

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

СОГЛАСОВАНО	
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ	
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь	
от « <u>19</u> » <u>02</u> 20 <u>18</u> г.	№ <u>148</u>
КЛС № <u>1</u>	от « <u>31</u> » <u>01</u> 20 <u>18</u> г.

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)
по медицинскому применению лекарственного средства
ГЕПАВИЛАГ

Торговое название: Гепавилаг.

Международное непатентованное название: нет.

Форма выпуска: гранулы для приготовления раствора для приема внутрь.

Описание: смесь гранул и порошка от белого или почти белого до светло-желтого цвета.

Состав: каждый пакет содержит: *активное вещество:* L-лейцин – 1,0 г, L-валин – 0,5 г, L-изолейцин – 0,5 г, L-аргинина гидрохлорид – 0,418 г, глицилглицин – 0,084 г; *вспомогательные вещества:* лимонной кислоты моногидрат; аспартам; повидон К-25, ароматизатор «Лимон AN 1405», мальтодекстрин.

Фармакотерапевтическая группа: Другие препараты для лечения заболеваний ЖКТ и нарушений обмена веществ. Белки и аминокислоты.

Код АТС: A16AA.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Гепавилаг содержит три незаменимые аминокислоты: L-лейцин, L-валин, L-изолейцин, необходимые для синтеза ряда белков и других биологически важных компонентов, одну заменимую аминокислоту L-аргинин и дипептид глицилглицин. По составу преобладают разветвленные аминокислоты, которые обеспечивают стабилизацию обмена ароматических аминокислот, оказывают положительное действие на обмен белков в мышцах, печени и нейромедиаторов в центральной нервной системе. Исследования в области компенсации мальнутриции, как фактора риска прогрессирования циррозов, показали, что при успешной компенсации мальнутриции с использованием разветвленных незаменимых аминокислот удается добиться снижения летальности при циррозах печени. Обычными состояниями, при которых используются разветвленные незаменимые аминокислоты, являются состояния с отрицательным азотистым балансом, состояния с метаболическим напряжением (гиперметаболизм), состояния с интолерантностью к белкам (циррозы печени). Установлен защитный эффект разветвленных незаменимых аминокислот на развитие сакропении у лиц пожилого и старческого возраста. Исследования у пациентов с циррозами печени при инфузионном введении аминокислот с разветвленной боковой цепью показали, что происходит увеличение содержания в крови введенных аминокислот и уменьшение ароматических аминокислот и метионина, при этом отмечается улучшение показателей печеночной энцефалопатии и электроэнцефалограммы. Из пяти аминокислот препарата Гепавилаг, в соответствии с исследованиями *in vitro* на скелетных мышцах, показано, что лейцин, прежде всего, ответственен за индукцию синтеза белка. Стимулирующий эффект лейцина на синтез белка установлен через индукцию трансляции мРНК. При этом имеется множество дополнительных механизмов, включая фосфорилирование рибосомного белка, активацию киназы S6, фактора иницирования (eIF) 4E. Ключевым компонентом в этом процессе и

сопутствующем ему фосфорилировании у млекопитающих является сигнальный белок-переключатель, названный mTOR (mammalian target of rapamycin). Обнаружено, что именно аминокислоты с разветвленной боковой цепью, в отличие от других гидрофобных аминокислот, способны обеспечить потребность в поддержании структуры белка и 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).

Фармакокинетика

L-лейцин, L-валин, L-изолейцин и аргинин при приеме внутрь хорошо всасываются из ЖКТ (биодоступность составляет более 96%). Аминокислоты сначала попадают в портальную вену печени и лишь затем в системный кровоток. Из внутрисосудистого пространства аминокислоты перераспределяются в межклеточную жидкость и переносятся внутрь клеток разных тканей. Оценка фармакокинетики аминокислот с разветвленной боковой цепью по степени окисления меченого 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. Концентрации свободных аминокислот в плазме крови и тканях регулируются эндогенными механизмами в узком диапазоне, который зависит от возраста, состояния питания и клинического состояния больного.

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 %). Аргинин метаболизируется в печени, в результате гидролиза образуются мочевины и орнитин.

Распределение

При введении смеси валина, лейцина и изолейцина эти аминокислоты и, прежде всего, лейцин накапливаются преимущественно в скелетных мышцах и печени. Однако, через 4 часа после внутривенного введения 60 % лейцина полностью метаболизируется и продукты метаболизма определяются в выдыхаемом CO₂.

Выведение

При введении аминокислот с разветвленной боковой цепью абсолютная экскреция аминокислот меняется по направлению от больших величин к меньшим в ряду аминокислот следующим образом: аргинин, валин, изолейцин и лейцин. Избыток L-лейцина, L-валина и L-изолейцина выводится почками в неизменном виде. Аргинин выделяется в ходе клубочковой фильтрации и почти полностью реабсорбируется в почках. Фармакокинетика глицилглицина подробно не изучена.

Показания к применению

Гепавилаг применяют как источник разветвленных аминокислот, необходимых для синтеза биологически важных компонентов, дефицит которых отмечается при

хронических диффузных заболеваниях печени и других состояниях с катаболическими вариантами метаболизма.

Способ применения и дозы

Внутрь, предварительно растворив содержимое одного пакета в 100-150 мл кипяченой горячей воды. Размешивать до полного растворения. При необходимости добавить охлажденной кипяченой воды. Суточная доза для взрослых составляет 12-15 г гранулята (4-5 пакетов), разделенная на 2-3 приема. У пациентов с повышенной потребностью в аминокислотах допускается применение препарата в более высоких дозах – 18-24 г гранулята, что соответствует 6-8 пакетам лекарственного средства. Продолжительность курса лечения составляет не менее 30 суток.

Дети

Из-за недостаточного опыта применения Гепавилаг не должен использоваться у детей.

Побочное действие

При применении препарата Гепавилаг в соответствии с показаниями и рекомендациями по дозировке, побочные явления возникают редко. Изредка отмечается тошнота, рвота, приливы жара и потливость. Возможны реакции гиперчувствительности.

Противопоказания

Применение лекарственного средства Гепавилаг противопоказано у пациентов с врожденными нарушениями метаболизма аминокислот, необратимыми поражениями почек с уремией. В настоящее время объективные данные об эффективности и безопасности применения препарата Гепавилаг во время беременности и в период лактации отсутствуют, в связи с этим указанное лекарственное средство не рекомендуется применять у беременных. На период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

Передозировка

Явлений передозировки не установлено.

Меры предосторожности

Специальных мер предосторожности при применении лекарственного средства Гепавилаг не требуется.

Влияние на способность к управлению автотранспортом и другими потенциально опасными механизмами

Препарат не влияет на быстроту психомоторных реакций и на способность управлять транспортом и другими механизмами.

Применение во время беременности и в период лактации

В настоящее время объективные данные об эффективности и безопасности применения препарата Гепавилаг во время беременности и в период лактации отсутствуют, в связи с этим указанное лекарственное средство не рекомендуется применять у беременных. На период лечения необходимо прекратить грудное вскармливание.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В настоящее время отсутствуют данные о каких-либо лекарственных взаимодействиях при одновременном применении препарата Гепавилаг с другими лекарственными средствами, а также сведения о взаимодействии между компонентами препарата в составе лекарственной формы.

Условия хранения

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

Срок годности

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Упаковка

По 3 г в пакеты из материала комбинированного для упаковки пищевых продуктов или из материала комбинированного на основе алюминиевой фольги. По 20 пакетов вместе с инструкцией по применению помещают в пачку 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

