



УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **119238**

(13) **U**

(51) МПК

**A61K 31/197** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61P 1/04** (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО  
ЕКОНОМІЧНОГО  
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2013 12222</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Козлова Ірина Вячеславівна (UA)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>18.10.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на корисну модель:	<b>25.09.2017</b>		<b>ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "АПОСАН",</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>11.03.2014, Бюл.№ 5</b>		<b>вул. Кіквідзе, 14-в, м. Київ, 01103 (UA)</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.09.2017, Бюл.№ 18</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Картушин Дмитро Михайлович, реєстр.</b>
<b>(66)</b> Номер та дата подання попередньої заявки, діловодство за якою припинено:	<b>а201305260, 24.04.2013</b>		<b>№355</b>

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЩО МІСТИТЬ ДЕКСПАНТЕНОЛ ТА МЕТИЛМЕТІОНІНСУЛЬФОНІЮ ХЛОРИД**

**(57) Реферат:**

Фармацевтична композиція містить декспантенол та метилметіонінсульфонію хлорид у співвідношенні від 1:50 до 8:1.

**UA 119238 U**



Корисна модель належить до фармації та медицини, зокрема до фармацевтичних композицій, що містять декспантенол та метилметіонінсульфонію хлорид, для зменшення вираженості клінічних проявів і оптимізації ендоскопічних результатів лікування ерозивно-виразкових змін шлунка і дванадцятипалої кишки.

З відкриттям етіологічної ролі *Helicobacter pylori* (Hр) в розвитку цілої низки захворювань органів травлення гастроентерологія просунулася далеко вперед [1]. На даний час не викликає сумніву, що пептичну виразку шлунка та/або дванадцятипалої кишки (ДПК) можна вилікувати. З рівня техніки відомо існування багатьох етіологічних варіантів пептичної виразки, які відносять до симптоматичних [2]. В цих випадках далеко не завжди вдається не лише усунути, але навіть виявити причину захворювання. Для таких хворих актуальними залишаються «ваги Шея» та правило: «виразка шлунка чи ДПК виникає тоді, коли фактори агресії переважають фактори захисту». Втім, це, безумовно, стосується також хелікобактерних виразок. Але при таких виразках можна ефективно пригнітити агресію, хоч і не завжди. Все частіше дізнаються про антибіотикорезистентні штами Hр. Зустрічаються пацієнти, у яких навіть після успішної ерадикації Hр не відбувається загоєння виразок та ерозій. В таких випадках, а також при симптоматичних виразках слід знову звернутися до репаративних - препаратів, що прискорюють загоєння [3].

Репаранти - надзвичайно різноманітна група препаратів з різними механізмами дії [4]. Серед них мають бути вибрані препарати з вивченим механізмом дії, патогенетично обґрунтовані, які себе добре зарекомендували в клініці [3, 5]. До таких репаративних належать декспантенол та метилметіонінсульфонію хлорид (вітаміни B<sub>5</sub> (пантотенова кислота, пантотенат кальцію) та U), відповідно).

В 1923 р. Fulmer E. J., Duecker W. W. та Nelson V. E. показали, що так званий «біос», або комплекс стимуляторів росту дріжджів, являє собою ряд біологічно активних речовин з різними фізико-хімічними властивостями. При подальшому активному вивченні «біосу» Williams R. J. виділив в 1933 р. термо- та лужнолабільну речовину, необхідну для росту дріжджів. Цей рік вважається часом відкриття вітаміну. Пізніше його було названо пантотеновою кислотою, від грецького «всюди або всюдисущий». В 1939 р. Williams R. J. зі співробітниками отримали вже кальцієву сіль пантотенової кислоти [6, 7, 8].

Пантотенова кислота синтезується мікрофлорою кишечника.

Кальцію пантотенат добре всмоктується в тонкому кишечнику, де перетворюється на пантотенову кислоту. У людини вітамін може абсорбуватися і в товстому кишечнику, можливо, це пов'язано з тим, що пантотенова кислота синтезується мікрофлорою кишечника [7, 8, 9].

Найбільша концентрація визначається у печінці, далі у надниркових залозах, нирках.

В значно менших кількостях вітамін концентрується у міокарді та скелетній мускулатурі. Близько 60-70 % кислоти виводиться в незмінному вигляді з сечею, решта виділяється з вмістом кишечника [10, 11].

Вітамін бере участь у синтезі коферменту А. Цей кофермент бере участь у таких процесах [7]:

- окислення та біосинтез жирних кислот;
- окислювальне декарбоксилювання кето-кислот (піровиноградної,  $\alpha$ -кетоглутарової та ін.);
- синтез лимонної кислоти (при включенні у цикл трикарбонових кислот);
- синтез кортикостероїдів, ацетилхоліну.

В цілому вітамін є акцептором та переносчиком кислотних (ацильних) залишків.

Кофермент А разом з вітаміном бере участь у кровотворенні на рівні утворення попередників гема, і у разі його дефіциту може розвиватися анемія. Пантотенова кислота бере участь в утворенні антитіл, визначаючи резистентність до інфекцій. Висока хімічна активність коензиму А визначає його антиоксидантну активність, зв'язуючись з ксенобіотиками, він сприяє їх інактивації та елімінації [12].

Пантотенова кислота через свої коферменти бере участь у біохімічному циклі Кребса як основний тригерний (запускаючого) фактор. Результатом циклу Кребса є синтез молекул АТФ, або енергія у біохімічній формі. Енергія, що вивільняється під час гідролізу АТФ, використовується клітиною для виконання всіх видів діяльності. Значні кількості енергії витрачаються на біологічні синтези. АТФ є універсальним джерелом енергозабезпечення клітини. Запас АТФ в клітині обмежений і поповнюється завдяки процесу фосфорилування, що відбувається з різною інтенсивністю під час дихання, бродіння та фотосинтезу. АТФ поновлюється надзвичайно швидко (у людини тривалість життя однієї молекули АТФ менше 1 хвилини).

