



УКРАЇНА

(19) UA (11) 76215 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61B 5/02
A61B 5/145
A61P 9/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

(21) 2004042576
(22) 06.04.2004
(24) 17.07.2006
(46) 17.07.2006, Бюл. № 7, 2006 р.
(72) Оринчак Марія Андріївна, Вірстюк Наталія Григорівна, Черкашина Олена Євгенівна
(73) Оринчак Марія Андріївна, Вірстюк Наталія Григорівна, Черкашина Олена Євгенівна
(56) Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения. / Под ред. Коваленко В.Н. - к.: Морион, 1999. - 128 с.; с. 75-119
Современные лекарственные препараты. - С.А. Крыжановский, М.Б. Вититнова. - М.: "РИПОЛ КЛАССИК", 2000. - с.296, 187, 302, 299.
WO A1 9624372 15.08.1996
EP A1 0970696 12.01.2000
UA A 24152 07.07.1998
UA A 44022 15.01.2002

2

(57) 1. Спосіб лікування хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію, який включає базисну терапію з пероральним призначенням еналаприлу малеату, спіронолактону чи верошпірону, внутрішньовенним, краплинно – поляризуючої суміші, а також дієти з обмеженням натрію хлориду, який відрізняється тим, що хворим при порушенні функціональної здатності печінки, показників системи пероксидації ліпідів та антиоксидантного захисту і розвитку метаболічної інтоксикації додатково в комплексне лікування включають глутаргін по 50 мл 4% розчину внутрішньовенно протягом 5 днів з наступним продовженням приймання глутаргіну по 2 таблетки тричі на день впродовж 15 днів.
2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що за наявності систолічної дисфункції призначають серцеві глікозиди в ефективній кількості.
3. Спосіб за п. 1 або 2, який відрізняється тим, що додатково призначають гіпотіазид, фуросемід в ефективних кількостях.

Винахід відноситься до медицини, зокрема до розділу терапії, а саме до способу оптимізації лікування хронічної серцевої недостатності (ХСН) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) застосуванням глутаргіну.

Проблема підвищення ефективності лікування ХСН залишається актуальною. Згідно експертних даних, поширеність симптоматичної ХСН в європейській популяції коливається від 0,4% до 2%. Захворюваність на ХСН швидко збільшується з віком. Усього у країнах, що входять в Європейське товариство кардіологів, проживає 900 млн чоловік, серед яких біля 10 млн хворіє на ХСН. В Україні розповсюдженість ХСН становить 2-10 випадків на 1000 населення, ймовірність смерті хворих на ІХС упродовж року становить 10-15%, а протягом 5-ти років - 40-70% [4, 17].

Не дивлячись на те, що дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) залишається визнаним індукуючим фактором формування ХСН, в останнє

десятиріччя стало очевидним, що її прогресування безпосередньо не пов'язано із станом насосної функції серця [12]. Ці результати з'явилися основою для цілеспрямованого пошуку причин, які лежать в основі формування дисфункції ЛШ і прогресування ХСН. З цією метою була запропонована нова теорія прогресування ХСН, в основі якої лежить поняття про імунну активацію і системне запалення як маркерів несприятливого прогнозу і високого кардіоваскулярного ризику [10, 11, 13].

Відомо, що при ХСН порушується функціональна здатність застійної печінки. Вона перетворюється з органу, що виводить токсичні сполуки з організму в орган, що їх продукує [9]. Клітини Купффера захоплюють і переробляють окислені ліпопротеїни низької щільності, специфічно поглинають ендотоксин, який виробляється в результаті метаболічної інтоксикації у хворих із ХСН і у відповідь виробляють ряд факторів, наприклад, фактор некрозу пух-

(13) C2

(11) 76215

(19) UA

лини (ТНФ α), інтерлейкіни, колагеназу і лізосомальні гідролази. Внаслідок цього активуються процеси перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) з утворенням супероксидних радикалів, що можуть сприяти прогресуванню ХСН [11]. Таким чином формується взаємозв'язана система, коли з розвитком ХСН порушуються функціональна здатність печінки, посилено продукуються прозапальні цитокіни, активуються процеси пероксидації ліпідів (ПОЛ), розвивається метаболічна інтоксикація та ендотеліальна дисфункція, що в свою чергу сприяє прогресуванню ХСН, розвитку рефрактерності до лікування.

