

# Karsivan – zastrzyk energii w tabletkach

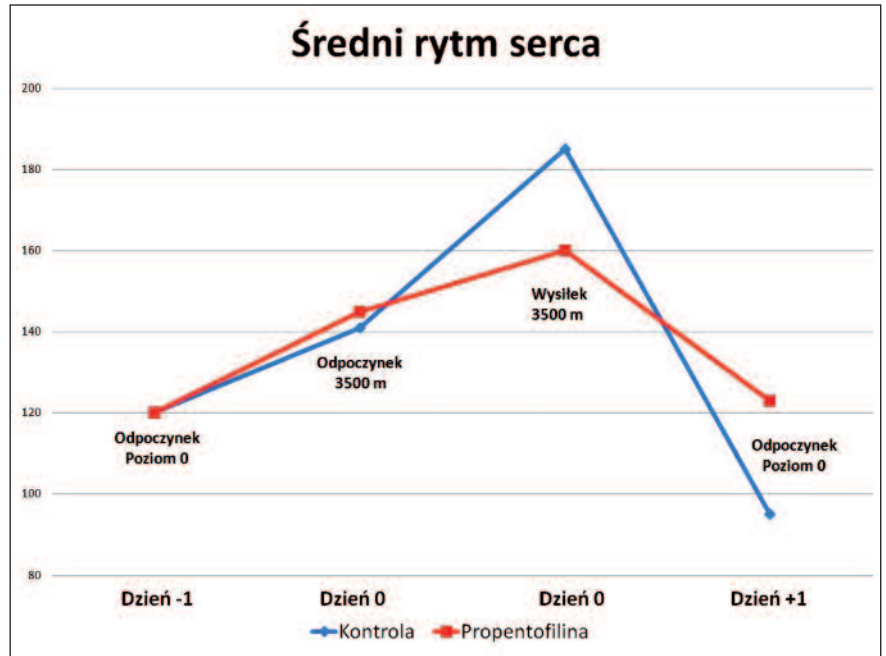
Lek. wet. Rafał Niziołek  
Członek ESVC, EVECCS  
Prywatna Praktyka Weterynaryjna, Warszawa

**Stres oksydacyjny to biologiczna reakcja, występująca w wielu różnych sytuacjach fizjologicznych (wysiłek fizyczny, starzenie się) oraz patologicznych (zapalenie, choroby przewlekłe). Występuje w przypadku braku równowagi pomiędzy tworzeniem się i neutralizacją prooksydantów, które pojawiają się podczas wielu procesów biologicznych oraz chorób.**

## Co to jest stres oksydacyjny?

W normalnych warunkach w organizmie istnieje stan równowagi, określane mianem równowagi prooksydacyjno-antyoksydacyjnej (RPA). Zmiany równowagi w kierunku reakcji utleniania wywołują stres oksydacyjny (Sies, 1985). Ma to miejsce wówczas, gdy z jakiegoś powodu dochodzi do zwiększenia tworzenia się wolnych rodników tlenowych (cząstek tlenu z niesparowanym elektronem). Reaktywne formy tlenu są generowane podczas wielu reakcji biochemicznych, m.in. w trakcie przepływu elektronów przez łańcuch oddechowy, przemiany puryn do kwasu moczowego, autooksydacji białek oddechowych, aktywacji komórek fagocytarnych układu immunologicznego (Camus, McCord, Rangan, 1993). Produkcja ta w normalnych warunkach jest równoważona odpowiednią konsumpcją wolnych rodników przez antyoksydanty.

Ryzyko uszkodzenia tkanek w wyniku działania wolnych rodników tlenowych zależy od równowagi pomiędzy aktywnością reaktywnych form tlenu a składnikami tworzącymi obronę antyoksydacyjną. Stan związany z nadmierną biologiczną oksydacją bez ochronnej roli antyoksydantów jest nazywany stresem oksydacyjnym (Smith, 1991). Działanie wolnych rodników tlenowych (tlen singletowego, nadtlenków, ponadtlenków oraz wolnych anionorodników tlenu) wywołuje zaburzenia funkcji mitochondriów komórkowych, uszkodzenia DNA, uszkodzenia błon komórkowych oraz niekiedy apoptozę komórek. Stres oksydacyjny został włączony do patogenezы ponad 100 problemów klinicznych (Gutteridge, 1993), z czego duża część stanowi problemy zapalne (tab. 1). Wiele z nich jest opisywanych jako progresywny zespół uogólnionej reakcji zapalnej (SIRS – systemic inflammatory response syndrome). Uwolnienie pod wpływem zapalnych cytokin wolnych rodników tlenowych z aktywowanych neutrofilii oraz makrofagów wywołuje zaburzenie równowagi prooksydacyjno-anty-



