



ИНСТРУКЦИЯ
(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
ТАВАМИН

Торговое название: Тавамин.

Международное непатентованное название: -

Форма выпуска: капсулы.

Описание: капсулы твердые желатиновые белого цвета.

Содержимое капсул - порошок с мелкими гранулами белого цвета. Допускается наличие уплотнений капсульной массы, которые при надавливании стеклянной палочкой рассыпаются.

Состав на одну капсулу: каждая капсула содержит:

действующие вещества: L-валин – 34 мг, L-изолейцин – 26 мг, L-лейцин – 101 мг, таурин (тауфон) – 39 мг;

вспомогательные вещества: метилцеллюлоза, кальция стеарат.

Состав капсулы твердой желатиновой номер 0: желатин, титана диоксид (Е 171).

Фармакотерапевтическая группа: Аминокислоты и их производные.

Код АТС: А16АА.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Лекарственное средство Тавамин содержит 3 незаменимые для человека аминокислоты с разветвленной боковой цепью: L-валин, L-изолейцин, L-лейцин, необходимые для синтеза ряда белков и других биологически важных компонентов.

Разветвленные аминокислоты обеспечивают стабилизацию обмена ароматических аминокислот, оказывают положительное действие на обмен белков в мышцах, печени и нейромедиаторов в центральной нервной системе. Обычными состояниями, при которых используются разветвленные незаменимые аминокислоты, являются состояния с мальассимиляцией аминокислот с разветвленной боковой цепью, состояния с метаболическим напряжением (гиперметаболизм), состояния с толерантностью к белкам (циррозы печени). Установлен защитный эффект у разветвленных незаменимых аминокислот на развитие саркопении у лиц пожилого и старческого возраста.

Исследования у пациентов с циррозами печени показали, что происходит уменьшение содержания в крови аминокислот с разветвленной боковой цепью и увеличение ароматических аминокислот и метионина, при этом отмечается ухудшение проявлений печеночной энцефалопатии и электроэнцефалограммы.

Из трех аминокислот с разветвленной боковой цепью лекарственного средства Тавамин, в соответствии с исследованиями *in vitro* на скелетных мышцах, показано, что лейцин, прежде всего, ответственен за индукцию синтеза белка. Стимулирующий эффект лейцина на синтезе белка установлен через индукцию трансляции mRNA. При этом имеется

множество дополнительных механизмов, включая фосфорилирование рибосомного белка, активацию киназы S6, фактора инициирования (eIF) 4E. Ключевым компонентом в этом процессе и сопутствующем ему фосфорилированием, у млекопитающих, является сигнальный белок переключатель, названный mTOR (mammalian target of rapamycin).

Обнаружено, что именно аминокислоты с разветвленной боковой цепью способны обеспечить поддержание структуры белка, в отличие от других гидрофобных аминокислот, и они способствуют уменьшению скорости деградации белков, сохраняя их нативную структуру. Более того, аминокислоты с разветвленной боковой цепью уменьшают протеолиз белков и их эффект, по-видимому, связан с инсулиноподобным действием на атрогин-1 (atrogin-1).

Аминокислота таурин, входящая в состав лекарственного средства Тавамин, не включается в структуру белков и обеспечивает, прежде всего, процесс конъюгации в печени экзогенных и эндогенных соединений с образованием тауро-конъюгатов, включая тауро-конъюгаты желчных кислот. Кроме того, показано, что таурин обладает следующими свойствами: модулирующим действием на мембраны клеток, регулирует осмотическое давление в клетках (осморегулятор клеток), регулятор связывания кальция и его транспорта, нейромодулятор, нейропротектор от избытка глутамата, способностью восстанавливать дисфункцию эндотелия сосудов. Более того, таурин и его белок транспортер TauT protein, являются важными компонентами в регуляции клеточного цикла и апоптоза клеток. Указанные выше эффекты таурина возникают при достаточно низких концентрациях этой аминокислоты в крови и межклеточной жидкости.

У человека показано, что таурин оказывает метаболическое, кардиотропное и гипогликемическое действие, обладает осморегуляторным и мембранопротекторным свойствами, положительно влияет на фосфолипидный обмен клеточных мембран.