Відомо, що ПОЛ має велике патогенетичне значення при різних фізіологічних і патологічних процесах, що відбуваються в організмі [15]. Активація процесів ПОЛ супроводжується звільненням супероксидних радикалів, фізіологічно активних сполук - простагландинів, тромбоксанів, простагліклінів і лейкотрієнів [2]. Під впливом активних форм кисню відбувається зміна активності цілого ряду ферментів: Na⁺, K⁺, - АТФази, каталази, супероксиддисмутази, фосфоліпази A₂, цитохрому P₄₅₀ та інших. Продукти ПОЛ змінюють процеси поділу і росту клітин, викликають набухання і навіть розпад мітохондрій, інактивують тілові ферменти, які беруть участь у диханні і гліколізі, окислюючи SH-групи білків, токоферолі, фосфоліпіди. Активацію процесів ПОЛ виявлено і при ХСН у взаємозв'язку із збільшенням продукції прозапальних цитокінів, що мають негативну інотропну дію і погіршують перебіг захворювання [4, 11].

Відомо, що синдром метаболічної інтоксикації має загальні показники для різних патологічних процесів - параметри вільнорадикального окислення, гіпоксії, підвищення концентрації середньомолекулярних пептидів (СМП) [3, 8]. Токсична дія СМП зумовлена їх роз'єднуючим впливом на процеси окисного фосфорилування, зміною проникливості клітинних мембран та мембранного транспорту, мембранодеструктивною дією, яка зумовлює активацію процесів ПОЛ. З розвитком метаболічної інтоксикації спостерігається пригнічення імунної системи, зокрема фагоцитозу, Т-клітинного та гуморального імунітету. Окрім цього, СМП сприяють гемолізу еритроцитів, гальмують утилізацію глюкози в них, знижують синтез глобіну та синтез ДНК в еритроцитах [16].

Відомо, що стандарти лікування ХСН включають застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого фермента, діуретиків, бета-блокаторів при стабілізації показників ХСН, антагоністів кальцію, серцевих глікозидів [4, 6, 18]. Недоліками цих методів лікування ХСН є те, що не враховуються функціональний стан печінки, показники ПОЛ і метаболічної інтоксикації і тому не застосовуються засоби для їх корекції.

Лікування ХСН на теперішній час залишається недостатньо ефективним, незважаючи на впровадження нових лікувальних технологій [5]. Відзначається неухильний ріст смертності від ХСН в усіх вікових групах населення [17]. Тому важливим є пошуки можливостей підвищення ефективності лікування шляхом включення нових вітчизняних медикаментозних засобів. Нашу увагу

привернув глутаргін - новий вітчизняний препарат, який має гепатопротекторну і дезінтоксикаційну дію.

Суть винаходу: пропонується хворим на АГ із ХСН при порушенні функціональної здатності печінки, системи пероксидації ліпідів та антиоксидантного захисту і розвитку метаболічної інтоксикації в комплексне лікування включати глутаргін по 50 мл 4% розчину внутрішньовенно протягом 5 днів з наступним продовженням приймання середника по 2 таблетки тричі на день впродовж 15 днів.

В основу винаходу поставлено задачу оптимізації лікування ХСН у хворих на АГ шляхом застосування глутаргіну в комплексній терапії.

Об'єкт і методи дослідження.

Обстежено 38 хворих на артеріальну гіпертензію із ХСН ІІА-Б стадії ФК ІІІ NYHA; 15 чоловіків, 17 жінок, віком 56-69 років. В комплексне лікування 20 хворих на тлі базисної терапії включали глутаргін, який вводили внутрішньовенно по 50 мл 4% розчину протягом 5 днів з наступним продовженням прийому середника по 2 таблетки тричі на день впродовж 15 днів. Групу порівняння склали 18 хворих, які отримували базисне лікування, що включало дієту з обмеженням кухонної солі, еналаприлу малеат, спіронолактон чи верошпірон, поляризуючу суміш внутрішньовенно, краплинне, за наявності систолічної дисфункції - серцеві глікозиди, по показаннях - гіпотіазид, фуросемід в стандартних середньодобових дозах. Обидві групи хворих були рандомізовані за віком, статтю і тривалістю захворювання. Контролем слугували 20 практично здорових осіб.

