



УКРАЇНА

(19) UA (11) 10952 (13) U  
(51) 7 A61K35/39,G01N33/74,A61B5/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ РОЗЛАДІВ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ ТА ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ ІЗ СИНДРОМОМ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ

(21) u200501042  
(22) 07.02.2005  
(24) 15.12.2005  
(46) 15.12.2005, Бюл. № 12, 2005 р.  
(72) Хухліна Оксана Святославівна  
(73) БУКОВИНСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
(57) 1. Спосіб корекції розладів мікроциркуляції та гемостазу у хворих на хронічний стеатогепатит із

синдромом інсулінорезистентності шляхом призначення базисного лікування із включенням препарату глутаргіну, який відрізняється тим, що після парентерального застосування глутаргіну він призначається ентерально по 2 таблетки (500mg) 3 рази на день у комбінації з ацетилцистеїном по 1 таблетці (200mg) 3 рази в день.  
2. Спосіб за п.1, який відрізняється тим, що курс ентерального лікування проводять впродовж 30 діб.

Корисна модель відноситься до галузі медицини і може бути використана в гастроентерології, ендокринології, кардіології, терапії та інших галузях клінічної медицини для лікування ендотеліальної дисфункції, корекції реологічних та коагуляційних властивостей крові при синдромі інсулінорезистентності, який супроводжує перебіг хронічного стеатогепатиту алкогольної та неалкогольної природи.

Факторами, що сприяють розвитку розладів мікроциркуляції, гемостазу та прогресуванню судинних розладів (мікро- та макроангіопатій) у хворих із синдромом інсулінорезистентності є постпрандіальна гіперглікемія, гіперліпідемія, активація коагуляційного потенціалу, недостатність протизгортальної та фібринолітичної активності крові, ендотеліальна дисфункція, порушення реологічних та гормонтранспортних властивостей еритроцитів, підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів, окиснювальна модифікація та глікозилювання гемоглобіну та транспортних білків, тканинна гіпоксія які є також факторами ризику розвитку та прогресування хронічного стеатогепатиту.

Доведено, що одним з патогенетичних механізмів розвитку та прогресування неалкогольного та алкогольного стеатогепатиту у хворих на цукровий діабет 2 типу є ендотеліальна дисфункція, порушення в'язко-пружних властивостей еритроцитів (зниження деформабельності, підвищення в'язкості еритроцитарної суспензії), синдром гіперкоагу-

ляції поряд із недостатністю протикоагуляційного потенціалу та фібринолітичної активності плазми крові, що, в свою чергу, призводить до розвитку гіпоксії гепатоцитів, порушення процесів метаболізму, активації елементів позаклітинного матриксу, інтенсивного фіброзування печінкової тканини та прогресування печінково-клітинної недостатності.

Відомий спосіб корекції розладів мікроциркуляції та гемостазу у хворих на цукровий діабет 2 типу [Мишалов В.Г, Селюк В.М. Принципы медикаментозного лечения облитерирующих заболеваний периферических артерий //Серце і судини.- 2004.- №1 (5).- С.24-29]. Суть способу полягає в тому, що для корекції гемореологічних розладів та порушень мікроциркуляції шляхом гальмування спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів та еритроцитів, зниження проникливості капілярів було використано ацетилсаліцилову кислоту (аспирин).

Основним недоліком використання цього способу у хворих на цукровий діабет із супутнім ураженням печінки є ряд побічних явищ, притаманних аспірину: шум у вухах, зниження гостроти слуху, розвиток ангіоневротичного набряку, алергічних реакцій, профузне потовиділення, диспептичні розлади, які часто мають місце у цих хворих під час декомпенсації вуглеводного обміну. Водночас, тривале призначення саліцилатів призводить до подразнення, звиразкування слизової оболонки та розвитку шлунково-кишкових кровотеч, сприяє

UA (19) 10952 (11) U (13) U

підсиленню вільнорадикального uszkodження клітинних мембран, прискоренню апоптозу, розвитку цитолітичного синдрому, прогресуванню діабетичного ураження нирок. Таким чином, зазначені препарати можуть сприяти прогресуванню стеатогепатиту та розвитку печінково-клітинної недостатності.