Характер метаболических сдвигов, формирующихся при введении Тавамина свидетельствует о способности лекарственного средства сочетать в себе свойства входящих в его состав отдельных компонентов (таурина и аминокислот с разветвленной боковой цепью): активировать окислительно-восстановительные процессы, реакции детоксикации и промежуточный обмен аминокислот в печени, а также оказывать стабилизирующее действие на мембраны гепатоцитов. Тавамин обладает гепатопротекторным действием при остром и хроническом поражении печени, сочетающем в себе метаболические эффекты входящих в его состав таурина и аминокислот с разветвленной боковой цепью, которыми обусловлено его специфическое фармакологическое действие, включающее активацию окислительно-восстановительных процессов в печени, стабилизацию плазматических мембран гепатоцитов, нормализацию процессов энергообразования, формирования фонда свободных аминокислот и их производных. Тавамин вызывает достоверное снижение удельной активности алкогольдегидрогеназы печени при хронической алкогольной интоксикации и ускорение детоксикации ацетальдегида. Тавамин при введении на фоне хронической алкогольной интоксикации увеличивает отношение суммы концентраций тормозных аминокислот-трансммиттеров к возбуждающим, за счет снижения содержания первых и повышения – вторых. Это обосновывает рациональность применения Тавамина для уменьшения как нейрохимических сдвигов, сопровождающих печеночную энцефалопатию, так и существующего при этом метаболического дисбаланса. Тавамин проявляет выраженную антиоксидантную активность. Общий патологический синдром, объединяющий токсические, лекарственные и алкогольные поражения печени; гепатит (подострый, хронический) любой этиологии, алкогольная гепатопатия, печеночная энцефалопатия – это расстройства портального кровообращения разной степени выраженности. Действия Тавамина, при данном патологическом синдроме, направлено на сосуды портальной системы за счет таурина (эпителиальную дисфункцию, проницаемость, стабилизацию мембраны эндотелия), в сочетании с облегчением процесса конъюгации и

биотрансформации эндогенных веществ и ксенобиотиков в печени, с образованием тауро-конъюгатов.

Основным биомаркером оценки конъюгации является уровень билирубина в крови, который и имел положительную динамику у пациентов с хроническими диффузными заболеваниями печени, получавших Тавамин.

Фармакокинетика

$T_{1/2}$ отдельных аминокислот с разветвленной боковой цепью (у здоровых людей) составляет 5-15 мин. Около 50 % лейцина накапливалась в органах через 30 минут после внутривенного введения, преимущественно в скелетных мышцах и печени. Через 4 часа 60 % лейцина полностью метаболизируется, и продукты метаболизма определялись в виде выдыхаемого CO_2 .

Фармакокинетические параметры при оральном введении смеси аминокислот с разветвленной боковой цепью имеют следующие значения:

для L-изолейцина – $AUC_{0-10} = 98$ мкг/мл, $C_{max} = 25$ мкг/мл, $T_{max} = 0,8$ ч, $T_{1/2} = 6$ ч;

для L-лейцина – $AUC_{0-10} = 205$ мкг/мл, $C_{max} = 49$ мкг/мл, $T_{max} = 0,9$ ч, $T_{1/2} = 6,2$ ч;

для L-валина – $AUC_{0-10} = 313$ мкг/мл, $C_{max} = 52$ мкг/мл, $T_{max} = 0,9$ ч, $T_{1/2} = 6,1$ ч.

При внутривенном введении меченного валина и лейцина фармакокинетика не имела отличий у практически здоровых лиц и пациентов с циррозом печени.

Исследования с мечеными валином, лейцином и изолейцином у человека показали, что их значительная часть, около 70 %, попадает, прежде всего, в скелетные мышцы, но при этом доля образовавшихся кето-производных невысока.

Аминокислоты с разветвленной боковой цепью участвуют в элиминации глутамина и аммиака из мозговой ткани, устраняя, таким образом, нейротоксический эффект, как самого глутамина, так и аммиака.

Оценка фармакокинетики аминокислот с разветвленной боковой цепью по степени окисления меченного фенилаланина показала, что наиболее оптимальным является совместное введение трех аминокислот валина, лейцина и изолейцина. При этом обнаружено, что высокие концентрации лейцина в крови сопровождаются уменьшением концентрации валина и изолейцина, в сочетании с активацией соответствующих дегидрогеназ. Эти данные доказывают необходимость совместного введения этих трех аминокислот с разветвленной боковой цепью в соответствующем соотношении, которое и имеется в лекарственном средстве Тавамин.

После однократного приема таурина в дозе 0,5 г, таурин определяется в крови через 15-20 мин, C_{max} достигается через 1,5-2 ч. Полностью выводится из организма в течение суток.

