

**Г.З. Біленький,
О.В. Макаренко**

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА ПЕРЕНОСИМІСТЬ ГІПОХЛОРИТУ НАТРІЮ СУМІСНО З ТАУРИНОМ НА ФОНІ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ В ПАЦІЄНТІВ З ГОСТРИМ ПАНКРЕАТИТОМ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра фармакології та клінічної фармакології
(зав. – д. мед. н., проф. В.І. Жиліюк)
вул. Вернадського, 9, Дніпро, 49044, Україна
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology
V. Vernadsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: olgamakarenko977@gmail.com

Ключові слова: гострий панкреатит, гіпохлорит натрію з таурином, клінічна ефективність, амілаза крові, діастаза сечі, побічні явища

Ключевые слова: острый панкреатит, гипохлорит натрия с таурином, клиническая эффективность, амилаза крови, диастаза мочи, побочные явления

Key words: acute pancreatitis, sodium hypochlorite with taurine, clinical efficacy, blood amylase, diastase of urine, side effects

Реферат. Клиническая эффективность и переносимость гипохлорита натрия совместно с таурином на фоне базисной терапии у пациентов с острым панкреатитом. Беленький Г.З., Макаренко О.В. Острый панкреатит относят к тяжелым неотложным заболеваниям органов брюшной полости. По частоте обращения он занимает третье место, уступая лишь острому аппендициту и холециститу. На его долю приходится до 5-10% urgentной патологии органов брюшной полости. При этом у каждого четвертого больного развивается асептический некротический панкреатит, общая летальность от которого даже в специализированных клиниках мира остается стабильно высокой (уровень доказательности A, B) и колеблется от 2,1% до 15%. Поэтому поиск новых детоксикантов с высокими показателями клинической эффективности является актуальным направлением современной фармакологии. Целью данной работы было установить клиническую эффективность и переносимость нового инфузионного раствора с рабочим названием «Неореодез», использующегося на фоне базовой терапии у пациентов с острым панкреатитом, по сравнению с группой пациентов, получавших только базисную терапию. В клиническое исследование были включены 96 пациентов в возрасте от 20 до 65 лет (52 мужчины и 44 женщины) с диагнозом острый панкреатит. Все пациенты получали базисную терапию (спазмолитики, ингибиторы протонной помпы, ингибиторы протеаз, препараты соматостатина, антибиотики). Кроме того, пациентам основной группы назначали исследовательский инфузионный раствор с рабочим названием «Неореодез» в течение 3-х суток. Для оценки степени эндогенной интоксикации использовали метод определения молекул средней массы (МСМ). Оценка проводилась при спектрометрии в различных режимах $X=254$ нм и $X=280$ нм. Кроме этого, на этапе скрининга определяли уровень малонового диальдегида, что является клинико-лабораторным маркером оксидативного стресса и РН крови. Так, эффективность в основной группе испытуемых, получавших препарат «Неореодез», составила 91,6%, что достоверно выше показателя эффективности в группе контроля – 60,4%. Таким образом, подтверждена гипотеза о повышении эффективности лечения в основной группе пациентов по сравнению с контрольной.

Abstract. Clinical efficacy and tolerance of sodium hypochlorite combined with taurine on the background of basic therapy in patients with acute pancreatitis. Bilenkyi G.Z., Makarenko O.V. Acute pancreatitis refers to the most severe urgent diseases of the abdominal cavity. It occupies the third place after acute appendicitis and cholecystitis. The share of acute pancreatitis makes up 5-10% in the urgent pathology of the abdominal cavity organs. At the same time, in each fourth patient aseptic necrotizing pancreatitis develops, the total mortality of which even in specialized clinics of the world remains high (evidence of A, B level) range from 2.1% to 15%. Therefore, the search for new detoxifying agents with high indicators of clinical efficacy is an important trend in modern pharmacology. The purpose of this work was to establish the clinical efficacy and tolerance of the new infusion solution with the working name "Neoreodez", used against the background of basic therapy in patients with acute pancreatitis compared with the group of patients receiving baseline therapy only. A clinical study included 96 patients aged 20 to 65 years (52 men and 44 women) diagnosed with acute pancreatitis. All patients received baseline therapy (spasmolytics,

proton pump inhibitors, protease inhibitors, somatostatin, antibiotics). In addition, the patients in the main group were prescribed an experimental infusion solution with the working name "Neoreodez" within 3 days. To evaluate the degree of endogenous intoxication, the method of determining the average mass molecule was used. The estimation was carried out with spectrometry in different modes of $X=254$ nm and $X=280$ nm. In addition, at the screening stage a level of malondialdehyde was determined: the latter is a clinical and laboratory marker of oxidative stress and blood pH. It was established, that the clinical efficacy of treatment in the main group of patients receiving the drug "Neoreodez" was 91.6%, which is significantly higher, than the clinical efficacy in the control group – 60.4%. Thus, the hypothesis about higher clinical efficacy of treatment in the main group of patients as compared with the control is confirmed.

