

**ГМУ «Новгородский областной клинический онкологический диспансер»,
Великий Новгород**

**Применение реамберина
для снижения опухолевой интоксикации
и побочных действий в комбинированном
лечении рака яичников III-IV стадий**

В.Г. Черенков, А.Б. Петров, А.А. Шпенкова, Т.М. Васильева

Черенков Вячеслав Григорьевич, д.м.н., проф. – Великий Новгород, 173016. ул. Ломоносова, 27. Областной клинический онкологический диспансер, руководитель отдела инноваций, научной и консультативной работы

Петров Александр Борисович, канд. мед. наук – Великий Новгород, 173016. ул. Ломоносова, 27. Областной клинический онкологический диспансер, главный врач

Шпенкова Алла Анатольевна, канд. мед. наук, зав. онкогинекологическим отделением НОКОД

Васильева Татьяна Михайловна, врач-химиотерапевт

Лечение рака яичников ввиду высокой частоты запущенных случаев (III-IV стадий), тяжелых осложнений, связанных с асцитом и интоксикацией является во многих аспектах не решенной проблемой. В работе показаны возможности применения отечественного препарата реамберин для снижения интоксикации и побочных действий, которые являются основным объектом, препятствующим эффективному применению специальной терапии. Изучены результаты применения реамберина у 89 больных асцитным раком яичников III-IV стадий по классификации FIGO в возрасте от 42 до 79 лет после циторедуктивной операции и в процессе жестких курсов полихимиотерапии (по схеме CP и CAP) для снижения побочных действий. Установлено, что в исследуемой группе гематологические показатели (анемия и лейкопения 1-2 степени) и частота нарушений функций сердечной деятельности были значительно ниже, чем в контрольной группе. Разница статистически достоверна (соответственно $p < 0,01$ и $p < 0,05$). В группе больных, получавших реамберин в качестве предхимиотерапевтической подготовки и в процессе ПХТ лишь в 3,37% больных сохранилось повышение уровня креатинина, тогда как в контрольной группе число больных с уровнем креатинина (1-3 степени) увеличилось у 41,4%, что потребовало в 12 случаях (14,6%) приостановления химиотерапии, проведения коррегирующей терапии. Разница между группами статистически достоверна ($p < 0,001$). Снижение опухолевого маркера СА-125 констатировано в более короткие сроки, чем в контрольной группе. Дисперсионный анализ (F-тест) показал, что эффекты различий снижения Са-125 после 2, 4 и 6 курса, значимые на уровне $p < 0,05$. Таким образом, реамберин является универсальным препаратом для снижения интоксикации и протектором побочных действий специальной терапии рака яичников без ослабления противоопухолевого эффекта.

Ключевые слова: рак яичников, опухолевая интоксикация, побочные действия циторедуктивной операции и химиотерапии, реамберин.

Введение

В большинстве стран мира рак яичников имеет самые высокие показатели смертности среди всех гинекологических опухолей, что связано с поздней диагностикой заболевания. Летальность больных раком яичников в течение первого года после взятия на учет превышает 35%. По сводным данным раковых регистров стран Европы одногодичная выживаемость больных раком яичников составляет 63%, 3-х летняя выживаемость – 41%, 5-летняя – 35%. За десятилетие платиновая химиотерапия в лечении распространенных форм рака яичников позволила повысить 5-летнюю выживаемость после оптимальных циторедуктивных операций лишь на 3% [с 32 до 35% -8].

Еще в 80-е годы рядом авторов [3,4] показано, что больные с распространенными и, в частности с асцитными формами рака яичников, как правило, имеют значительное угнетение иммунного статуса, симптомы анемии и интоксикации. Страдает перекисное окисление липидов и антиоксидантная система крови [1]. В результате лечение РЯ III-IV стадий с высокой интоксикацией остается во многих аспектах не решенной проблемой. Требуется поиск не только эффективной противоопухолевой терапии, но и препаратов, направленных на снижение токсических проявлений [2,5].