Дослідження проводили за розробленою програмою з ретельною оцінкою загальноклінічних, лабораторних показників, результатів інструментальних методів обстеження. Оцінювали зміни загального аналізу крові та сечі, біохімічних показників крові, які визначали в лабораторіях. Проводили визначення вмісту в крові загального та прямого білірубіну, активності АсАТ, АлАТ, загального холестерину, бета-ліпопротеїдів, сечовини, креатиніну, загального білка, тимолової проби, показників коагулограми за стандартними методами досліджень. Визначення активності ферментів лактатдегідрогенази (ЛДГ), лужної фосфатази (ЛФ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), холінестерази, вмісту в крові загального холестерину, тригліцеридів за проводили методом біхроматичної спектрофотометрії на апараті STAT-FAX 1904 Plus (Нім.) з використанням стандартних наборів.

Вираженість синдрому цитолізу печінкових клітин оцінювали за активністю трансаминаз АлАТ, АсАТ з визначенням коефіцієнта Де Рітца (АсАТ/АлАТ), ЛДГ, ГГТП, вмістом білірубіну в крові; білоксинтезуючу функцію печінки - за вмістом білка, протромбіну, фібриногену, активністю холінестерази. Про вираженість мезенхімально-запального синдрому судили за тимоловою пробю, вмістом імуноглобулінів (Ig) A, M, G у крові, які визначали за методом радіальної імунодифузії в агарозному гелі за Mancini [1965]. Вміст циркулюючих імунних комплексів (ПІК) в

сироватці крові визначали шляхом осадження їх розчином поліетиленгліколю (ПЕГ) з наступним визначенням оптичної густини досліджуваного розчину. Для визначення ПІК різної молекулярної маси використовували розчини ПЕГ в концентрації 3%, 4% та 5,5%.

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом в сироватці крові малонового діальдегіду (МДА), який визначали спектрофотометричним методом. Стан системи антиоксидантного захисту (АОЗ) визначали за активністю металовмісних ферментів трансферину та церулоплазміну і вмістом сульфгідрильних груп. Насиченість трансферину плазми крові залізом та вміст церулоплазміну визначали за методикою Г. О. Бабенко, 1968 [1]. Для оцінки питомої ваги тіолів в антиоксидантному захисті організму проводили визначення вмісту основних, залишкових та білкових SH-груп в сироватці крові з використанням фотоелектроколориметра за методом В.Ф. Фоломєєва [19].

Розвиток синдрому метаболічної інтоксикації оцінювали за вмістом в сироватці крові середньомолекулярних пептидів (СМП) згідно рекомендацій

Л.Л. Громашевської [8]. Вивчали вміст пептидних (СМП₂₅₄) та нуклеотидних (СМП₂₈₀) залишків в сироватці крові з наступним розрахунком нуклеотидно-пептидного індексу СМП₂₈₀/СМП₂₅₄. Рівень СМП визначали за допомогою спектрофотометра за методом Н.І.Габрієлян [7].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на IBM PC Pentium-200 з використанням стандартного пакету програми "Statistica 5.1 for Windows" ("Stat Soft", CUIA).

Результати дослідження

Аналіз проведених досліджень виявив, що застосування глутаргіну в комплексному лікуванні хворих на АГ із ХСН сприяло зменшенню клінічних і біохімічних проявів захворювання. Самопочуття покращилося у 19 (95%) хворих. У групі порівняння самопочуття покращилося у 14 (77,8%) хворих, не змінилося - у 3 (16,7), погіршилося - в 1 (5,6%) хворого. Після курсу лікування із застосуванням глутаргіну зменшилися астено-вегетативний, набряковий синдроми, застійні зміни в легенях (табл.1).

Таблиця 1

Динаміка клінічних проявів ХСН після лікування із включенням глутаргіну

Клінічні прояви	Базова терапія і глутаргін, n=20				Базова терапія, n=18			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	Абс	%	Абс.	%	Абс	%	Абс	%
Астено- вегетативний синдром	14	70,0	6	30,0	13	72,2	10	55,6
Загальна слабкість	16	80,0	7	35,0	15	83,3	9	50,0
Задишка	20	100,0	14	70,0	18	100,0	16	88,9
Набряки на нижніх кінцівках	13	65,0	2	10,0	12	66,7	4	22,2
Застійні зміни в легенях	11	55,0	2	10,0	11	61,1	3	16,7
Важкість в правому підребер'ї	17	85,0	3	15,0	15	83,3	11	61,1
Гепатомегалія	20	100,0	17	85,0	18	100,0	18	100,0
Субіктеричність	2	10,0	-	-	1	5,6	1	5,6
Диспепсичний синдром	9	45,0	3	15,0	7	38,9	6	33,3

Клінічний ефект глутаргіну супроводжувалося зменшенням ехокардіографічних проявів систолічної дисфункції міокарда. Так, після курсу лікування спостерігалось зростання фракції викиду відносно вихідного рівня на $(7,91 \pm 1,32)\%$ ($p < 0,05$).