Відомо, що гострий панкреатит відносять до найтяжчих невідкладних захворювань органів черевної порожнини. За часткою звернення він посідає третє місце, поступаючись лише гострому апендициту та холециститу. На його частку припадає до 5-10% ургентної патології органів черевної порожнини. При цьому в кожного четвертого хворого розвивається асептичний некротичний панкреатит, загальна летальність від якого навіть у спеціалізованих клініках світу залишається стабільно високою (рівень доказовості А,В), коливається від 2,1% до 15%. При інфікованій формі панкреонекрозу смертність досягає 30-70% [8]. В Україні захворюваність на гострий панкреатит становить 102 на 100000 населення, загальна летальність коливається від 4 до 15%, досягаючи 24-60% при некротичній формі, а післяопераційна летальність становить 70%. Патогенетичні зміни при гострому панкреатиті дуже різноманітні, охоплюють багато систем організму. Цим пояснюється тяжкість клінічного перебігу патологічного процесу й у багатьох випадках – виникнення вираженої поліорганної недостатності на фоні ендотоксикозу [7].

Прагнення до підвищення ефективності детоксикаційної терапії привело до розробки і застосування при ендогенних інтоксикаціях нових перспективних нових детоксикуючих засобів, до числа яких належить непряма детоксикація гіпохлоритом натрію в комбінації з таурином [2, 3].

Відомо, що ефективність парентерального введення гіпохлориту натрію зростає при прогресуванні синдрому ендогенної інтоксикації та супроводжується пригніченням обох складових токсемії [5]. Електрохімічний розчин натрієвої солі гіпохлорної кислоти значно знижує рівень сечовини, ацетону, активність амінотрансфераз печінки та глікозильованого гемоглобіну. У свою чергу, аміноетансульфонова кислота (таурин) є кінцевим продуктом обміну сірковмісних амінокислот, яка виявляє осморегуляторну, цитопротекторну, антиоксидантну, протизапальну та нейромедіаторну дію. Таурин ослабляє пероксидацію ненасичених ліпідів мем-

брани як за рахунок інгібування утворення активних форм кисню (АФК), так і за рахунок зв'язування Fe^{2+} , а також шляхом індукування глутатіонпероксидази та супероксиддисмутази [4].

Згідно з отриманими даними щодо застосування фіксованої комбінації гіпохлориту натрію з таурином у здорових добровольців, оцінюючі дані лабораторного та інструментального обстеження, характер суб'єктивних скарг, наявності і вираженості побічних реакцій, нами встановлено, що новий інфузійний розчин добре переноситься та не викликає побічних реакцій і побічних явищ, патологічних змін лабораторних показників крові та сечі, негативних змін гемодинамічних показників і даних об'єктивного огляду [1]. На підставі цього виникла необхідність визначити ефективність інфузійного розчину на основі комбінації гіпохлориту натрію та таурину за умов гострого панкреатиту.

Мета роботи – встановити клінічну ефективність та переносимість нового детоксикуючого засобу, що використовують на фоні базової терапії в пацієнтів з гострим панкреатитом порівняно з групою пацієнтів, що отримували базисну терапію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дизайн дослідження – відкрите, рандомізоване порівняльне, паралельне.

У клінічне дослідження були включені 96 пацієнтів з гострим панкреатитом. Пацієнти на основі методу рандомізації у співвідношенні 1:1 були розподілені на основну групи – 48 хворих та контрольну – 48 хворих. Усі пацієнти отримували базисну терапію (спазмолітики, інгібітори протонної помпи, інгібітори протеаз, препарати соматостатину, антибіотики). Крім того, пацієнтам основної групи призначали дослідний інфузійний розчин з робочою назвою «Неореодез» протягом 3-х діб.

