



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **85573**

(13) **U**

(51) МПК

A61K 9/08 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: **u 2013 06352**

(22) Дата подання заявки: **22.05.2013**

(24) Дата, з якої є чинними
права на корисну
модель: **25.11.2013**

(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: **25.11.2013, Бюл.№ 22**

(72) Винахідник(и):

**Усенко Людмила Василівна (UA),
Лимар Володимир Іванович (UA),
Муслін Віктор Петрович (UA),
Мосенцев Микола Федорович (UA),
Мосенцев Микола Миколайович (UA),
Клигуненко Олена Миколаївна (UA),
Сорокіна Олена Юріївна (UA),
Слінченков Василь Васильович (UA)**

(73) Власник(и):

**ЗАКРИТЕ АКЦІОНЕРНЕ ТОВАРИСТВО
"ІНФУЗІЯ",
Московський проспект, 21-а, м. Київ, 04073
(UA)**

(54) СПОСІБ НІВЕЛЮВАННЯ СТРЕС- ІНДУКОВАНОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ПРИ ГОСТРИХ КРИТИЧНИХ СТАНАХ

(57) Реферат:

Спосіб нівелювання стрес-індукованої гіперглікемії при критичних станах шляхом застосування препарату з наступним складом:

натрію хлорид	8,000 г
калію хлорид	0,298 г
кальцію хлорид	0,361 г
магнію хлорид	0,254 г
фруктоза	50,000-100,000 г
вода для ін'єкцій	до 1 л.

UA 85573 U

Корисна модель належить до медичної галузі науки, стосується способу застосування лікувальних препаратів із вмістом фруктози.

При екстремальних станах організму динамічність метаболічних процесів така велика, що формується дефіцит субстратів і найголовніше мобільних енергетичних субстратів. Одночасно з цим прогресуючий дефіцит кисню формує умови, що посилюють перебіг енергетичного метаболізму, початок якого проявляється редуцією необхідної концентрації субстратів-енергоносіїв, що ініціюють активність ферментативних систем енергозабезпечення клітин.

Вважається, що джерелом енергії в організмі є вуглеводи та жири [1]. Розподіл можна представити у такому вигляді, що резервні ліпіди 10-12 % маси тіла людини (~7 кг) виражаються у 65000 ккал, але загальний енергетичний вміст вуглеводів в еквівалентному перерахунку (відносно фізіологічних умов) складає всього 1500 ккал [2]. Й все ж таки основна роль вуглеводів - енергетична [3]. Катаболізм пулу вуглеводів як частини єдиної системи основних енергоджерел здатний достатньо швидко оптимізувати умови енергозабезпечення метаболічних процесів клітини при критичному стані. При цьому глюкоза є превалюючим енергетичним джерелом, частка якого в енергозабезпеченні організму в нормі складає 45-50 % [2]. Однак, якщо розглядати можливість включення енергетичних резервів, в першу чергу це стосується катаболізму глікогену. Так в умовах стресорного впливу одночасно мобілізується 36 % глікогену. При цьому енергетичні потреби покриваються на період від декількох годин до доби, запаси вуглеводів виснажуються протягом 10-14 годин [2]. Тим не менше первісно, все ж таки глюкоза є і залишається найбільш мобільним та превалюючим енергетичним джерелом.

Прогресування критичного стану характеризується не тільки активуванням процесу глікогенолізу (катаболізму глікогену), але й підвищенням активності гліколізу, який деякі вчені характеризують в цей період як гіпергліколіз [4]. При цьому з прогресуванням дефіциту кисню змінюється процес окислення глюкози з формуванням специфічного субстратно-дериватного дисбалансу, що виражається з одного боку підйомом лактат-піруватного співвідношення більш ніж в 45 разів, з іншого - зниженням швидкості утилізації глюкози - 1,8-2 г/кг/годину щодо фізіологічних умов - 3 г/кг/год [5].

Алгоритм послідовних перетворень енергетичних субстратів проходить цілком певний каскад метаболічних реакцій, які в цілому можна охарактеризувати, як послідовне формування адаптаційно-приспосувального метаболізму з подальшим розвитком феномена гіперметаболізму. При цьому має місце "зрив" еволюційно сформованих механізмів збереження енергетичного метаболізму, який відповідає фізіологічним умовам. Виникає патобіохімічна ситуація чи феномен, коли при наростаючій потребі в кисні і енергетичних субстратах відсутня адекватна їх метаболізації і тоді включаються "обхідні" шляхи підтримки обмінних процесів продукції основного енергоносія-глюкози.

З'являється стійка гіперглікемія на тлі зберігання метаболічного ацидозу і прогресуючої гіпоксії (дефіциту O_2) тканини. В такій ситуації баланс і злагодженість гормональної регуляції метаболізму також змінюється з вираженням переважанням симпато-адреналової активності щодо впливу інсуліну, що супроводжується підвищенням рівнем катехоламінів, глюкокортикоїдів і глюкагону. Сукупність перерахованих факторів визначається як превалювання ролі контрінсулярного комплексу [2, 5, 6]. У зв'язку з цим включаються механізми, не властиві фізіологічним умовам, продукції глюкози-глюконеогенез. У той же час активізується процес катаболізму глікогену-глікогенолізу, який властивий лише для певних типів клітин, що містять глікоген (печінка, поперечно смугаста мускулатура, опорно-рухова система, тканина головного мозку, серцевий м'яз). При цьому не тільки редується аеробний тип катаболізму енергетичних субстратів, але й виявляється блокування інтрацелюлярного транспорту глюкози, яка регенерується.

