

D-ларгін ФС® від ЗАТ «Лекхім-Харків»: високоефективний препарат від вітчизняного виробника з міжнародним сертифікатом якості

В.І. Паламарчук, М.М. Гвоздяк, О.В. Шуляренко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Виявлення енкефалінів та ендорфінів і встановлення їх хімічної структури привели до широкого розгорнення робіт щодо синтезу їх аналогів і похідних та вивчення їх фармакологічних властивостей з метою застосування у комплексній терапії різноманітних захворювань.

Одержано велику кількість нових пептидних сполук, що спричиняють різновиди нейротропної (анальгезивної, снодійної, антидепресивної тощо) активності й інші фармакологічні впливи. З різних причин (неефективність при пероральному застосуванні, недостатня стабільність) у медичній практиці ліками визнано невелику кількість таких сполук. Однією із сполук, що активно застосовується в практиці, є синтетичний аналог лейцил-енкефаліну гексапептид тирозил-D-аланіл-глїцил-фенїлаланіл-лейцил-аргініну діацетат (даларгін), який був створений в лабораторії пептидного синтезу Всесоюзного кардіологічного наукового центру Академії медичних наук СРСР професором М.І. Титовим у 1978 р. З цього часу ця сполука даларгін стала добре відома, а препарат на її основі зарекомендував себе як надійний лікарський засіб і широко застосовується у медичній практиці.

ЗАТ «Лекхім-Харків» почав випускати нову форму цього відомого препарату — розчин даларгїну для ін'єкцій 1 мг/мл під назвою D-ларгін ФС®.

Найбільш активними «акцепторами» даларгїну і його метаболїтів є тканини нирок, печінки і легень. Також за кількістю ресинтезованих продуктів до них наближаються тканини шлунка і селезїнки. В утворенні N-кінцевих тетра- і пентаметаболїтів беруть участь розчинні ферменти плазми крові, а гідролїз зв'язку Тур-D-Ala виконують амінопептидази формених елементів крові, судинної стїнки, тканин органів. Велика ймовірність участі в метаболїзмі препарату ангіотензинперетворювального ферменту, який здійснює і подальший гідролїз у крові N-кінцевого пентапептиду до трипептиду Тур-D-Ala-Gly. Рецепторна взаємодія найбільш інтенсивна для даларгїну і пентапептиду, менш — для тетрапептиду. Даларгін не проникає в формені елементи крові й не сорбується на їх мембранах (Каленикова Е.І. і соавт., 1988).

Відомі такі ефекти сполуки даларгін:

- Пригнічення шлункової секреції, зниження активності ферментів підшлункової залози та зменшення моторики

шлунка і кишечника з одночасним скороченням пілоруса. Львівськими дослідниками встановлено, що при самостійкому впливі даларгїну спостерігається незначне зниження рівня кислоти і пепсиногену; при його одночасному впливі з гастрोцепіном і верапамілом — посилення гальмівного процесу; односпрямовані зміни секреторної відповіді шлункових залоз при дії даларгїну і блокуванні M-холїнорецепторів слід вважати одним із компонентів цитопротекторного механїзму слизової оболонки шлунка (Склярів А.Я. і соавт., 2005).

- Покращання лімфоциркуляції і стимуляція лімфовідтоку, зокрема і в підшлунковій залозі, також викликає досить тривалу анальгезію при епідуральному застосуванні. Згідно з даними В.Д. Слепушкіна при ендолїмфатичному введенні даларгїну при онкоабдомїнальних операціях (ін'єкція препарату в лімфатичний вузол кореня брижі) забезпечується тривала післяопераційна анальгезія, адекватна функція фізіологічних систем і підтримання гомеостазу в оптимальному діапазоні (Слепушкін В.Д., 1997).
- Антигіпоксичний вплив. Досліджено біохїмічні й патогенетичні механїзми лікувальної дії гіпербарооксії та токсичної дії гіпербаричного кисню за умов розвитку абдомїнальних гнійно-септичних ускладнень у післяопераційний період на основі вивчення клінічних і біохїмічних показників у 167 хворих із поширеним гнійним перитонїтом у ранній післяопераційний період та в експериментальних дослідженнях на 204 щурах із гострим перитонїтом. Було запропоновано методику антиоксидантної терапії даларгїном для профїлактики токсичної дії гіпербаричного кисню за умов застосування гіпербарооксії у комплексному лікуванні абдомїнальних гнійно-септичних ускладнень у післяопераційний період (Ковтун А.І., 2004).
- Імуномодулюючий ефект. На моделі карагїненового гострого асептичного перитонїту у щурів встановлено, що введення даларгїну значно знижує нейтрофільну і моноцитарну реакції при запаленні: накопичення і функціональну активність нейтрофїлів і моноцитів та макрофагів в епіцентрі запалення, вихід лейкоцитів з кісткового мозку в кров і

збільшує вираженість лімфоцитарної реакції (Клименко Н.А., Литвиненко Е.Ю., 2007). Доведено, що пептид даларгін має модулюючий вплив на функціонально-метаболїчну активність нейтрофїлів, яка залежить від їх вихідного стану. Пептид підвищує вихідну низьку функціональну активність нейтрофїлів і знижує високу. Даларгін-індуковані ефекти проявляються *in vitro* та *in vivo* як в нормі, так і при пошкодженні тканин різної етіології у людей і експериментальних тварин (Балачевський Б.В. і соавт., 2008).