Включення глутаргіну в комплексне лікування ХСН сприяло нормалізації розмірів печінки у 3 (15,0%) хворих і зменшенню гепатомегалії у 15

(75,0%) хворих на $(1,75 \pm 0,65)$ см, що за результатами УЗД супроводжувалося зменшенням її ехоістотності.

Позитивна клінічна динаміка під впливом глутаргіну супроводжувалась покращенням біохімічних показників функціонального стану печінки (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка показників функціонального стану печінки у хворих на АГ із ХСН під впливом комплексного лікування із включенням глутаргіну ($M \pm m$)

Показники	Контроль	Базова терапія і глутаргін, n=20		Базова терапія, n=18	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін, мкмоль/л	12,08 \pm 0,92	29,56 \pm 2,11*	16,36 \pm 1,46**	27,79 \pm 2,26*	21,51 \pm 2,75***
АсАТ, ммоль/л•год	0,35 \pm 0,03	0,77 \pm 0,05*	0,44 \pm 0,04"	0,79 \pm 0,05*	0,70 \pm 0,05*•
АлАТ, ммоль/л•год	0,33 \pm 0,03	0,69 \pm 0,04*	0,39 \pm 0,03"	0,61 \pm 0,04*	0,71 \pm 0,05 **
ЛДГ, ммоль/л•год	2,01 \pm 0,17	3,10 \pm 0,14*	2,47 \pm 0,07**	2,95 \pm 0,20*	2,76 \pm 0,30*•
ГГТП,	2,25 \pm 0,17	3,56 \pm 0,27*	2,39 \pm 0,19"	3,39 \pm 0,25*	3,11 \pm 0,33*•

ммоль/л•год					
-------------	--	--	--	--	--

Продовження табл.2

Показники	Контроль	Базова терапія і глутаргін, n=20		Базова терапія, n=18	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ЛФ, ммоль/л•год	1,16±0,08	2,21 ±0,17*	1,53±0,10**	2,17±0,18*	1,92±0,12*♦
Тимолова проба, од.	2,64±0,19	4,35± 0,39*	3,25±0,29**	4,22±0,35*	4,05±0,38*♦
Холінестераза, ммоль/л	307,02± 17,68	258,14± 20,09*	299,52± 23,85"	261,10± 20,65*	250,35± 23,10*♦
Заг. білок, г/л	76,45±2,3	70,02±5,63	72,02±3,70	69,62±4,62	70,08±5,72

Примітки: * - достовірність відмінності від контролю, p<0,05;

" - достовірність відмінності до і після лікування, p<0,05;

♦ - достовірність відмінності після лікування із включенням глутаргіну та в групі порівняння із базисною терапією, p<0,05

* - достовірність відмінності від контролю, p<0,05

Зокрема, після курсу лікування в основній групі відзначалося зменшення цитолітичного синдрому, що проявлялося зниженням активності ферментів АсАТ, АлАТ, ЛДГ та ГТТП в 2,2; 2,1; 1,5; 1,6 рази відповідно (p<0,05), чого не відзначалося в групі порівняння. На покращення дезінтоксикаційної функції печінки вказувало зменшення величини тимолової проби на 25,3% (p<0,05).

Ефективність лікування із включенням глутаргіну щодо покращення функціонального стану печінки підтверджувалась покращенням білоксинтезуючої функції гепатоцитів, про що свідчило збільшення активності холінестерази на 16,0% (p<0,05), чого не виявлено в групі порівняння (p>0,05). На нашу думку, це можна пояснити особливістю складу глутаргіну, що містить амінокислоти.