Таким чином, формування комплексу перерахованих вище змін енергетичного метаболізму та особливостей його регулювання в умовах прогресування дефіциту O_2 сприяє розвитку стійкої гіперглікемії (значного підвищення рівня глюкози в крові). Тому в літературі щодо описаної патобіохімічної сукупності процесів, можна зустріти такі терміни як "гіперглікемічний синдром" або "травматичний діабет" [2, 6]. Крім цього посилення патологічного стану органів і тканин відбувається у зв'язку з розвитком толерантності до екзогенного інсуліну та блокуванням продукції ендogenous інсуліну. Тоді ж значно скорочується можливість адекватної метаболізації глюкози як основного у фізіологічних умовах енергетичного субстрату і редується процес утворення глікогену (глікогенез).

В динаміці подальшого прогресування критичного стану має місце послідовне нашарування енергозабезпечуючих процесів - глікогеноліз, гіпергліколіз, глюконеогенез і в цілому - формування гіперметаболізму на тлі гіпоксії, метаболічного ацидозу і досить значущої гіперглікемії.

Гіперглікемія також має місце у процесі розвитку гострої патології, що завжди посилює перебіг захворювання. Наприклад, підвищення рівня глюкози виступає як значний фактор ризику при коронарній хворобі серця (ІХС) і розглядається як передумова до збільшення смертності при кардіоваскулярній патології та, зокрема, при серцевій недостатності [7].

Гіперглікемія, що супроводжує розвиток інфаркту міокарда і виявляється після великих кардіохірургічних операцій [8], є найбільш загрозливим і вагомим фактором ризику. Деякі автори описують появу персистуючої гіперглікемії у зв'язку з гострим інфарктом міокарда [9]. Крім цього персистуючий характер гіперглікемії - це предиктор можливого прогностичного комплексу повторного інфаркту, повторних коронарних подій, зниження фракції викиду лівого шлуночка менше ніж на 30 % і смертельного результату [9]. Підйом рівня глюкози крові при гострому інфаркті міокарда трактується як стресорна гіперглікемія.

Істотне значення мають певні порогові величини підйому концентрації глюкози, які також розглядаються у зв'язку з особливостями подальшого клінічного перебігу. Так, значення рівня гіперглікемії в межах 6,1-8,0 mmol/l відповідали майже чотириразовому (3,9) підйому ризику смерті щодо пацієнтів, у яких гіперглікемія не відзначалася (проте, ті й інші не страждали діабетом). Подальше зростання гіперглікемії до значень, що перевищують 8,0-10,0 mmol/l, асоціювалося зі збільшенням ризику серцевої недостатності або кардіогенного шоку, а більш високий рівень гіперглікемії - 10-11 mmol/l однозначно супроводжувався повільно наростаючим ризиком смерті. Аналізуючи приведені дані, можна підкреслити посилюючий і обтяжуючий вплив стресорної гіперглікемії на перебіг постінфарктного періоду, що виражається в збільшенні ризику внутрішньогоспітальної смертності, ризику розвитку серцевої недостатності та кардіогенного шоку, значення розрахунків яких були вищими у пацієнтів без діабету. Таким чином, при гострій патології серця підйом рівня глюкози крові, як би він не визначався дослідниками - просто гіперглікемія, персистуюча гіперглікемія, стресорна гіперглікемія, має стабільно односпрямований вплив, який створює умови для прогресивного погіршення наслідків, що виникають у випадку гострої чи у фазі загострення хронічної кардіоваскулярної патології, включаючи інфаркт міокарда.

Гіперглікемія, що з'являється при гострій церебральній патології також розглядається як значний патогенетичний компонент, який вкрай ускладнює стан організму і тканини ЦНС, практично є маркером формування гіперметаболізму і передвісником поліорганної недостатності. В умовах, що виключають наявність діабету, розцінюється як стрес-індукований підйом рівня глюкози крові. Стрес-індукована гіперглікемія сприяє збільшенню зони ішемічного ушкодження головного мозку й погіршує прогноз [10]. Стрес-індукована гіперглікемія розглядається як маркер надпотужного ураження тканини мозку при ішемічному інсульті, сприяючи переходу ішемічної півтіні в інфаркт [11].

При опіковому шоку та термічних ураженнях відбуваються метаболічні процеси, які в цілому характеризуються як синдром гіперметаболізму [12]. В таких станах опікових травм при розвитку опікового шоку зафіксована гіперглікемія, що супроводжується гіпопротеїнемією у разі активації глікогонеогенезу.

Синдром гіперметаболізму також спостерігається серед пацієнтів з важким сепсисом і септичним шоком, з інфекцією м'яких тканин, абдомінальним сепсисом, інфікованим панкреонекрозом, з політравмою та септичними ускладненнями, але з ознаками раннього нейрогуморального, запального і метаболічного стресу [13]. Гіперглікемія не у зв'язку з діабетом або стрес-індукована гіперглікемія виступає одним з суттєвих синдромів перебігу септичних ускладнень з розвитком резистентності тканин до інсуліну та послідовному розвитку поліорганної недостатності.

Таким чином значимість появи стрес-індукованої гіперглікемії при розвитку екстремального стану організму безперечна. Однак, незалежно від характеру і особливостей специфіки прояву такого стану, механізм формування гіперглікемічного синдрому залишається універсальним. Останнє, особливо яскраво простежується на біохімічному рівні, що було представлено вище. Саме сформований патобіохімічний комплекс і є основним аспектом програми відповідної терапевтичної стратегії.

В основу корисної моделі поставлено задачу удосконалення способу нівелювання стрес-індукованої гіперглікемії при критичних станах при використанні екзогенної фруктози. Варто відзначити, що стан гіперглікемії, як було описано вище, характеризується при різних гострих критичних станах не у зв'язку із діабетом (при гострій патології серця, що супроводжує розвиток інфаркту міокарда; при постопераційних кардіохірургічних станах; при гострих ушкодженнях ЦНС та ураженнях головного мозку; при септичних процесах, при сепсисі та септичному шоку тощо).