Ryc. 1. Ocena średniego rytmu serca w dwóch grupach badanych podczas i po wysiłku na poziomie morza oraz na dużej wysokości (3500 m).

oksydacyjnej. W optymalnym scenariuszu ma to przede wszystkim na celu zniszczenie atakujących mikroorganizmów oraz pozostawienie w formie nieuszkodzonej komórek gospodarza, jednakże w rzeczywistości anihilacji ulegają zarówno najeźdźcy, jak i komórki bronione. Komórki, podejmując próby ochrony przed wolnymi rodnikami tlenowymi, zwiększają ekspresję enzymów – katalazy oraz dysmutazy ponadtlenkowej. Naturalne przeciwutleniacze niskocząsteczkowe (kwas askorbinowy, kwas moczowy, glutation) pełnią istotną rolę ochronną w sytuacji stresu oksydacyjnego.

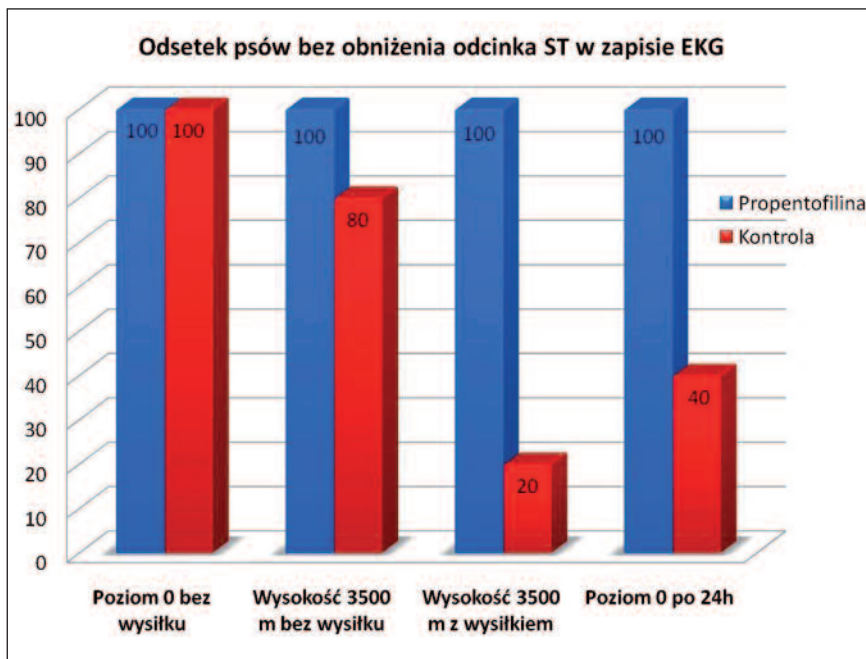
Częstymi przyczynami powstawania stresu oksydacyjnego są zatrucia, infekcje, stany niedotlenienia – niedokrwienia, hiperglikemia, metabolizm niektórych leków, hiperlipidemia, hiperproteinemia, choroby nowotworowe, zmiany zapalne, reakcje immunologiczne oraz zwiększony poziom metabolizmu organizmu (Mandelker, 2008). Praktycznie każda komórka organizmu przechodzi stres oksydacyjny w pewnym momencie swojego istnienia. Starzenie się tkanek doprowadza do powstania stanu stresu oksydacyjnego z uwagi na niezdolność mitochondriów do produkowania wystarczającej ilości energii w postaci ATP.

Enzymy układu antyoksydacyjnego odgrywają istotną rolę w eliminowaniu wolnych rodników tlenowych powstających z tlenu. Ten system obronny obejmuje dysmutazę ponadtlenkową, katalazę, peroksydazę glutationową oraz reduktazę glutationową. Dodatkowo, oprócz tych enzymów, występują egzogenne

substancje o właściwościach antyoksydacyjnych, takie jak witamina A, C i E oraz glutation.

Wzmocnienie tego układu obronnego zapewni ochronę przed uszkodzeniami wywołanymi ostrymi epizodami niedokrwienia w przypadku zespołu reperfuzyjnego (skręty żołądka, zatorowość tętnicza kotów, syndrom uchylonego okna itp.) i powinno w szczególności polegać na ograniczaniu powstawania wolnych rodników tlenowych podczas stanów utrzymującego się wyczerpania. Te wolne rodniki powstają głównie na skutek procesów oksydacji kwasów tłuszczowych, białek oraz kwasów nukleinowych i są związane z występowaniem stanów zapalnych oraz zmęczenia mięśni.