Как правило, у больных раком яичников III-IV стадий высок операционный риск и длительное время не удастся начать полихимиотерапию (ПХТ), повышается частота лейкопений. До настоящего времени идут поиски подходов – с чего начинать лечение рака яичников III-IV стадий: с циторедуктивной операции или полихимиотерапии и каких препаратов. В связи с изложенным нами использован реамберин, основой которого является янтарная кислота. Превращение последнего в организме связано с «производством» энергии, необходимой для обеспечения клеточной жизнедеятельности. Мощность системы энергопродукции, замыкающейся на янтарной кислоте, в сотни раз превосходит другие системы энергообразования. Пополнение пула интермедиаторов цикла Кребса приводит к увеличению скорости транспорта кислорода, снижению гипоксии и эндотоксикоза [10].

Целью настоящей работы было изучение эффективности применения отечественного препарата реамберин для снижения интоксикации и побочных действий, которые являются основным объектом, препятствующим эффективному применению специальной терапии.

Материал и методы

Оценка состояния и степени выраженности интоксикации нами проводилась у 171 больного по клиническим, функциональным и биохимическим параметрам перед операцией, началом ПХТ и после ее окончания через 3-4 недели в соответствии с рекомендациями ESOГ-BOЗ по шкале токсичности [6].

Эффективность применения реамберина, оказывающего прямое действие на окислительные процессы в цикле Кребса для снятия интоксикации, тканевой гипоксии изучена у 89 больных асцитным раком яичников III-IV стадий по классификации FIGO в возрасте от 42 до 79 лет после циторедуктивной операции и в процессе ПХТ (1 группа). В качестве контрольной группы взяты ретроспективные больные (82 пациентки) сравнительно аналогичные по возрасту и стадии заболевания, оперированные в НОКОД и муниципальных больницах без получения реамберина.

В таблице 1 представлены сравнительные данные состояния больных, степени интоксикации и снижения показателей крови при поступлении в НОКОД.

Таблица 1. Сравнительные данные степени интоксикации, снижения показателей крови и статуса больных раком яичников III-IV стадий до начала лечения

Группа б-х	Число б-х	Стадия		Статус больного (ЕСОГ -BOЗ)			Степень интоксикации			Степень снижения показателей крови*			
		III	IV	II	III	IV	II	III	IV	0	I	II	III
1	89	73	16	17	48	24	16	47	26	9	35	26	19
2	82	65	17	15	42	25	13	44	25	7	32	25	18
Всего	171	138	33	32	90	49	29	91	51	16	67	51	37

* в большинстве случаев снижение показателей крови констатировано по снижению уровня гемоглобина, реже тромбоцитов и лейкоцитов

Даже оптимально выполненная циторедуктивная операция не спасает от прогресса болезни, если не будет выполнена своевременно адъювантная ПХТ.

В качестве стандарта 1-й линии ПХТ нами использованы препараты платины, циклофосфида и/или доксорубицина (жесткие, однодневные схемы СР и САР), которые, наряду с высокой эффективностью, являются нефро- и кардиотоксичными, что нельзя не учитывать. При наличии анемии ниже 100 г/л подготовку к ПХТ во всех случаях начинали с гемотрансфузий.

Применение реамберина впервые в онкологической практике при однодневном (жестком) курсе ПХТ было использовано в Новгородском областном клиническом диспансере [9]. Реамберин, основой которого является янтарная кислота, в физиологических условиях диссоциирована и носит название «сукцинат». Превращение последнего в организме связано с «производством» энергии, необходимой для обеспечения клеточной жизнедеятельности. Мощность системы энергопродукции, замыкающейся на янтарной кислоте, в сотни раз превосходит другие системы энергообразования. Пополнение пула интермедиаторов цикла Кребса приводит к увеличению скорости транспорта кислорода, снижению гипоксии и эндотоксикоза [10].

