

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель директора
Департамента лекарственных
средств и медицинских изделий при
Министерстве здравоохранения
Кыргызской Республики

Кысанов Т.А.
« 05 » 01/2024 2024 г.

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТИВОРЕЛЬ

Торговое название

Тиворель

Международное непатентованное наименование

Levocarnitine, Arginine

Лекарственная форма

Раствор для инфузий.

Состав

действующие вещества: аргинина гидрохлорид, левокарнитин;

1 мл раствора содержит 42 мг аргинина гидрохлорида и 20 мг левокарнитина;

вспомогательное вещество: вода для инъекций.

Описание

Прозрачный, бесцветный или слегка желтоватый раствор.

Фармакотерапевтическая группа

Добавки к растворам для внутривенного введения. Аминокислоты.

Код АТХ: B05X B

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Тиворель содержит в качестве действующих веществ аминокислоты левокарнитин и аргинина гидрохлорид.

Аргинин (α -амино- δ -гуанидиновалериановая кислота) — аминокислота, относящаяся к классу условно незаменимых аминокислот и являющаяся активным и разносторонним клеточным регулятором многочисленных жизненно важных функций организма, проявляющая важные в критическом состоянии организма протекторные эффекты.

Аргинин оказывает антигипоксическое, мембраностабилизирующее, цитопротекторное, антиоксидантное, антирадикальное, дезинтоксикационное действие, является активным регулятором промежуточного обмена и процессов энергообеспечения, играет определенную роль в поддержании гормонального баланса в организме. Известно, что аргинин увеличивает содержание в крови инсулина, глюкагона, соматотропного гормона и пролактина, принимает участие в синтезе пролина, полиамина, агматина, включается в процессы фибриногенолиза, сперматогенеза, оказывает мембранодеполяризующее действие.

Аргинин является одним из основных субстратов в цикле синтеза мочевины в печени. Гипоаммониемический эффект препарата реализуется путем активации превращения аммиака в мочевины. Оказывает гепатопротекторное действие благодаря антиоксидантной, антигипоксической и мембраностабилизирующей активности, положительно влияет на процессы энергообеспечения в гепатоцитах.

Аргинин является субстратом для NO-синтазы — фермента, катализирующего синтез оксида азота в эндотелиоцитах. Препарат активирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в эндотелии сосудов, уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию сосудов, подавляет синтез протеинов адгезии VCAM-1 и MCP-1, предотвращая, таким образом, образование и развитие атеросклеротических бляшек, подавляет синтез эндотелина-1, который является мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладких миоцитов сосудистой стенки. Аргинин подавляет также синтез асимметричного диметиларгинина — мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса. Препарат стимулирует деятельность вилочковой железы, производящей Т-клетки, регулирует содержание глюкозы в крови во время физической нагрузки. Оказывает кислотообразующее действие и способствует коррекции кислотно-щелочного равновесия. Левокарнитин является природным веществом, участвующим в энергетическом метаболизме, а также метаболизме кетоновых тел. Только L-изомер карнитина является биологически активным.

Левокарнитин необходим для транспортировки длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии для их дальнейшего бета-окисления и образования энергии. Жирные кислоты используются как энергетический субстрат всеми тканями, за исключением мозга. В скелетных мышцах и миокарде жирные кислоты являются основным субстратом для получения энергии.

Левокарнитин играет важную роль в сердечном метаболизме, поскольку окисление жирных кислот зависит от наличия достаточного количества этого вещества. Экспериментальные исследования показали, что при некоторых условиях, таких как стресс, острая ишемия, миокардит, возможно снижение уровня левокарнитина в миокардиальной ткани. Проведено большое количество исследований на животных, в которых подтверждено положительное воздействие левокарнитина при различных индуцированных кардиальных расстройствах: острая и хроническая ишемия, декомпенсация сердечной деятельности, сердечная недостаточность в результате миокардита, медикаментозная кардиотоксичность (таксаны, адриамицин и т. д.).

