

Куваева З. И.

АМИНОКИСЛОТНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
г. Минск*

Аминокислоты выполняют жизненно важную для организма роль «строительного материала» в биосинтезе специфических тканевых белков, ферментов, пептидных гормонов, эндофинов и энкефалинов, катехоламинов и других эндогенных аминов, вазо- и нейроактивных эндогенных субстанций, пуринов и пиримидинов, витаминов и т. д. Роль аминокислот, как незаменимых субстратов в метаболических процессах, неразрывно связана с другой не менее важной их функцией — регуляторов многих биохимических и физиологических реакций: пластического и энергетического обмена в гепатоцитах, скелетных мышцах, миокарде, мозге; глюконеогенеза в печени, трансаминирования в азотистом обмене, обезвреживания промежуточных токсических продуктов обмена, прежде всего аммиака в реакциях дезаминирования.

Применение фармакологических лекарственных средств на основе аминокислот стало общепринятой медицинской практикой последних десятилетий. Композиции аминокислот в виде инфузионных растворов или смесей для приема внутрь применяются для нутритивной поддержки тяжелых пациентов. Отдельные аминокислоты используются в лечении ряда патологических состояний (глутаминовая кислота, гамма-аминомасляная кислота, глицин, аргинин, метионин, орнитин, таурин и др.). На основе аминокислот созданы высокоэффективные антигипертензивные средства (ингибиторы АПФ — каптоприл, эналаприл, лизиноприл, фозиноприл), иммуномодуляторы (тимоген), ноопепт и др.

В Республике Беларусь разработка аминокислотных лекарственных средств осуществлялась в рамках подпрограммы «Аминокислоты» Государственной научно-технической программы «Новые лекарственные средства».

Большое внимание при разработке лекарственных средств уделяется *разветвленным аминокислотам* — **лейцин, изолейцин, валин**, которые обеспечивают стабилизацию обмена ароматических аминокислот, оказывают положительное воздействие на обмен белков в мышцах, печени и нейромедиаторов в центральной нервной системе. Исследования в области мальнутриции как фактора риска прогрессирования цирроза показали, что при успешной компенсации мальнутриции с использованием разветвленных аминокислот удается добиться торможения прогрессирования заболевания печени и увеличения выживаемости пациентов с циррозами печени.

Кроме того, установлено защитное воздействие разветвленных незаменимых аминокислот на развитие саркопении (дефицит мышечной ткани у лиц пожилого и старческого возраста).

Первым препаратом, разработанным в Республике Беларусь на основе разветвленных аминокислот, является **Тавамин**. Он предназначен для лечения заболеваний печени, производство которого и успешное применение продолжается уже более 10 лет. В состав Тавамина кроме разветвленных аминокислот входит серосодержащая кислота таурин. Препарат оказывает положительное влияние на

аминокисотно-белковый обмен при поражениях печени различной этиологии. Включение в состав композиции таурина благоприятно влияет на конъюгацию желчных кислот, оказывает антиоксидантный и нейропротекторный эффекты. Таурин уменьшает окислительный стресс за счет взаимодействия с биомембраной. Многократно показан благоприятный эффект Тавамина при острой и хронической алкогольной интоксикации. Показаниями к применению Тавамина являются токсические поражения печени (в составе комплексной терапии), гепатит различной этиологии и печеночная энцефалопатия.

Гепавил — препарат для внутривенных инфузий. Содержит L-валин, L-лейцин и L-изолейцин. Исследования эффектов инфузионного введения разветвленных аминокислот у пациентов с циррозами печени показали увеличение содержания в крови введенных аминокислот и уменьшение ароматических аминокислот и метионина, при этом отмечается улучшение показателей печеночной энцефалопатии и электроэнцефалограммы. Обнаружено, что именно аминокислоты с разветвленной боковой цепью в отличие от других гидрофобных аминокислот обладают способностью обеспечить потребность для поддержания структуры и способствуют уменьшению скорости деградации белков, сохраняя их нативную структуру. Более того, аминокислоты с разветвленной боковой цепью уменьшают протеолиз белков.

Основными показаниями являются терапия и парентеральное питание (частичное или полное, в зависимости от введения дополнительных компонентов, таких как растворы углеводов и жировых эмульсий) при нарушении функции печени в сочетании с мальнутрицией, с признаками печеночной энцефалопатии и без.

Гепавилаг. Препарат содержит три разветвленные аминокислоты (L-лейцин, L-валин, L-изолейцин), аминокислоту L-аргинин и пептид глицилглицин. По составу преобладают разветвленные аминокислоты. Лекарственная форма (гранулят для приготовления раствора для внутреннего применения в пакетах) дает возможность применять различные дозы аминокислот, в том числе при большой потребности в разветвленных аминокислотах — высокие (до 18–24 г в сутки).

