



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **63469** (13) **U**
(51) МПК
A61P 39/06 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ ПОРУШЕНЬ СТАНУ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

1

2

(21) u201102973

(22) 14.03.2011

(24) 10.10.2011

(46) 10.10.2011, Бюл.№ 19, 2011 р.

(72) ФІЛІПPOB ЮРІЙ ОЛЕКСАНДРОВИЧ, КРИЛО-
ВА ОЛЕНА ОЛЕКСАНДРІВНА, ЯГМУР ВІКТОРІЯ
БОРИСІВНА, РУДЕНКО АНАТОЛІЙ ІВАНОВИЧ,
МАКАРЧУК ВІКТОРІЯ АНАТОЛІЇВНА, ГЛАДУН ВІ-
КТОРІЯ МИКОЛАЇВНА

(73) ДЕРЖАВНА УСТАНОВА "ІНСТИТУТ ГАС-
ТРОЕНТЕРОЛОГІЇ АМН УКРАЇНИ"

(57) Спосіб корекції порушень стану глутатіонової системи у хворих на хронічний панкреатит на основі базисної терапії, що включає призначення ферментних препаратів, антисекреторних препаратів, холінолітиків, спазмолітиків, антибіотиків, який **відрізняється** тим, що додатково для корекції порушень стану антиоксидантної системи глутатіону призначають препарат "глутаргін" перорально по 3 таблетки (0,75 г) три рази на добу протягом 15-21 днів незалежно від прийому їжі.

Спосіб належить до галузі медицини, а саме - до способів лікування хронічного панкреатиту, може бути використаний як у стаціонарних, так і амбулаторних умовах для адекватного лікування хворих.

Проблема хронічного панкреатиту (ХП) - одна з найбільш складних і суперечливих в гастроентерології. В Україні за останні роки поширеність захворювань підшлункової залози (ПЗ) зросла на 118,6 %, а захворюваність - на 91,5 %. Хронічним панкреатитом (ХП) зазвичай страждають пацієнти працездатного віку, що робить проблему цієї патології не тільки медичною, але і медико-соціальною.

Незважаючи на значні успіхи, досягнуті у фармакотерапії панкреатитів, одним з найбільш складних розділів панкреатології залишається лікування хворих на ХП.

Важливим патогенетичним ланцюгом у розвитку і прогресуванні ХП є неконтрольоване посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів (ВРОЛ) на тлі виснаження захисних протирадикальних систем.

Вільні радикали блокують обмін речовин в ацинарних клітинах, "розплавляють" лізосомальні гранули, окислюють ліпіди клітинних мембран. У випадку тривалої дії оксидативний стрес спричиняє руйнування та загибель клітин, що в подальшому призводить до прогресування фіброзних змін та зовнішньосекреторної і внутрішньосекреторної недостатності ПЗ.

Розвиток оксидативного стресу з подальшим фіброзуванням паренхіми підшлункової залози (ПЗ) супроводжується пригніченням глутатіонової ланки антиоксидантної системи. Так, зниження активності глутатіонпероксидази (ГПО) та глутатіонредуктази (ГР) з одночасним виснаженням рівня відновленого глутатіону (ВГ) в крові та паренхімі ПЗ у хворих на ХП приводить до посилення перекисного окислення ліпідів.

Тому, корекцію антипероксидазної глутатіонової системи у хворих на ХП необхідно застосовувати у терапевтичних схемах лікування хворих на ХП.

З метою корекції ВРОЛ та стану антиоксидантного захисту застосовують антиоксиданти - мексидол, вітаміни РР, К, аевіт, токоферолу ацетат та інш. [Губергриц Н.Б. Клиническая панкреатология / Н.Б. Губергриц, Т.Н. Христин. - Донецьк: ООО "Лебедь", 2000.-416 с].

За найближчий аналог прийнятий спосіб лікування хворих на ХП з застосуванням тіотриазоліну [Мельничук З. А. Інтенсивність процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, стан захисних протіоксидантних систем та структурно-функціональні зміни еритроцитів при хронічному панкреатиті у хворих різного віку в динаміці лікування. Дис. канд. мед. наук, Івано-Франківськ, 1999]. Тіотриазолін (морфоліній 3-метил-1,2,4-тріазолін-тіоацетату) хворі на хронічний панкреатит отримували по 2,0 мл 2,5 % розчину 2-3 рази на добу, протягом 12-14 днів.

(13) **U**

(11) **63469**

(19) **UA**

Недоліком найближчого аналога є те, що він не здатен впливати на стан системи глутатіону, потребує внутрішньом'язового введення.

В основу рішення, що заявляється, поставлена задача розробити ефективний спосіб корекції порушення стану антиоксидантної системи глутатіону у хворих на хронічний панкреатит.

Рішення поставленої задачі виконували шляхом використання в комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит вітчизняного препарату "Глутаргін" перорально по 3 таблетки (0,75 г) три рази на добу протягом 15-21 днів незалежно від прийому їжі. При необхідності доза препарату й курс лікування можуть бути збільшені до 30 днів.

Глутаргін відомий як гепатопротектор та детоксикант. Однак, зважаючи на те, що до складу глутаргіну входять L- аргінін та глутамінова кислота, він здатен активізувати синтез глутатіону, сприяти активації глутатіонпероксидази. Крім того, L-аргінін посилює активуючий вплив глутамінової кислоти, яка, в свою чергу, разом з метаболітами, змінює активність фосфорилази A_2 та сприяє видаленню токсичних продуктів переокислених жирнокислотних залишків фосфоліпідів.

