

«МАЪҚУЛЛАНГАН»
Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни
сақлаш вазирлиги хузуридаги Фармацевтика
тармоғини ривожлантириш агентлигининг
«Дори воситалари, тиббий буюмлар ва
тиббий техника экспертизаси ва
стандартлаштириш давлат маркази» ДУК

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ТИВОРЕЛЬ

Препаратнинг савдо номи: Тиворель

Таъсир этувчи моддалар (ХПН): левокарнитин ва аргинин гидрохлориди;

Дори шакли: инфузия учун эритма.

Таркиби:

1 мл эритма қуйидагиларни сақлайди:

фаол моддалар: 42 мг аргинин гидрохлориди, 20 мг левокарнитин;

ёрдамчи модда: инъекция учун сув.

Таърифи: тиник, рангсиз ёки енгил сарғиш суюқлик.

Фармакотерапевтик гуруҳи: Вена ичига юбориш учун эритмаларга қўшимча.
Аминокислоталар.

АТХ коди: B05XB.

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Тиворель таъсир этувчи модда сифатида левокарнитин ва аргинин гидрохлориди аминокислоталарини сақлайди.

Аргинин (α -амино- δ -гуанидиновалериан кислотаси) – аминокислота бўлиб, шартли алмашинмайдиган аминокислоталар синфига киради ва организмнинг жуда кўп ҳаётий муҳим функцияларининг фаол ва ҳар томонлама хужайра регулятори ҳисобланади, организмнинг оғир ҳолатида муҳим протектор самара кўрсатади.

Аргинин антигипоксик, мембранани барқарорлаштирувчи, цитопротектор, антиоксидант, антирадикал, дезинтоксикацион таъсир кўрсатади, моддаларнинг оралиқ алмашинув ва энергия билан таъминлаш жараёнларини фаол регулятори сифатида намоён бўлади, организмда гормонал мувозанатни тутиб туришда маълум роль ўйнайди. Маълумки, аргинин қонда инсулин, глюкагон, соматотроп гормон ва пролактин микдорини оширади, пролин, полиамин, агматин синтезида иштирок этади, фибриногенолиз, сперматогенез жараёнларига киришади, мембранани кутбсизлантирувчи таъсир кўрсатади.

Аргинин жигарда мочевина синтези циклидаги асосий субстратлардан бири ҳисобланади. Препаратнинг гипоаммониемик самараси аммиакни мочевинага айланишини фаоллаштириш йўли билан амалга ошади. Антиоксидант, антигипоксик ва мембранани барқарорлаштирувчи фаоллиги ҳисобига гепатопротектор таъсир кўрсатади, гепатоцитларда энергия билан таъминлаш жараёнларига ижобий таъсир кўрсатади.

Аргинин эндотелиоцитларда азот оксиди синтезини катализация қилувчи NO-синтаза-ферментининг субстрати ҳисобланади. Препарат гуанилатциклазани фаоллаштиради ва томирлар эндотелийсида циклик гуанозинмонофосфат (цГМФ) микдорини оширади, тромбоцитлар ва лейкоцитлар фаоллиги ва қон томирлар эндотелийсига адгезиясини камайтиради, адгезияловчи протеинлар VCAM-1 ва MCP-1 синтезини сусайтиради ва шу билан атеросклеротик бляшкаларнинг ҳосил бўлиши ва ривожланишини олдини олади, томирлар деворидаги силлиқ миоцитлар миграцияси ва пролиферациясининг стимулятори ва кучли вазаконстиктор бўлган эндотелин-1 синтезини сусайтиради. Аргинин, шунингдек

оксидатив стресснинг кучли эндоген стимулятори – асимметрик диметиларгинин синтезини сусайтиради. Препарат Т-хужайраларни ишлаб чиқарувчи айрисимон безининг фаолиятини рағбатлантиради, жисмоний зўриқиш вақтида қондаги глюкоза миқдорини бошқаради. Кислота ҳосил қилувчи таъсир кўрсатади ва кислота-ишқор мувозанатини мувофиқлаштирилишига олиб келишга ёрдам беради.

Левокарнитин энергетик метаболизмда иштирок этадиган, ҳамда кетон таначалари метаболизмида иштирок этувчи табиий модда ҳисобланади. Карнитиннинг фақат L-изомери биологик фаол ҳисобланади.