- Покращення мікроциркуляції, репарації і регенерації тканин. Б.З. Сиротин та співавтори (2003) навели досвід лікування 48 хворих із сформульовані висновки, що даларгін завдяки посиленню репарації та регенерації тканин і покращенню мікроциркуляції істотно скорочував строки появи грануляцій, епітелїзації та заживлення виразкових дефектів у пацієнтів із синдромом діабетичної стопи. Застосування цього препарату при синдромі діабетичної стопи в комплексі з іншими патогенетично обґрунтованими препаратами зумовлює скорочення терміну перебування хворих у стаціонарі. При пошкодженій підшлунковій залозі препарат обмежує вогнища некрозу і сприяє їх заміщенню повноцінною тканиною (Wollema M. et al., 1993; Ковтун А.І., 2004).
- Антистресовий ефект. При застосуванні даларгїну для премедикації у онкологічних хворих спостерігалися стабілізація гемодинаміки (зниження артеріального тиску не більше 10% висхідного), фізіологічні рівні кортизолу і глюкози в крові; не спостерігався виражений седативний ефект, але були відсутні прояви тривоги і збудження (Слепушкін В.Д., 1997).
- Покращання функції нирок (наприклад при шоці), нормалїзація екскреції електролітів і їх вмісту в плазмі крові (Слепушкін В.Д., 1993).
- Сумісність з опїатами, опїоїдами, локальними анестетиками, здатність потенціювати ефекти седатції та анальгезії. Так, перебіг анестезії з застосуванням даларгїну як додаткового компонента загальної анестезії при проведенні великих онкологічних операцій відзначався керованістю з відсутністю реакції кровообігу

(артеріального тиску і пульсу) і стабільно рівні кортизолу, глікемії. Видод цих пацієнтів з наркозу не супроводжувався м'язовим гіперкінезом і порушеннями мікроциркуляції. Післяопераційна анальгезія зберігалася до $4 \pm 0,5$ год. Анальгетичний ефект даларгіну реалізується на тканинному рівні (Николаев А.В., Слепушкин В.Д., 2000).

Таким чином, фармакологічними ефектами даларгіну є запобігання розвитку дистрофічних змін у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту, а також посилення регенерації, виділення захисних компонентів слизової оболонки шлунка, зниження секреції соляної кислоти, нормалізація мікроциркуляції і лімфоток у зоні пошкодження, антистресовий вплив (Бурбелло А.Т. і соавт., 2003).

Отже, здатність даларгіну модулювати ендогенні процеси організму людини і при цьому не справляти вираженого впливу на параметри гомеостазу є надзвичайно корисною і формує широкі показання для його застосування в хірургії, терапії, онкології, анестезіології та неврології.

Враховуючи вищенаведене, нами застосовується препарат Д-ларгін ФС® виробництва ЗАТ «Лексім-Харків» у хірургії при:

- виразці шлунка і дванадцятипалої кишки (разова доза 1–2 мг, максимальна добова доза — 1–2 мг; курс лікування — 3–4 доби, можлива пролонгація застосування — до 10 дб; за необхідності разову дозу підвищують до 2 мг, добову — до 5 мг; загальна доза на курс лікування — 30–50 мг);
- до та після операції з приводу грижі стравохідного отвору діафрагми, гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (в/в або в/м 2 мг, потім — по 5 мг

1–2 рази на добу; курс лікування — 4–6 дб), синдромі Золлінгера — Еллісона (в/в по 5 мг 3–4 рази на добу з інтервалом 6–8 год; курс лікування — 2–6 дб);

- під час і після будь-яких операцій на шлунку, дванадцятипалій кишці, органах гепатопанкреатобіліарної зони (в/в 2 мг, потім по 5 мг 1–2 рази на добу; курс лікування — 4–6 дб);
- гострому панкреатиті (в/в 2 мг, потім по 5 мг 1–2 рази на добу; курс лікування — 4–6 дб);
- панкреонекрозі асептичному (в/в 2 мг, потім по 5 мг 1–2 рази на добу; курс лікування — 4–6 дб) та інфікованому (в/в по 5 мг 3–4 рази на добу з інтервалом 6–8 год; курс лікування — від 2 до 6 дб);
- облітеруючому атеросклерозі судин нижніх кінцівок, облітеруючому ендартерії (в/в або в/м по 1–2 мг 3–4 рази на добу з інтервалом 6–8 год; курс лікування — 2–10 дб);
- виразках нижніх кінцівок (в/в по 5 мг 3–4 рази на добу з інтервалом 6–8 год; курс лікування — 2–10 дб);

Препарат Д-ларгін ФС® розчин для ін'єкції виробляється підприємством ЗАТ «Лексім-Харків» на сучасному обладнанні. На підприємстві працює високопрофесійний персонал, який забезпечує дотримання стандартів належної виробничої практики (GMP). Препарат Д-ларгін ФС® — високоєфективний, недорогий, зручний у використанні, не викликає значних побічних ефектів, доступний для більшості як амбулаторних, так і стаціонарних пацієнтів.

