

Radiological pharmacology: Glutoxim

N.N. Kolotilov¹, A. Alekseyenko², I.V. Andrushchenko^{1,3}, S. Anton⁴, E.V. Khomyak⁵

SI "Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"¹, Kyiv
 Martin Health Physician Group Family Medicine², Florida, USA
 Bogomolets National Medical University³, Kyiv
 EMEX Medical⁴, Geretsried, Germany
 Днепропетровский медицинский институт традиционной и нетрадиционной медицины⁵

Glutoxim (C₂₀H₃₂O₁₆N₆S₂, bis-(gamma-L-glutamyl)-L-cysteinyl-bis-glycine disodium salt) is a natural metabolite, a low-molecular regulatory peptide with hemo-immunomodulatory properties, a representative of thiopoeitins, a structural analogue of glutathione – an antioxidant that protects the cell from toxic free radicals and generally determines the redox characteristics of the intracellular environment. This is the only registered drug, the pharmacological activity of which is mediated by the ability to restore the situation specific level of production of defensins.

Glutoxim is applied in adults for the prevention and treatment of secondary immunodeficiency states associated with radiation, chemical and infectious factors; for the restoration of the suppressed immune reactions and the depressed state of bone marrow hematopoiesis; to increase the body's resistance to various pathogenic effects – infection agents, chemical and/or physical factors (intoxication, radiation); as hepatoprotective agent for chronic viral hepatitis B and C; to potentiate the therapeutic effects of antibacterial treatment of chronic obstructive pulmonary diseases; for the prevention of postoperative purulent complications.

Solution for injection of 10 and 30 mg/ml is used as a part of combined anti-tuberculosis therapy for severe common forms of tuberculosis of all localizations, in the presence of mycobacterium tuberculosis drug resistance, for the prevention of chronic hepatitis exacerbations in tuberculosis positive patients on the background of anti-tuberculosis therapy, for the treatment of toxic complications of tuberculosis therapy.

Injection solution is also applied as a part of psoriasis combined therapy, including moderate and severe forms with the presence of erythroderma, arthropathy.

Glutoxim is used in oncology for the combined therapy of malignant neoplasms, for the prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy toxic manifestations (serves to reduce hemo- and hepatotoxic action). Glutoxim contributes to the effective restoration of bone marrow hematopoiesis of antitumor therapy. Glutoxim eliminates or alleviates nonspecific disease syndrome manifestations (anemia, fatigue, appetite loss, increased pain sensitivity) [4, 5, 7].

The results of Glutoxim (10 mg/kg) prophylactic and therapeutic intraperitoneal administration for the survival of irradiated mice are presented in the Table.

The effect of Glutoxim (10 mg/kg) on the survival of mice irradiated at a dose of 7.3 Gy [1].

Group	Injection time, h	Survival, %
Irradiation (control group)	–	30
Irradiation + Glutoxim	-24	55
	+1, 24, 48 и 72	60
	-24, +1, 24 и 48	50

The drug was used in 3 series of experiments: prophylactic administration – 2 hours before irradiation; therapeutic – 1, 24, 48, 72 hours after exposure, prophylactic-therapeu-

tic – 24 hours before and 1, 24, 48, 72 hours after irradiation.

In all experimental groups there was an increase in the survival rate of irradiated animals by 20-30 % compared to the control group. It should be noted the stability of Glutoxim radioprotective effect in prophylactic and therapeutic options.

Radiation therapy of the oropharyngeal cancer. Radical radiotherapy of the oropharyngeal cancer with total focal dose = 60-66 Gy in 90-100 % of cases, despite ongoing sanitation of the oral mucosa, is accompanied by the development of radiation stomatitis and in 70-80 % of patients – by post-radiation hemodepression in the form of lympho-neutrophilia and thrombocytopenia. A well-founded and approved method for the prevention and treatment of complications with Glutoxim at radical radiotherapy in patients with oropharyngeal cancer can significantly improve the immediate results treatment of. 1. It is recommended to inject 2 ml 3% Glutoxim solution intramuscularly 30 to 60 minutes after the next exposure fraction every other day (3 times a week) for the entire period of radiotherapy (15 to 18 injections for 3 months). Partial and complete regression of the oropharyngeal cancer was observed in 83.5 % of patients (in the control group – in 61.5 % of patients). Glutoxim application in the program of radical radiotherapy for patients with oropharyngeal cancer provides the improvement in the patients' life quality (from 60 to 90 % according to Karnovsky), prevention and treatment of radiation stomatitis and hemodepression. The severity of radioepitheliitis clinical manifestations decreases by an average of 2-3 times by the completion of radiotherapy, and such symptoms as sore throat, confluent epitheliitis, erosion, ulcers and necrosis are not observed [1].