Таким чином, завдяки накопиченню енергії АТФ клітини отримують можливість швидше та активніше ділитися. Ця властивість є основою потужного репаративного ефекту, який

пантотенова кислота здійснює на шкіру та слизові оболонки. Ця властивість пантотенової кислоти використовується у лікарських препаратах, що наносяться на шкіру та слизові оболонки при багатьох захворюваннях, що супроводжуються їх пошкодженням, наприклад: опікова хвороба різної етнології, різні пошкодження шкіри, ерозії шийки матки.

В експериментах доведено, що пантотенат кальцію прискорює процес загоєння ран, збільшуючи кількість мігруючих клітин, дистанцію та їх швидкість. Крім того, прискорюється мітоз клітин та синтез білка [13]. В ході подвійного сліпого проспективного рандомізованого дослідження, що включало 49 пацієнтів, яким було успішно проведено операцію з видалення татуювання, призначення 1,0 г аскорбінової кислоти та 0,2 г пантотенової кислоти сприяло покращенню статусу мікроелементів в області післяопераційного рубця і крові у порівнянні з контрольною групою. Цей ефект сприяє покращенню механічних властивостей післяопераційних рубців [7, 14].

На основі клінічних даних, отриманих при лікуванні пантотеновою кислотою хворих з аспе vulgaris, запропонована нова теорія патогенезу захворювання. Оскільки пантотенова кислота бере участь у метаболізмі жирних кислот, потреба у ній різко зростає в період статевого дозрівання. Відповідно, при лікуванні аспе vulgaris достатньо ефективними виявилися великі дози пантотенової кислоти. Мазі та креми з декспантенолом (пантотеновою кислотою) також проявили високу терапевтичну активність при лікуванні проблемної шкіри [7, 8].

Встановлено, що нестача в організмі пантотенової кислоти призводить до того, що у шлунку утворюється надлишок соляної кислоти. При хронічному гіповітамінозі пантотенової кислоти (вітаміну B<sub>5</sub>) секреція кислоти у шлунку підвищується у 2 або навіть 3 рази. Підвищені дози пантотенової кислоти, навпаки, загальмовують секреторну функцію шлунка. Також важливо, що пантотенова кислота стимулює перистальтику кишечника внаслідок активації синтезу ацетилхоліну, який як нейрогуморальний трансмітер парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи підтримує нормальну секреторну та кінетичну функції кишечника. Нарешті, пантотенова кислота є одним з важливих донорів метильних груп - хімічної сполуки (CH<sub>3</sub>).

Вивчення гіполіпідемічної активності похідних пантотенової кислоти на моделі генетично детермінованого інсулін-незалежного діабету у мишей показало, що цей вітамін проявляє значну гіполіпідемічну дію, обумовлену інгібуванням біосинтезу основних класів ліпідів, що формують ліпопротеїди дуже низької щільності у печінці [8]. Пантотенова кислота, як попередник коензиму А, у вигляді препарату пантетину (пантосину) виявилася ефективною при лікуванні хворих з стабільною стенокардією II та III функціональних класів. У пацієнтів відмічено тенденцію до нормалізації ліпідного обміну та активації окислювально-відновлювальних процесів у організмі [7, 8].

Синтез пантотенової кислоти (зв'язаної форми) відбувається за участі тироксину; разом з тим пантотенова кислота захищає організм від токсичної дії тироксину. У разі нестачі пантотенової кислоти в організмі порушується діяльність щитоподібної залози, що може сприяти розвитку мікседеми. Таким чином, тироксин та пантотенова кислота знаходяться в організмі у стані складної взаємодії [15].

Вплив пантотенової кислоти на холестериновий обмін проявляється регуляцією синтезу стероїдних та статевих гормонів [6]. Гіполіпідемічні ефекти похідних пантотенової кислоти (фосфопантотенат, декспантенол та пантетин) вивчалися в мишей з індукованим гіпоталамічним ожирінням. Всі досліджувані похідні сприяли зниженню кількості їжі, що споживалася, зниженню середньої маси тіла, рівня інсуліну та глюкози, вмісту тригліцеридів, загального холестерину та естерів холестерину у сироватці та кількості жирової тканини, а також збільшенню активності ліпази ліпопротеїнів у жировій тканині та ліполітичної активності у сироватці. Найбільш виражений ефект спостерігався при застосуванні декспантенолу. Механізмами цих гіполіпідемічних ефектів, ймовірно, є зменшення резистентності до інсуліну та активація ліполізу у сироватці та жировій тканині [7, 16].

Пантотенова кислота застосовується при поліневритах, невралгіях, дерматитах, токсикозах вагітності. Відмічено стимулюючий ефект пантотенової кислоти на репараційні процеси при операціях та пораненнях, атонії кишечника після операцій на шлунково-кишковому тракті [17].

В експерименті на мишах лінії CD-1 призначення пантотенової кислоти сприяло профілактиці дефектів нервової трубки ембріона [18]. Пантотенова кислота розглядається завдяки своїй біологічній дії як антипелагричний вітамін. Восьмиетапне дослідження виявило, що одночасне призначення пантогаму та оротату калію має позитивний вплив на динаміку відновлення уваги та механізмів пам'яті у пацієнтів з неврологічними порушеннями [7].

В серії досліджень було встановлено, що похідні пантотенової кислоти, що були введені до моделювання аутоімунного та запального процесу, чинять протизапальну дію на розвиток

ад'ювантного артриту, зменшуючи набряк тканин та знижуючи показники активності патологічного процесу [7, 8].

Надходження пантотенової кислоти зі звичайною їжею у дорослої людини коливається в межах 4-16 мг/доб. [17]. Середня лікувально-профілактична доза пантотенової кислоти в перерахунку на її похідну сполуку пантотенату натрію кальцію становить 500 мг [6]. Для репродуктивно активних жінок фізіологічна потреба становить 10-15 мг/доб.

З терапевтичною метою використовується кофермент пантотенової кислоти, декспантенол. Декспантенол являє собою провітамін В<sub>5</sub>, синтетичне похідне пантотенової кислоти. В його молекулі кислотна група замінена на спиртову. В організмі тварин та людини декспантенол легко перетворюється на пантотенову кислоту, тому їх вітамінна активність співставна. Терапевтична доза пантотенової кислоти або декспантенолу становить 10-50 мг/добу при внутрішньому введенні, або до 400-800 мг/добу внутрішньо.

