



УКРАЇНА

(19) UA (11) 35533 (13) U

(51) МПК (2006)

A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ СТАНУ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА КИСЛОТОЗАЛЕЖНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

1

2

(21) u200804663

(22) 11.04.2008

(24) 25.09.2008

(46) 25.09.2008, Бюл.№ 18, 2008 р.

(72) ПОНОМАРЕНКО ЛЮДМИЛА АНАТОЛІЇВНА, UA, ЛИХОЛАТ ОЛЕНА АНАТОЛІЇВНА, UA, ПОНОМАРЕНКО ОЛЕКСІЙ АНАТОЛІЙОВИЧ, UA, РУДЕНКО АНАТОЛІЙ ІВАНОВИЧ, UA, ЛЯПЧЕНКО ВІРА ВОЛОДИМИРІВНА, UA

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ", UA

(57) Спосіб корекції порушень стану глутатіонової системи у хворих на кислотозалежні захворювання шляхом впливу на процеси ліпопероксидації та антирадикального захисту, який відрізняється тим, що для корегування порушень стану антиоксидантної системи глутатіону застосовують препарат "Глутаргін".

Спосіб, що заявляється, відноситься до медицини, а саме, до гастроентерології, та може бути використаний при захворюваннях на пептичну виразку (ПВ) дванадцятипалої кишки (ДПК) та гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу (ГЕРХ).

Постійна увага до кислотозалежної патології обумовлена її високою розповсюдженістю, яка за даними світової статистики досягає 20% серед дорослого населення. Тому, проблема лікування хворих на кислотозалежні захворювання, зокрема ГЕРХ та ПВ ДПК, набуває особливої актуальності. Але, незважаючи на використання сучасних діагностичних та лікувальних технологій, які регламентуються численними міжнародними програмами, не завжди є можливість досягти бажаних результатів, а частота рецидивів кислотозалежної патології залишається високою.

Відомо, що розвиток патологічних змін в слизовій оболонці травного каналу супроводжується дисбалансом прооксидантно-антиоксидантних систем. При цьому розвиток оксидативного стресу та поява альтеративних змін в слизовій оболонці верхніх відділів шлунково-кишкового тракту при кислотозалежних захворюваннях в найбільшій мірі пов'язані із пригніченням антиоксидантної глутатіонової системи. Так, зниження активності глутатіонпероксидази (ГПО) та глутатіонредуктази (ГР) з одночасним виснаженням рівня відновленого глутатіону (ВГ) в крові та слизовій оболонці у хворих як на ПВ, так і на ГЕРХ, призводить до посилення перекисного окислення ліпідів із пошкодженням мембранних структур епітеліоцитів. В той же час традиційна фармакотерапія кислотозалежних за-

хворювань не приводить до нормалізації показників антиоксидантного захисту. Тому, корекція антипероксидазної глутатіонової системи у хворих на ПВ та ГЕРХ повинна застосовуватися у терапевтичних схемах лікування кислотозалежної патології.

Засоби та способи корекції проявів оксидативного стресу у хворих на кислотозалежну патологію відомі. З цією метою використовують засоби різної природи. Так, широко застосовуються природні антиоксиданти, такі як токоферолу ацетат [Поставний В.Е. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная система в динамике лечения больных хроническим гастритом // Лікарська справа. - 2005. - №8. - С.33-37] та кверцетин [Звягинцева Т.Д., Чернобай А.И., Дахер Джордж М. Патогенетические механизмы липопероксидации и антирадикальной защиты в развитии язвенной болезни двенадцатиперстной кишки// Сучасна гастроентерологія. - 2002. - №1. - С.49-52]. Останнім часом з цією метою застосовують вітчизняний препарат "Ербісол", який складається з комплексу низькомолекулярних сполук негормональної природи і в склад якого входять глікопептиди, пептиди, амінокислоти та нуклеотиди. Препарат покращує стан захисних властивостей слизової оболонки травного каналу, зменшує прояви оксидативного стресу (Федів О.І. Вплив препарату "Ербісол" на захисний слизовий бар'єр та інтенсивність перекисного окислення ліпідів у хворих на виразкову хворобу із супутнім ураженням гепатобіліарної системи // Галицький лікарський вісник. - 2000. - №4. - С.70-72]. Пацієнти отримують препарат щоденно внут-