У хворих на АГ із ХСН ІІА-Б стадії ФК ІІІ NYHA виявлено порушення окисно-відновних процесів у вигляді активації процесів ПОЛ та зсувів в системі АОЗ крові. Так, вміст у крові кінцевого продукту ПОЛ - МДА був достовірно вищим в обстежених хворих із ХСН ІІА-Б стадії порівняно з контролем і складав відповідно (111,53±9,55) ммоль/л (p<0,05) та (120,34±8,98) ммоль/л (p<0,05) порівняно з (60,20±6,49) ммоль/л в контролі. Активація процесів ПОЛ у хворих із ХСН супроводжувалась напруженням системи антиоксидантного захисту, на що вказувало збільшення активності металоферменту церулоплазміну (p<0,05) і зменшення насиченості трансферину залізом (p<0,05) порівняно з контролем. Вираженість цих змін залежала від стадії захворювання (табл. 3).

Таблиця 3

Активність системи металоферментів трансферин-церулоплазмінів та вмісту сульфгідрильних груп у крові хворих на АГ із ХСН (M±m)

Групи хворих	Церулоплазмі н, ум.од.	Трансферин, ум.од.	SH-групи, ммоль/л		
			Основні	Залишкові	Білкові
Здорові, n=20	28,56±1,16	0,25±0,01	1,74±0,10	0,21 ±0,02	1,53±0,09
Хворі на АГ, n=10	33,56±3,05	0,20±0,01	1,73±0,14	0,20±0,02	1,49±0,05
Хворі на АГ із ХСН ІІАст, n=28	44,83±3,75*	0,17±0,01*	1,64±0,13	0,18±0,01*	1,24±0,08*
Хворі на АГ із ХСН ІІБ ст, n=10	53,42±4,58*	0,15±0,01*	1,37±0,13*	0,15±0,01*	1,09±0,08*

Примітки: SH-групи - сульфгідрильні групи

Так, у хворих на АГ без ХСН відзначалася лише тенденція до збільшення вмісту у крові церулоплазміну і зменшення насиченості трансферину залізом (p>0,05). У хворих із ХСН ІІ А стадії виявлено збільшення вмісту у крові церулоплазміну на 56,97 % (p<0,05) і зменшення насиченості трансферину залізом на 32,00 % (p<0,05) порівняно із здоровими. У хворих із ХСН ІІ Б стадії зміни цих показників поглиблювалися.

Вивчення тіолового спектру крові виявило зменшення вмісту SH-груп у хворих із ХСН. Їх зміни були більш вираженими при вищій стадії

захворювання. Так, вміст залишкових і білкових SH-груп у крові зменшився при ХСН ІІ А стадії на 14,3 % (p<0,05) і на 19,0 % (p<0,05) відповідно, при ХСН ІІ Б стадії - на 28,6 % (p<0,05) і на 28,8 % (p<0,05) відповідно. Вміст у крові основних SH-груп зменшився достовірно тільки при ХСН ІІ Б стадії на 21,3%(p<0,05).

Такі зміни окисно-відновних процесів при ХСН могли, на нашу думку, бути зв'язані як із виснаженням системи антиоксидантного захисту, так і з розвитком функціональної недостатності гепатоцитів та зниженням синтезуючої функції

печінки. Свідченням цього були виявлені обернена кореляції між зменшенням активності холінестерази та збільшенням вмісту церулоплазміну ($r = +0,49$; $p < 0,05$) і пряма - між зменшенням активності холінестерази і зменшенням насичення залізом трансферину ($r = +0,42$;

$p < 0,05$).

При вивченні ступеню метаболічної інтоксикації в обстежених хворих виявлено збільшення вмісту в крові як нуклеотидних СМП₂₈₀, так і пептидних СМП₂₅₄, рівень яких збільшувався при наростанні стадії ХСН (табл. 4).

Таблиця 4

Порівняльна характеристика вмісту середньомолекулярних пептидів у хворих на АГ із ХСН ($M \pm m$)

Групи хворих	Нуклеотидні СМП ₂₈₀ , ум.од.	Пептидні СМП ₂₅₄ , ум.од.	СМП ₂₈₀ / СМП ₂₅₄
Здорові, n=20	0,289 \pm 0,021	0,201 \pm 0,013	1,43 \pm 0,08
Хворі на АГ, n=10	0,318 \pm 0,026	0,234 \pm 0,021	1,36 \pm 0,11
Хворі на АГ із ХСН ІІАст, n=28	0,478 \pm 0,022*	0,375 \pm 0,025*	1,27 \pm 0,09*
Хворі на АГ із ХСН ІІБст, n=10	0,512 \pm 0,042*	0,479 \pm 0,031*	1,07 \pm 0,08*

Примітка: * - достовірність відмінності від контролю, $p < 0,05$

Одночасно виявлено зниження нуклеотидно-пептидного індексу при ХСН ІІ А-Б стадій ($p < 0,05$), що свідчить про відносно переважання більш токсичних пептидних фракцій СМП при вищій стадії ХСН.