Поставлена задача вирішується за рахунок замінення застосування глюкози на розчин для інфузій із вмістом фруктози. Введення екзогенної фруктози уможливорює стабілізацію, а далі - стримування наростання гіперглікемії з інгібуванням глюконеогенезу, на основі конкуруючих відносин з активуванням фруктозою гліколітичного потоку і індукції глікогенезу. Таким чином, з'являється можливість підтримки енергетичного метаболізму, де гліколіз та глікогенез мають найважливішу значимість і відповідає судженню про те що "гліколіз повинен здійснюватися у будь-якому випадку, інакше клітини гинуть" [14].

На даний момент відомий ряд підходів, що стосуються можливості регулювання не тільки доступності енергетичних ресурсів, а й регуляції їх метаболізму в умовах критичного стану організму, тим більше при розвитку синдрому гіперметаболізму і гіперглікемії на тлі прогресуючого дефіциту кисню в тканинах. Деякі автори очевидно, розраховуючи на те, що частка глюкози в енергопостачанні організму в нормі становить 45-50 %, пропонують з достатньою обережністю використовувати глюкозамісні розчини при ретельному контролі гіперглікемії, яка не повинна перевищувати 9-10 ммоль/л, а доза, що вводиться повинна зберігатись на рівні 0,5 г/кг/год. [5]. Інші автори, враховуючи наявність різних порушень обмінних процесів в умовах стресу, рекомендують продовжувати введення розчину глюкози, але із зменшеною у два рази дозою [6]. Багато авторів відкидають потребу інфузій розчину глюкози при критичному стані (порушення мозкового кровообігу, об'ємних хірургічних втручаннях і т.д.) через можливість посилення метаболічного ацидозу, церебрального ацидозу і в зв'язку з цим, ймовірність пошкодження нейронів і структур головного мозку [3], [15]. Незважаючи на те, що глюкоза виступає основним джерелом енергії і вуглеводів, а також має відношення до найбільш важливих компонентів корекції білкового обміну, в інтенсивній терапії використовуються і інші енергетичні субстрати. До таких належать сорбітол та ксилітол.

У плані пошуку відмінних від глюкози субстратів-енергоджерел останнім часом увага інтенсифікована притягнуто до речовин ряду багатоатомних спиртів, розчини яких містять різні величини концентрацій сорбітолу та ксилітолу. Ксилітол і сорбітол використовуються як енергетичні добавки в амінокислотні суміші. На даний момент відомі розчини, основні компоненти яких ксилітол і сорбітол - це, відповідно - Лактосил і Ксилат, а також реосорбілакт і сорбілакт. Однак, ставлення клініцистів до розчинів багатоатомних спиртів не однозначне через прояви ускладнень, аж до фатальних наслідків. Наприклад, у зв'язку із застосуванням інфузійних середовищ, що містять ксилітол, підвищується ризик розвитку оксалозів [16], [17]. Ускладнення носили не тільки локальний (сечовидільної системи), але і генералізований характер. Описані клінічні ситуації з летальним результатом [18]. Крім цього клінічно доведено, що застосування ксилітолу впливало на розвиток дефіциту вітамінів В₆ та В₁. Слід вважати, що фармакологічна роль сорбітолу не обмежується тільки присутністю в судинному руслі, але метаболізм, в кінцевому рахунку, здійснюється інтрацелюлярно.

Застосовуючи розчини, що містять сорбітол, тим більше в умовах гіперметаболізму і гіперглікемії, існує досить високий ризик розвитку оксидного стресу, аналогічно процесам відповідних діабетичних ускладнень з патологічними змінами, в першу чергу з боку нервових структур, нирок і кришталика.

Таким чином, застосування розчинів, що містять сорбітол, може супроводжувати розвиток ятрогенних ускладнень, які можуть проявитися при важких критичних станах, в умовах прогресуючої гіпоксії, нестабільності метаболічних процесів з превалюванням глюконеогенезу, стрес-індукованої або діабетичної гіперглікемії та розвитку гіперметаболізму.

Враховуючи викладене вище, передбачається найбільш доцільним в плані адекватності до метаболізму біологічної системи організму і активації подальших біохімічних перетворень застосування фруктози.

Корисна модель забезпечує уникнення побічних дій глюкозовмісних розчинів, значно зменшує коло протипоказань.

Фруктоза є інсулінонезалежним щодо інтрацелюлярного транспорту моносахаридом з ряду гексоз, що відрізняється швидкою елімінацією із судинного русла, більш швидким ніж глюкоза перетворенням в глікоген. В якості лікарського засобу при нівелюванні гіперглікемії при гострих станах застосовується розчин, що містить фруктозу - Глікостерил Ф5 та Глікостерил Ф10. Вказаний препарат вважається екзогенним енергетичним субстратом, метаболізм якого здатний нівелювати біохімічні зміни, пов'язані з формуванням стрес-індукованої гіперглікемії.

Препарат, яким досягається спосіб нівелювання стрес-індукованої гіперглікемії, представлений розчином Глікостерил. За рахунок активних речовин препарат компенсує втрату рідини, електролітів і енергоносіїв, відновлює водно-сольовий баланс, а фруктоза стимулює утворення глюкози і глікогену в печінці, підсилює надходження глюкози до клітини. Спосіб нівелювання стрес-індукованої гіперглікемії при гострих критичних станах відрізняється тим, що

при лікуванні та критичних станах застосовується препарат із вмістом фруктози із наступним складом:

- натрію хлорид (ВФС 42У-212-1053-99) - 8,000 г;
- калію хлорид (Ph. Eur. 4thed., 1998) - 0,298 г;
- 5 - кальцію хлорид (ФС 42-2567-00) - 0,361 г;
- магнію хлорид (ГОСТ 4209-77) - 0,254 г;
- фруктоза (Ph. Eur. 4th ed., с. 1226) - 50,000-100,000 г;
- вода для ін'єкцій (ВФС 42-2620-89) - до 1 л.