Za zwiększanie aktywności enzymów o działaniu antyoksydacyjnym oraz usprawnienie eliminacji wolnych rodników tlenowych odpowiedzialna jest między innymi adenozyzna. Powstaje w organizmie z rybozy oraz aminokwasu adeniny, występuje pozakomórkowo, działając jak hormon, przyłączając się do kilku rodzajów receptorów, lub jako substancja modulująca przemiany wewnątrzkomórkowe. Pobudzenie receptorów przez adenozyznę aktywuje system enzymów antyoksydacyjnych. Aktywacja tych receptorów zachodzi poprzez połączenie białek G oraz fosfolipazy C. Dodatkowo prowadzi to do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego jonów wapnia i aktywacji zależnej od wapnia kinazy białkowej C (PKC – protein kinase C). Aktywowana kinaza umożliwia fosforylację i aktywację enzymów antyoksydacyjnych. Co



Ryc. 2. Zmiany w zapisie EKG dotyczące odcinka ST na różnych wysokościach przed i po wysiłku.

Tabela I. Stany kliniczne związane z powstawaniem stresu oksydacyjnego (na podstawie Paul L. Marino)

Narząd docelowy	Stany kliniczne
Płuca	Ostry zespół niewydolności oddechowej Choroba wysokościowa Astma Zachłyśnięcie kwaśnymi substancjami (kwas żołądkowy) Wpływ toksyczny tlenu na płuca (zatrucie tlenem)
Serce	Ostry zawał mięśnia sercowego Uraz reperfuzyjny Kardiomiopatia
Układ nerwowy	Udar Uraz traumatyczny mózgu Uraz poresusytcyjny Uraz rdzenia kręgowego
Układ pokarmowy	Wrzody żołądka Owrzodzenia na tle stresu Niedokrwienie jelit
Nerki	Ostra niewydolność nerek na tle: 1. Niedokrwienie nerek 2. Aminoglikozydy 3. Mioglobinuria
Wiele narządów	Niewydolność wielonarządowa Uraz wielonarządowy Wstrząs septyczny Urazy termiczne

więcej, stan stresu oksydacyjnego z kolei indukuje ekspresję niektórych receptorów dla adenozyliny, umożliwiając tym samym wydłużoną cytoprotekcję.

### Inhibitory fosfodiesterazy

Fosfodiesterazy są rodziną enzymów, które katalizują rozkład cyklicznego cAMP i cGMP do 5' nukleotydmonofosforanów. Leki z tej grupy blokują enzym fosfodiesterazę (PDE), co zapobiega inaktywacji przekaźników wewnątrzkomórkowych drugiego rzędu, takich jak cykliczny adenozylnomonofosforan (cAMP) oraz cykliczny guanozylnomonofosforan (cGMP). Rodzina enzymów hydrolizuje

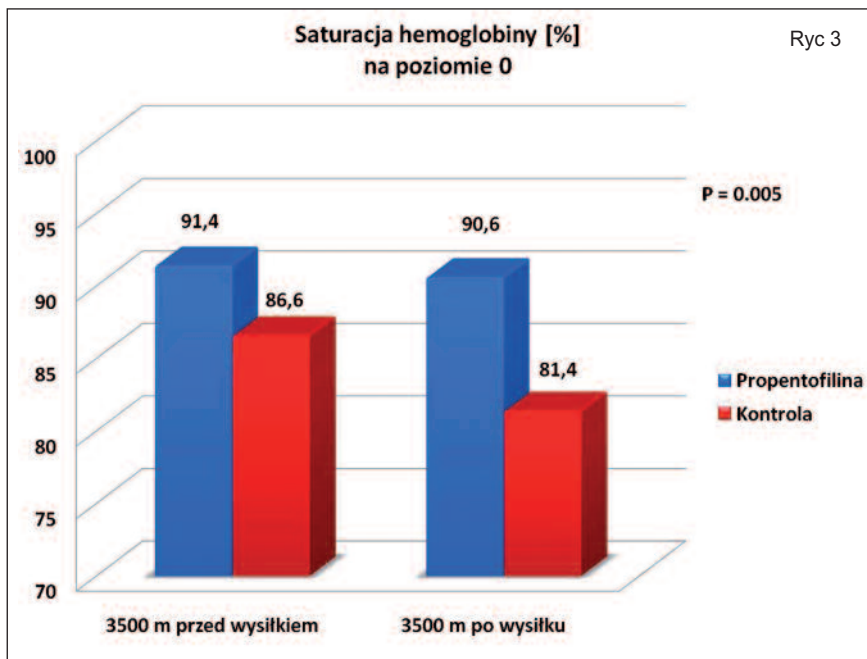
jących, zwanych fosfodiesterazami, obejmują obecnie 11 różnych izoenzymów. Enzymy te są odpowiedzialne za przekształcanie aktywnych fosforanów – cAMP i cGMP – do ich postaci nieaktywnych – adenozylnomonofosforanu (AMP) oraz guanozylnomonofosforanu (GMP). Można je znaleźć praktycznie w każdej tkance organizmu, gdzie modulują różne funkcje fizjologiczne, w tym również biorą udział w procesach sensorycznych, takich jak widzenie oraz wrażliwość węchowa. Hamowanie selektywne systemu fosfodiesteraz powoduje różne zmiany w organizmie. Inhibicja fosfodiesterazy I (PDE I) wywołuje hipotensję, PDE III – wzrost częstości rytmu