Пантотенова кислота широко розповсюджена у природі, з чим пов'язана і її назва (грец. рап - всюдисущий). Її синтезують зелені рослини, мікроорганізми, в тому числі кишкова мікрофлора ссавців та людини [17]. Продуктами зі значним вмістом вітаміну є плоди горішника лісового, горох, зелені листові овочі, дріжджі, печінка, яйця, ікра риб, зняте молоко, зернові культури, цвітна капуста, солодка картопля, томати [8].

У зв'язку з достатнім вмістом пантотенової кислоти у харчових продуктах та наявністю власного біосинтезу її кишковою мікрофлорою недостатність цього вітаміну у людини практично не зустрічається. До дефіциту вітаміну можуть призвести низький вміст у їжі білків, жирів, вітаміну С, вітамінів групи В, захворювання тонкого кишечника, товстого кишечника, гострі та хронічні ураження печінки, коліти з синдромом мальабсорбції, а також тривалий прийом багатьох антибіотиків та сульфаніламідів, тривале застосування інгібіторів протонної помпи. Обмін пантотенової кислоти у людини може порушуватися при деяких захворюваннях шкіри, зокрема при тяжких та розповсюджених дерматозах (пухирчатці, системному червоному вовчаку, поширеній екземі) [8, 15, 17].

Кулінарна обробка не викликає помітного руйнування пантотенової кислоти, однак до 30 % її може втрачатися при варінні внаслідок переходу у воду [17]. Засвоюваність пантотенової кислоти з дієти, що включає грубий хліб, випечений з непросіяного борошна, нижче 30 % [7, 18].

Існують дані, що високі фізичні навантаження сприяють порушенню статусу вітаміну [7].

У хворих з дефіцитом вітаміну з'являється депресія, печія, поколювання, оніміння пальців ніг, пекучі, болісні відчуття у нижніх кінцівках, переважно вночі. Шкіра стоп стає червоною. При пантотеновому дефіциті знижується опірність організму до інфекцій, часто виникають гострі респіраторні захворювання [8].

В цілому на цей час у людей первинні прояви недостатності пантотенової кислоти малоспецифічні. Найбільш частими проявами дефіциту вітаміну є втомлюваність, головний біль та слабкість. Проявами порушення стану органів травлення є нудота, пекучий біль в епігастрії, епізодичне блювання. В подальшому розвивається артеріальна гіпотонія з ортостатичними колапсами, погане загоєння ран, виникає дискоординація рухів. У хворих з'являються депресія або дратівливість [7].

Нестача пантотенової кислоти в їжі може впливати на обмін меланіну, сприяти посивінню волосся людини [15].

Побічні ефекти при прийомі вітаміну В<sub>5</sub> дуже рідкісні, зрідка може виникати диспепсія.

Передозування вітаміну можливе не лише при тривалому прийомі монопрепаратів, але й при неконтрольованому застосуванні полівітамінних комплексів з високими дозами вітаміну [8, 17].

Описано випадок розвитку тяжкого еозинофільного плевроперикардиту при комбінованому призначенні пантотенової кислоти та біотину [19].

Вітамін U - метилметіонінсульфонію хлорид (S-метилметіонін) вперше було отримано шляхом синтезу з метіоніну в 1940 р. Протівовираzkова дія вітаміну U була відкрита 1950-1960 рр. у процесі вивчення протівовираzkової дії капустиного соку. Назва вітамін U походить від латинського ulcus - виразка. Цей вітамін позитивно впливає не лише на функції шлунка, але й кишечника, печінки та жовчного міхура. Виявилось, що основним фактором у лікувальному ефекті капустиного соку при виразковій хворобі шлунка та ДПК є вітамін U, що міститься у цьому соці. Він являє собою метильне похідне амінокислоти метіоніна, що містить додаткову метильну групу, що приєднана до атому сірки. Завдяки наявності позитивного заряду на атомі сірки вітамін U утворює солі - хлорид, бромід та ін.

Метилметіонінсульфонію хлорид - білий кристалічний порошок з солодкувато-солонуватим смаком, із запахом капусти; добре розчиняється у воді, водному спирті, не розчиняється в абсолютному спирті та ефірі. Кристали метилметіонінсульфонію хлориду гігроскопічні. При

нагріванні та тривалому (до року) зберіганні сполука розкладається, нестійка на світлі. У великій кількості міститься у білокачанній капусті (35-85 мг на 100 г), спаржі (100-160 мг на 100 г), зелені петрушки, ріпі, перці, моркві, томатах, цибулі. Вітамін U міститься також в інших продуктах харчування - наприклад, у буряках, селері. Добре зберігається впродовж тривалого часу у заморожених та консервованих продуктах [8].

Метилметіонінсульфонію хлорид є активним донором метильних груп, необхідних при активному поділі епітеліальних клітин. Важливо, що метилметіонінсульфонію хлорид є значно більш активним донором метильних груп у порівнянні з пантотеновою кислотою. Метил - хімічна сполука ( $\text{CH}_3$ ), відіграє в організмі життєво важливу роль. В першу чергу, метильні групи - це будівельні цеглинки для найважливіших білкових молекул та особливо для ДНК. Саме від стану ДНК, в решті решт, і залежить здоров'я клітини та тривалість її життя. Групи метилів - необхідний будівельний матеріал для поновлення чи омолодження найважливіших білків. Лише у разі достатньої кількості метилу клітини можуть поновлюватися та нормально функціонувати.