Найбільш близьким за технічною суттю є спосіб корекції мікроциркуляторних та гемореологічних розладів у хворих на хронічний гепатит [Хухліна О.С. Стан оксидантно-протиоксидантного гомеостазу та морфофункціональних властивостей еритроцитів у хворих на хронічний гепатит у динаміці лікування глутаргіном //Клінічна та експериментальна патологія.- 2004.- Т.3, №1.- С.88-90] шляхом використання базисного лікування із включенням у комплекс лікування глутаргіну (ФК „Здоров'я”, м. Харків), який призначається парентерально (4% розчин для внутрішньовенного введення по 50-100мл впродовж 5-10 днів), після чого рекомендується перехід на таблетовану форму глутаргіну по 3 таблетки (750мг) 3 рази на день впродовж 20 днів.

Однак, використання даного препарату призводить лише до відновлення функцій ендотелію (індукція синтезу NO) та морфофункціональних властивостей еритроцитів (зниження в'язкості еритроцитарної суспензії, підвищення здатності до деформації та пероксидної резистентності еритроцитів). Застосування глутаргіну у вигляді монотерапії не призводить до корекції гемостазіологічних характеристик крові і, після лікування хворих на цукровий діабет із супровідним хронічним стеатогепатитом зберігаються гіперкоагуляційний синдром, вроджене зниження активності факторів протизгортальної системи, ферментативного та Хагеман-залежного фібринолізу, а також підвищення здатності тромбоцитів до агрегації. Останнє визначає ефективність проведеної терапії, яка не завжди досягається у такому випадку і супроводжується подальшим прогресуванням мікроциркуляторних, гемореологічних та гемостазіологічних розладів у хворих на цукровий діабет, виникненням ангіопатій та прогресуванням хронічного стеатогепатиту.

Нами пропонується спосіб, що усуває вказані недоліки. Необхідність удосконалення способів корекції гемореологічних та гемостазіологічних розладів, лікування ендотеліальної дисфункції зумовлене тим, що до останнього часу, при лікуванні хронічного стеатогепатиту у хворих із синдромом інсулінорезистентності не приділялось належної уваги ступеню мікросудинних розладів, між тим зростання ступеня гіпоксичних, ішемічних та дистрофічних змін у печінці при стеатогепатиті частіше виникає за умов дисбалансу факторів системи гемостазу, порушення функцій ендотелію, морфофункціональних властивостей еритроцитів та тромбоцитів, що зумовлює прогресування та компенсацію патологічного процесу.

В основу корисної моделі поставлене завдання удосконалення способу корекції розладів мікроциркуляції та гемостазу у хворих на хронічний алкогольний та неалкогольний стеатогепатит із синдромом інсулінорезистентності шляхом використання донатора оксиду азоту - глутаргіну (L-

аргініну-L-глутамату) у комбінації із ацетилцистеїном для стимуляції синтезу ендотелієрелаксуючого фактора у печінці та усунення гемореологічних розладів.

Поставлене завдання вирішується тим, що у способі корекції мікроциркуляторних та гемостазіологічних розладів у хворих на хронічний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності шляхом призначення базисного лікування із включенням препарату глутаргіну, відповідно до корисної моделі, глутаргін призначається у комбінації із ацетилцистеїном-ЛХФЗ.