serca, PDE IV ma działanie przeciwzapalne. PDE IV to przede wszystkim enzym metabolizujący cAMP, który można znaleźć w komórkach zapalnych. Inhibitory PDE IV mają udokumentowane działanie przeciwzapalne, szczególnie w chorobach zapalnych dotyczących układu oddechowego, takich jak astma, POCHP oraz zapalenie błony śluzowej nosa. PDE V powoduje rozszerzenie naczyń, blokada PDE VI wywołuje zaburzenia wzrokowe, a PDE VII hamuje aktywację limfocytów T. Nieznane są na razie właściwości innych fosfodiesteraz – PDE II, PDE VIII, PDE IX, PDE X i PDE XI.

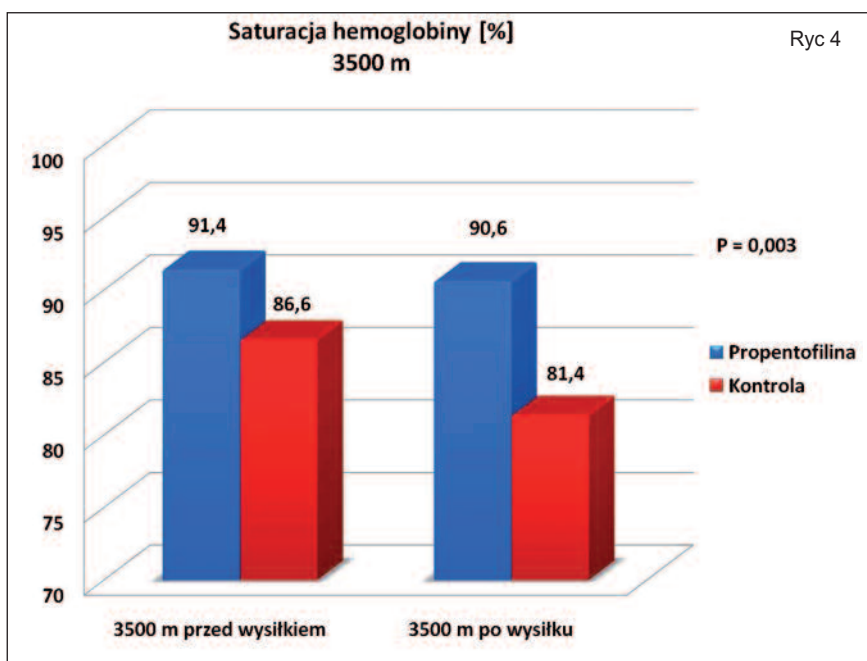
Dostępne obecnie leki są coraz doskonalsze oraz mają działanie wybiórcze na system enzymatyczny fosfodiesteraz. Istnieją leki i substancje mające właściwości nieselektywnego blokowania PDE. Do takich środków należą kofeina oraz teofilina. Z istotnych z punktu widzenia klinicznego oraz wykorzystywanych w medycynie selektywnych leków o działaniu hamującym fosfodiesterazy należy wymienić takie leki jak winpocetyna (inhibitor PDE I), która wybiórczo rozszerza naczynia krwionośne mózgowie, anagrelid (inhibitor PDE II) (Wieczorek, 2001), stosowany do leczenia nadpłytkowości samoistnej, milrinyon, amrinyon oraz enoksymon (inhibitory PDE III), używane do krótkotrwałego leczenia niewydolności krążenia, zwiększające pojemność minutową serca. Innym bardzo znanym lekiem o działaniu hamującym fosfodiesterazę III jest pimobendan, który z powodzeniem jest wykorzystywany w medycynie weterynaryjnej do leczenia pacjentów z kardiomiopatią rozstrzeniową oraz przewlekłą chorobą zastawek. Spośród selektywnych inhibitorów PDE IV należy wymienić przede wszystkim dwa leki – pentoksyfilinę oraz propentofilinę (KARSIVAN), inny lek z tej grupy – rolipram znalazł zastosowanie w leczeniu choroby Alzheimera. Wśród inhibitorów PDE chyba najlepiej znanym lekiem (i najbardziej popularnym) jest selektywny inhibitor PDE V – syldenafin (VIAGRA) oraz leki pokrewne o podobnym działaniu, takie jak tadalafil (CIALIS) czy wardenafin (LEVITRA). Leki z tej grupy, oprócz znanego wszystkim działania, wykazują dużą skuteczność w zwalczaniu nadciśnienia płucnego, jako leki o działaniu rozszerzającym naczynia tętnicze.