Активною формою метилметіонінсульфонію хлориду є S-аденозилметіонін (SAM) - сульфонієва форма амінокислоти, що утворюється у результаті приєднання метіоніну до молекули аденозину. Аденозин утворюється при гідролізі АТФ. Завдяки раніше описаним функціям пантотенової кислоти, у клітинах накопичується достатня кількість АТФ, і S-аденозилметіонін може синтезуватися активніше, ніж при її нестачі. S-аденозилметіонін - це кофермент, що бере участь у реакціях переносу метильних груп. S-аденозилметіонін утворюється з АТФ (її роль знову необхідна) та метіоніну за допомогою ферменту метіонін аденозилтрансферази. У клітині бере участь в таких метаболічних шляхах, як трансметилування, транссульфування та амінопропілювання. Метильна група ( $\text{CH}_3$ ), яка приєднана до атому сірки у молекулі метіоніну у складі S-аденозилметіоніну, є хімічно активною. Тому метильна група може бути перенесена на молекулу субстрату в трансметилазній реакції. Більш сорока метаболічних реакцій потребують перенесення метальної групи від S-аденозилметіоніну на такі субстрати, як нуклеїнові кислоти, білки та ліпіди. Цю реакцію каталізує фермент метіонін аденозилтрансфераза, що присутній у всіх типах клітин. Структура ( $-\text{S}^+-\text{CH}_3$ ) в SAM - нестабільна група, що визначає високу активність метальної групи (звідси термін «активний метіонін»). Ця реакція є унікальною для біологічних систем, оскільки, ймовірно, є єдиною відомою реакцією, у результаті якої не лише активно використовується АТФ, але й вивільняються всі три її фосфатних залишки.

Вітамін U також має антигістамінні властивості, які доповнюють його антивиразкову активність. Метилуючи гістамін, вітамін U перетворює його у неактивну форму, що сприяє зменшенню секреції шлунка, прискорює загоєння виразок та має додаткову знеболювальну дію. З терапевтичною метою виробляється метилметіонінсульфонію хлорид (вітамін U) - d,1-2-Аміно-4-(диметилсульфоній) масляної кислоти хлорид. Терапевтична доза вітаміну U для дорослих становить 0,1 г препарату, який слід приймати після їжі 3-5 разів на день протягом 1-2 місяців.

Але відоме з рівня техніки застосування противиразкового вітаміну метилметіонінсульфонію хлориду та потужного репаранту пантотенової кислоти (декспантенолу) окремо, самих по собі, не дозволяє одночасно включити різні біохімічні механізми загоєння ураженої слизової, одночасно забезпечуючи цей ефект додатковою енергією АТФ.

Задачею, вирішуваною запропонованою корисною моделлю, є вивчення ефективності фармацевтичної композиції, що містить декспантенол та метилметіонінсульфонію хлорид, у комбінації, при лікуванні ерозивно-виразкових захворювань гастродуоденальної зони, асоційованих з Нр.

Технічний результат від використання запропонованої корисної моделі полягає у зменшенні вираженості клінічних проявів і оптимізації ендоскопічних результатів лікування ерозивно-виразкових змін шлунка і дванадцятипалої кишки.

Зазначений технічний результат досягається запропонованою фармацевтичною композицією, яка містить декспантенол та метилметіонінсульфонію хлорид у співвідношенні від 1:50 до 8:1 та, необов'язково, фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

У кращих варіантах запропонована фармацевтична композиція може бути у формі капсули, таблетки, порошку.

Запропонована фармацевтична композиція завдяки комбінуванню декспантенола та метилметіонінсульфонію хлориду дозволяє включення різних біохімічних механізмів загоєння ураженої слизової, одночасно забезпечуючи цей ефект додатковою енергією АТФ, шляхом забезпечення ефективного протікання таких клітинних функцій, необхідних для регенерації, як:

1. Перетворення метилметіонінсульфонію хлориду (вітаміну U) у активну форму - SAM потребує енергії АТФ. Донором попередників АТФ у біохімічному циклі Кребса є пантотенова кислота (вітамін B<sub>5</sub>).

2. Деконденсація хроматину. Відбувається у процесі метилювання окремих ділянок ДНК (метилметіонінсульфонію хлорид, вітамін U, та у меншій мірі пантотенова кислота, вітамін B<sub>5</sub>) та з обов'язковою участю енергії АТФ (пантотенова кислота, вітамін B<sub>5</sub>). Роль деконденсації хроматину в старті регенераторного клітинного циклу незаперечна. Відомо, що, не дивлячись на мікроскопічні розміри клітини, загальна довжина упакованих в її ядрі молекул ДНК становить до 2 кілометрів. Компактне розташування ДНК забезпечується формуванням складних та щільних просторових «клубків» хроматину. При цьому упакована у хроматині ДНК є неактивною, і лише після «розпаковування», або деконденсації, підлягає реплікації (подвоєнню), даючи початок процесу клітинного поділу.

3. Після завершення реплікації відбувається метилювання нуклеотидних залишків знову утворених ланцюгів ДНК (метилметіонінсульфонію хлорид, вітамін U). Метильні групи приєднуються до всіх залишків аденіну у послідовності -GATC-, при цьому утворюється N<sub>6</sub>-метиладенін, а також можливе метилювання цитозину у послідовності -GC- та утворення N<sub>5</sub>-метилцитозину. Кількість метильованих основ дорівнює приблизно 1-8 %. Модифікація відбувається за участі енергії АТФ (пантотенова кислота, вітамін B<sub>5</sub>). У якості джерела метильних груп використовується SAM. Приєднання метильних груп до залишків аденіну та цитозину не порушує комплементарності ланцюгів. Наявність метильних груп у ланцюгах ДНК необхідна для формування структури хромосом, а також для регулювання транскрипції генів. Впродовж нетривалого часу у молекулі ДНК послідовності -GATC-метилювані за аденіном лише у матричному, а не у новому ланцюзі. Ця відмінність використовується ферментами репарації для виправлення помилок, які можуть виникати при реплікації.

4. Синтез білка. Молекули білків фактично являють собою поліпептидні ланцюги, що складаються з окремих амінокислот. Але амінокислоти недостатньо активні, щоб з'єднуватися між собою самостійно. Тому, перш, ніж з'єднатися одна з одною та утворити молекулу білка, амінокислоти повинні активуватися. Ця активація відбувається під дією особливих ферментів. Причому кожна амінокислота має свій, специфічно налаштований на неї фермент. Джерелом енергії для цього слугує АТФ. В результаті активування амінокислота стає більш лабільною та під дією цього ж ферменту зв'язується з транспортною РНК для подальших етапів клітинного метаболізму. Кожна з 20 амінокислот білка з'єднується ковалентним зв'язком з певною т-РНК, також використовуючи енергію АТФ. У свою чергу, S-аденозилметіонін бере участь у всіх реакціях, де метильна група використовується у біосинтетичних реакціях: наприклад, у синтезі адреналіну, креатініну, тіміну, фосфатидилхоліну, бетаїну та ін. S-аденозилгомоцистеїн, що утворився після від'єднання метальної групи, піддається гідролізу на аденозин та гомоцистеїн; останній використовується у синтезі серину (це основний шлях перетворення). Таким чином, обидва вітаміни необхідні у синтезі білка.