10 Таким чином, крім активації гексокінази - ферменту, що запускає гліколіз, активується специфічний тільки для тканини печінки фермент - фруктокіназа [14].

При цьому реакція здійснюється реакція поза гліколізом - продукція фруктозо-1-фосфата, що також здатна підтримувати гліколітичний процес. Ця підтримка здійснюється додатковим включенням специфічних, вже для гліколізу, інтермедіатів - гліцеральдегід-3-фосфату і діоксиацетонфосфат, які з'являються від послідовної реакції впливу ферменту альдолази-В на фруктозо-1-фосфат[14]. Описаний процес представлений на фіг. 1.

20 Крім цього цінність використання фруктози пов'язана зі створенням економічності у субстратно-ферментативному комплексі гліколітичного потоку. Схематично енергетична економічність гліколізу, в зв'язку з включенням в терапію фруктози, представлена на відповідному кресленні, де показані зміни вільної енергії гліколітичних реакцій у разі метаболізації фруктози та глюкози у порівнянні (фіг. 2).

Використанням альтернативного енергетичного субстрату - фруктози, здійснюються за умови економічності метаболізму через уникнення енергетичних втрат щодо ряду процесів пов'язаних з активацією гліколітичного шляху (гліколізу).

При цьому відзначається таке:

25 1. Відсутній інсулінозалежний супровід інтрацелюлярного транспорту щодо молекули фруктози у тканинах, де мала місце залежність від інсуліну транспортних процесів глюкози.

2. Відсутній транспорт глюкози, а разом з цим відсутня необхідність внутрішньоклітинного активування молекули глюкози фосфорилуванням до глюкозо-6-фосфату.

30 3. Відсутня необхідність участі ферменту фосфогексозоізомерази щодо ізомеризації глюкозо-6-фосфата у фруктозо-6-фосфат.

4. Початок гліколітичного шляху здійснюється відразу ж з появи фруктозо-6-фосфату під впливом лімітуючого гліколіз, ферменту-гексокінази (глюкокінази), який відносно не специфічний до субстрату (глюкоза, фруктоза) [14]. Подальше продовження перебігу гліколізу здійснюється від реакції перетворення фруктозо-6-фосфата до фруктозо-1,6-біфосфату. Наступні реакції 35 відповідають еволюційно обумовленому перебігу метаболізації глюкози, оскільки включення фруктози не вносить та не руйнує потік реакцій гліколітичного шляху (див. фіг. 1). До того у цьому зв'язку не змінюється послідовність і перебіг мітохондріальних енергійнозумовлених процесів. З включенням фруктози, як альтернативного енергетичного субстрату, та поява деякого скорочення гліколітичного шляху, створює умови, прискорюючи підключення суміжних метаболічних шляхів у місцях перетину з гліколізом. Схематично, вираження економічності та скорочення течії гліколізу у зв'язку з підключенням в терапію фруктози, відображено на кресленні (фіг. 3).

45 Як варіант додаткової можливості зниження гіперглікемії, не у зв'язку з діабетом, має значення і участь фруктози в активації глікогенезу. Так, ланцюгове з'єднання молекул глюкози формує полімерну структуру молекули глікогену, яка відзначається формулою - (Глюкоза)_{n+1}. Слід відмітити роль обох ключових ферментів у здійсненні глікогенезу - це гексокіназа та глікогенсинтаза, які настільки потрібні, що без першого не може початися процес глікогенезу, а без другого - не може бути закінчений [14]. Різниця у ході реакцій глюкози і фруктози схематично відображена на фіг. 4. Звертає на себе увагу той факт, що у разі превалюючої метаболізації фруктози можливі зміни участі ферментів відносно стехіометричних перетворень 50 у процесі глікогенезу. Так на етапі перетворення фруктозо-6-фосфата у глюкозо-6-фосфат додатково вмикається фермент - глюкозофосфатізомераза (фіг. 4)

Крім цього з'єднання, яке утворюється при активації специфічного лише для тканини печінки ферменту фруктокінази - фруктозо-1-фосфат, проявляє вплив пригнічування активності ферменту фосфорілази-"а", який активує глікогеноліз [19]. У цьому ж напрямку діє фруктозо-1,6-біфосфат [20], який є суттєвим інтрмедіатом гліколізу. Таким чином, має місце доповнюючий, непрямий ініційований фруктозою, вплив на підтримку глікогенезу. Слід відмітити, що фруктозо-1-фосфат з кровотоком доноситься до різних тканин, долаючи також і бар'єрні завдяки фосфорильованій формі молекули фруктози у такому з'єднанні. У зв'язку з цим, можливо

істотно активуючий вплив на синтез глікогену не тільки в печінці, але і в інших тканинах, де формується пул глікогену - мозок, серце, поперечносмугасті м'язи.

Наведені біохімічні перетворення у зв'язку з метаболізмом введеної фруктози при критичному стані організму забезпечують та оптимізують по суті увесь процес утилізації глюкози у катаболічному та анаболічному напрямках.