### KARSIVAN – wybiórczy inhibitor fosfodiesterazy IV

Cykliczne monofosforany (cAMP i cGMP) są ważnymi modulatorami komórkowymi, zwanymi również „drugimi przekaźnikami” (ang. second messengers). Pobudzenie niektórych receptorów błonowych komórek prowadzi do uruchomienia enzymu zwanego cyklazą adenylową, która wytwarza cząsteczki cAMP z ATP. Cząsteczki cAMP łączą się z różnymi białkami komórkowymi, wpływając na różne procesy oraz na aktywność różnych genów. Inhibitory PDE doprowadzają do wzrostu stężenia wewnątrzkomórkowego cyklicznych nukleotydów. Bardzo intensywnie badana jest grupa inhibitorów PDE IV, czego przykładem jest klinicznie wykorzystanie leków z tej grupy. Do obecnie z powodzeniem stosowanych leków należą roflumilast i cilomilast w terapii astmy oraz innych chorób układu oddechowego, pentoksyfilina w chorobach neurologicznych oraz chorobach naczyń kończyn dolnych.



Ryc 3



Ryc 4

Ryc. 3 i 4. Zmiany wysycenia hemoglobiny tlenem (saturacji), oceniane metodami pulsoksymetrii na poziomie morza oraz na wysokości 3500 m.

Do tej grupy leków należy również propentofilina (KARSIVAN), która jest zarejestrowanym lekiem wykorzystywanym w terapii psów jako lek geriatryczny.

W wielu komórkach, zwłaszcza komórkach układu oddechowego, występuje duża aktywność PDE IV. Enzym ten jest głównym regulatorem metabolizmu cAMP w prawie wszystkich prozapalnych komórkach i komórkach biorących udział w procesach immunologicznych. Leki hamujące PDE IV prowadzą do hamowania wytwarzania cytokin, degranulacji mastocytów, wytwarzania IgE, proliferacji, wytwarzania mediatorów lipidowych i histaminy, hamują także chemotaksję, czyli gromadzenie się komórek nacieku zapalnego. Inhibitory PDE IV potencjalizują działanie endogennych czynników, które stymulują cykla-

zę adenylową przez receptory sprzężone z białkiem Gs, takich jak katecholaminy, prostaglandyna E2 i prostacyklina.

Propentofilina, jako jeden z klinicznie wykorzystywanych inhibitorów PDE IV, jest od pewnego czasu używana w leczeniu psów. Jest lekiem w większym stopniu hamującym przemiany cGMP niż cAMP. Zwiększone wewnętrzkomórkowe stężenie cAMP wiąże się z supresją aktywności komórek odpornościowych i prozapalnych, a wzrost stężenia cGMP powoduje efekt rozszerzenia naczyń. U świńek morskich wyraźniejszy wpływ na hamowanie PDE IV występuje w naczyniach płucnych, oskrzelach, tkance mięśniowej, nerkach. W mniejszym stopniu efektywność hamowania PDE IV obserwuje się w tkance mózgowej i mięśniu sercowym. Zwiększenie stężenia

cAMP dotyczy w głównej mierze nerek, serca, mózgu, naczyń krwionośnych oraz płytek krwi.