Левокарнитин узун занжирли ёғ кислоталарини, уларни кейинчалик бета оксидланиши ва энергия ҳосил қилиши учун митохондрияга ташилиши учун зарур. Ёғ кислоталари миядан ташқари барча тўқималарда энергетик субстрат ҳисобланади. Скелет мушаклари ва миокардда ёғ кислоталари энергияни олиниши учун асосий субстрат ҳисобланади.

Ёғ кислоталарининг оксидланиши левокарнитиннинг етарли миқдорда бўлишига боғлиқлиги сабабли, бу модда юрак метаболизмида муҳим роль ўйнайди. Экспериментал тадқиқотлар стресс, ўткир ишемия, миокардит, каби баъзи ҳолатларда миокард тўқимасида левокарнитин даражасини камайиши мумкинлигини кўрсатди. Ҳайвонларда жуда кўп тадқиқотлар ўтказилган бўлиб, уларда турли индукция қилинган кардиал бузилишларда: ўткир ва сурункали ишемия, юрак фаолияти декомпенсацияси, миокардит натижасидаги юрак етишмовчилиги, медикаментоз кардиотоксиклик (таксанлар, адриамицин ва б.) левокарнитиннинг ижобий таъсири тасдиқланган.

Левокарнитин мураккаб тиоэфирлардан коэнзим-А ни ажралиб чиқишини кучайтириб, Кребс трикарбон кислоталари циклида углеводларни оксидланишини кучайтиради, гликолизнинг асосий ферменти – пируватдигидрогеназа фаоллигини, скелет мушакларида шохланган занжирли аминокислоталар оксидланишини кучайтиради. Шундай қилиб, левокарнитин кўпчилик энергетик жараёнларда тўғридан-тўғри ёки билвосита иштирок этади, унинг мавжудлиги ёғ кислоталари, аминокислоталар, углеводлар ва кетон таначаларининг оксидланиши учун унинг иштироки жуда зарурдир.

Одамларда карнитиннинг физиологик эҳтиёжи карнитин сақловчи озиқ-овқат маҳсулотларини (асосан гўшт) қабул қилиш ва жигарда триметиллизиндан эндоген йўл билан синтезланиш йўли билан қопланади. Левокарнитиннинг энг катта концентрацияси мушак, миокард ва жигар тўқимасида аниқланади.

Карнитиннинг бирламчи тизимли танқислиги қон плазмасида, эритроцитларда ва ёки тўқималарда унинг концентрациясини пасайиши билан характерланади. Карнитиннинг иккиламчи танқислиги карнитин метаболизмини туғма бузилиши ёки гемодиализ каби ятроген аралашувлари натижаси бўлиши мумкин.

Фармакокинетикаси

Вена ичига узлуксиз инфузия қилинганида қон плазмасида аргинин гидрохлоридининг максимал концентрацияси юбориш бошланганидан кейин 20-30 минут ўтгач кузатилади. Аргинин йўлдош тўсиғи орқали ўтади, буйрак калаваларида филтрланади, бироқ буйрак найчаларида деярли тўлиқ қайта сўрилади.

Левокарнитин ингичка ичак шиллиқ қавати хужайраларидан сўрилади ва қон томир ўзанига секин тушади; эҳтимол, сўрилиши фаол транслюминал механизм билан боғлиқ бўлса керак. Перорал қўлланилганда сўрилиши чекланган (<10%) ва турғун эмас.

Сўрилган левокарнитин қон орқали турли аъзоларга ташилади; ташилиши жараёнига эритроцитларнинг транспорт тизими жалб этилиши тахмин қилинади.

Левокарнитин асосан сийдик билан чиқарилади. Чиқарилиш тезлиги қондаги карнитин миқдорига тўғри пропорционалдир.

Левокарнитин организмда метаболизмга деярли учрамайди.

Қўлланилиши

Юрак ишемик касаллигини комплекс даволаш таркибида қўлланилади.

Қўллаш усули ва дозалари

Препарат биринчи 10-15 минут давомида минутига 10 томчи тезлик билан вена ичига томчилаб юборилади, сўнгра юбориш тезлиги минутига 30 томчига оширилиши мумкин. Препаратнинг суткалик дозаси – 100 мл эритма.