Ефективність лікування оцінювали за зміною рівня загального білірубіна, амілази крові, діастази сечі після 3-х днів лікування порівняно з вихідним значенням. Лікування визнавалося успішним, якщо рівень не менше двох з трьох оцінюваних показників знижувався на 35% від початкового значення або більше. Безпеку препарату оцінювали на підставі даних

моніторингу за станом пацієнта, частоти і характеру побічних реакцій, даних лабораторного обстеження, оцінки суб'єктивного стану хворого [9].

При виконанні дослідження застосовано відомі клініко-статистичні методи: кількісний аналіз,

варіаційна статистика, порівняння ефективності між групами [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До клінічного дослідження були включені пацієнти віком від 20 до 65 років. Розподіл пацієнтів за віковими категоріями представлено в таблиці 1.

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за віком

Вік,	Основна група		Контрольна група	
	обс.	%	обс.	%
18-30	8	16,7	4	8,3
31-40	13	27,1	12	25,0
41-50	19	39,6	23	47,9
51-65	8	16,7	9	18,8
Всього	48	100,0	48	100,0

Для оцінки однорідності груп за віком була виконана перевірка гіпотези щодо нормальності розподілу відповідних даних у кожній групі за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Відповідно до результатів цієї перевірки, дані для показника «Вік» розподілені нормально в обох групах, тому для порівняння груп за віком використаний критерій Стьюдента за рівнем значущості 0,05. Отже, за результатами порівняння груп за віком

можливо зробити висновок, що дослідні групи сформовані статистично однорідними.

Серед пацієнтів, що включені до клінічного дослідження, були 44 жінки та 52 чоловіки. Розподіл пацієнтів за статевою ознакою представлено в таблиці 2. Для оцінки однорідності за статевою ознакою був використаний критерій хі-квадрат Пірсона з урахуванням поправки на безперервність.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за статевою ознакою

Стать	Основна група		Контрольна група		Всього	
	n	%	n	%	n	%
Чоловіки	27	56,25	25	52,08	52	54,17
Жінки	21	43,75	23	47,92	44	45,83
Всього	48	100,0	48	100,0	96	100,0

У клінічне дослідження були включені пацієнти, які надійшли в клініку протягом першої доби після виникнення клінічних ознак панкреатиту. У пацієнтів визначалася типова клінічна картина: інтенсивний некупіруваний спазмолітиками біль опоясуючого характеру,

нестримне блювання, здуття живота. На етапі скринінгу проводилася оцінка ступеня тяжкості хворого за шкалою APACHE II. Дані вихідної оцінки за шкалою APACHE II методами описової статистики представлені в таблиці 3.

Розподіл пацієнтів за шкалою АРАСНЕ II

Показник	Група	N	Серед. арифм.	Медіана	Станд. відх.	Мін	Макс
АРАСНЕ II, балл	Основна	48	4,68	4,5	2,041	2	8
	Контрольна	48	4,83	5	2,247	3	8

Діагноз гострого панкреатиту підтверджувався даними оцінки рівня амілази крові і діастази сечі. Дані вихідної оцінки рівня амілази крові і діастази сечі методами описової статистики представлені в таблиці 4.

Вихідні рівні амілази крові і діастази сечі були значно підвищені. Грунтуючись на результатах статистичного аналізу, можна зробити висновок, що групи за вихідними даними оцінки рівня амілази крові і діастази сечі статистично значущо не розрізнялися.

Для оцінки ступеня ендогенної інтоксикації використовували метод визначення молекул середньої маси (МСМ). Оцінка проводилась при спектрометрії в різних режимах $X=254$ нм та $X=280$ нм. Крім цього, на етапі скринінгу визначали рівень малонового діальдегіду (МДА), що є клініко-лабораторним маркером оксидативного стресу і рН крові. Дані оцінки рівня молекул середньої маси, МДА і рН крові на етапі скринінгу методами описової статистики наведені в таблиці 5.