Propentofilina (KARSIVAN) jest pochodną ksantynową o właściwościach lipofilnych, większych niż inne leki z tej grupy - teofilina oraz pentoksylina. Duża lipofilność zapewnia łatwość przekraczania bariery krew-mózg. Główne efekty działania propentofiliny wiążą się z wpływem na stężenie cGMP i cAMP w niektórych tkankach. Dominujący jest wpływ leku na układ krążenia (naczynia krwionośne) oraz ośrodkowy układ nerwowy. Relaksacja włókien mięśni gładkich pod wpływem propentofiliny wywołuje rozszerzenie naczyń krwionośnych oraz rozkurcz oskrzeli. Ma również umiarkowanego stopnia wpływ inotropowo dodatni na kardiomiocyty, wywołując wzrost pojemności minutowej serca. Bardzo istotnym działaniem propentofiliny jest efekt hamowania agregacji płytek krwi (działanie zmniejszające skłonności do zakrzepicy i zatorów naczyniowych), zwiększenie elastyczności erytrocytów, co umożliwia poprawę mikrokrążenia, zwłaszcza na poziomie włosniczek krążenia płucnego oraz mięśnia sercowego. Dzięki tym właściwościom poprawia się zaopatrzenie tkanek w tlen, stymulowany jest metabolizm komórek, a także zmniejsza się skłonność do niedotlenienia tkanek, w tym serca.

Innymi właściwościami propentofiliny są hamowanie wychwytu zewnątrzkomórkowej adenozyliny przez komórki, co zwiększa stężenie adenozyliny we krwi i sprzyja jej efektom efektorowym, takim jak działanie przeciwzapalne i rozszerzenie naczyń wieńcowych (przez receptor A2A), zwolnienie rytmu serca oraz działanie antiarytmiczne (przez receptor A1), a także hamowanie degranulacji neutrofilii (przez receptor A3). Dzięki tym efektom propentofilina ma protekcyjne działanie w przypadku stanów ostrego niedokrwienia oraz obrzęku mózgu. Dodatkowo zmniejsza powstawanie wolnych rodników tlenowych, ogranicza tworzenie cytokin prozapalnych [interleukiny IL-1 oraz czynnika nekrotyzującego  $\alpha$  (TNF $\alpha$ )].

Do niedawna głównym wskazaniem do stosowania propentofiliny była poprawa sprawności fizycznej i umysłowej psów starszych, realizowana dzięki wazodilatacyjnym właściwościom propentofiliny jako inhibitora fosfodiesterazy IV, zwłaszcza dotyczącym naczyń mózgowych. Obecnie podkreśla się jej rolę jak potencjalnego leku o działaniu ochronnym w warunkach stresu oksydacyjnego i hamowania niekorzystnych efektów wywołanych przez wolne rodniki tlenowe. Hamowanie wychwytu adenozyliny przez synapsy zwiększa jej korzystne działanie receptorowe oraz wzmacnia neuro- i cytoprotekcyjne efekty adenozyliny.

### Ekstremalne eksperymenty – „Psy na szczytach 2004 – Operacja Mont Blanc”

Stany, w których dochodzi do przyspieszonego starzenia się komórek, w szczególności wywołanych stresem oksydacyjnym i działaniem wolnych rodników tlenowych, mogą umożliwić dokładną ocenę efektywności leków działających cytoprotekcyjnie. Aby to sprawdzić w warunkach ekstremalnych, w mar-

cu 2004 roku grupa lekarzy ze Szkoły Weterynaryjnej w Alfort (Francja) (Grandjean, Bomassi, Renard, Aubert, 2004) wraz z członkami górskich grup poszukiwawczo-ratowniczych zorganizowała doświadczenie, w którym uczestniczyło 10 psów szkolonych do pracy w trudnych warunkach. Założeniem tego eksperymentu była ocena wydolności psów poddanych intensywnemu wysiłkowi na dużej wysokości (3500 m) bez okresu aklimatyzacji (scenariusz poszukiwania ludzi uwięzionych w lawinach), co odpowiadało kumulacji stresu fizjologicznego oraz stanu hipoksji. Warunki takie prowadzą do funkcjonalnych i strukturalnych nieprawidłowości na poziomie komórkowym, związanych z narażeniem na stres oksydacyjny oraz uwolnienie wolnych rodników tlenowych. W czasie eksperymentu oceniano wpływ wysokości i wysiłku na układ krążenia – określano zmiany w częstości akcji serca (**ryc. 1**), zmiany w zapisie EKG dotyczącej odcinka ST, którego obniżenie się występuje zazwyczaj w stanach niedokrwienia i niedotlenienia mięśnia sercowego (**ryc. 2**). Metodą pulsoksymetrii oceniano również ciśnienie parcjalne tlenu we krwi (**ryc. 3 i 4**), a także stężenie w surowicy antyoksydantów, w tym witaminy E. Badania te były prowadzone w dwóch grupach – jedna otrzymywała placebo (5 psów), druga (również 5 psów) dostawała codziennie propentofilinę w dawce 5 mg/kg/dzień. Dodatkowo każdemu psu podawano 250 mg witaminy E dziennie, jako suplement diety zapewniający odpowiedni poziom antyoksydantów. Badania kliniczne oraz pobieranie próbek krwi przeprowadzono w spoczynku dzień przed testem wysiłkowym na poziomie morza, w spoczynku przed testem wysiłkowym na dużej wysokości, 5 minut, 24 godziny i 48 godzin po zakończeniu