Переваги вищеприписаного способу полягають у тому, що глутаргін здатен активізувати антиоксидантну систему глутатіону, що дає можливість підвищити ефективність лікування за рахунок зниження його тривалості.

Крім того, спосіб не потребує внутрішньом'язового введення препарату, що полегшує його застосування в амбулаторних умовах.

Ефективність лікування була встановлена при проведенні клінічних досліджень 28 хворих. Тривалість застосування "глутаргіну" складала 3-4 тижні. Для порівняння взята контрольна група, що одержувала тільки базисне лікування (30 хворих на хронічний панкреатит). Групи хворих, основної та контрольної, співвідносились за віком, статтю, ступенем вираженості клінічної картини, тривалістю захворювання. До та після лікування у пацієнтів вивчали рівень ВГ та активність ГПО і ГР крові відомими методами.

До лікування у хворих встановлено посилення ВРОЛ та зниження активності антиоксидантного захисту, а саме глутатінової системи. Це проявлялось у вірогідному підвищенні вторинного продукту ВРОЛ-малонового діальдегіду (МДА) та у зменшенні пулу ВГ ($p < 0,001$) та інактивації ферментів - ГПО і ГР ($p < 0,001$).

Включення глутаргіну в комплекс лікування хворих на хронічний панкреатит обумовлювало більш сприятливий перебіг захворювання: через 3-5 днів від початку лікування зменшувалась інтенсивність абдомінально-больового та диспепсичного синдромів, покращувався апетит, нормалізувався сон.

Поряд з цим встановлена виражена протирадикальна дія глутаргіну: у переважній більшості хворих (67,9 %) нормалізувався вміст МДА у крові, у всіх пацієнтів вірогідно ($p < 0,05$) зростала кількість відновленого глутатіону.

Через 19 днів від початку лікування встановлено зміни показників системи глутатіону (таблиця).

Стан показників системи глутатіону у хворих на хронічний панкреатит в динаміці лікування

Показники	Групи хворих			
	основна (n=28)		контроль (n=30)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ВГ, мМоль/л	1,69±0,06	1,98±0,06*	1,71±0,08	1,78±0,07
ГПО, мМольH ₂ O ₂ /гНв*хв	37,15±3,9	53,15±3,5*	36,3±5,01	36,7±6,5
ГР, нМольНаДРН/гНв*хв	0,20±0,01	0,25±0,01*	0,22±0,01	0,21±0,01

Примітка. * - $p < 0,05$ вірогідність розходжень між показниками в групах до та після лікування

З таблиці видно, що застосування глутаргіну в комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит привело до вірогідного покращення системи глутатіону в порівнянні з показниками до лікування: активізації ВГ та нормалізації активності глутатіонзалежних ферментів ГПО та ГР. В групі хворих, які не одержували глутаргін, ці показники залишилися без змін.

Таким чином, заявлений спосіб корекції порушень стану антиоксидантної глутатінової системи забезпечує досягнення задачі корисної моделі. Глутаргін може бути застосований в комплексному лікуванні хворих на хронічний панкреатит як препарат, який сприяє зниженню рівня продуктів перекисного окислення ліпідів, покращує стан системи антиоксидантного захисту за рахунок активації системи глутатіону. Застосування глутаргіну дозволяє підвищити ефективність лікування хворих, скоротити тривалість лікування, підвищити якість

життя хворих. Препарат добре переноситься хворими, не викликає побічної дії.

Приклад: хворий П., 44 р., страждає на хронічний панкреатит 9 років, неодноразово лікувався в стаціонарі з незначним покращенням. Був прийнятий до стаціонару зі скаргами на біль у верхній половині живота, нудоту, блювоту, нестерпність жирної й гострої їжі, часті, кашкоподібні випорожнення до 4 разів у добу, "жирний" кал, гурчання в животі, поганий сон. Вищевказані скарги з'явилися після порушення дієти 4 дні тому. При госпіталізації стан середньої тяжкості, язик обкладений, пальпаторно визначалась болючість в епігастрії.

При дослідженні стану антиоксидантної системи було встановлено зниження ВГ до 1,55мМоль/л, зменшення активності ГПО до 33,2мМольH₂O₂/гНв*хв та ГР - 0,112нМольНаДРН/гНв*хв. Проводилося лікування фамотидином 20 мг 2 рази в день, новокаїном

50мл+атропін 2 мл+ізотонічний розчин 200 мл в/в крапельно 3 рази, креоном 2 капсули 25 тис. під час прийому їжі. До лікування доданий "глутаргін" по 3 таблетки (0,75 г) три рази на добу протягом 21 доби незалежно від прийому їжі. Проведене повторне вивчення показників глутатіонової системи виявило підвищення рівня ВГ до 1,98моль/л, нормалізацію активності ГПО - 57,0мольН₂O₂/гНв*хв та ГР - 0,25нМолНаДРН/гНв*хв.

Вищенаведений приклад лікування хронічного панкреатиту пропонованим способом показує ви-

сокий лікувальний ефект, спосіб лікування є нешкідливий, не викликає побічних дій, не має протипоказань.

Спосіб був застосований в клініці Інституту гастроентерології НАМН України у 45 хворих на хронічний панкреатит.

Таким чином, отримані результати свідчать про високу ефективність глутаргіну при корекції порушень показників глутатіонової системи у хворих на хронічний панкреатит та дає підставу для рекомендації заявленого способу в практичній гастроентерології.