Breast cancer surgery. Glutoxim should be advisable in the surgical treatment of patients with breast cancer to prevent postoperative complications and accelerate reparative processes in the surgical wound according to the following scheme: 60 mg intravenously directly before surgery, then 60 mg subcutaneously from the 1st to 5th days of the postoperative period and further 3 more injections of 60 mg subcutaneously every other day [10]. The terms of wound healing was 33.0 ± 1.1 days (in control – 39.1 ± 0.9) reliably ($p < 0.001$) indicate the positive effect of Glutoxim on reparative processes. The life quality indicators (well-being, physical activity and mood) in

patients after chemotherapy in combination with Glutoxim were statistically significantly higher ($p < 0.001$) than with chemotherapy without Glutoxim.

Breast cancer combined therapy. Introduction to breast cancer combined therapy of pharmacological drugs with antioxidant and antihypoxant properties (for example, Mexidol), as well as precursors of glutathione synthesis — acetylcysteine and preparations of oxidized glutathione — glutoxim is recommended to prevent cytotoxic side effects [3].

Liver cancer chemotherapy. It is recommended to apply the glutathione synthesis drug precursor (acetylcysteine), the oxidized glutathione drug (glutoxim), and antioxidant (mexidol) for the pharmacological correction of the liver tissue cytotoxic damage at the repeated administration of cyclophosphate [6].

Combined therapy of benign and malignant endometrial hyperplastic processes. It is recommended to apply thiol compounds (methionine, glutoxim) in the complex therapy of patients with benign hyperplasia and endometrial cancer to reduce the prooxidant cytotoxic effects of free radical reactions and stabilize the glutathione redox-system [11].

Prevention of postoperative complications after radical mastectomy. The use of glutoxim in the complex scheme of postoperative period management of the patients after radical mastectomy for the prevention of long-term lymphorrhea and infectious complications demonstrated higher efficacy than the standard treatment method, as evidenced by a reduction in terms of lymphorrhea in 2.7 times; normalization of destructive-inflammatory reactions in the early postoperative period; reduction of postoperative complications risk for 22.9 %; opportunity to start in due time adjuvant polychemotherapy; reduction of hospital days in 2 times [9].

Lung cancer combined therapy. The long-term glutoxim application mode has been developed. Hematopoiesis correction and improvement of therapy effectiveness for patients with non-small cell lung cancer, receiving chemotherapy according to the standard scheme of etoposide + cisplatin, is realized with prolonged sequential parenteral administration of Glutoxim in single doses of 60 mg, 90 mg, 60 mg and 30 mg, starting 4 days before the first chemotherapy course and then throughout the whole treatment [2].

According to the principle of treatment continuity [8], it is known the scheme of tumor growth inhibition at generalized tumor process (1% 1 ml of glutoxim every other day for term of life)

Literature

1. Антушевич А. А. Профилактика и лечение осложнений лучевой терапии рака орфарингеальной области (клинико-экспериментальное исследование): диссертация ... канд. мед. наук: 14.00.19 / Антушевич Анна Александровна; [Военно-медицинская академии]. – Санкт-Петербург, 2008. – 121 с.

2. Ведерникова Н. В. Влияние дикарбамина и глутоксима на гематологическую токсичность противоопухолевой химиотерапии: диссертация ... кандидата медицинских наук: 14.00.14 / Ведерникова Наталия Вадимовна; [Российский онкологический научный центр РАМН]. – Москва, 2009. – 135 с.

3. Кашуро В. А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия противоопухолевых препаратов: диссертация ... д-ра мед. наук: 14.00.46 / Кашуро Вадим Анатольевич; [Военно-медицинская академия]. – Санкт-Петербург, 2009. – 347 с.

4. Компендиум 2014 – лекарственные препараты / под. ред. В. Н. Коваленко, А. П. Викторов. – К.: Морион, 2014. — 1664 с.

5. Манихас Г.М. Применение препарата глутоксим у больных раком желудка, получающих платиносодержащую химиотерапию / Г.М. Манихас, Н.В. Жукова // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – Т. 1(1). – С. 44-46.

6. Минаева Л. В. Экспериментальная оценка роли изменений системы глутатиона в реализации побочных цитотоксических эффектов повторного введения циклофосфана: диссертация ... канд. мед. наук: 14.00.20 / Минаева Любовь Валерьевна; [Военно-медицинская академия]. – Санкт-Петербург, 2007. – 168 с.

7. Применение препарата глутоксима при сочетанной лучевой терапии местно-распространенного рака шейки матки / Г. М. Манихас [и др.] // Рос. онколог. журнал. – 2008. – № 1. – С. 23-28.

8. Принципы решения медицинских проблем / К. С. Терновой, Л. Г. Розенфельд, Н. К.

Терновой, Н. Н. Колотилов. – К.: Наук. думка, 1990. – 220 с.

9. Ткачук О. А. Коррекция воспалительного процесса методом профилактики длительной лимфорреи и инфекционных осложнений после радикальной мастэктомии: диссертация ... канд. мед. наук: 14.03.03 / Ткачук Ольга Анатольевна; [Научный центр клинической и экспериментальной медицины Сибирского отделения РАМН]. – Новосибирск, 2011. – 176 с.