5. Деякі мембранні білки беруть участь у транспорті малих молекул через мембрану клітини, змінюючи її проникність. Ліпідний компонент мембрани водонепроникний (гідрофобний), що попереджає дифузію полярних або заряджених (іони) молекул. Мембранні транспортні білки прийнято розділяти на білки-канали та білки-переносники. Білки-канали містять внутрішні заповнені водою пори, які дозволяють іонам (через іонні канали) або молекулам води (через білки-аквапорини) переміщуватися всередину та назовні. Багато іонних каналів спеціалізуються на транспортуванні лише одного іона; так, калієві та натрієві канали часто розрізняють ці подібні іони та пропускають лише один з них. Білки-переносники зв'язують, подібно до ферментів, кожен молекулу або іон, який вони переносять, та, на відміну від каналів, можуть здійснювати активний транспорт із використанням енергії АТФ. «Електростанція клітини» - АТФ-синтаза, яка здійснює синтез АТФ за рахунок протонного градієнта, також може бути віднесена до мембранних транспортних білків.

6. Синтез фосфатидилхоліну з фосфатидилетаноламіну в клітинній мембрані відбувається за два послідовних етапи метилювання, що здійснюються шляхом переносу метильних груп з S-аденозилметіоніну під контролем двох ферментів, що називаються фосфометилтрансферазами I і II. Перший фермент переносить одну метильну групу, утворюючи фосфатидилмонометилетаноламін; як субстрат фосфатидилетаноламін, так і перший метилтрансферазний фермент локалізуються на цитоплазматичній стороні клітинної мембрани. Другий фермент переносить ще дві метильні групи знову-таки з S-аденозилметіоніну, утворюючи фосфатидилхолін. Як продукт фосфатидилхолін, так і друга метилтрансфераза розташовуються на зовнішній поверхні мембрани. Такий асиметричний розподіл ферментів та їх субстратів сприяє швидкому переносу фосфоліпідів через плазматичну мембрану під час

послідовного метилювання. Внутрішньомембранний синтез проміжного продукту фосфатидилмонометилетаноламіну викликає різкі зміни текучості мембрани, створюючи умови для прискореного латерального руху власних мембранних білків. «Полярна голівка» фосфатидилхоліну перетворюється за рахунок енергії АТФ у активну форму - фосфохолін, який потім приєднується до ЦДФ з одночасним видаленням  $PP_i$ , що зсуває рівновагу реакції вправо. Утворений ЦДФ-холін - донор холіну для синтезу молекул фосфатидилхолінів.

Таким чином, одночасно каталізуючи ці біохімічні реакції (і низку інших), комбінація вітамінів  $B_5$  та U забезпечує виражену цитопротективну дію на слизову оболонку шлунка та дванадцятипалої кишки, сприяючи загоєнню виразкових та ерозивних уражень, за рахунок наступного кумулятивного ефекту:

- стимуляції поділу стовбурових клітин епітеліального шару слизової оболонки;
- забезпечення прискореного диференціювання та активного функціонування новоутворених клітин.

Ці ефекти посилюються іншими фізіологічними механізмами взаємодоповнюючої дії обох вітамінів, а саме:

- гальмуванням секреторної функції шлунка підвищеними дозами вітаміну  $B_5$ ;
- стимуляцією перистальтики кишечника вітаміном  $B_5$  внаслідок активації синтезу ацетилхоліну;
- дезактивацією гістаміну вітаміном U шляхом його метилювання та перетворення у неактивну форму, що також сприяє зменшенню секреції шлунка, та прискореному загоєнню виразок;
- посиленням синтезу холіну вітаміном U, з недостатнім утворенням якого пов'язані порушення синтезу фосфоліпідів з жирів та відкладення у печінці нейтрального жиру (жирова дистрофія печінки).

Вітамін U - малотоксична сполука. Мінімальна токсична доза для білих мишей становить 2000 мг/кг. У деяких хворих при прийомі S-метилметіоніну спостерігаються ознаки індивідуальної непереносимості цього препарату: нудота, блювання, посилення болю, алергічні реакції та ін.

Характерно, що як для декспантенолу, так і для метилметіонінсульфонію хлориду не визначено максимально допустимий рівень доз (UL). Відсутність для обох вітамінів максимально допустимого рівня дозування говорить про їх виключну безпечність та можливість застосування в широких терапевтичних дозах.

З метою доведення ефективності пропонованої фармацевтичної композиції були проведені її випробування.

Було обстежено 40 хворих з ерозивно-виразковими захворюваннями шлунка та ДПК, інфікованих Нр. Серед хворих було 22 чоловіки (55,0 %) та 18 жінок (45,0 %). Вік обстежених коливався від 18 до 65 років, а давність захворювання - від 1 року до 16 років.

32 хворих знаходилися на стаціонарному обстеженні та лікуванні у клініці внутрішньої медицини ім. А.Я. Губергріца Донецького національного медичного університету ім. М. Горького на базі Донецького обласного клінічного територіального медичного об'єднання (гастроентерологічне відділення), а 8 пацієнтів обстежувалися та лікувалися амбулаторно.

У хворих діагностовані наступні захворювання: у 24 пацієнтів (60,0 %) - хронічний ерозивний гастродуоденіт, причому з ерозіями лише у шлунку (переважно в антральному відділі) - 18 хворих, в цибуліні ДПК - 7 хворих, та у шлунку, і в ДПК - 7 хворих; у 12 хворих (30,0 %) - виразкова хвороба ДПК; у 4 хворих (10,0 %) - виразкова хвороба шлунка.

Ускладнення виразкової хвороби в анамнезі спостерігалось у 4 хворих. Причому, у 3 з них захворювання ускладнювалося кровотечами, які були зупинені консервативно. У одного хворого в анамнезі було виявлено перфорацію дуоденальної виразки, з приводу чого було виконано її ушивання (хворі, що перенесли резекцію шлунка, не були включені у дослідження).