Реамберин вводили в виде 1,5% раствора перед операцией (1-2 дня), сразу после операции ежедневно (в/в, капельно не более 90 кап/мин в течение 5 –10 дней) по 400 мл в сутки и в процессе каждого курса ПХТ три дня подряд (до ПХТ, в день ПХТ и на следующий день после ПХТ).

Послеоперационная ПХТ в обеих группах проводилась в комбинациях: циклофосфан 750 мг/м² + цисплатин 75 мг/м² или цисплатин 50 мг/м² + циклофосфан 500 мг/м² + доксорубин 50 мг/м² каждые три недели с пре-и постгидратацией до 2-4 литров.

Таблица 2. Степень снижения гематологических показателей до лечения и в процессе ПХТ с применением реамберина и в контрольной группе

	2 группа (контр. группа)		1 группа (с реамберинном)	
	До лечения	В процессе ПХТ	До лечения	В процессе ПХТ
Степень снижения гемоглобина				
0 → 115	70	49	76	79
1 –100 г/л-115	12	19	13	9
2- 80-100 г/л	-	10		1
3– 65-79 г/л	-	4	-	
4- < 65 г/л				
Степень снижения лейкоцитов				
9 0- >4,0 x10	72	56	81	85
1- 3,0-3,9	10	18	8	3
2- 2,0-2,9		6		1
3- 1,0-1,9		2		
4- <1,0				
всего	82	82	89	89

В контрольной группе число случаев анемий и лейкопений 1 степени до начала ПХТ составило соответственно 12 ($14,6 \pm 2,1\%$) и 10 ($12,2 \pm 0,9\%$). В процессе курсов терапии показатели анемии и лейкопении увеличились, включая 2-3 степень соответственно до 33 ($40,2 \pm 3,6\%$) и 26 ($31,7 \pm 3,2\%$). Тогда как во 1-й группе с применением реамберина до лечения показатели составили соответственно 13 ($14,6 \pm 2,1\%$) и 8 ($8,9 \pm 0,5\%$), а в процессе курсов ПХТ гематологические показатели практически не изменились (анемия 1-2 степени составила $11,2 \pm 1,1\%$ и лейкопения - $4,4 \pm 1,6\%$). Разница числа случаев и степени снижения гемоглобина и лейкоцитов в исследуемой группе в сравнении с контрольной группой статистически достоверна ($p < 0,01$).

Таблица 3. Степень нарушений функций сердца до лечения и в процессе ПХТ с применением реамберина и в контрольной группе

Степень нарушений функций сердца	Контрольная группа		1 группа	
	До лечения	В процессе ПХТ	До лечения	В процессе ПХТ
0 – нарушений нет	20	7	18	23
1 – бессимптомное нарушение	19	20	21	21
2 – преходящая симптоматическая дисфункция, требующая лечения	26	32	27	23
3 – Корректируемая дисфункция, нарушение ритма	17	23	23	22
Всего	82	82	89	89

Степень нарушения функций сердца 2 и 3 степени в 1 группе, имеющаяся до лечения у 50 больных ($56,1 \pm 3,7\%$), позволили во всех случаях на фоне реамберина не только провести полноценные курсы ПХТ, но и уменьшить частоту их нарушений до 45 ($50,56 \pm 3,4\%$).

В контрольной группе число больных с нарушениями функций сердца 2-3 степени в процессе химиотерапии, наоборот, **возросло с $52,4 \pm 3,4\%$ (43 больных) до $67,1 \pm 4,1\%$ (55 больной)**, требовались корректирующая терапия, увеличение сроков между курсами ПХТ или уменьшение дозы препаратов. Разница статистически достоверна ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой.

Одним из показателей оценки уровня нарушений мочевого выделительной системы является степень повышения креатинина. До начала лечения повышение креатинина 1-й степени (таблица 4) констатировано сравнительно одинаковым в 1-й (у 12 больных – 13,5%) и во второй группах (у 11 больных – 13,4%).