Таким чином, створений спосіб лікування розладів мікроциркуляції та гемостазу, в якому використовується вітчизняний гепатопротектор глутаргін (ФК „Здоров'я”, м. Харків) із антиоксидантними, пілоліпідемічними, антигіпоксичними (донор NO) властивостями, у комбінації із протиоксидантом вітчизняного виробництва ацетилцистеїном-ЛХФЗ (Луганський ХФЗ), який дозволяє не лише зменшити ступінь дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції, явища стеатозу печінки та прояви стеатогепатиту, але й усунути прояви гіперкоагуляційного синдрому, загальмувати розвиток діабетичної мікроангіопатії, покращити реологічні та гормонотранспортні властивості еритроцитів, знизити здатність тромбоцитів до агрегації. Особливість нашої роботи полягає в тому, що за умов призначення ін'єкційної чи таблетованої форми глутаргіну, можна досягти лише тимчасового підсилення синтезу оксиду азоту та покращення реологічних властивостей еритроцитів. Реалізація мети лікування, а саме досягнення стабільного відновлення NO-синтезуючих, антитромботичних, фібринолітичних властивостей ендотелію, можливе лише при комбінованому та тривалому (впродовж 1-го місяця) призначенні глутаргіну та ацетилцистеїну-ЛХФЗ.

Спільними ознаками між найближчим аналогом та корисною моделлю є використання комплексу базисного лікування із призначенням глутаргіну.

Відмінність корисної моделі від найближчого аналога полягає у тому, що використовується препарат глутаргін у комбінації із ацетилцистеїном-ЛХФЗ у таблетованій формі, які застосовуються, що є відмінним від найближчого аналога, впродовж місяця.

Таким чином, ефективність терапії реалізується за рахунок використання комбінації препарату з вираженою протиоксидантною, антигіпоксичною, вазодилатуючою, протиішемічною дією - глутаргіну та препарату із протиоксидантними, фібринолітичними, цитопротекторними, антиагрегантними, дезінтоксикаційними властивостями - ацетилцистеїну-ЛХФЗ.

Теоретичне підґрунтя для використання способу. Глутаргін - це сіль двох амінокислот: глутамінової кислоти та аргініну. Відомо, що аргінін є основним джерелом біосинтезу монооксиду нітрогену, який володіє вазодилатуючим, протиішемічним, антигіпоксичним ефектами. Глутамінова кислота володіє протипоксичними, протиоксидантними, енергетичними властивостями. Виходячи з того, що діабетичне ураження ендотелію на тлі інсулінорезистентності призводить до зниження

біосинтезу NO, дефіциту вазоконстрикторних субстанцій, що за умов дисліпідемії та порушення реологічних властивостей крові сприяє розвитку мікросудинних розладів та гіпоксії, які є факторами ризику розвитку ішемічних та дистрофічних змін у гепатоцитах, трофічних розладів у багатьох органах та системах, стимуляція синтезу NO та покращення мікроциркуляції під впливом глутаргіну сприяє усуненню гіпоксії та ішемії як у гепатоцитах, так і у інших тканинах організму. З іншої точки зору, і глутаргін, і ацетилцистеїн є потужними протіоксидантами - інтрадієтами біосинтезу глутатіону відновленого - важливої ланки системи детоксикації та протирадикального захисту клітини. Поповнення дефіцитного пулу глутатіону (за умов метаболічної інтоксикації) у еритроцитах та гепатоцитах призводить до зниження інтенсивності вільнорадикального ушкодження клітинних мембран, відновлення реологічних, киснево- та гормонотранспортних властивостей еритроцитів та покращення процесів мікроциркуляції. Крім того, ацетилцистеїн володіє антиагрегаційними властивостями, здатністю до усунення синдрому гіперкоагуляції завдяки індукції фібринолізу, протеолізу, підсилює білоксинтезуючі властивості печінки, у тому числі - синтез факторів протизгортаючої системи (антитромбіну III тощо).

Визначення термінів:

Хронічний стеатогепатит - це поліетіологічний, дифузний запальний та обмінно-дистрофічний процес у печінці, що триває більше 6 місяців та характеризується гістолімфоплазмоцитарною інфільтрацією портальних полів, активацією перисинусоїдальних зірчастих клітин печінки, жировою дистрофією гепатоцитів (накопичення тригліцеролів у печінковій тканині більше 5% її маси) та фіброзуванням печінки при збереженні її архітектоники.

Інсулінорезистентність - це клінічний стан, який характеризується нормальним або підвищеним синтезом інсуліну одночасно із порушенням біологічної чутливості периферійних тканин до його ефектів внаслідок десенситизації інсулінових рецепторів.