Высвобождая коэнзим-А из сложных тиоэфиров, левокарнитин также усиливает окисление углеводов в цикле трикарбоновых кислот Кребса, стимулирует активность ключевого фермента гликолиза — пируватдегидрогеназы, а в скелетных мышцах — окисление аминокислот с разветвленной цепью. Таким образом, левокарнитин прямо или косвенно участвует в большинстве энергетических процессов, его наличие обязательно для окисления жирных кислот, аминокислот, углеводов и кетоновых тел.

У человека физиологические потребности в карнитине пополняются за счет потребления продуктов питания, содержащих карнитин (прежде всего мяса), и путем эндогенного синтеза в печени из триметиллизина. Наибольшая концентрация левокарнитина определяется в мышечной ткани, в миокарде и в печени.

Первичный системный дефицит карнитина характеризуется низкой концентрацией левокарнитина в плазме крови, эритроцитах и/или тканях. Вторичный дефицит карнитина может быть следствием врожденных нарушений метаболизма карнитина или ятрогенных вмешательств, таких как гемодиализ.

Фармакокинетика

При непрерывной внутривенной инфузии максимальная концентрация аргинина гидрохлорида в плазме крови достигается через 20–30 мин от начала введения. Аргинин проникает через плацентарный барьер, фильтруется в почечных клубочках, однако практически полностью реабсорбируется в почечных канальцах.

Левокарнитин всасывается клетками слизистой оболочки тонкого кишечника и относительно медленно поступает в кровяное русло; вероятно, всасывание связано с активным транслюминальным механизмом. Всасывание после перорального приема ограничено (<10 %) и непостоянно.

Абсорбированный левокарнитин транспортируется в различные органы с кровью; считается, что в процессе транспортировки задействована транспортная система эритроцитов.

Левокарнитин выводится в основном с мочой. Скорость выведения прямо пропорциональна концентрации карнитина в крови.

Левокарнитин практически не метаболизируется в организме.

Показания

В составе комплексного лечения ишемической болезни сердца.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату. Тяжелые нарушения функции почек; гиперхлоремический ацидоз; аллергические реакции в анамнезе; применение калийсберегающих диуретиков, а также спиронолактона. Инфаркт миокарда (в том числе в анамнезе).

Способ применения и дозы

Препарат вводят внутривенно капельно со скоростью 10 капель в минуту в течение первых 10–15 мин, затем скорость введения можно увеличить до 30 капель в минуту. Суточная доза препарата — 100 мл раствора.

Дети

Нет данных о применении препарата у детей.

Побочные реакции

Со стороны опорно-двигательного аппарата: боль в суставах.

Со стороны пищеварительного тракта: сухость во рту, тошнота, рвота, боль в животе, диарея.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: изменения в месте введения, включая гиперемию, зуд, бледность кожи, вплоть до акроцианоза.

Со стороны иммунной системы: анафилактический шок, реакции гиперчувствительности, включая сыпь, крапивницу, ангионевротический отек.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: колебания артериального давления, изменения сердечного ритма, боли в области сердца.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, чувство страха, слабость, судороги, тремор, чаще при превышении скорости введения.

Общие расстройства: гипертермия, ощущение жара, ломота в теле.

Лабораторные показатели: гиперкалиемия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях Кыргызской Республики:

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве Здравоохранения Кыргызской Республики

<http://www.pharm.kg>

Также можно отправить сообщение электронной почтой на asia.kppv@uf.ua или обратиться по телефону: +996 550 740402.

Передозировка

Симптомы. Почечная недостаточность, гипогликемия, метаболический ацидоз, большие дозы препарата могут вызвать диарею.