Таблица 4. Степень повышения креатинина до лечения и в процессе ПХТ с применением реамберина и в контрольной группе

Степень повышения креатинина	2 группа (контр.группа)		1 группа (с реамберинном)	
	До лечения	В процессе ПХТ	До лечения	В процессе ПХТ
0 – нарушений нет (ВПН)*	71	48	77	88
1 – <1,5 Ч вН**	11	21	12	2
2 – 1,5-3,0 Ч вН	-	11	-	1
3 - 3,1-6,0 Ч вН	-	2	-	-
Всего	82	82	89	89

*ВПН-верняя граница нормы;

**Ч вН-число раз от верхней границы нормы.

В группе больных, получавших реамберин в качестве предхимиотерапевтической подготовки и в процессе ПХТ лишь в 3-х наблюдениях (3,37%) сохранилось повышение уровня креатинина, тогда как в контрольной группе число больных с уровнем креатинина (1-3 степени) увеличилось у 34 больных (41,4%), что потребовало в 12 случаях (14,6%) приостановления химиотерапии, проведения коррегирующей терапии. Разница между группами статистически достоверна ($p < 0,001$).

При анализе других проявлений токсичности у больных, получающих ПХТ на фоне реамберина, **тошнота и рвота** 1-2-й степени была констатирована у 24 (26,9±2,2%) преимущественно отсроченная, в контрольной группе 2 и 3 степень – у 45 (59,2±3,4%) больных, из них у 28 острая (в течение 24 часов после начала химиотерапии), несмотря на то, что за 30 мин до начала ХТ все больные получали в/венно антимиотики (ондасетрон 8 мг или гранисетрон 1 мг).

Изучена **динамика** послеоперационных уровней сывороточного **СА-125** (высокомолекулярного гликопротеина, не превышающего в норме 35 ед/мл) до начала ПХТ и в процессе ее проведения, которая по мнению Н.С.Сергеевой с соавт.(2002) является объективным предикторным фактором

эффективности лечения рака яичников. По данным большинства авторов уровень последнего зависит не столько от объема опухолевых масс, сколько от вовлечения в процесс мезотелия брюшины.

После 2 курса ПХТ по схеме СР (циклофосфан+платина) или САР (циклофосфан + доксорубин+платина) уровень СА-125 выше 100 ед/мл – в контрольной группе составил у большинства 68,2±4,2% (56 больных), в 1 группе – только у 21 больного (23,5±1,9%, что более, чем в 2 раза ниже контрольной группы).

После 4 курса уровень маркера (менее 35 ед/мл) в 1 группе достиг нормы – у 38,2±2,4% больных, тогда как во 2 группе он был ниже нормы только у 13 больных (17,1±0,94%).

Таблица 5. Динамика послеоперационных уровней СА-125 в процессе ПХТ в обеих группах

Группы		Уровень Са 125 (ед/мл)					
		Более 1000	От 500 до 1000	От 300 до 500	От 100 до 300	От 35 до 100	<35
После операции	1	2	3	14	31	39	-
	2	5	8	19	37	13	-
После 2 курса	1		-	2	19	57	11
	2		6	12	38	23	3
После 4 курса	1			-	5	50	34
	2			7	24	38	13
После 6 курса	1					11	78
	2				16	39	27

Статистический анализ результатов исследования проводился в системе SAS (Statistical Analysis System, SAS Institute Inc., США) с применением стандартных алгоритмов вариационной статистики, а также программы STATISTICA 8.0. Анализ показал, что эффекты различий снижения Са –125 после 2, 4 и 6 курса, значимые на уровне $p < 0,05$.