Гемостаз - система плазмових, клітинних та судинних факторів, що забезпечують функції зсідання та плинності (протизсідуючої системи) крові.

Мікроциркуляція - комплекс судинних, гемореологічних (клітинних та плазмових) та перфузійних факторів забезпечення тканинного гомеостазу (процесів метаболізму та транспорту газів) на рівні капілярної ланки кровообігу.

Спосіб лікування розладів мікроциркуляції та гемостазу у хворих на неалкогольний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності здійснюється наступним чином.

Після клінічної та лабораторної верифікації діагнозу хронічного стеатогепатиту та синдрому інсулінорезистентності (цукровий діабет 2 типу, ожиріння, порушення толерантності до навантаження глюкозою, гіперінсулінемія) визначається наявність розладів мікроциркуляції та гемостазу. Стан системи гемостазу вивчається за допомогою розгорнутої гемостазиограми: коагуляційний гемостаз (2 фаза згортання-протромбіновий час (ПТЧ), 3 фаза - вміст фібриногену); антизгортаючий потенціал

крові (тромбіновий час (ТЧ), активність антитромбіну III (АТIII)); фібринолітичний потенціал крові (активність Хагеман-залежного фібринолізу, сумарна (СФА), ферментативна (ФФА) та неферментативна фібринолітична активність (НФА) крові); посткоагуляційна фаза (кількісне визначення активності XIII фактора (фібриназу) в крові) проводилося за допомогою реактивів фірми „Sitko Ltd". Стан мікроциркуляції оцінювали за гемореологічними показниками (здатністю еритроцитів до деформації (ІДЕ) (за Тапперт, Lux у модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщикової), відносною в'язкістю еритроцитарної суспензії (ВВЕС) (за О.Ф. Пироговою, В.Д. Джорджикія в модифікації З.Д. Федорової, М.О. Котовщикової), ступенем агрегаційної здатності тромбоцитів (спонтанної (САТ) та індукованої АДФ агрегації тромбоцитів (ІАТ)), кількістю капілярних петель у полі зору та станом капілярів при біомікроскопії (капіляроскопії); вмістом стабільних метаболітів оксиду азоту (ендотелійрелаксуючого фактора) в крові (нітритів, нітратів).

У переважній більшості хворих на хронічний стеатогепатит на тлі синдрому інсулінорезистентності, не залежно від етіології основного захворювання, до лікування було встановлено підсилення коагуляційного гемостазу (за активацією II та III фаз зсідання крові - вірогідне зниження ПТЧ та вмісту фібриногену в крові), вірогідна недостатність антикоагуляційного гомеостазу (зниження ТЧ, вмісту в крові АТIII), зниження фібринолітичного потенціалу крові (ПАП, СФА, ФФА плазми крові та Хагеман-залежного фібринолізу), а також зниження активності XIII фактора, що забезпечує посткоагуляційну фазу гемостазу. Також спостерігалися вірогідні розлади процесів мікроциркуляції за зменшенням кількості капілярних петель (менше 8) у полі зору та переважно вазоспастичним станом капілярів при біомікроскопії, зниженням вмісту стабільних метаболітів NO, підвищенням агрегаційної здатності тромбоцитів (вірогідне зростання САТ та ІАТ), зниження гемореологічних параметрів еритроцитів (зниження ІДЕ, підвищення ВВЕС).

Для підсилення процесів біосинтезу монооксиду нітрогену та усунення розладів мікроциркуляції та гемостазу хворим на хронічний стеатогепатит із синдромом інсулінорезистентності призначається препарат глутаргін парентерально по 50мл 4% розчину внутрішньовенно у 200мл 0,9% розчину натрію хлориду впродовж 5 днів, а у подальшому ентально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день у комбінації із ацетилцистеїном-ЛХФЗ - по 1 таблетці (200мг) 3 рази на день впродовж 30 днів.

Суть способу пояснюється наступними прикладами.