Лечение. В случае передозировки инфузию препарата необходимо прекратить. Следует контролировать физиологические реакции и поддерживать жизненные функции организма. При необходимости вводят подщелачивающие средства и средства для налаживания диуреза (салуретики), растворы электролитов (0,9 % раствор натрия хлорида), 5 % раствор глюкозы. Терапия симптоматическая.

Особенности применения

У пациентов с почечной недостаточностью перед началом инфузии необходимо проверить диурез и уровень калия в плазме крови, поскольку препарат может способствовать развитию гиперкалиемии.

Препарат с осторожностью применяют при нарушении функции эндокринных желез. Препарат может стимулировать секрецию инсулина и гормона роста.

При появлении сухости во рту необходимо проверить уровень сахара в крови.

Осторожно следует применять при нарушениях обмена электролитов, заболеваниях почек. Если на фоне приема препарата нарастают симптомы астении, лечение необходимо отменить.

Препарат с осторожностью применяют у пациентов с стенокардией.

Левокарнитин улучшает усвоение глюкозы, поэтому применение препарата Тиворель у пациентов с сахарным диабетом, получающих лечение сахароснижающими препаратами, может привести к гипогликемии. Уровень глюкозы в плазме крови в таких случаях необходимо регулярно контролировать для своевременной коррекции терапии.

Наблюдались очень редкие случаи повышения международного нормализованного отношения у пациентов, которые одновременно принимали левокарнитин и антикоагулянты кумаринового ряда (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). При сопутствующем применении кумариновых антикоагулянтов необходим соответствующий мониторинг.

Сообщали о судорожных припадках у пациентов с наличием судорожной активности в анамнезе, однако до конца не выяснено, увеличивает ли левокарнитин частоту и/или степень тяжести судорог. В случаях, когда левокарнитин подозревается в причине судорожных припадков, следует рассмотреть возможность отмены применения данного лекарственного средства.

Применение в период беременности или кормления грудью

Данные о применении препарата Тиворель беременным женщинам отсутствуют. Данные об экскреции препарата в грудное молоко и его действии на плод неизвестны. Поэтому в период беременности или кормления грудью препарат назначают только в том случае, если ожидаемая польза для женщины превышает потенциальный риск для плода.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами

В отдельных случаях некоторые побочные реакции со стороны центральной нервной системы могут влиять на способность управлять автотранспортом или работать со сложными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

При применении препарата Тиворель необходимо учитывать, что препарат может вызвать выраженную и стойкую гиперкалиемию на фоне почечной недостаточности у больных, принимающих или принимавших спиронолактон. Предварительное применение калийсберегающих диуретиков также может способствовать повышению уровня концентрации калия в крови.

При одновременном применении с аминофиллином возможно повышение уровня инсулина в крови.

Одновременное применение глюкокортикоидов приводит к накоплению левокарнитина в тканях организма (кроме печени). Другие анаболические средства усиливают эффект препарата.

У пациентов, которые получали одновременно с левокарнитином антикоагулянты кумаринового ряда (см. раздел «Особенности применения»), наблюдались очень редкие случаи повышения международного нормализованного отношения (МНО). МНО или другой соответствующий коагуляционный тест следует проводить еженедельно, до момента, пока показатели не станут стабильными, и ежемесячно после этого, у пациентов, которые принимают такие антикоагулянты вместе с левокарнитином.

Одновременное применение левокарнитина со средствами, которые индуцируют гипокарнитинемию за счет усиления выведения карнитина почками (например, вальпроевая кислота, пролекарства, содержащие пивалоновую кислоту, цефалоспорины, цисплатин, карбоплатин, ифосфамид), может уменьшить его уровень.

Препарат несовместим с тиопенталом.

Несовместимость

Препарат несовместим с тиопенталом.

Срок годности

2 года.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 100 мл в стеклянных флаконах; по 1 флакону в коробке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Юрия-Фарм».

Местонахождение производителя

Украина, 18030, Черкасская обл., г. Черкассы, ул. Кобзарская, 108.

Тел.: +38 (044) 281-01-01.