Відомо, що збільшення вмісту СМП в організмі призводить до його інтоксикації та порушення метаболічних процесів і тканинного дихання, що зумовлює прогресування тканинної гіпоксії [8]. Збільшення вмісту у крові СМП супроводжувалося зменшенням скоротливої здатності міокарду, на що вказують обернені кореляції між збільшенням вмісту у крові пептидних СМП₂₅₄ і нуклеотидних СМП₂₈₀ та зменшенням фракції викиду ($r = +0,46$; $+0,37$ відповідно; $p < 0,05$).

Таким чином, навантаження організму продуктами ПОЛ і розбалансованість антиоксидантного

захисту у хворих із ХСН наростало при вищій стадії патологічного процесу, що супроводжувалося наростанням метаболічної інтоксикації. Встановлено взаємозв'язок між вираженістю метаболічної інтоксикації та зниженням скоротливої здатності міокарду, тобто продукти пероксидації ліпідів і СМП володіють негативною інотропною дією. Отже, вираженість метаболічної інтоксикації з однієї сторони відображає ступінь різного роду порушень метаболічних процесів у хворих із ХСН, а з другої - сама сприяє прогресуванню захворювання.

Оцінка показників системи ПОЛ-АОЗ та метаболічної інтоксикації після курсу лікування із включенням глутаргіну дозволила виявити їх достовірні зміни (табл. 5).

Таблиця 5

Динаміка показників ПОЛ-АОЗ та метаболічної інтоксикації у хворих на АГ із ХСН під впливом глутаргіну ($M \pm m$)

Показники	Контроль	Базисна терапія і глутаргін, n=18		Базисна терапія, n=12	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
МДА, ммоль/л	60,20 \pm 6,49	114,58 \pm 8,20*	78,53 \pm 6,54**	112,74 \pm 7,89*	104,25 \pm 11,2**
Церулоплазмін, ум.од.	28,56 \pm 1,16	44,75 \pm 3,58*	34,26 \pm 2,92**	44,88 \pm 3,75*	40,62 \pm 4,15**
Трансферин, ум.од.	0,25 \pm 0,01	0,16 \pm 0,01	0,22 \pm 0,02"	0,17 \pm 0,02*	0,18 \pm 0,02**
SH-групи, ммоль/л	1,74 \pm 0,10	1,52 \pm 0,10*	1,69 \pm 0,15"	1,49 \pm 0,12*	1,54 \pm 0,15**
Основні	0,21 \pm 0,02	0,16 \pm 0,01*	0,20 \pm 0,02"	0,17 \pm 0,02*	0,18 \pm 0,02**
Залишкові	1,53 \pm 0,09	1,19 \pm 0,09*	1,45 \pm 0,20"	1,20 \pm 0,10*	1,25 \pm 0,22**
Білкові	0,29 \pm 0,02	0,49 \pm 0,04*	0,35 \pm 0,03**	0,50 \pm 0,04*	0,42 \pm 0,04**
СМП ₂₈₀ , ум.од.	0,20 \pm 0,01	0,39 \pm 0,03*	0,27 \pm 0,02**	0,41 \pm 0,03*	0,35 \pm 0,03**
СМП ₂₅₄ , ум.од.					