Приклад 1

Хворий Р., 62 роки. Клінічний діагноз: Неалкогольний стеатогепатит м'якої активності. Цукровий діабет, 2 тип, середньої важкості, субкомпенсований. Діабетична мікроангіопатія судин нижніх кінцівок. При поступленні в стаціонар скаржився на дискомфорт в правій підреберній ділянці, нудоту, відсутність апетиту, здуття живота, нестійкий стілець, сухість в роті, мерзлякуватість нижніх кінцівок. Дані об'єктивного обстеження: загальний стан умовно задовільний. ІМТ - 34кг/м<sup>2</sup>. Живіт звичайних розмірів, дещо здутий, при пальпації чутливий

в правій підреберній та епігастральній ділянках Нижній край печінки виступає з-під краю правої реберної дуги на 3см Розміри печінки за Курловим 15/11/9см Нижні кінцівки бліді, холодні на дотик Шкіра на них суха, лущиться, на підошвах виражений птеркератоз Пульсація на дорзальних артеріях стоп ослаблена За даними додаткових методів дослідження вміст глюкози в крові натще - 8,4ммоль/л, через 2год після навантаження глюкозою - 14,3ммоль/л, АСТ - 0,8ммоль/л\*год, АЛТ - 0,9ммоль/л\*год, білірубін - 34,0ммоль/л, прямий - 15,0ммоль/л, непрямий - 19ммоль/л, тимолова проба - 5,0од, загальний холестерол крові - 8,9ммоль/л, тригліцероли крові - 4,3ммоль/л Результати капіляроскопії, агрегаційної здатності тромбоцитів, морфофункціональних властивостей еритроцитів, дослідження біохімічних маркерів дисфункції ендотелію, факторів системи гемостазу та фібринолізу в динаміці лікування глутаргіном та ацетилцистеїном викладені в табл 1 Результати УЗД внутрішніх органів Печінка-вертикальний розмір правої частки - 153мм, край заокруглений, паренхіма середньозерниста, однорідно ущільнена дорзальне затухання УЗ потенціалу, судинна сітка розширена Висновок Ознаки хронічного стеатогепатиту З приводу цього була призначена терапія із застосуванням глутаргіну, ацетилцистеїну, ізотонічного розчину натрію хлориду Глутаргін призначався по 50мл 4% розчину у 200мл 0,9% натрію хлориду внутрішньовенно впродовж 5 днів, а у подальшому ентерально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день у комбінації з ацетилцистеїном по 1 таблетці (200мг) 3 рази на день протягом 1-го місяця Після проведеного лікування стан хворого покращився купований диспептичний синдром, зменшився метеоризм, з'явився апетит, усунені цитолітичний, інтоксикаційний синдром, прояви інсулінорезистентності, досягнута нормоглікемія, зменшилася гепатомегалія, збільшилося наповнення пульсової хвилі на дорзальних артеріях ступнів

#### Приклад 2

Хворий К, 55 років Клінічний діагноз Хронічний алкогольний стеатогепатит м'якої активності Цукровий діабет, 2 тип, середнього ступеня важкості субкомпенсований Ожиріння ІІБ ст Діабетична макро- та мікроангіопатія судин нижніх кінцівок