(13) U

(11) 35533

(19) UA

рішньом'язово по 2мл впродовж 20 діб. Як найбільш близький за своїми фармакологічними властивостями до способу корекції що заявляється, цей препарат і спосіб його застосування був прийнятий за прототип. До недоліків прототипу відноситься його нездатність впливати на стан системи глутатіону, що призводи до збільшення тривалості лікування та зниженню якості лікування. Недостатня ефективність прототипу змушує дослідників продовжувати пошук засобів та способів корекції порушень стану антиоксидантної системи глутатіону.

Завданням корисної моделі було розробити спосіб, який ефективно корегує порушення стану антиоксидантної системи глутатіону у хворих на кислотозалежні захворювання.

З метою реалізації запропонованого завдання нами використовувався вітчизняний препарат "Глутаргін" відомий як гепатопротектор та детоксикант. Запропонований нами фармакологічний ефект зазначеного лікарського засобу був пов'язаний з діючими компонентами, які входять до його складу, а саме, L-аргініном та глютаміновою кислотою. Як глютамамістка сполука, "Глутаргін" активує синтез глутатіону, сприяє активації глутатіонпероксидази. При цьому L-аргінін підсилює активуючий вплив глютамінової кислоти. Одночасно глютамінова кислота і ряд її метаболітів, змінюючи активність фосфорилази  $A_2$ , сприяють

видаленню токсичних продуктів переокислених жирнокислотних залишків фосфоліпідів.

При розробці заявленого способу, нами було обстежено дві групи хворих на ПВ ДПК в поєднанні з ГЕРХ, що були рандомізовані за віком, статтю та характером та розповсюдженістю патологічного процесу в слизовій оболонці езофагогастроуденальної зони. Перша група (дослідна) включала 20 осіб, які одночасно з традиційною антихелікобактерною та антисекреторною терапією отримували корекцію антиоксидантної систем за допомогою глутаргину по 15-20мл 4% розчину внутрішньовенно протягом 6 діб, а потім по 2 таблетки тричі на добу впродовж 10 днів, та друга група (зіставлення) - 20 осіб, які отримували лише традиційну терапію. До та після проведення лікування у пацієнтів обох груп вивчали рівень ВГ та активність ГПО і ГР крові відомими методами. Контрольну групу склали 20 осіб, які співставленні за віком, статтю та без гастроентерологічної патології.

До початку лікування у хворих обох груп спостерігався однотипний зрив системи антиоксидантного захисту, а саме антипероксидної глутатіонові системи. Це проявлялось у достовірному ( $p < 0,001$ ) зменшенні пулу ВГ та у достовірній ( $p < 0,001$ ) інактивації ферментів - ГПО і ГР, відносно показників норми. При повторному вивченні вказаних показників через 16 діб після лікування було встановлено ряд змін (таблиця).

Таблиця

Стан показників антиоксидантної системи глутатіону у обстежених хворих до та після лікування.

Показники	Групи спостереження				
	Контрольна група (n=20)	I група (n=20)		II група (n=20)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ВГ, мМоль/л	2,08±0,06	1,71±0,07 <sup>#</sup>	2,01±0,09 <sup>*</sup>	1,77±0,09 <sup>#</sup>	1,79±0,06
ГПО, мМольH <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /гНв·хв	62,28±2,65	38,17±4,05 <sup>#</sup>	54,18±3,49 <sup>*</sup>	38,33±6,01 <sup>#</sup>	38,37±6,48
ГР, нМольНаДРН/гНв·хв	0,29±0,01	0,22±0,01 <sup>#</sup>	0,26±0,01 <sup>*</sup>	0,23±0,01 <sup>#</sup>	0,24±0,01

Примітка. <sup>#</sup> -  $p < 0,005$  вірогідність розходжень між показниками в групах до лікування та контрольної групи;

