/ Activated protein C pathway: Overview of clinical trial results in severe sepsis. *Crit. Care Med*, 32: 194-201.
17. *Крисанова А.К.* (2003) Механизмы нарушения функций эндотелия сосудов при септических состояниях. Анестезиол. и реаним., №6, с.72-75.
18. *Lay A.J., Donahue D., Tsai M.J., Castellino F.J.* (2007) Acute inflammation is exacerbated in mice genetically predispose to a severe protein C deficiency. *Blood*, 109, N5: 1984-1991.

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, 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 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 $[^3\text{H}]$ - 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.

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 мембрано-стабілізуючу дію на клітини головного мозку, міокарда, печінки та нирок. У пост-інфарктний 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

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ДИБИКОР

(DIBICOR)

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства
охорони здоров'я України
10.11.09 № 824
Реєстраційне посвідчення
№ UA/10218/01/01

СКЛАД

діюча речовина: таурин;

1 таблетка містить таурину 250 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, крохмаль картопляний, желатин, кремнію діоксид колоїдний безводний, кальцію стеарат.

ЛІКАРСЬКА ФОРМА

Таблетки.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНА ГРУПА

Засоби, що впливають на серцево-судинну систему.

Інші кардіологічні препарати. Код АТС C01E B.

КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ

ПОКАЗАННЯ

У складі комплексної терапії серцево-судинної недостатності різної етіології, інтоксикація, спричинена серцевими глікозидами. У комплексному лікуванні цукрового діабету I типу; цукровий діабет II типу.

ПРОТИПОКАЗАННЯ

Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів препарату; дитячий вік.

СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ ТА ДОЗИ

Тривалість лікування і доза визначаються лікарем.

При серцевій недостатності Дибикор приймають внутрішньо по 250-500 мг 2 рази на добу за 20 хв. до їди, курс лікування - 30 днів. Доза може бути збільшена до 2-3 г на добу або зменшена до 125 мг на прийом.

При цукровому діабеті II типу - по 500 мг 2 рази на добу в комбінації з іншими таблетованими цукрознижувальними засобами.

При цукровому діабеті I типу - по 500 мг 2 рази на добу в комбінації з інсулінотерапією протягом 3-6 місяців.

Максимальна добова доза при серцевій недостатності – 3 г, при цукровому діабеті I і II типу -1,5 г.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ

Можливі алергічні реакції на компоненти препарату (висипання, свербіж).

ПЕРЕДОЗУВАННЯ

Можливі явища гіперчутливості, що потребують відміни препарату. Лікування симптоматичне.

ЗАСТОСУВАННЯ У ПЕРІОД ВАГІТНОСТІ АБО ГОДУВАННЯ ГРУДДЮ

Безпечність застосування препарату у період вагітності та годування груддю не вивчена.

ДІТИ

Не застосовують дітям, оскільки безпечність у цієї категорії пацієнтів не встановлена.

ОСОБЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ

Не слід змінювати дозу препарату самостійно. Якщо дія препарату здається надто слабкою або сильною, проконсультуйтеся з лікарем.

При застосуванні Дибикору слід зменшити дозу серцевих глікозидів (іноді у 2 рази), залежно від чутливості пацієнтів до серцевих глікозидів. Це ж стосується і блокаторів «повільних» кальцієвих каналів.

Якщо при застосуванні Дибикору і пероральних цукрознижувальних засобів або інсуліну розвивається гіпоглікемічний стан, потрібно зменшити дозу цукрознижувальних засобів або інсуліну. Сам Дибикор не спричиняє гіпоглікемію.

ЗДАТНІСТЬ ВПЛИВАТИ НА ШВИДКІСТЬ РЕАКЦІЇ ПРИ КЕРУВАННІ АВТОТРАНСПОРТОМ АБО РОБОТІ З ІНШИМИ МЕХАНІЗМАМИ

Не впливає.

ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ЗАСОБАМИ ТА ІНШІ ВИДИ ВЗАЄМОДІЙ

Дибикор посилює інотропний ефект серцевих глікозидів. Дибикор не впливає на гіпоглікемічну активність інсуліну і пероральних цукрознижувальних препаратів.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Фармакодинаміка. Таурин є природним продуктом обміну сірковмісних амінокислот: цистеїну, цистеаміну, метіоніну. Таурин виявляє осморегуляторні та мембрано-протекторні властивості, позитивно впливає на фосфоліпідний склад клітин, нормалізує обмін іонів кальцію і калію в клітинах. Таурин має властивості гальмівного нейромедіатора, чинить антистресорну дію, може регулювати вивільнення ГАМК, адреналіну, пролактину та інших гормонів, а також регулювати відповіді на них. Таурин поліпшує метаболічні процеси у серці, печінці та інших органах і тканинах. При хронічних дифузних захворюваннях печінки таурин збільшує кровотік і зменшує вираженість цитолізу. В комплексному лікуванні таурином при серцево-судинній недостатності (ССН) спричинює зменшення застійних явищ в малому та великому колах кровобігу: знижує внутрішньосерцевий діастолічний тиск, підвищує скоротливість міокарда (максимальна швидкість скорочення і розслаблення, індекси скоротливості і релаксації). Препарат помірно знижує артеріальний тиск у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і практично не впливає на його рівень у хворих з ССН. Таурин зменшує побічні реакції, що виникають при передозуванні серцевих глікозидів і блокаторів «повільних» кальцієвих каналів, підвищує працездатність при значних фізичних навантаженнях.

При цукровому діабеті приблизно через 2 тижні після початку приймання таурину знижується рівень цукру в крові. Відмічено також значне зменшення концентрації тригліцеридів, меншою мірою - рівень холестерину, зменшення атерогенності ліпідів плазми. При тривалому застосуванні препарату (приблизно 6 місяців) відмічено покращення мікроциркуляторного кровотоку ока.