При поступленні в стаціонар мав скарги на загальну кваліть, відчуття важкості в правій підреберній та епігастральній ділянках, відсутність апетиту, здуття живота, мерзлякуватість верхніх та нижніх кінцівок, побіління та біль у кінцівках у морозну погоду Об'єктивно Загальний стан умовно задовільний ІМТ - 37кг/м<sup>2</sup> Шкірні покриви бліді, субітеричність склер Живіт збільшений в розмірах за рахунок підшкірно-жирової клітковини, здутий, при пальпації чутливий в правій підреберній ділянці Нижній край печінки виступає з-під краю правої реберної дуги на 3см Розміри печінки за Курловим 15/12/9см Нижні кінцівки бліді, холодні на дотик Пальпація на лівій дорзальній артерії стопи ослаблена, на правій - відсутня Виражені трофічні розлади шкіри стоп лущення, птеркератоз, пахдермія - більше справа Дані додаткових методів дослідження глікемія натще - 8,2ммоль/л, глікемія ч-з 2год після навантаження глюкозою - 12,9ммоль/л, АСТ - 1,0ммоль/л\*год, АЛТ - 0,8ммоль/л\*год, білірубін - 31,0ммоль/л, прямий - 7,8ммоль/л, тимол, пр - 5,0од, загальний холестерол - 9,3ммоль/л, тригліцероли крові - 5,4ммоль/л Результати дослідження системи мікроциркуляції та гемостазу в динаміці лікування глутаргіном та ацетилцистеїном викладені в табл 1 Ультразвукове дослідження Печінка - вертикальний розмір правої частки - 148мм, край заокруглений, паренхіма крупнозерниста, значно підвищеної ехогенності, дорзальне затухання ультразвуку Судинна сітка обрубана Висновок Ознаки хронічного стеатогепатиту Проведене лікування глутаргіном, хлорид натрію, ацетилцистеїном Глутаргін призначався по 50мл 4% розчину в/в крапельно на 200мл 0,9% розчину натрію хлориду 1 раз на добу впродовж 5 днів, а у подальшому - ентерально по 2 таблетки (500мг) 3 рази на день у комбінації з ацетилцистеїном-ЛХФ3 по 1 таблетці (200мг) 3 рази на день протягом 30 днів Після проведеного лікування стан хворого покращився купований диспептичний синдром, зменшився метеоризм, з'явився апетит, усунені цитолітичний, інтоксикаційний синдром, прояви інсулінорезистентності, досягнута нормоглікемія, зменшилася гепатомегалія, відновилися пульсація на дорзальних артеріях ступнів

Таблиця 1

Результати дослідження показників мікроциркуляції та гемостазу в динаміці лікування глутаргіном та ацетилцистеїном-ЛХФ3

Показники	Обстежені хворі	Показники в нормі	Хворий Р		Хворий К	
			До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
1	2	3	4	5	6	
ПТЧ, с	16,08±0,23	13,6	15,7	12,9	14	
Фбриноген, г/л	3,49±0,173	4,3	3,3	4,9	3,1	
ТЧ, с	16,9±0,84	13,2	15,6	12,4	14,3	
СФА, Е440/мл*год	1,68±0,022	1,48	1,66	1,42	1,63	
ФФА, Е440/мл*год	1,20±0,025	0,79	1,16	0,68	1,09	
NO <sub>x</sub> , ммоль/л	17,57±1,47	8,9	17,4	8,7	16,2	
САТ, %	2,1±0,05	5,4	2,7	5,7	2,9	

Продовження таблиці 1

1	2	3	4	5	6
IAT, %	24,3±1,21	45,6	26,3	48,9	27,9
Хагеман-залежний фібриноліз, хв.	19,4±0,18	33,3	22,3	35,4	24,5
XIII фактор, %	99,9±3,44	67,5	91,3	64,7	89,5
AT III, %	95,5±2,01	78,9	96,2	69,2	93,8
ПАП, хв.	18,3±0,26	14,5	17,8	13,3	17,4
К-ть капілярів у л.з.	18,3±2,21	7,2±1,31	16±2,17	6,1±0,45	14±1,10
ІДЕ	3,23±0,121	2,69	3,18	2,43	3,07
ВВЕС, %	1,36±0,023	1,61	1,37	1,76	1,39

Таким чином, застосування нашого способу дозволяє зменшити інтенсивність прогресування ішемічних мікросудинних змін у хворих на хронічний стеатогепатит із супровідним цукровим діабетом типу 2 шляхом відновлення судиннорухової, антиагрегантної, антитромботичної та фібринолітичної функцій ендотелію, реологічних властивостей еритроцитів, агрегаційної здатності тромбоци-

тів, балансу факторів зсідання, протизсідуючої системи та фібринолізу. У порівнянні з найближчим аналогом, спосіб, що заявляється, призводить до вірогідного усунення розладів мікроциркуляції та гемостазу і, таким чином, усуває загрозу прогресування основного та декомпенсації супровідного захворювання.