<sup>\*</sup> -  $p < 0,005$  вірогідність розходжень між показниками в групах до та після лікування

Як видно з таблиці додавання глутаргину у хворих дослідної групи призвело до достовірного покращення показників глутатінової системи в порівнянні з показниками до лікування. Так на тлі збільшення рівня ВГ на 17,5% ( $p < 0,005$ ) спостерігалась нормалізація активності ферментів глутатінової системи - ГПО та ГР. Активність ГПО збільшилась на 41,9% ( $p < 0,005$ ), ГР - на 23,8% ( $p < 0,005$ ). В той же час у хворих в групі зіставлення ці показники після проведеного курсу лікування не зазнали істотних змін.

Отже, на основі представлених даних можна зробити висновок, що заявлений спосіб корекції порушень стану антиоксидантної глутатінової системи забезпечує досягнення задачі корисної моделі. "Глутаргін" можна застосовувати за новим призначенням, тобто він може бути застосований в клініці в якості препарату що покращує стан системи глутатіону у хворих на кислотозалежні захворювання, сприяє покращенню регенерації слизової

оболонки гастродуоденальної зони та скороченню терміну загоєння виразкових уражень, нормалізує кислотоутворюючу функцію шлунку порівняно з препаратами-аналогами. Заявлений спосіб добре переноситься хворими, не викликає побічної дії.

Наводимо конкретні приклади застосування заявленого способу.

#### Приклад 1

Хворий С., 48 років, страждає на поєднану патологію травного каналу 6 років, коли вперше було діагностовано ПВ ДПК в поєднанні з ГЕРХ. Після чергового загострення захворювань проходив курс лікування в клініці ДУ "Інститут гастроентерології АМНУ". При дослідженні показників стану системи глутатіону було встановлено суттєво зниження рівня ВГ до 1,58мМоль/л, зменшення активності ГПО до 36,0мМольH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/гНв·хв та ГР - 0,119нМольНаДРН/гНв·хв. У зв'язку з виявленими порушеннями хворому було проведено терапію препаратом "Глутаргін" по 20мл 4% розчину внут-

рішнєовенно протягом 6 дїб, а потїм по 2 таблетки тричі на добу впродовж 10 днїв. Після цього було проведено повторне вивчення показників стану системи глутатїону, яке виявило підвищення рївня ВГ до 2,04моль/л, нормалїзація активностї ГПО - 58,0мольН<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/гНв`хв та ГР - 0,26нмольНаДРН/гНв`хв. Це свїдчить про достатню ефективнїсть проведеного курсу корекції порушень глутатїонової системи у цього хворого.

#### Приклад 2

Хвора Н., 49 рокїв, знаходилась на лїкуваннї в клїніці ДУ "Інститут гастроентерологїї АМНУ" з вперше виявленою ВХ ДПК в поєднаннї з ГЕРХ. Дослїдження стану системи глутатїону у цієї хворої на початку лїкування показало зменшення рївня ВГ до 1,39моль/л, зниження активностї ГПО й ГР до 27,8мольН<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/гНв`хв та

0,213нмольНаДРН/гНв`хв, вїдповїдно. Такї змїни послужили пїдставою до застосування глутаргїну. Терапїя препаратом "Глутаргїн" проводилась внутрішнєовенно по 20мл 4% розчину впродовж 6 дїб, а потїм по 2 таблетки тричі на добу впродовж 10 днїв. По закінченню курсу лїкування на 17 добу було встановлено нормалїзацію рївня ВГ - 2,1моль/л, нормалїзацію активностї ферментів глутатїонової системи, а саме ГПО - 63,3мольН<sub>2</sub>О<sub>2</sub>/гНв`хв та ГР - 0,28нмольНаДРН/гНв`хв. Таким чином отриманї результати свїдчать про високу ефективнїсть глутаргїну при корекції порушень показників глутатїонової системи при кислотозалежних захворюваннях та дає пїдставу для рекомендації заявленого способу в практичній гастроентерологїї.