Ножўя таъсирлари

Таянч-ҳаракат аппарати томонидан: бўғимларда оғриқ.

Овқат хазм қилиш тизими томонидан: оғиз қуриши, кўнгил айниши, қусиш, қоринда оғриқ, диарея.

Тери ва тери ости клетчаткаси томонидан: юборилган жойда ўзгаришлар, жумладан гиперемия, қичишиш, терини очариши, акроцианоз.

Иммун тизими томонидан: анафилактик шок, юқори сезувчанлик реакциялари, жумладан тошмалар, эшакеми, ангионевротик шиш.

Нафас тизими, кўкрак қафаси аъзолари ва кўкс оралиғи томонидан: хансираш

Юрак қон-томир тизими томонидан: артериал босимни ўзгариб туриши, юрак ритмини ўзгариши, юрак соҳасида оғриқлар.

Нерв тизими томонидан: кўпинча юбориш тезлиги оширилганда, бош оғриғи, бош айланиши, қўрқув ҳисси, ҳолсизлик, тиришишлар, тремор.

Лаборатор кўрсаткичлар: гиперкалиемия кузатилиши мумкин.

Шубҳали салбий реакциялар ҳақида хабар бериш

Дори воситаларини рўйхатдан ўтказгандан кейин шубҳали ножўя реакциялар ҳақида хабар бериш муҳим процедура ҳисобланади. Бу тегишли дори воситаси учун фойда/хавф нисбатини доимий мониторинг қилиш имконини беради. Тиббиёт мутахассислари ҳар қандай шубҳали ножўя реакциялар тўғрисида миллий фармаконадзор тизими орқали хабар беришлари ёки қуйидаги телефон рақамлари орқали боғланишлари мумкин +998 78 150 71 00 ёки +998 90 982 24 05.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Препаратга юқори сезувчанлик. Бўйрак функциясининг оғир бузилишлари, гиперхлоремик ацидоз; анамнезида аллергик реакциялар; калийни тежовчи диуретиклар, шу жумладан спиронолактон қўлланилганда. Миокард инфарктида (жумладан анамнезида бўлса ҳам) қўллаш мумкин эмас.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Тиворель қўлланганида спиронолактон қабул қилаётган ёки қабул қилган беморларда бўйрак етишмовчилиги фонида, препарат яққол ва барқарор гиперкалиемия чақириши мумкинлигини ҳисобга олиш керак. Калийни тежовчи диуретикларни олдиндан қўлланилиши ҳам, қондаги калий концентрацияси даражасини ошишига олиб келиши мумкин.

Аминофилин билан бир вақтда қўллаш қондаги инсулиннинг миқдорини ошириши мумкин.

Глюкокортикоидлар билан бир вақтда қўллаш организм тўқималарида (жигардан ташқари) левокарнитинни йиғилиб қолишига олиб келади. Бошқа анаболик воситалар препаратнинг самарасини кучайтиради.

Кумарин антикоагулянтларини левокарнитин билан бир вақтда қабул қилган беморларда ("Махсус кўрсатмалар" бўлимига қаранг) жуда камдан-кам ҳолларда халқаро нормаллаштирилган нисбат (ХНН) ортиши кузатилди. Бундай антикоагулянтларни левокарнитин билан қабул қилган беморларда қийматлар барқарор бўлгунга қадар ҳар ҳафта ва ҳар ойда ХНН ёки бошқа тегишли коагуляцион тест ўтказилиши керак.

Левокарнитинни бўйраклар томонидан карнитиннинг чиқарилишини кўпайтириш орқали гипокарнитинемияни келтириб чиқарадиган воситалар (масалан, валпрат кислотаси, пивалон

кислота сакловчи олддорилар, цефалоспоринлар, цисплатин, карбоплатин, ифосфамид) билан бир вақтда қўллаш унинг миқдорини пасайтириши мумкин.

Номутаносиблик: Препарат тиопентал билан номутаносиб.

Махсус кўрсатмалар

Буйрак етишмовчилиги бўлган беморларда инфузиядан олдин қон плазмасидаги калий миқдори ва диурез текширилиши керак, чунки препарат гиперкалиемия ривожланишига олиб келиши мумкин.