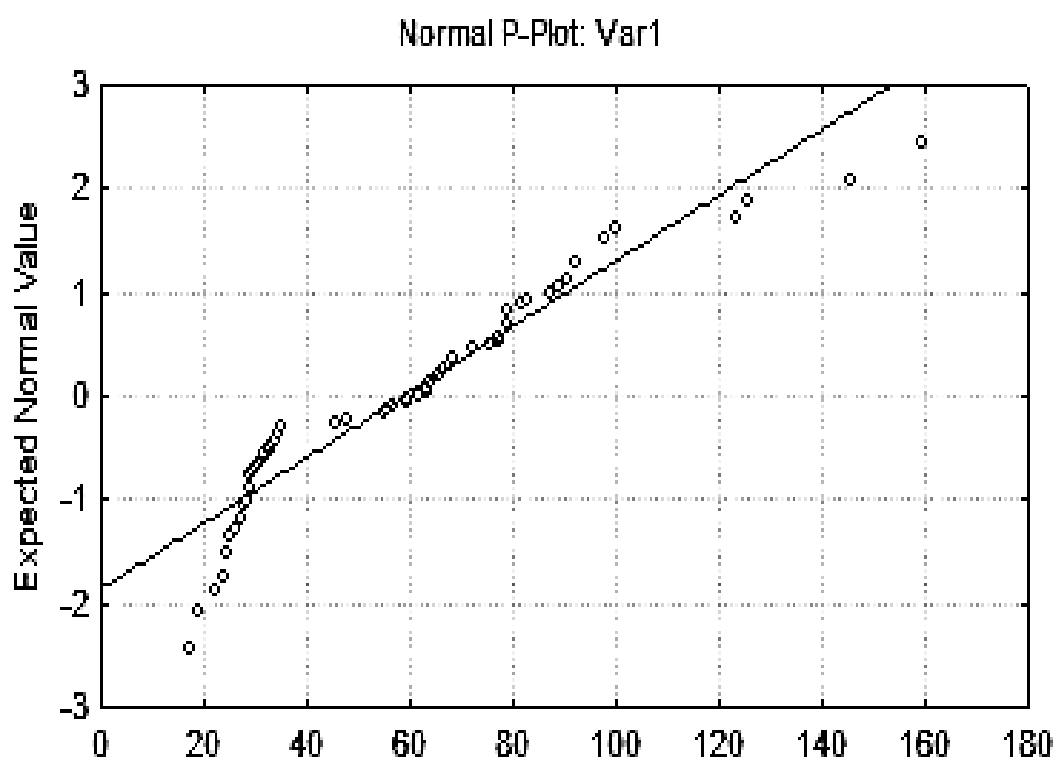
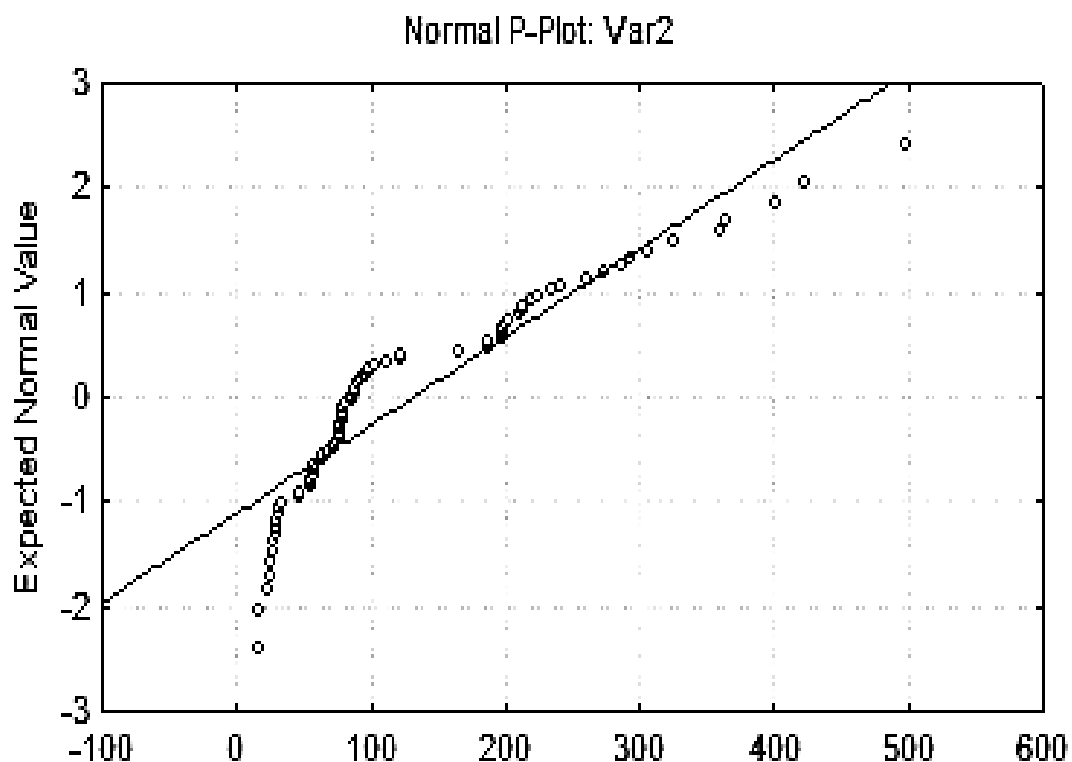