Таким чином, суттю корисною моделі є те, що підстава застосування фруктози, як лікарського засобу, диктується умовами розвитку енергетичного метаболізму при критичному стані. Це такі ситуації, коли має місце вкрай мінімізована регуляторна роль інсуліну, супресія транспорту глюкози в тканини і прогресуючий ріст гіперглікемії за рахунок зростаючої потреби в енергетичному субстраті і відсутності можливості його адекватної метаболізації. Останнє посилює катаболізм білків, створюючи негативний азотистий баланс. При цьому основна мета досягається використанням фруктози в умовах описаної ситуації, - це підтримка перебігу гліколізу до кінцевого його продукту-пірувату і активація глікогенезу. Обидва передбачуваних ефекти розцінюються як спосіб нівелювання стрес-індукованого гіперглікемічного синдрому з включенням метаболізації глюкози.

Дані клінічних результатів підтверджують нівелювання збільшеної концентрації глюкози крові при інфузії розчину фруктози (глікостерилу). Дослідження в режимі різного дозування у пацієнтів з діабетом типу-2 показали також дозозалежний ефект зниження гіперглікемії із високим рівнем достовірності. Аналіз свідчить, що ефект впливу фруктози (розчинів із вмістом фруктози - глікостерилу) не порушує біохімізм основного обміну, але в результаті проявляється позитивна корекція метаболізації глюкози.

На базі відділення інтенсивної терапії сепсису клініки анестезіології та інтенсивної терапії Дніпропетровської державної медичної академії проведено дослідження пацієнтів з важким сепсисом і септичним шоком.

Дані досліджень підтверджені опублікованими методичними рекомендаціями [13]. У пацієнтів відзначався синдром гіперметаболізму, коли початково витрата енергії становила - $1,39 \pm 0,12$ ккал/кг/год., а після включення в терапію глікостеріла-Ф10 відзначалося достовірне зниження, що становить в середньому - $1,01 \pm 0,07$ ккал/кг/годину, а також достовірне і виражене зниження лактат-піруватного співвідношення - з $29,06 \pm 8,3$ до $8,84 \pm 0,66$ од. До кінця спостереження відзначалося помітне зниження рівня гіперглікемії в групі з введенням глікостеріла-Ф10 - до $6,18 \pm 0,91$ ммоль/л (при вихідному рівні - $11,78 \pm 4,1$ ммоль/л; $p > 0,05$). Примітно, що на період 3-х годинного спостереження від моменту інфузії глікостеріла-Ф10 спочатку відзначалося різке підвищення лактату і пірувату в крові (на 34,6 % і 218 % - відповідно) з наступним зниженням лактату до 3-ї години спостереження - на 58,4 % від його максимальної концентрації при збереженні підвищеної концентрації пірувату.

Крім цього, враховуючи можливість застосування інсулінотерапії для корекції гіперглікемії, виявлено більш ніж дворазове зниження дози інсуліну - до 1,14 ОД/год. (проти 2,36 ОД/год. в групі, де використовувався глікостеріл-Ф10). При цьому, необхідно спочатку струминне введення глікостерилу-Ф10 в обсязі 50-60 мл, а глікостерилу-Ф5 - 100-120 мл для швидкого досягнення цільової каталітичної концентрації фруктози. Відзначається також, що підтримка цільової концентрації фруктози досягається збереженням протягом 12-24 годин відповідної швидкості інфузії - 60-75 мл/час глікостеріла-Ф10 і 120-150 мл/час глікостерилу-Ф5.

Описані результати показують прояв активування гліколітичного шляху обміну глюкози, причому переважно по аеробному варіанту, що підтверджується значним збільшенням пірувату на фоні достовірного зниження рівня лактату.

Виявлений результат позитивної корекції активності процесу посилення вуглеводного катаболізму не тільки у зв'язку з метаболізмом самої фруктози, але і з залученням глюкози. Це може підтверджувати роль фруктози, як активатора ферменту гексокінази (глюкокінази), що з одного боку індукує процес гліколізу, а з іншої - сприяє утворенню глікогену. Таке пояснення спостережуваних біохімічних змін цілком узгоджується з висновком про те, що в умовах впливу фруктози гексокіназа виступає потужною детермінантою щодо захоплення глюкози печінкою, маючи пряме відношення, до стимулювання глікогенезу [21]. Останнє відіграє вирішальну роль у з'ясуванні ситуації з прогресуючою гіперглікемією, яка швидше стрес-індукована і залежна від впливу септичного фактора.

Значущим ефектом фруктози є прояв метаболічної компенсації вкрай зниженого впливу інсуліну, швидше глікогеностворюючої спрямованості, що достовірно підтверджується дворазовим зниженням дози інсуліну, передбачуваного до комплексного використання в групі застосування глікостерилу-Ф10.

Спосіб нівелювання стрес-індукованої гіперглікемії при гострих критичних станах виражається в наступному: при показаннях до застосування вводиться глікостерил Ф10 зі

швидкістю 60-75 мл/год., глікостерил Ф5 - зі швидкістю від 120 до 150 мл/год. протягом 12-24 годин (прим.: застосування глікостерилу більше 5 днів є недоцільним); проба на чутливість до інсуліну - 0,1 од/кг призводить до зниження концентрації глюкози на 20-25 % від її початкового рівня або внутрішньовенний тест на толерантність до глюкози вказує на відновлення чутливості до інсуліну; контроль рівня глюкози крові - кожні 30-60 хв. до стабілізації в межах 4,4-6,1 ммоль/л, далі - кожні 4 години.