Обстежені 30 практично здорових у віці від 19 до 63 років. Серед здорових були 16 чоловіків (53,3 %) та 14 жінок (46,7 %). Тобто, стать та вік практично здорових, які склали контрольну групу, були співставні зі статтю та віком обстежених хворих.

Хворі обстежувалися двічі - до лікування та через 4 тижні після закінчення антихелікобактерної терапії.

Комплекс обстеження включав визначення скарг, анамнезу, проведення об'єктивного (фізикального) обстеження, а також проведення лабораторних та інструментальних тестів.

Лабораторне обстеження включало проведення загального аналізу крові, загального аналізу сечі, копроскопію, дослідження калу на яйця глистів, крові на цукор (рівень глюкози).



Крім лабораторного, проводили інструментальне обстеження: ФЕГДС фіброендоскопом OLYMPUS GIF Q10 (Японія). Проводили  $^{13}\text{C}$ -дихальний тест (інфрачервоний аналізатор IRIS, Німеччина).

Психосоматичний статус пацієнтів та здорових оцінювали за допомогою опитувальної анкети САН (самопочуття-активність-настрій). Максимально можлива (ідеальна) кількість балів по кожній шкалі становила 70.

Інтенсивність болю та інших суб'єктивних проявів оцінювалися за допомогою напівкількісної шкали: 0 балів - прояви відсутні, 1 бал - прояви мінімальні, 2 бали - прояви помірні, 3 бали - прояви виражені або дуже виражені. З урахуванням цієї шкали обчислювали середній ступінь тяжкості (ССТ) різних клінічних проявів за формулою 1:

$$\text{ССТ} = \frac{a+2b+3c}{a+b+c+d}, (1)$$

де  $a$  - кількість хворих з оцінкою ознаки в 1 бал;

$b$  - кількість хворих з оцінкою ознаки у 2 бали;

$c$  - кількість хворих з оцінкою ознаки у 3 бали;

$d$  - кількість хворих з відсутністю ознаки.

Всі хворі отримували дієту в межах столу № 1 за М.І. Певзнером впродовж 14-16 днів.

Основу лікування складала класична потрійна схема антихелікобактерної терапії, що складається з препарату рабепразолу (20 мг) 2 рази на день, кларитроміцину (500 мг) 2 рази на день та амоксициліну (1000 мг) 2 рази на день впродовж 10 днів.

Хворих було поділено на дві лікувальні групи по 24 пацієнта у кожній, причому частота виникнення різних нозологічних одиниць, стать та вік хворих у цих групах були подібними.

Для випробування було взято пропоновану фармацевтичну композицію, що містила декспантенол та метилметіонінсульфонію хлорид у співвідношенні 1:2.

Статистична обробка отриманих даних здійснювалася на комп'ютері IBM PC Pentium III з використанням стандартних пакетів програм Microsoft Excel. Обчислювалися: середня величина ( $M$ ), її похибка ( $m$ ). Достовірність отриманих даних оцінювали за допомогою критерію Стюдента, який забезпечував ймовірність ( $p$ ) не менше ніж 95 %.

Вже впродовж перших трьох днів терапії були виявлені переваги лікування з включенням пропонованої фармацевтичної композиції стосовно зменшення больового синдрому. Так, у хворих цієї групи в 70,0 % (14 пацієнтів) випадків за цей період біль зник, в 20,0 % (4 пацієнта) випадків - зменшився і лише у 10,0 % (2 пацієнта) випадків - залишився незмінним. В той же час, у хворих групи порівняння частота зникнення болю в перші три дні лікування була меншою - 60,0 % (12 пацієнтів) випадків, біль зменшився в 20,0 % (4 пацієнта) випадків, залишився незмінним в 20,0 % (4 пацієнта) випадків. Через три дні терапії ССТ больового синдрому в основній групі становив 0,62, а в групі порівняння - 0,88 (Фіг. 1).

Аналогічна тенденція відмічалася також стосовно диспептичного синдрому (Фіг. 2). За перші три дні лікування частота зникнення диспепсії в основній групі становила 80,0 % (16 пацієнтів) випадків, диспептичні явища зменшилися у 10,0 % (2 пацієнта) випадків, залишилися незмінними у 10,0 % (2 пацієнта) випадків. Серед хворих групи порівняння динаміка була менш вираженою: диспепсія зникла в 70,0 % (14 пацієнтів) випадків, зменшилася в 15,0 % (3 пацієнта) випадків, залишилася незмінною у 15,0 % (3 пацієнта) випадків. ССТ диспептичного синдрому через 3 дні терапії у хворих основної групи становив 0,54, серед хворих групи порівняння - 0,71.

За перші 3 дні лікування ССТ пальаторного болю в основній групі зменшився на 0,34, а в групі порівняння - на 0,18.

Зникнення або значне зменшення клінічних проявів гастродуоденальної патології в кінці лікування в основній групі спостерігалось у 95,0 % (у 19 пацієнтів) випадків, а в групі порівняння - у 85,0 % (у 17 пацієнтів) випадків (Фіг. 3).

Частота ерадикації  $H.p.$  в основній групі становила 90,0 % (18 пацієнтів) випадків, а в групі порівняння - 85,0 % (17 пацієнтів) випадків. Ерадикація  $H.p.$  не була досягнута відповідно у 2 (10,0 % випадків) та у 3 (15,0 % випадків) пацієнтів, що не є статистично достовірним.

За результатами ФЕГДС через 4 тижні після закінчення лікування виявилось, що в основній групі частота епітелізації ерозій та рубцювання виразок становила 95,0 % (у 19 пацієнтів) випадків, а в групі порівняння - 80,0 % (у 16 пацієнтів) випадків ( $p < 0,05$ ) (Фіг. 4).