testu wysiłkowego, który składał się z poszukiwania trzech zaspanych osób w odległości 30 metrów od siebie oraz dodatkowego biegu trwającego około 20 minut.

Efekty podawania propentofiliny widać było przede wszystkim w jej wpływie na częstość rytmu serca oraz zmiany odcinka ST w zapisie EKG. Wyraźną zmianę rytmu serca, a także zmianę wyglądu odcinka ST obserwowano podczas wysiłku na dużej wysokości w obu grupach badanych, nie było żadnych istotnych odchyłań w odczytach pulsoksymetrycznych w obu grupach podczas badania na poziomie morza, jednakże zgodnie z przypuszczeniami i spodziewanym efektem działania leku wyraźnie widoczne były różnice w saturacji na dużej wysokości.

## Podsumowanie

Warunki stworzone do eksperymentu „Psy na szczytach 2004 – Operacja Mont Blanc”, podobnie jak wcześniejsze eksperymenty z udziałem psów w Wyoming (2800-3100 m), na Alasce (Mount MacKinley – praca na 4100 m) oraz w Chile (wulkan Licancabur – wysokość 6050 m) symulowały stan wyczerpania organizmu podczas ostrego wysiłku przy braku aklimatyzacji do dużych wysokości. Można to odnieść do stanu fizjologicznego stresu z objawami niedotlenienia, któremu mogą podlegać starsze zwierzęta z problemami oddechowymi lub zaburzeniami układu krążenia albo psy pracujące zaprzęgowe lub użytkowe (policyjne, psy ratowników górskich, wodnych). Należy podkreślić szeroki zakres działań propentofiliny, takich jak wpływ ochronny w sytuacji stresu oksydacyjnego (zwiększenie efektów działania adenozyliny), poprawa wydolności i perfuzji narządowej (hamowanie działania fosfodiesterazy IV) po-

przez rozszerzenie naczyń krwionośnych i oskrzeli (relaksacja włókien mięśni gładkich), a także usprawnienie funkcji hemoreologicznych (wpływ na elastyczność błon komórkowych erytrocytów i zmniejszenie lepkości krwi). Efekty działania na ścianę naczyń krwionośnych oraz same krwinki mogą być wskazaniem do wykorzystania tego leku do terapii chorób obwodowych naczyń krwionośnych związanych ze skurczem naczyń w obrębie mikrokrążenia (choroby Reynaud) lub powstawania obwodowych ognisk agregacji płytek i zmian zapalnych na tle reakcji immunologicznych typu III, czyli tworzenia kompleksów antygen-przeciwciała, gdzie antygenem są erytrocyty. Propentofilina, rozszerzając małe naczynia włosieniczkowe, poprawia krążenie obwodowe w takich chorobach jak cukrzyca (mikroangiopatia i retinopatia cukrzycowa), mocznica, choroby naczyń mózgowych, a także może przyspieszać gojenie ran. Duże korzyści z zastosowania propentofiliny mogą odnieść pacjenci z atopią, kontaktowym zapaleniem skóry, zapaleniem skóry z nerwowego wylizywania się (acral lick dermatitis), toczeniem rumieniowatym układowym (SLE) oraz skórny (DLE), *dermatomyositis* oraz zapaleniami naczyń krwionośnych nerek u rasy greyhound.

Wydaje się, że propentofilina dzięki swoim właściwościom może być uważana za terapię wspomagającą w wielu dziedzinach weterynarii, w szczególności w geriatрії, chorobach układu oddechowego, dermatologii oraz neurologii.

Piśmiennictwo dostępne u Autora.