Разработано лекарственное средство для парентерального питания **Гаммин 40**, в состав которого входит 14 аминокислот, электролиты и ксилит. Лекарственное средство предназначено для профилактики и терапии потерь организмом белка и для обеспечения жидкостью (напр. после операций, кровотечений, ожогов). Для восполнения или устранения дефицита белка, который возникает в результате повышенной потребности в нем, повышенного его расхода или нарушения поступления белка при пищеварении, всасывании и выведении.

Разветвленные аминокислоты в силу своих физиологических функций весьма перспективны в плане коррекции иммунных реакций и способности повышать неспецифический иммунитет. На основе разветвленных аминокислот разработаны следующие *иммунокорректорные лекарственные средства*.

Лекарственное средство **Лейцин** (таблетка) содержит в качестве действующего вещества аминокислоту L-лейцин. Лейцин показан к применению в качестве иммуностимулятора, а также корректора аминокислотного дисбаланса у онкологических больных при различных методах специфического лечения,

в предоперационной медикаментозной подготовке, предоперационной и послеоперационной профилактике инфекционных осложнений, при проведении полихимиотерапии, устранении цитостатического действия химиопрепаратов, в качестве базисной терапии пациентов с иммунодефицитами, для предупреждения иммунодефицита при длительном лечении антибиотиками, при частых простудных заболеваниях.

Лейаргунал — композиционный препарат, содержащий L-лейцин, L-аргинина гидрохлорид и инозин. Обладает иммуностимулирующими и адаптогенными свойствами. Стимулирует гуморальный иммунитет и образование естественных киллеров, повышая неспецифическую резистентность организма. Адаптогенное действие обеспечивается комплексом инозина с L-аргинином и L-лейцином. Это способствует повышению устойчивости организма к бактериям, вирусам и негативным проявлениям стресса, ускорению регенераторных процессов.

Лейаргунал показан к применению в составе комплексной терапии при хроническом периодонтите, затяжных пневмониях и хронических бронхитах.

Валикар — комбинированное средство, включающее L-валин, L-лейцин, L-изолейцин, карнитина хлорид, N-ацетил-L-глутамин.

Препарат показан при физическом переутомлении, в состоянии выздоровления (в период реконвалесценции после оперативных вмешательств, инфекционных заболеваний) в составе комплексной терапии, при ограничении деятельности, вызванном снижением трудоспособности.

Лекарственное средство **Иммугенин** (раствор для внутримышечного введения, синтетический аналог пептидного метаболита интерферона- $\alpha 2b$ человека) стимулирует гуморальный и клеточный иммунитет, повышает неспецифическую резистентность организма. Модулирует процессы дифференцировки лимфоидных клеток, уменьшает относительное и абсолютное количество в периферической крови популяции регуляторных лимфоцитов $CD4^+CD25^+$, подавляющих иммунный ответ. Стимулирует колониеобразующую активность гемоэтических клеток. Оказывает корректорное влияние на процессы антителообразования и гемоэтическую функцию костного мозга, в том числе после воздействия ионизирующей радиации и введения цитостатиков. Повышает уровень иммуноглобулина А в сыворотке крови во время лечения и нормализует исходно повышенный уровень иммуноглобулина G. Повышает концентрацию фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) в сыворотке крови. Сокращает число случаев ОРЗ и увеличивает длительность ремиссии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

При лечении **сердечно-сосудистых заболеваний** особое внимание уделяется аргинину. **L-аргинин** как аминокислота помимо участия в белковом синтезе, является экзогенным донором NO, за счет чего снижает артериальное давление, позитивно действует при эндотелиальной дисфункции и оказывает кардиозащитный эффект при ишемическо-реперфузионном повреждении миокарда.

В 1998 г. Нобелевский комитет присудил премию по медицине нескольким ученым, которые вплотную занимались исследованиями аргинина и определением его роли в NO-обмене в организме человека.

Создан комбинированный лекарственный препарат **Аспаргит**, включающий L-аргинин гидрохлорид и ацетилсалициловую кислоту, сочетающий в себе

ангиопротекторные и антиагрегантные свойства. Экзогенным донором NO в препарате является аргинин, за счет малых доз ацетилсалициловой кислоты, Аспаргит обладает также антикоагулянтными свойствами.

На основе аргинина и инозина разработано комбинированное метаболическое лекарственное средство **Инокардин**. Как показали клинические испытания, Инокардин по антиишемическому и кардиотропному действию сопоставим с широко используемым в медицинской практике лекарственным средством Предуктал, производства Les Laboratoires Servier, Франция.