Таблиця 4

Аналіз вихідної однорідності груп за даними оцінки амілази крові та діастази сечі

Показник	Група	N	Серед. арифм.	Медіана	Станд. відх.	Мін	Макс
Амілаза крові, мг/(г*мл)	Основна	48	90,48	85,0	28,00	42	192
	Контрольна	48	94,48	86,0	25,29	70	189
Діастаза сечі, г/г*л	Основна	48	230,85	207,0	104,73	126	800
	Контрольна	48	237,08	219,0	67,86	119	410

Відповідно до протоколу клінічного дослідження, під час кожного з наступних за скринінговим візитів виробляли оцінку рівня загального білірубину в крові, амілази крові, діастази сечі, а саме за допомогою двофакторного дисперсійного

аналізу (ДА) зі змішаною моделлю: фактор «Візит» – фіксований (рівні: Візит 1, Візит 2, Візит 3, Візит 4, Візит 5), отримані дані представлені в таблиці 6.

Таблиця 5

Аналіз вихідної однорідності груп за даними оцінки рівня середньомолекулярних пептидів, МДА та рН-крові

Показник	Група	N	Серед. Арифм.	Медіана	Станд. відх.	Мін	Макс
МСМ при $X=254$ нм	Основна	48	0,04	0,04	0,02	0,01	0,10
	Контрольна	48	0,05	0,05	0,04	0,01	0,24
МСМ при $X=280$ нм	Основна	48	0,08	0,07	0,13	0,01	0,98
	Контрольна	48	0,10	0,07	0,36	0,01	2,59
МДА	Основна	48	3,02	2,87	0,94	1,24	5,92
	Контрольна	48	3,27	3,04	0,95	1,28	6,48
рН-крові	Основна	48	7,38	7,38	0,04	7,31	7,47
	Контрольна	48	7,39	7,38	0,04	7,32	7,48

Оцінка відносних змін показників рівня загального білірубіна, амілази крові та діастази сечі в динаміці (порівняно з показниками вихідного рівня), %

Показник	Група	Візит 2	Візит 3	Візит 4	Візит 5
Загальний білірубін крові	Основна	-8,80	-20,38	-34,56*	-44,01*
	Контрольна	+4,36	-11,89	-26,28	-34,30
Амілаза крові	Основна	-2,86	-11,65	-26,61*	-48,83*
	Контрольна	+7,25	+1,91	-10,24	-35,64
Діастаза сечі	Основна	+3,56	-18,22	-42,06*	-58,79*
	Контрольна	+8,33	+7,66	-10,20	-32,63

Примітка: * $p \leq 0,05$ – порівняно з показниками групи контролю.

Таким чином, у більшості випробовуваних основної групи вдалося знизити рівень загального білірубіну крові, амілази крові та діастази сечі на 35% і більше від початкового значення.

За час проведення клінічного дослідження не було зареєстровано побічних реакцій, які можна було б пов'язати з призначенням досліджуваного препарату. У ході проведення клінічного дослідження проводився щоденний огляд та опитування випробовуваних з метою виявлення можливих побічних реакцій. При огляді й опитуванні хворих основної групи не було виявлено будь-яких скарг, неочікуваних побічних реакцій, ускладнень або явищ непереносимості препарату «Неореодез» при його призначенні протягом 3 днів. Пацієнти не пред'являли скарг і не відчували будь-яких неприємних відчуттів, які можна було б пов'язати з дією досліджуваного препарату. Досліджуваний препарат не чинив негативного впливу на артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень і температуру тіла: по завершенню клінічного дослідження у хворих основної групи не відзначено негативних змін цих показників порівняно з вихідним рівнем до лікування. Лабораторні показники не зазнали негативних змін ні в

одному випадку, у більшості випробовуваних знизилися рівень лейкоцитів у крові і швидкість осідання еритроцитів, що свідчить про зменшення вираженості запальної реакції. Переносимість лікування досліджуваним препаратом у всіх випадках розцінили як хорошу.

ПІДСУМОК

Таким чином, використання препарату «Неореодез», розчин для інфузій по 200 мл і 400 мл у скляних пляшках виробництва ДП «Черкаси - Фарма», у складі базисної терапії значущо підвищує ефективність лікування в пацієнтів з гострим панкреатитом порівняно з групою пацієнтів, що отримувала тільки базисну терапію. Так, ефективність в основній групі випробовуваних, які отримували препарат «Неореодез», становила 91,67%, що достовірно вище показника ефективності в групі контролю – 60,4%. Таким чином, підтверджено гіпотезу про підвищення ефективності лікування в основній групі випробовуваних порівняно з контрольною.

Перспективи подальших досліджень. Наступним етапом нашого дослідження заплановано вивчення клініко-економічного обґрунтування лікування гострого панкреатиту інноваційним детоксикуючим засобом «Неореодез».