Рис 1. Сравнительные данные дисперсного анализа опухолевого маркера Ca-125 после 4 курса ПХТ в исследуемой группе с применением реамберина (Var 1) и контрольной группе (Var2)

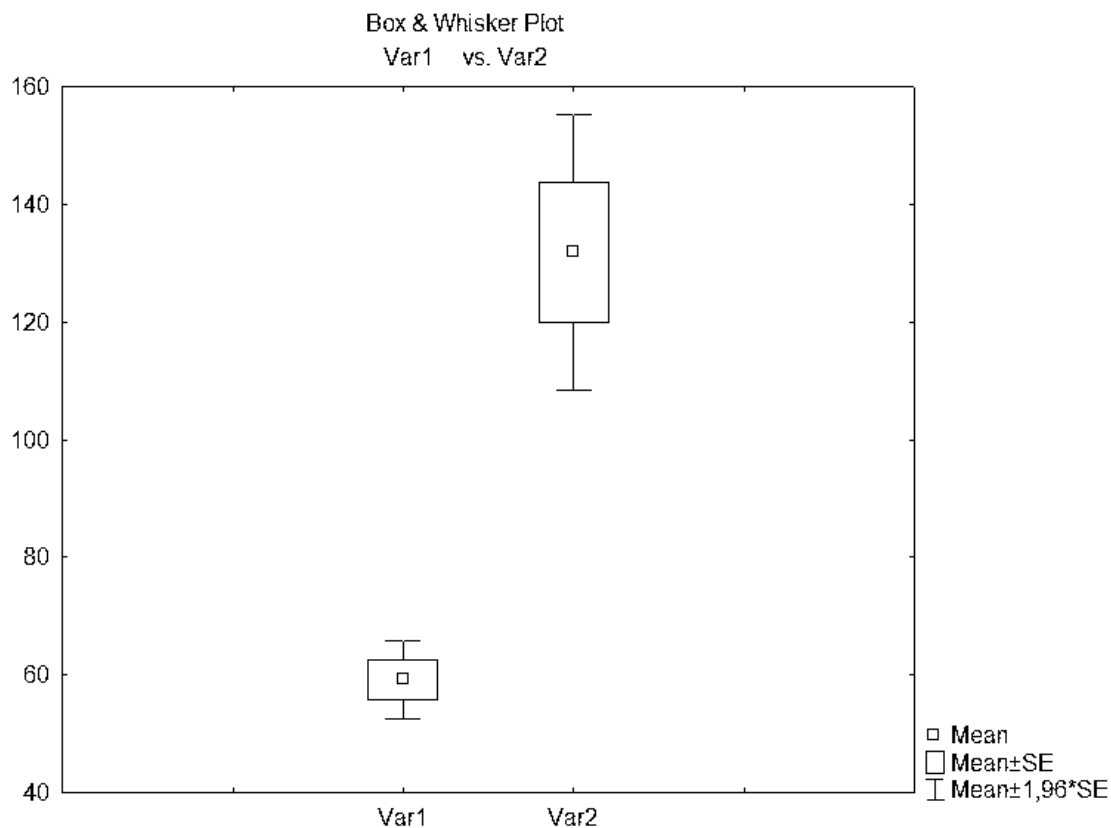


Рис 2. Уровни опухолевых маркеров Ca-125 в 1 (var 1) группе в сравнении с контрольной группой (var 2)

Таким образом, исследования по применению 1,5% раствора реамберина до циторедуктивной операции и сразу после операции, а также в процессе последующей полихимиотерапии показали, что реамберин является универсальным препаратом для снижения интоксикации и протектором побочных действий специальной терапии рака яичников без ослабления противоопухолевого эффекта.