Оцінка психосоматичного статусу хворих після лікування (вивчався на основі відповідей на запитання тесту САН) також показала переваги лікування із застосуванням пропонованої фармацевтичної композиції. Так, своє самопочуття хворі основної групи оцінювали в  $55 \pm 4$  бали, а хворі групи порівняння - в  $49 \pm 5$  балів. Активність, на думку пацієнтів основної групи, після лікування становила  $52 \pm 3$  бали, а у хворих групи порівняння -  $48 \pm 4$  бали. Настрій хворі оцінювали відповідно у  $59 \pm 4$  бали та  $52 \pm 6$  балів (ідеальні показники для всіх трьох параметрів

становлять по 70 балів). Все ж слід враховувати, що різниця результатів тесту САН у хворих двох лікувальних груп була недостовірною.

Побічні ефекти пропонованої композиції реєструвались рідко і не призводили до відміни препарату: лише 3 (15,0 %) хворих відмітили появу незвичайного присмаку у роті (на думку цих пацієнтів, смак нагадував капусту).

Таким чином, застосування пропонованої композиції, що містить комбінацію декспантенолу та метилметіонінсульфонію хлориду сприяє зменшенню вираженості клінічних проявів ерозивно-виразкових уражень гастродуоденальної зони, збільшенню частоти їх загоєння та тенденції до поліпшення психосоматичного статусу хворих.

Список використаних джерел

1. Кислотозависимые заболевания. Современные подходы к диагностике, лечению и ведению больных с ГЭРБ, пептическими язвами, НПВП-гастропатиями, функциональной диспепсией и другими гиперсекреторными состояниями / В.Г. Передерни, С.М. Ткач, Ю.Г. Кузнецов, С.В. Скопиченко. - К.: [Б. и.], 2008. - 425 с.

2. Пономарев А.А. Необычные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки/ А.А. Пономарев, Е.П. Куликов. - Рязань: Узорочье, 2003. - 343 с.

3. Василенко В.Х. Язвенная болезнь / В.Х. Василенко, А.Л. Гребенев, А.А. Шептулин. - М.: Медицина, 1987. - 288 с.

4. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин. - М.: «Универсум Паблишинг», 2000. - 539 с.

5. Клиническая гастроэнтерология / Под ред. Г.И. Бурчинского. - К.: Здоров'я, 1978. - 640 с.

6. Кудряшов Б.А. Биологические основы учения о витаминах / Б.А. Кудряшов. - М.: Совнаука, 1948. - 544 с.

7. Маев И.В. Витамины / И.В. Маев, А.Н. Казюлин, П.А. Белый. - М.: МЕДпресс-информ, 2011. - 544 с.

8. Ребров В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы / В.Г. Ребров, О.А. Громова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 960 с.

9. Викторов А.П. Пища и лекарство / А.П. Викторов, В.Г. Передерни, А.В. Щербак. - К.: Здоров'я, 1994. - 112 с.

10. Каркищенко Н.Н. Фармакологические основы терапии / Н.Н. Каркищенко. - М.: IMP-Медицина, 1996. - С. 150-151, 172-177.

11. Кукес В.Г. Клиническая фармакология / В.Г. Кукес. - М.: ГЭОТАР-Медицина, 1999. - С. 277-283.

12. Гичев Ю.Ю. Общие представления о биологической и фармакологической активности микронутриентов / Ю.Ю. Гичев, Ю. П. Гичев // В кн.: Введение в общую микронутриентологию / Под ред.: Ю.П. Гичева, Э. Огановой. - Новосибирск: [б. и.], 1998. - С. 29-92.

13. Weimann B. I. Studies on wound healing: effects of calcium D-pantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture / B. I. Weimann, D. Hermann // Int. J. Vitam. Nutr. Res. - 1999. - Vol. 69, Suppl. 2. - P. 113-119.

14. Can the wound healing process be improved by vitamin supplementation? Experimental study on humans / F. Vaxman, S. Olender, A. Lambert [et al.] // Eur. Surg. Res. - 1996. - Vol. 98, Suppl.4. - P. 306-314.

15. Бреженер С.М. Витамины / С.М. Бреженер. - М.: Медицина, 1986. - 420 с.

16. Naruta E. Hypolipidemic effect of pantothenic acid derivatives in mice with hypothalamic obesity induced by aurothioglucose / E. Naruta, V. Buko // Exp. Toxicol. Pathol. - 2001. - Vol. 53, No 5. - P. 393-398.

17. Спиричев В.Б. Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества / В.Б. Спиричев. - М.: МЦФЭР, 2004. - 240 с.

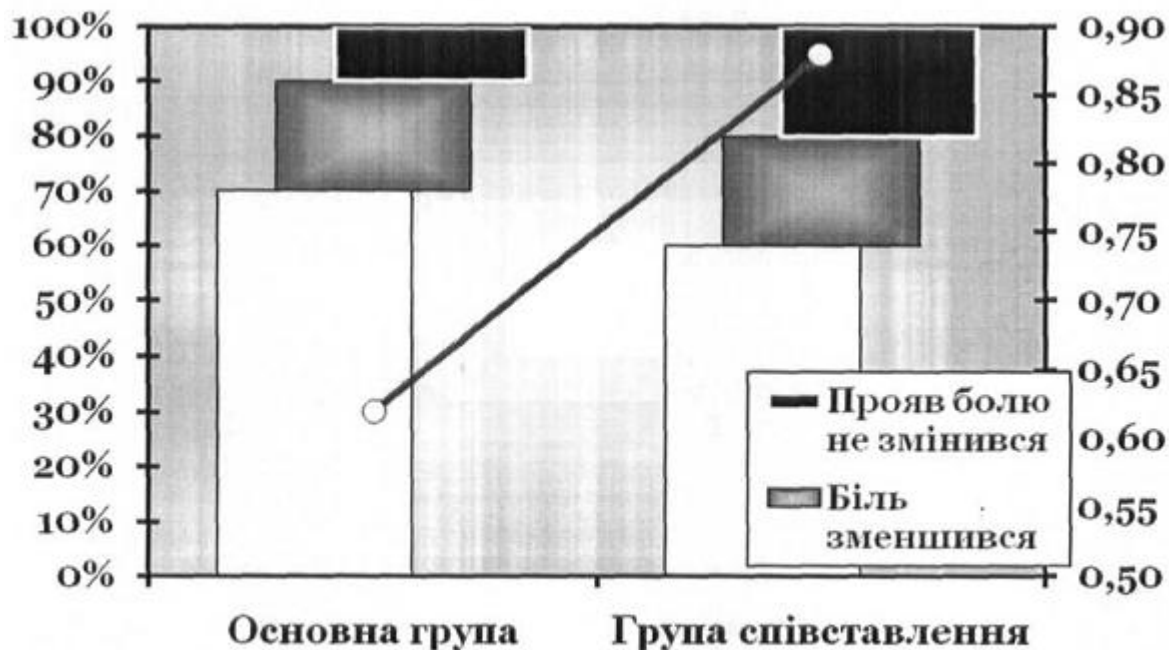
18. Dawson J. E. Folic acid and pantothenic acid protection against valproic acid-induced neural tube defects in CD-1 mice // J. E. Dawson, A. M. Raymond, L. M. Winn // Toxicol. Appl. Pharmacol. - 2006. - Vol. 211, No 2. - P. 124-132.