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Біленький Г.З. Нова комбінація з детоксикуючими властивостями: дані I фази клінічних випробувань / Г.З. Біленький, О.В. Макаренко // VIII Національний з'їзд фармацевтів України «Фармація XXI століття: тенденції та перспективи»: збірник матеріалів, 13-16 вересня 2016. – Харків, 2016. – С. 155.
- Дронов С.Н. Детоксицирующие свойства и острая токсичность фиксированной комбинации низкоконцентрированного раствора гипохлорита натрия и таурина, предназначенной для парентерального при-

менения / С.Н. Дронов // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2014. – № 4-5 (40). – С. 32-39.

- Мамчур В.Й. Вплив внутрішньовенного введення розчину "Неореодез" на перебіг експериментального ендотоксикозу та оцінка регенеративних властивостей засобу за умов аплікаційного застосування / В.Й. Мамчур, С.М. Дронов, Г.З. Біленький // Медичні перспективи. – 2016. – № 3. – С.15-20.

- Мязин Р.Г. Применение гипохлорита натрия для лечения больных хроническими диффузными

заболеваниями печени: монография / Р.Г. Мязин. – Волгоград, 2006. – 122 с.

5. Патент № 2488382, RU, МПК А61К. Дезинтоксикационный инфузионный раствор «Неореодез» / В.К. Иванов, Г.З. Бельский, З.И. Снежко; – патентообладатель В.К. Иванов, Г.З. Бельский, З.И. Снежко – заявл. 07.02.12; опубл. 27.07.13.

6. Программа статистического анализа WEB-resource [Электронный ресурс]. – Режим доступа: www.analystsoft.com/ru

7. Стандарти організації та професійно орієнтовані протоколи надання медичної допомоги хворим з

невідкладною хірургічною патологією органів живота / за ред. Я.С. Березницького, П.Д. Фоміна. – Київ: Доктор-Медіа, 2010. – 470 с.

8. Hauben M. Revisiting the reported signal of acute pancreatitis with rasburicase: an object lesson in pharmacovigilance / M. Hauben, E.Y. Hung // *Ther Adv Drug Saf.* – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 94-101.

9. Portelli M. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management / M. Portelli, C.D Jones // *Hepatobiliary Pancreat Dis. Int.* – 2017. – Vol. 16, N 2. – P. 155-159.

REFERENCES

1. Bilenkyi GZ, Makarenko OV. [New combination with detoxifying properties: Phase I data from clinical trials]. *Materialy VIII Natsionalnoho zizdu farmatsevtiv Ukrainy «Farmatsiia XXI stolittia: tendentsii ta perspektivy»*, Kharkiv, 2016 Sep 13-16;155. Ukrainian.

2. Dronov SN. [The detoxifying properties and acute toxicity of a fixed combination of low-concentration solution of sodium hypochlorite and taurine intended for parenteral administration]. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia.* 2014;4-5(40):32-9. Russian.

3. Mamchur VI, Dronov SM, Bilenkyi GZ. [The influence of intravenous solution "Neoreodez" on the course of experimental endotoxemia and evaluation of the regenerative properties of drug in the condition of application]. *Medicni perspektivi.* 2016;3:15-20. Ukrainian.

4. Miazyn RH. [The use of sodium hypochlorite for the treatment of patients with chronic diffuse liver diseases]. *Monohrafiya, Volhohrad.* 2010;118. Russian.

5. Ivanov VK, Belen'kiy GZ, Snezhko ZI. [Patent №2488382, YiSh, MPK A61K. Desintoxication infusion solution "Neoreodez"]. 07.02.12, published 27.07.13. Russian.

6. [The statistical analysis program. WEB-resource]. Available from: www.analystsoft.com/ru. Russian.

7. Bereznitsky YaS, Fomin PD. [Organization standards and professional-oriented protocols for the provision of medical care to patients with urgent surgical abdominal pathology]. *Kyiv, Doktor-media.* 2010;470. Ukrainian.

8. Hauben M, Hung EY. Revisiting the reported signal of acute pancreatitis with rasburicase: an object lesson in pharmacovigilance. *Ther Adv Drug Saf.* 2016;7(3):94-101.

9. Portelli M, Jones CD. Severe acute pancreatitis: pathogenesis, diagnosis and surgical management. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2017;16(2):155-9.

Стаття надійшла до редакції
19.08.2018