Джерела інформації:

1. Шутеу Ю., Бендилэ Т., Кафрицэ А., Букур А.И., Кындя В. ШОК. Терминология и Классификации. Шоковая клетка. Патофизиология и лечение. Воен. изд-во. - Бухарест, 1981, 519 с.
2. Васильев П.С., Гланц Р.М., Галкин В.В., Герасимов Л.И., Жижин В.Н. др. - Парентеральное питание при тяжелых травмах. - под ред. проф. Гланца Р.М. - Медицина. - 1985. - С. 52.
3. Рябов Г.А. - Синдромы критических состояний. - М.: Медицина. - 1994. - С. 368.
4. Morino PL. / пер.с англ. - Интенсивная терапия. - М.: "ГЭОТАР" Медицина, 1998. - С. 476.
5. Рябов Г.А. - Синдромы критических состояний. - М.: Медицина. - 1994. - 368 с.
6. Morino PL. / пер.с англ. - Интенсивная терапия. - М.: "ГЭОТАР" Медицина, 1998. - С. 476.
7. Шутеу Ю., Бендилэ Т., Дафрицэ А., Букур А.И., Дындя В. ШОК. Терминология и Классификации. Шоковая клетка. Патофизиология и лечение. - Бухарест: Воен. изд-во, 1981, 519 с.
8. Шестопалов А.Е., Бутров А.В. К вопросу о роли парентерального питания в терапии интраоперационной массивной кровопотери: обзор // Российский медицинский журнал, 2002. - Т.10. - № 26. - С. 1229-1234.
9. Чепурина Н.Г. Парентеральное питание: методические рекомендации / Под ред. член-корр.РАМН д.м.н. профессор В.И. Петров. - Медакадемия. Каф. клин. фармак. - Волгоград, 1999.
10. Kadawaki S, Okamura T, Hozawa A, Kadawaki T, Kadota A, Murakami Y, Nakamura K, Saitoh S, Nakamura Y, Hayakawa T, Kita Y, Okayama A, Ueshima H; for the NIPPON DATA Reserch Group. Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular disease, and all-caus mortality in a representative sample of the Japanese population. NIPPON DATA80. // Diabetologia. 2008 Jan 16; Barsheshet A, Garty M, Grossman E, Sandach A, Lewis BS, Gottlieb S, Shotan A, Behar S, Caspi A, Schwartz R, Tenenbaum A, Leor J. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. // Arch Intern Med. 2006 Aug 14-28; 166(15):1613-9.
11. Pinto DS, Kirtane AJ, Pride YB, Murphy SA, Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among Patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the CLARITY-TIMI 28 study). // Am J Cardiol. 2008 Feb 1; 101(3):303-7; Hiesmayr MJ. Hyperglycemia and outcome after myocardial infarction and cardiac surgery: so what? // Semin Cardiothorac Vase Anesth. 2006 Sept; 10(3): 220-3.
12. Horst van der IC, Nijsten MW, Vogelzang M, Zijlstra F. Persistent hyperglycemia is an Independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. // Cardiovasc Diabetol. 2007 Feb 6; 6:2; Kasuge M, Kimura K, Ishikawa T, Shimizu T, Hibi K, Toda N, Tahara Y, Kanna M, Tsukahara K, Okuda J, Nozawa N, Umemura S. Persistent hyperglycemia is association with left ventricular dysfunction in patients with acute myocardial infarction. // Circ J. 2005 Jan; 69(1):23-8.
13. Руднов В.С. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях.//ConsiliumMedicum. - Т 8. - № 7. - 2006.
14. Віннічук С.М. Прогностичне значення стресової гіперглікемії після гострого ішемічного інсульту // Український медичний часопис - №6(38) - 2003. - С. 79-84.
15. Клігуненко О.М., Сорокіна О.Ю., Слінченков В.В., Лещов Д.П., Соец Л.А., Соловйова Л.Л., Мусліні В.П. Компоненти інфузійно-трансфузійної терапії опікового шоку і рання нутритивна підтримка у пацієнтів з тяжкою термічною травмою. // Науковий вісник Ужгородського університету, серія "Медицина" - вип.27. - 2006. - С. 39-41; див. детальніше Сорокіна Е.Ю., Клігуненко Е.Н., Слінченков В.В., Лещёв Д.П., Соец Л.А., Соловьёва Л.Л. Опыт использования гликостерила как компонента инфузионно-трансфузионной терапии у пациентов с тяжёлой термической травмой. // Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. - №1. - 2006. - С. 93-95.
16. Усенко Л.В., Мальцева Л.А., Мосенцев Н.Ф., Мосенцев Н.Н., Криштафор А.А., Цапаева Н.А. / Метод, рек.: Теоретические и практические аспекты применения гликостерила при критических состояниях в период гемодинамической нестабильности. - Днепропетровск, 2006. - 42 с.

17. Ленинджер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функций клетки/пер, с англ. под ред. акад. А.А. Баева и д-ра хим.наук Я.М. Варшавского, М.: Мир, 1976. - 956 с.; Марри Р.Б., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. / Биохимия человека: в 2-х т. / Пер.с англ. - М.: Мир, 2004... - Т. 1. - 384 с.

5 18. Ельский В.Н., Кардаш А.М., Городник Г.А. Патофизиология, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под ред.член-корр. АМН. проф. Черния В.И. - Донецк, 2004. - 196 с.

19. Meier M., Nitschke M, Perras B., Steinhoff J. Ethylene glycol intoxication and xylitol infusion-metabolic steps of oxalate-induced acute renal failure // Clin Nephrol., 2005. - Mar; 63(3):225-8.

10 20. Leidig P., Gerding W., Arns W., Ortmann M. Renal oxalosis with renal failure after infusion of xylitol // Dtch Med Wochenschr, 2001. - Nov 30; 126(48):1357-60).

21. Pfeiffer H., Weiss Fu., Karger B., Aghdassi A., Lerch MM., Brinkmann B./Fatal cerebro-renal oxalosis after appendectomy // Int J Legal Med. 2004 Apr; 118(2):98-100. Epub 2003 Nov 22 // Int J Legal Med., 2004. - Apr;118(2):98-100. Epub., 2003. - Nov 22.