Препарат эндокрин безларининг функцияси бузилганида эҳтиёткорлик билан қўлланади.

Препарат инсулин ва ўсиш гормонининг секрециясини рағбатлантириши мумкин.

Оғиз қуриши юзага келганда қонда қанд миқдорини текшириш зарур.

Буйрак касалликларида, электролитлар алмашинуви бузилганда эҳтиёткорлик билан қўллаш керак. Препаратни қабул қилиш фонида астения симптомлари кучайса муолажани тўхтатиш зарур.

Препаратни стенокардияси бор беморларда эҳтиёткорлик билан қўлланилсин.

Левокарнитин глюкозани ўзлаштирилишини яхшилайдди, шунинг учун қанд миқдорини пасайтирувчи препаратлар билан даволанаётган қандли диабети бор беморларда Тиворель препаратини қўллаш гипогликемияга олиб келиши мумкин. Бундай ҳолларда даволашни ўз вақтида коррекциялаш учун қон плазмасида глюкоза миқдорини доимий равишда текшириб туриш зарур.

Бир вақтнинг ўзида левокарнитин ва кумарин антикоагулянтларини қабул қилган беморларда жуда камдан-кам ҳолатларда халқаро нормаллаштирилган нисбатнинг ошиши мавжуд ("Дориларнинг ўзаро таъсири" бўлимига қаранг). Кумарин антикоагулянтларини бир вақтда қўллаш билан тегишли мониторинг зарур.

Анамнезида тутқаноқ фаоллиги бўлган беморларда тутқаноқ тутиши ҳақида хабар берилган, аммо левокарнитин тутқаноқларнинг частотасини ва ёки оғирлигини ошириши тўлиқ аниқ эмас. Агар левокарнитин сабабли тутқаноқ хуружлари келиб чиққанлигига шубҳа қилинган ҳолларда, ушбу препаратни тўхтатиш ҳақида ўйлаш керак.

Ҳомиладорлик ва эмизиш даврида қўлланиши.

Тиворель препаратини ҳомиладорларда қўллаш ҳақида маълумотлар йўқ. Препаратни кўкрак сутига чиқарилиши ҳақида маълумот йўқ ва уни ҳомилага таъсир этиши номаълум. Шунинг учун препаратни ҳомиладорлик ва эмизиш даврида фақат аёл учун кутилаётган фойда, ҳомила учун потенциал хавфдан устун бўлгандагина қўллаш мумкин.

Болалар.

Препаратни болаларда қўллаш бўйича маълумотлар йўқ.

Автотранспортни бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлаш вақтида реакция тезлигига таъсир қилиш хусусияти.

Айрим ҳолларда баъзи ножўя таъсирлари марказий нерв тизимига таъсир қилиб, автотранспортни бошқариш ёки бошқа мураккаб механизмлар билан ишлашга таъсир қилиши мумкин.

Дозани ошириб юборилиши

Симптомлари. Буйрак етишмовчилиги, гипогликемия, метаболик ацидоз, препаратнинг юқори дозалари диарея чақириши мумкин.

Даволаш. Дозани ошириб юборилиш ҳолларида препаратнинг инфузиясини тўхтатиш керак. Физиологик реакцияларни мониторинг қилиш ва организмнинг ҳаётий муҳим функцияларини бир маромда тутиб туриш керак. Зарурати бўлганида ишқорловчи воситалар ва диурезни йўлга солувчи воситалар (салуретиклар), электролитлар эритмалари (0,9% ли натрий хлориди эритмаси, 5% ли глюкоза эритмаси) юборилади. Даволаш симптоматик ўтказилади.

Чиқарилиш шакли

100 мл дан шиша флаконларда; кутида 1 флакондан.

Сақлаш шароити

30°C дан юқори бўлмаган ҳароратда, оригинал ўрамида сақлансин.
Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати

2 йил.

Яроқлилик муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихоналардан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

«Юрия-Фарм» МЧЖ

Украина, 18030, Черкасы вил., Черкасы ш., Кобзарская к. 108.

Тел.: +38 (044) 281-01-01

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситасининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилотнинг номи ва манзили:

“Юрия-фарм” МЧЖ ваколатхонаси

Ўзбекистондаги Республикаси, Миробод тумани, Нукус кўча 71-уй.

Тел.: 78 150 71 00