

Состав

действующие вещества: левокарнитин и аргинина гидрохлорид;

1 мл 42 мг аргинина гидрохлорида и 20 мг левокарнитину;

вспомогательные вещества: вода для инъекций.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачная, бесцветная или слегка желтоватая жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Дополнительные растворы для внутривенного введения. Аминокислоты. Код АТХ В05Х В.

Фармакодинамика

Тиворель содержит как действующие вещества аминокислоты левокарнитин и аргинина гидрохлорид.

Аргинин (α-амино-d-гуанидиновалериановая кислота) - аминокислота, которая относится к классу условно незаменимых аминокислот и является активным и разносторонним клеточным регулятором многочисленных жизненно важных функций организма, проявляет важные в критическом состоянии организма протекторные эффекты.

Аргинин оказывает антигипоксическое, мембраностабилизирующее, цитопротекторное, антиоксидантное, антирадикальное, дезинтоксикационное действие, проявляет себя как активный регулятор 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 фибринолиза, 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 мочевину. Оказывает гепатопротекторное действие

благодаря антиоксидантной, антигипоксической и мембраностабилизирующей активности, положительно влияет на процессы энергообеспечения в гепатоцитах.

Аргинин является субстратом для NO-синтазы - фермента, который катализирует 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 тем самым образование и развития атеросклеротических бляшек, подавляет синтез эндотелина 1, который является мощным вазоконстриктором и стимулятором пролиферации и миграции гладких миоцитов сосудистой стенки. Аргинин подавляет также синтез асимметричного диметиларгинину - мощного эндогенного стимулятора оксидативного стресса. Препарат стимулирует деятельность вилочковой железы, которая производит Т-клетки, регулирует содержание глюкозы в крови во время физической нагрузки. Оказывает кислотопродуцирующее 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 необходимо 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, у которых подтверждено положительное воздействие левокарнитина в случае различных индуцированных кардиальных расстройств: 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 - окисления 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 карнитин пополняются за счет потребления продуктов питания, содержащих карнитин (прежде всего мяса), и путем эндогенного синтеза в печени с триметиллизину. Наибольшая концентрация левокарнитину определяется в мышечной ткани, в миокарде и печени.

Первичный системный дефицит карнитина характеризуется низкой концентрацией левокарнитину 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 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 входит в кровяное русло; вероятно, всасывание связано с активным транслюминальным механизмом. Всасывание после приема ограничено (<10%) и изменчиво.

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

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

Левокарнитин практически не метаболизируется в организме.

Показания

В составе комплексного лечения ишемической болезни сердца.

Противопоказания

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

При применении лекарственного средства 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 аминофилином 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, получавших 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, принимающих такие антикоагулянты вместе с левокарнитином.

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

Лекарственное средство несовместимо с тиопенталом.

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.

Лекарственное средство с осторожностью применяют при нарушении функции эндокринных желёз. 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.

С осторожностью применяют у пациентов со стенокардией.

Левокарнитин улучшает усвоение глюкозы, поэтому применение лекарственного средства 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 одновременном применении антикоагулянтов кумаринового ряда необходим соответствующий мониторинг.

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

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

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

Применение в период беременности или кормления грудью

Нет данных относительно применения Тиворея беременным женщинам. Данные по экскреции препарата в грудное молоко и его действие на плод неизвестны. Поэтому в период беременности и кормления грудью препарат назначают только тогда, когда ожидаемая польза для превышает потенциальный риск для плода.

Способ применения и дозы

Лекарственное средство 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 - 100 мл раствора.

Дети

Нет данных по применению препарата у детей.

Передозировка

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

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

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.

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 бутылке; по 1 бутылке в пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ООО «Юрия-Фарм».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Украина, 18030, Черкасская обл., М. Черкаси, ул. Кобзарская, 108. Тел .: (044) 281-01-01.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника —

[Государственного реестра лекарственных средств Украины.](#)