**Karsivan 50 mg**  
tabletki dla psów

**Podmiot odpowiedzialny:** Intervet International B.V., Wim de Körverstraat 35, 5831 AN, Boxmeer, Holandia. **Wytwórca:** Intervet Ges.m.b.H., Siemensstrasse 107, A-1210 Wiedeń, Austria. **Skład jakościowy i ilościowy substancji czynnej (-ych):** 1 tabletkę zawiera: Propentofilina 50 mg. **Wskazania lecznicze:** Poprawa krążenia krwi w naczyniach włosowatych obwodowych i mózgowych. Preparat przeznaczony jest do zapobiegania i ograniczania zmian patologicznych związanych z procesem starzenia się i spowodowanych zaburzeniami w krążeniu krwi u psów. Zaleca się podawać Karsivan w następujących przypadkach: • nużliwość, apatia, • trudności we wstawianiu i chodzeniu, sztywny chód, • utrata apetytu, wyniszczenie organizmu, • wypadanie i matowienie sierści, • zapobieganie postępującemu pogorszeniu słuchu i wzroku. **Przeciwwskazania:** Z uwagi na brak przeprowadzonych badań, nie stosować w okresie ciąży i laktacji oraz u zwierząt hodowlanych. **Działania niepożądane:** W rzadkich przypadkach mogą wystąpić reakcje uczuleniowe (pokrzywka), należy wówczas zaprzestać podawania leku. O wystąpieniu działań niepożądanych po podaniu tego produktu lub zaobserwowaniu jakichkolwiek niepokojących objawów niewymienionych w ulotce (w tym również objawów u człowieka na skutek kontaktu z lekiem) należy powiadomić właściwego lekarza weterynarii, podmiot odpowiedzialny lub

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Formularz zgłoszeniowy należy pobrać ze strony internetowej <http://www.urpl.gov.pl> (Wydział Produktów Leczniczych Weterynaryjnych). **Docelowe gatunki zwierząt:** Pies. **Dawkowanie i droga (-i) podania:** Dawka pojedyncza preparatu wynosi 3 mg/kg m.c. O ile brak jest innych zaleceń, lek podawany jest codziennie, 2-krotnie w ciągu dnia.

masa ciała	liczba tabletek		łączna liczba dzienna tabletek
	rano	wieczorem	
2-4 kg	¼	¼	½
5-8 kg	½	½	1
9-15 kg	1	1	2
16-25 kg	1½	1½	3
26-33 kg	2	2	4
34-50 kg	3	3	6

Cięższym psom dawkę można zwiększyć do 5 mg propentofiliny na kg masy ciała dziennie, w razie stwierdzenia obniżonej skuteczności. Tabletki powlekane można podawać bezpośrednio doustnie lub w kęsie karmy albo po rozdrobieniu zmieszać z karmą i podać do spożycia. Karsivan można stosować w skojarzeniu z lekami nasercowymi, jak glikozydy nasercowe (np. metylodigitoksyna). Sama propentofilina, jak również kombinacja propentofiliny i metylodigitoksyny, redukują występowanie (i zmniejszają stopień natężenia objawów) zabu-

rzeń oddychania, sinicy, wyczerpania organizmu, jak również usprawniają ukrwienie błon śluzowych. **Zalecenia dla prawidłowego podania:** Karsivan należy podawać codziennie. Badania tolerancji przedłużonej wykazały, że podawanie codziennie, przez 12 miesięcy dawki 5-6-krotnie przewyższającej zalecaną dobową dawkę terapeutyczną nie powodowało wystąpienia żadnych objawów ubocznych. Nie są znane przeciwwskazania do codziennego stosowania preparatu w dawce leczniczej przez okres praktycznie nieograniczony. W przypadku upośledzenia czynności nerek zaleca się obniżenie dawki preparatu. **Okres (-y) karencji:** Nie dotyczy. **Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu i transporcie:** Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności, jeżeli konieczne:** Brak. **Szczególne środki ostrożności dotyczące unieszkodliwiania niezużytego produktu leczniczego weterynaryjnego lub odpadów pochodzących z tego produktu, jeżeli ma to zastosowanie:** Leków nie należy usuwać do kanalizacji ani wyrzucać do śmieci. O sposoby usunięcia bezużytecznych leków zapytać lekarza weterynarii. Pozwól one na lepszą ochronę środowiska. **Data zatwierdzenia lub ostatniej zmiany tekstu ulotki:** 11.12.2008. **Inne informacje:** W celu uzyskania informacji na temat niniejszego produktu leczniczego weterynaryjnego należy kontaktować się z lokalnymi przedstawicielami podmiotu odpowiedzialnego. **Dostępne opakowania:** Tabletki pakowane są po 30 sztuk w blistry PVC/Aluminium. Blistry pakowane są po 2 w pudełku tekturowe. **MZ 302/96.**