Биотрансформация

Первые этапы в катаболизме аминокислот с разветвленной боковой цепью являются общими для трех аминокислот, через соответствующие аминотрансферазы и дегидрогеназы, с образованием их кето-производных (BCKD). При этом идентифицированы как цитозольные, так и митохондриальные изоферменты аминотрансфераз. Их дальнейший метаболизм различается и характеризуется прежде всего разным уровнем образования конечных продуктов (глюкоза и/или кетонные тела). Катаболизм аминокислот с разветвленной боковой цепью специфически регулируется аллостерическими и ковалентными механизмами. BCKD ингибируют фосфорилирование и активизируют дефосфорилирование, что лежит в основе их воздействия на мембранные структуры в клетках.

Сами BCKD имеют следующее распределение по степени метаболической активности: наибольшая их часть приходится на скелетные мышцы (60-70 %) и жировую ткань (15-20 %) и очень небольшая часть сосредоточена в печени (около 10 %).

Таурин синтезируется в печени из цистеина и метионина с участием пиридоксаль-5-фосфата. Дополнительно таурин поступает в организм с пищей.

При внутривенном введении таурин обнаруживается в крови, моче, желчи и фекалиях. Было показано, что таурин имеет два фонда обмена: малый быстрый (около 2 ммоль, $T_{1/2} = 0,1$ ч) и большой медленный (около 98 ммоль, $T_{1/2} = 70$ ч).

Распределение

При внутривенном введении смеси валина, лейцина и изолейцина эти аминокислоты и, прежде всего лейцин, накапливаются преимущественно в скелетных мышцах и печени. Однако, через 4 часа после введения 60 % лейцина полностью метаболизируется и продукты метаболизма определялись в виде выдыхаемого CO_2 .

При пероральном поступлении таурина отмечается быстрое повышение содержания таурина в крови с быстрым выделением его с мочой, при этом таурин не включается в большой медленный пул и вызывает лишь слабое увеличение содержания таурина в тканях. Наиболее высокое содержание таурина определяется в нейтрофилах и сетчатке глаза, далее следует содержание таурина в скелетных мышцах и сердечной мышце.

Выведение

При введении аминокислот с разветвленной боковой цепью абсолютная экскреция аминокислот меняется по направлению от больших величин к меньшим, в ряду аминокислот, следующим образом: глутамин, серин, глицин, треонин, гистидин, аланин, аргинин, тирозин, валин, метионин, изолейцин, фенилаланин, лейцин и лизин.

Выведение таурина обеспечивается на 95 % почками (с мочой), в виде неизменного таурина (около 70 %) и в виде сульфата (около 25 %).

Показания к применению

- токсическое поражение печени;
- цирроз печени (в составе комплексной терапии);
- гепатит (подострый, хронический) различной этиологии;
- печеночная энцефалопатия;
- алкогольная болезнь печени.

Способ применения и режим дозирования

Внутрь по 3-5 капсул 3 раза в день после еды. Курс лечения до 20 дней, продолжительность его определяет врач в зависимости от основного заболевания. Капсулы следует проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды. При необходимости повторное применение возможно с интервалом в 2 недели.

Опыт применения у детей ограничен, не следует применять у детей в возрасте до 2 лет.

Побочное действие

Возможны аллергические реакции (крапивница, кожный зуд), диспептические расстройства.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к компонентам лекарственного средства. При генетических расстройствах обмена аминокислот: синдром мочи в виде кленового сиропа.

Передозировка

В настоящее время о случаях передозировки лекарственным средством не сообщалось.

Меры предосторожности

Следует соблюдать осторожность при применении у лиц с низким артериальным давлением, гипохолестеринемией, гипотромбоцитемией, у лиц, принимающих антиагреганты и антикоагулянты, у пациентов с сахарным диабетом.

Применение у детей

Из-за недостаточного опыта применения не следует назначать детям в возрасте до 2-х лет.

Применение во время беременности и в период лактации. Не рекомендуется применять Тавамин во время беременности и в период лактации.

Влияние на способность к управлению автомобилем и потенциально опасными механизмами. Не влияет на способность к управлению автомобилем и потенциально опасными механизмами.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Данных по взаимодействию Тавамина и разветвленных аминокислот с другими лекарственными средствами не опубликовано. Взаимодействие таурина, который входит в состав лекарственного средства, возможно со следующими лекарственными средствами: антигиперлипидемическими; антиагрегантами и антикоагулянтами; сахароснижающими препаратами; средствами, снижающими артериальное давление – усиление эффекта.

Условия хранения

В защищенном от влаги и света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке.

По одной, две, три или пять контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия отпуска

Без рецепта.

Производитель:
РУП "Белмедпрепараты",
Республика Беларусь, 220007, г. Минск,
ул. Фабрициуса, 30, т./ф.: (+375 17) 220 37 16,
e-mail: medic@belmedpreparaty.com