10. Шемеровский А. К. Роль глутоксима в химиотерапевтическом и хирургическом лечении рака молочной железы: диссертация ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Шемеровский Александр Константинович; [Российский научный центр радиологии и хирургических технологий]. – Санкт-Петербург, 2013. – 134 с.

11. Штода А. А. Состояние реакций перекисного окисления липидов и глутатионовой редокс-системы при доброкачественных и злокачественных гиперпластических процессах эндометрия: диссертация ... канд. мед. наук: 14.00.16 / Штода Александр Анатольевич; [Научный центр клинической и экспериментальной медицины]. – Новосибирск, 2005. - 126 с.

RADIOLOGICAL PHARMACOLOGY: GLUTOXIM

*N.N. Kolotilov, A. Alekseyenko,
I.V. Andrushchenko, S. Anton,
E.V. Khomyak*

Glutoxim ($C_{20}H_{32}O_{16}N_6S_2$, bis-(gamma-L-glutamyl)-L-cysteinyl-bis-glycine disodium salt) is a natural metabolite, a low-molecular regulatory peptide with hemo-immunomodulatory properties, a representative of thiopoeitins, a structural analogue of glutathione – an antioxidant that protects the cell from toxic free radicals and generally determines the redox characteristics of the intracellular environment. This is the only registered drug, the pharmacological activity of which is mediated by the ability to restore the situation specific level of production of defensins.

Glutoxim has immunocorrective, hemostimulating, toxico-modifying, cytoprotective activities, increases the cells' resistance and the organism resistance as a whole, increases the che-

motherapy efficiency relatively to intracellular infections, eliminates the manifestations of non-specific chronic disease syndrome.

Glutoxim is a drug that maintains and improves the efficiency of combined antitumor therapy, including chemo- and radiotherapy, for leukopoesis suppression, immunodeficiency reduction; tumor cells sensitivity to therapy increase; post-operative purulent complications prevention and treatment.

Глутоксим – лекарственное средство сопровождения и повышение эффективности комбинированной противоопухолевой терапии, включающей химио- и лучевую терапию для уменьшения угнетения лейкопоза, иммунодефицита; повышение чувствительности опухолевых клеток к терапии; профилактика и лечение послеоперационных гнойных осложнений.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ РАДІОЛОГІЧНОГО ФАРМАКОЛОГІЇ: ГЛУТОКСІМ

*М.М. Колотилов, А. Alekseyenko,
І.В. Андрущенко, S. Anton,
О.В. Хомяк*

Глутоксим ($C_{20}H_{32}O_{16}N_6S_2$, бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатрієва сіль) – природний метаболіт, низькомолекулярний регуляторний пептид, представник тіопетинів, структурний аналог глутатіону – антиоксиданту, який захищає клітину від токсичних вільних радикалів і в цілому визначає окислювально-відновні характеристики внутрішньоклітинного середовища. Єдиний препарат, фармакологічна активність якого опосередкована здатністю відновлювати ситуаційно обумовлений рівень утворення діфенсінів.

Глутоксим володіє іммунокорегуючою, гемостимулюючою, токсикомодифікуючою, цитопротекторною активностями, підвищує резистентність клітин та організму в цілому, збільшує ефективність хіміотерапії щодо внутрішньоклітинних інфекцій, усуває прояви неспецифічного синдрому хронічних захворювань.

Глутоксим – лікарський засіб супроводу і підвищення ефективності комбінованої протипухлинної терапії, що включає хіміо- та променеви терапію для зменшення гноблення лейкопозу, імунодефіциту; підвищення чутливості пухлинних клітин до терапії; профілактику і лікування післяопераційних гнойних ускладнень.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА РАДИОЛОГИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ: ГЛУТОКСИМ

*Н.Н. Колотилов, А. Alekseyenko,
И.В. Андрущенко, S. Anton,
Е.В. Хомяк*

Глутоксим ($C_{20}H_{32}O_{16}N_6S_2$, бис-(гамма-L-глутамил)-L-цистеинил-бис-глицин динатрієва сіль) — естественный метаболит, низкомолекулярный регуляторный пептид, представитель тиопетинов, структурный аналог глутатиона – антиоксиданта, который защищает клетку от токсичных свободных радикалов и в целом определяет окислительно-восстановительные характеристики внутриклеточной среды. Единственный препарат, фармакологическая активность которого опосредована способностью восстанавливать ситуационно обусловленный уровень образования дифенсина.

Глутоксим обладает иммунокоррегирующей, гемостимулирующей, токсикомодифицирующей, цитопротекторной активностями, повышает резистентность клеток и организма в целом, увеличивает эффективность химиотерапии в отношении внутриклеточных инфекций, устраняет проявления неспецифического синдрома хронических заболеваний.

Глутоксим – лекарственное средство сопровождения и повышение эффективности комбинированной противоопухолевой терапии, включающей химио- и лучевую терапию для уменьшения угнетения лейкопоза, иммунодефицита; повышение чувствительности опухолевых клеток к терапии; профилактика и лечение послеоперационных гнойных осложнений.