19. Life-threatening eosinophilic pleuropericardial effusion related to vitamins B5 and H / P. M. Debourdeau, S. Djeddar, J. L. Estival [et al.] // Ann. Pharmacother. - 2001. - Vol. 35, No 4. - P. 424-426.

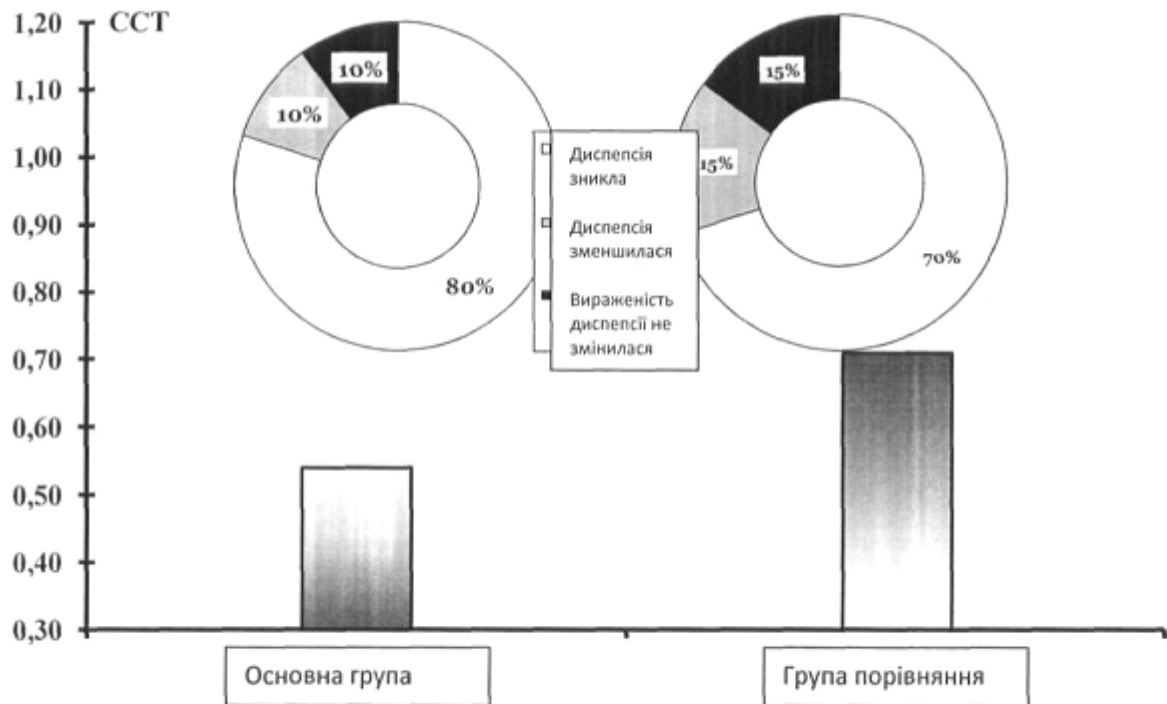
#### ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція, що містить декспантенол та метилметіонінсульфонію хлорид у співвідношенні від 1:50 до 8:1.

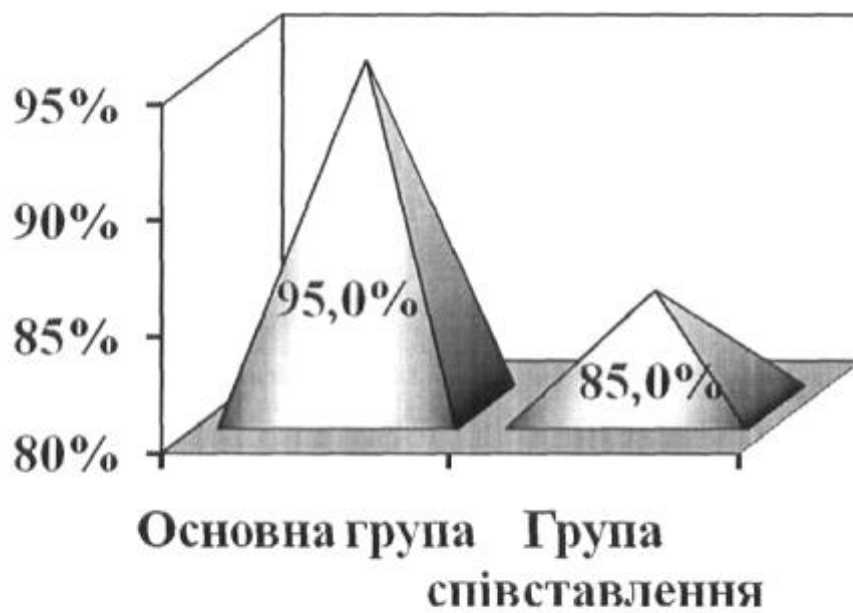
2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.
3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що має форму капсули, таблетки, порошку.
- 5 4. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що виконана у вигляді таблетки, вкритої оболонкою.



Фіг. 1  
Динаміка больового синдрому за 3 дні лікування



**Фіг. 2**  
Динаміка диспептичного синдрому через 3 дні лікування



**Фіг. 3**  
Частота зникнення або значного зменшення клінічних проявів гастроудоденальної патології на час завершення лікування



Фіг. 4

Частота загоснення ерозій та виразок у оглянутих хворих залежно від результату лікування