Лекарственное средство **Тетракард** включает в состав L-аргинин гидрохлорид, L-лизин гидрохлорид, таурин и малые дозы ацетилсалициловой кислоты.

Таурин обладает осморегуляторными и мембранопротекторными свойствами, положительно влияет на фосфолипидный состав мембран, нормализует обмен ионов кальция и калия в клетках. Таурин улучшает метаболические процессы в сердце, уменьшает застойные явления в малом и большом кругах кровообращения. В исследованиях с таурином установлена линейная зависимость между концентрацией таурина и его дезагрегационными эффектом. Лечение таурином приводит к устранению спонтанной агрегации, статически достоверному уменьшению вязкости крови. Таурин играет главную роль в регуляции сократительной способности сердца, предотвращает прилипание холестерина к стенкам артерий, способствует удалению из организма вредных жиров крови.

Лизин предотвращает развитие атеросклероза, поддерживает энергетический потенциал сердечной мышцы.

Клинические испытания Тетракарда показали, что в отличие от Аспирина Кардио, он не вызывает явлений аспиринорезистентности, оказывает позитивное действие на эндотелиальную функцию и с высокой степенью достоверности превосходит антиагрегантный эффект Аспирина Кардио.

Используя фармакодинамические свойства **триптофана, глицина, гамма-аминомасляной кислоты** разработаны лекарственные средства для лечения заболеваний *нервной системы*.

В головном мозге триптофан является предшественником нейротрансмиттера серотонина, играющего важную роль в регуляции поведения, настроения, когнитивных функций. Лекарственное средство **Триптофан** (капсула) показан к применению при коррекции расстройств сна, связанных с нарушением засыпания, депрессии, колебаниях настроения, сезонных функциональных расстройствах, повышенной раздражительности и агрессивности, импульсивном поведении, мигрени и головных болях других типов, предменструальном синдроме, состоянии тревоги, расстройствах пищевого поведения (в особенности булимии и переедании), синдроме хронической усталости, повышенной чувствительности к боли, фибромиалгии. Включается в комплексные программы по снижению массы тела. Применяется в комплексной терапии пациентов с алкогольной, опиатной и барбитуратной зависимостью в целях нивелирования проявлений абстинентного синдрома, лечения острой интоксикации этанолом.

В состав ноотропного лекарственного средства **Нейрамин** входит L-триптофан, глицин, L-аргинина-L-аспартат. Заменяемая аминокислота глицин является нейромедиатором тормозного типа действия, L-аргинина-L-аспартат участву-

ет в метаболических процессах в центральной нервной системе. Нейрамин показан к применению в составе комплексной терапии при депрессивных состояниях легкой и средней тяжести, невротических реакциях, абстинентном состоянии и постабстинентных расстройствах, вызванных употреблением алкоголя, при расстройстве режима сна и бодрствования неорганической этиологии. Улучшает умственную работоспособность, устойчивость к психоэмоциональным нагрузкам, активизирует восстановительные процессы в головном мозге при ишемическом инсульте и черепно-мозговой травме.

Ноодиамин — комбинированное лекарственное средство, содержащее гамма-аминомасляную кислоту и глицин. Показан к применению в комплексной терапии дисциркулярной энцефалопатии, сопровождающейся снижением умственной работоспособности и когнитивными нарушениями.

На основе *производных аминокислот* разработаны лекарственные средства Диаферрум и Гроцепрол.

Диаферрум предназначен для коррекции дефицита железа, для лечения и профилактики железодефицитной анемии. В состав Диаферрума входят соли железа(II) с глицином и аспарагиновой кислотой.

Гроцепрол (N-ацетил-L-пролин) — болеутоляющее и противовоспалительное лекарственное средство, обладающее хорошей переносимостью и низкой токсичностью. Спектр его фармакологической активности имеет ряд уникальных особенностей. По болеутоляющей и противовоспалительной эффективности Гроцепрол сопоставим с классическими нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), однако лишен при этом характерного для ингибиторов ЦОГ повреждающего действия на слизистую желудка. Отсутствие гастропатического действия и антипиретической активности, а также выраженные антиоксидантные свойства позволили отнести Гроцепрол к атипичным противовоспалительным средствам. Гроцепрол успешно прошел клинические испытания, продемонстрировал сравнимую с диклофенаком натрия эффективность при деформирующем остеоартрозе 2-й стадии и был рекомендован к использованию в клинической практике для лечения слабого и умеренного болевого синдрома различного происхождения, а также в качестве вспомогательного болеутоляющего и противовоспалительного средства при артритах.