Література

Балачевский Б.В., Курзанов А.Н., Славинский А.А. (2008) Даларгін-індуцируемая модуляция функционально-метаболической активнос-

ти нейтрофильных лейкоцитов. Успехи современного естествознания, 5: 59–61.

Бурбелло А.Т., Шибров А.В., Денисенко П.П. (2003) Современные лекарственные средства. Клинико-фармакологический справочник практического врача. Навз, Санкт-Петербург; ОЛМА-ПРЕСС, Москва, с. 177.

Каленикова Е.И., Демтрянская О.Ф., Коробов Н.В. и др. (1988) Фармакокинетика даларгина. Вопр. мед. химии, 34(1): 75–83.

Клименко Н.А., Литвиненко Е.Ю. (2007) Влияние даларгина на реакции системы крови при воспалении. Медицина сьогодні і завтра, 2: 4–11.

Костун А.І. (2004) Вплив гіпербарооксії та даларгіну на оксидантно-антиоксидантну систему та функції нирок у хворих з гнійно-септичними ускладненнями. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.30. НМАПО ім. П.Л. Шупика, Київ, 20 с.

Николаев А.В., Слепушкин В.Д. (2000) Отечественный препарат даларгин и его использование в онкологии. Будьте здоровы, 14–18 (<http://www.rusanesth.com/intbar/st9.htm>).

Сиротин Б.З., Ушкова О.В., Жмеренцкий К.В. (2003) Даларгин в комплексном лечении больных с синдромом диабетической стопы (<http://www.remedium.ru/drugs/doctor/endocrinology/detail.php?id=16875>).

Склярюк А.Я., Алексеев Б.М., Бондарчук Т.М. (2006) Влияние даларгина на секреторную функцию желудочных желез при активации или блокировании М-холинорецепторов. Архив клинической и экспериментальной медицины (http://www.acem.dsmu.edu.ua/show_text.php?text_id=308).

Слепушкин В.Д. (1993) Использование нейропептидов в клинике. Метод. рекомендации для врачей-курсантов. Новокузнецк.

Слепушкин В.Д. (1997) Нейропептиды в анестезиологии и реаниматологии. Анестезиология и реаниматология, 6: 59–61.

Wollemann M., Baryshe S., Simon J. (1993) The kappa-opioid receptor: evidence for the different subtypes. Life Sci., 52(7): 599–611.

Реферативна інформація

Оценка функции надпочечников поможет спрогнозировать исход заболевания у пациентов с внебольничной пневмонией



Врачи из Университетского госпиталя Карла Густава Каруса (University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany) провели исследование прогностической значимости оценки функции надпочечников у пациентов с внебольничной пневмонией средней степени тяжести. В исследование включили 59 взрослых пациентов, поступивших в госпиталь с внебольничной пневмонией, при этом у них проводился тест

с синтетическим производным адренокортикотропного гормона (АКТГ) — козинтропином, после чего измерялись уровни С-реактивного белка, прокальцитонина, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , АКТГ, кортизола, дегидроэпандростерона (ДГЭА) и дегидроэпандростерон-сульфата (ДЭА). Определялась корреляция с развитием в дальнейшем у таких пациентов клинической нестабильности в течение 72 ч, смертности и переводом их в отделение интенсивной терапии.

У 6 (10,3%) пациентов развилось критическое состояние, связанное с недостаточностью надпочечников. У пациентов с проявлениями клинической нестабильности в течение 72 ч отмечалось повышение уровня кортизола, ДГЭА, АКТГ и соотношение ДГЭА/ДЭА. Многофакторный анализ уровней кортизола, АКТГ и индекса тяжести пневмонии независимо спрогнозировали клиническую нестабильность по прошествии 72 ч, а определение концентрации кортизола в сыворотке крови обладало наиболее высокой прогностической значимостью в отношении развития летального исхода и указало на необходимость перевода пациентов в отделение интенсивной терапии. Прогностическая ценность содержания кортизола в сыворотке крови больных равнялась оценке индекса тяжести пневмонии. У пациентов с уровнем кортизола в сыворотке крови >734 нмоль/л-1 вероятность летального исхода была выше. Ученые сделали вывод о том, что диагностическая точность определения концентрации кортизола в сыворотке крови не уступает оценке индекса тяжести пневмонии у пациентов с внебольничной пневмонией. Дальнейшие более масштабные исследования диагностической и прогностической значимости определения концентрации кортизола в сыворотке крови у таких больных необходимы для их внедрения в широкую практику.

По материалам www.erj.ersjournals.com