Примітки: * - достовірність відмінності від контролю, $p < 0,05$

" - достовірність відмінності до і після лікування, $p < 0,05$;

♦ – достовірність відмінності після лікування із включенням глутаргіну та в групі порівняння із базисною терапією, $p < 0,05$

Виявлено, що після проведеного лікування із включенням глутаргіну достовірно зменшився вміст МДА у крові на 31,9 % ($p < 0,05$), що вказує на зменшення активності пероксидації ліпідів. Це супроводжувалося зменшенням напруження системи АОЗ. Зокрема, зменшився вміст церулоплазміну на 23,6% ($p < 0,05$), збільшився вміст сульфгідрильних груп:

основних - на 11,2%, залишкових - на 25,0 % і білкових - на 21,9 % ($p < 0,05$), чого не спостерігалося в групі порівняння. Покращення показників в системі ПОЛ-АОЗ під впливом глутаргіну супроводжувалося зменшенням метаболічної інтоксикації, про що свідчило зменшення після курсу лікування вмісту у крові нуклеотидних і пептидних СМП на 28,6% і 30,8% ($p < 0,05$), що перевищувало відповідні зміни під впливом базисної терапії ($p < 0,05$).

Таким чином, результати досліджень свідчать, що включення глутаргіну в комплексну терапію хворих на АГ із ХСН сприяє підвищенню ефективності лікування внаслідок покращення функціональної здатності печінки, поліпшення показників ПОЛ-АОЗ і зменшення метаболічної інтоксикації.

Висновки:

1. Включення глутаргіну в комплексне лікування хворих на АГ із ХСН сприяє більш вираженій динаміці клінічних проявів захворювання порівняно з базисною терапією.

2. Глутаргін сприяє покращенню функціонального стану печінки у хворих на АГ із ХСН.

3. Глутаргін проявляє антиоксидантну і дезінтоксикаційну дію у хворих на АГ із ХСН.

Література:

1. Бабенко Г.О. Визначення мікроелементів і металоферментів у клінічних лабораторіях. - К.: Здоров'я, 1968. - 137с.

2. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 248с.

3. Видоборець С.В. Клінічне значення вмісту молекул середньої маси у сироватці крові хворих із залізодефіцитною анемією // Лік. справа. - 2002. - №1. - С.60-63.

4. Воронков Л.Г., Коваленко В.Н., Рябенко Д.В. Хроническая сердечная недостаточность: механизмы, стандарты диагностики и лечения. - К.: Морион, 1999. - 127с.

5. Денисюк В.И., Серкова В.К. Болезни сердца и сосудов, резистентные к лечению / Практическое руководство для врачей. - Винница: Логос, 1998. -

200 с.

6. Дзяк Г.В., Дрыновец Й., Васильева Л.И., Ханюков А.А. Недостаточность кровообращения. Методическое пособие в таблицах и схемах. - Днепропетровск, 1999. - 270 с.

7. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефротических заболеваниях / Н. И. Габриэлян, А. А. Дмитриев, Г. П. Кулаков и соавт. // Клин. медицина. - 1981. - С. 38-42.

8. Громашевская Л.Л. „Средние молекулы“ как один из показателей „метаболической интоксикации“ в организме // Лаб.диагностика.-1997.-№1.- С.11-16.

9. Ивашкин В. Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос.журн.гастроэнтерол., гепатол.,колонопроктол.-1998.-№5.-с. 13-18.

10. Кушаковский М.С. Хроническая застойная сердечная недостаточность. Идиопатические кардиомиопатии. - Санкт-Петербург: Фолиант, 1997. - 318 с.

11. Малая Л.Т., Горб Ю.Д., Рачинский И.Д. Хроническая недостаточность кровообращения. - Київ: Здоров'я, 1994. - С.380-508.

12. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковец Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. - Харьков: Торсинг, 2000. - 432 с.

13. Меерсон Ф.З. Адаптация, дезадаптация и недостаточность сердца. - М.: Медицина, 1978. - 334 с.

14. Малахова М.Я. Методы биохимической регистрации эндогенной интоксикации // Эфферентная терапия. - 1995. - №1. - С.61-64.

15. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. - М.: Медицина. - 1991.-270с.

16. Невойт Г.В. Клінічне значення вмісту молекул середньої маси у сироватці крові хворих на хронічний токсичний гепатит // Гастроентерологія: Міжвід. 36. - 2003. - Вип.34. - С. 154-158.

17. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронической сердечной недостаточности: методические рекомендации. - Киев, 2001. - 50 с.

18. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний // Под ред. Е.И.Чазова. - М.: Медицина. - 2000. - 415с.

19. Фоломеев В.Ф. Фотоколориметрический ультрамикрометод количественного определения сульфгидрильных групп белка и небелковых соединений крови // Лаб. дело. - 1981. - №2. - С. 33-35.