15 22. Bollen M., Mvumbi L., Stalmans W., Toth B., Farcas I., Bot G., Gergely P. Effect of fructose 1-phosphate on activation of liver glycogen synthase. // Biochem J. 1986 Nov 15; 240(1):309-10.

23. Kaufmann U., Froesch ER. Inhibition of phosphorilase-a by fructose 1-phosphate, alpha-glycerophosphate and fructose-1,6-diphosphate: explanation for fructose-induced hyperglycaemia in hereditary fructose intolerance and fructose-1,6-diphosphatase deficiency. // Eur J Clin Invest.1973 Sep; 3(5):407-13.

20 24. Siota M., Galassetti P., Igawa K., Neal DW., Cherington AD. Inclusion of low amounts of fructose with an intraportal glucose load increases nethepatic glucose uptake in the presence of relative insulin deficiency in dog. // Biochem Int. 1990; 20(2):329-35.

25 ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

Спосіб нівелювання стрес-індукованої гіперглікемії при критичних станах (зокрема при гострій патології серця, що супроводжує розвиток інфаркту міокарда; при постопераційних кардіохірургічних станах; при гострих ушкодженнях центральної нервової системи та ураженнях головного мозку; при септичних процесах, при сепсисі та септичному шоку), який **відрізняється** тим, що при лікуванні та критичних станах застосовують препарат із вмістом фруктози, із наступним складом:

натрію хлорид	8,000 г
калію хлорид	0,298 г
кальцію хлорид	0,361 г
магнію хлорид	0,254 г
фруктоза	50,000-100,000 г
вода для ін'єкцій	до 1 л.