Выводы

1. Использование препарата реамберин перед циторедуктивной операцией и при однодневных(жестких) курсах полихимиотерапии создает условия снижения опухолевой интоксикации и анемии.
2. Реамберин – универсальный протектор токсичности при ПХТ (с использованием препаратов платины и доксорубина). Применение реамберина не сопровождается ослаблением противоопухолевого эффекта.
3. Снижение опухолевого маркера СА-125 регистрируется в более короткие сроки, чем в контрольной группе. Статистический анализ показал, что эффекты различий снижения Са –125 после 2, 4 и 6 курса, значимые на уровне $p < 0,05$.

Литература

1. Антонеева И.И. Перекисное окисление липидов и ферментативное звено антиоксидантной системы крови при раке яичников// Казан.мед.журнал.-2006.- №3.-с.158-166.
2. Винокуров В.Л. ,Юркова Л.Е., Буйнякова А.И., Максимов С.Я.и др. Современные аспекты химиотерапии распространенного рака яичников. Материалы научно-практической конференции «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению рака яичников». Великий Новгород, 17-18 мая 2001, с.86-88.
3. Ласточкина В.И. . Иммунологическое обследование больных новообразованиями яичников, Дис.на соиск. уч. степени канд.мед.наук. М.1977;
4. Нечаева И.Д. Современные возможности диагностики и лечения злокачественных опухолей яичников и перспективы развития проблем. Вопр.онкологии,1984, 30,12,67-74.
5. Новикова Е.Г., Ронина Е.А.,Корнеева И.А. Современные подходы в лечении злокачественных опухолей яичников. Материалы научно-практической конференции «Новые подходы к скринингу, диагностике и лечению рака яичников». Великий Новгород, 17-18 мая 2001, с. 112-115.
6. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И.Переводчиковой.2 издание. Практическая медицина.Москва, 2005 с.661-691
7. Сергеева Н.С., Маршутина Н.В. Серологические маркеры и их применение в клинической онкологии.// Избранные лекции по клинической онкологии под ред.акад.РАМН В.И.Чиссова, проф.С.Л.Дарьяловой. Москва, 2002, с.108-125.
8. Урманчеева А.Ф., , Кутушева Г.Ф. Опухоли яичника. В кн.: Лекции по фундаментальной и клинической онкологии (под ред. В.М. Моисеенко, А.Ф.Урманчеевой, К.П.Хансон. Изд. Н-Л. 2004, с.319-359.
9. Черенков В.Г. , Чистякова Л.А. Пути снижения побочных действий полихимиотерапии рака яичников III-IV стадий.- Клиническая медицина (вопросы клиники, диагностики, профилактики и лечения) В.Новгород-Алма-Ата, Межвузовск. Сборн., т.11, 2001, 164-167.
10. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний, Санкт-Петербург, 2008, 32 с.

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 (1-4,5 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 днів.

ПОБІЧНА ДІЯ

Можливі алергічні реакції, металевий присмак у роті. При швидкому введенні препарату можливі короткочасні 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 Науково-технологічна 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

Карніель®

(KARNIEL)

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

Склад лікарського засобу :

діюча речовина: левокарнітин;

1 мл розчину містить 200 мг левокарнітину;

допоміжні речовини: кислота сорбінова, вода очищена.

Лікарська форма. Розчин для орального застосування.

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

Фармакотерапевтична група. Метаболічний засіб. Код АТС А16А А01.

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

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