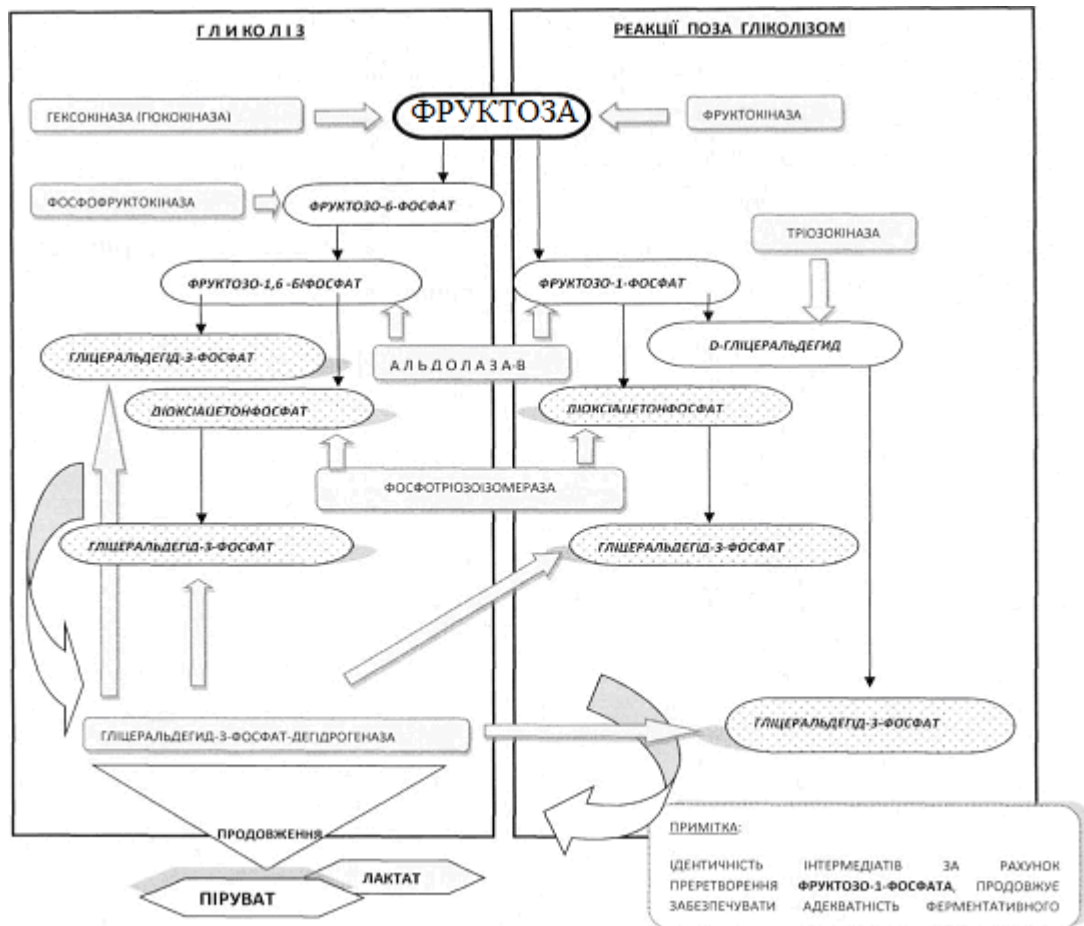


Fig.1

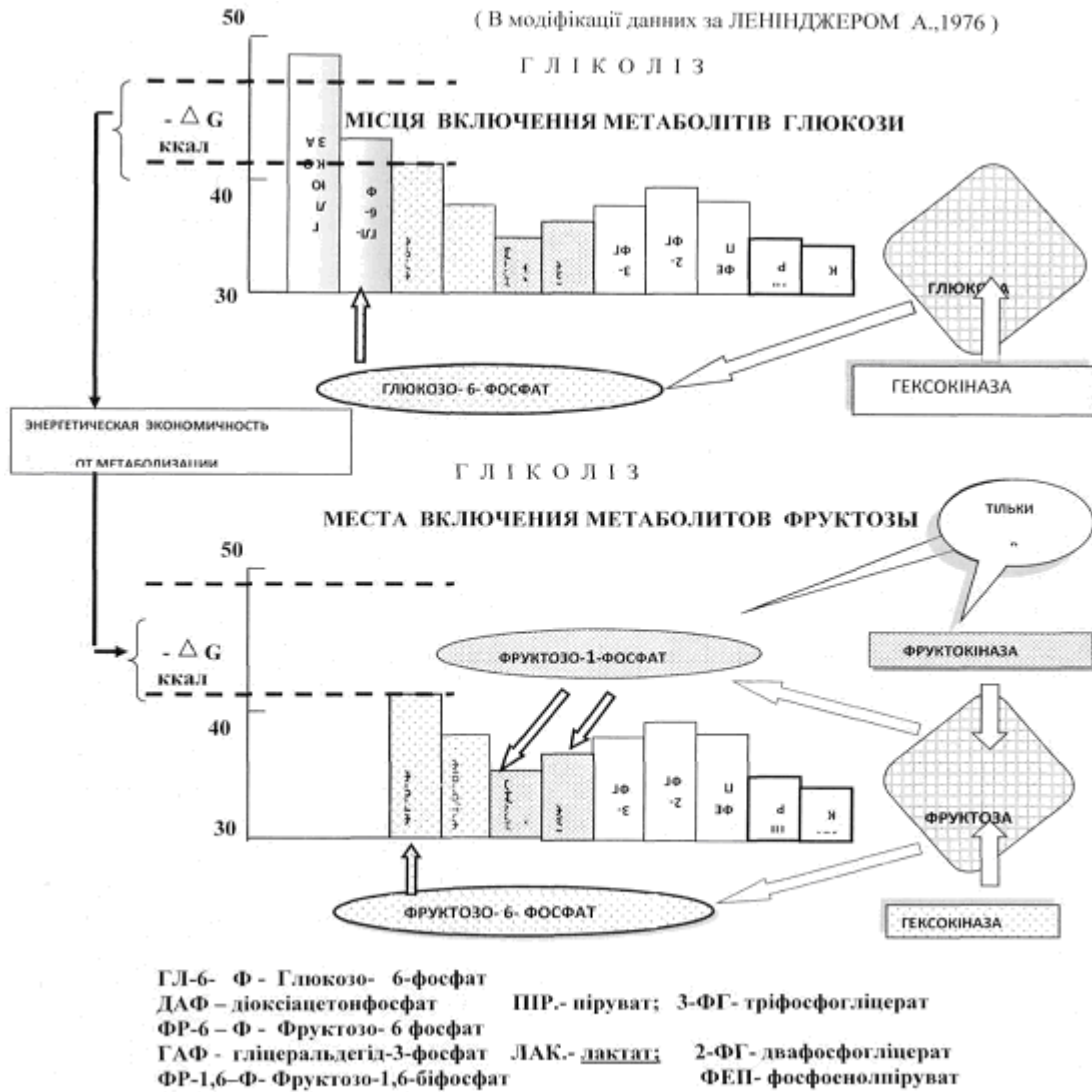


Fig.2

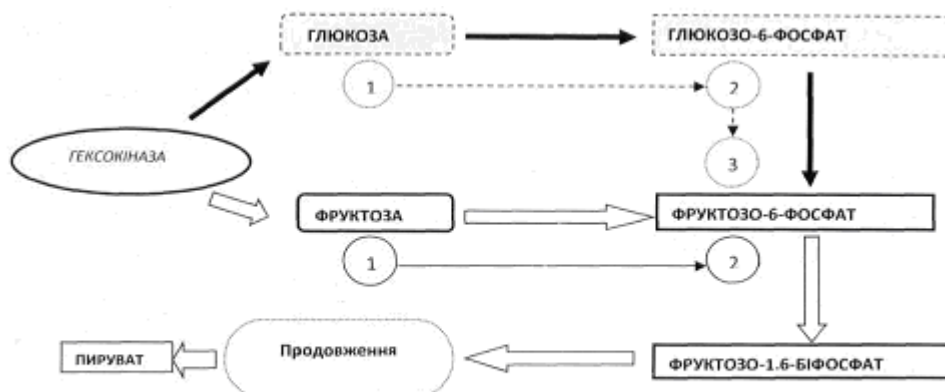
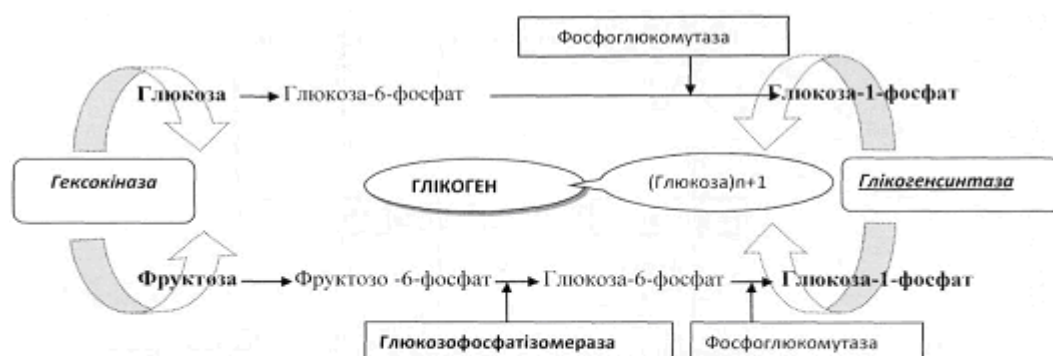


Fig.3



Примітка: інформація про роль глюкозофосфатізомерази цит. по [13].

Fig.4

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601