



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79672 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 33/06
A61P 9/06 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ НАТРІЄЗАЛЕЖНИХ АРИТМІЙ СЕРЦЯ

1

2

(21) а200507884
(22) 08.08.2005
(24) 10.07.2007
(46) 10.07.2007, Бюл. №10, 2007р.
(72) Мороз Василь Максимович, Липницький Тарас Миколайович
(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.ПИРОГОВА
(56) Кардіопротектори метаболічного ряду тіотриазолін, цитохром, мілдронат в комплексній терапії аритмій серця при некоронарогенних захворюван-

нях міокарда.- Автореферат дисерт. канд. мед. наук - Сімферополь, 2001
Натрійуретичний гормон і калій-натрієвий обмін при порушеннях ритму серця у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця.- Автореферат дисерт. канд. мед.наук.- Харків, 2002
Кардіологія, 1994.- № 11.- С. 43-46
(57) Спосіб лікування натрієзалежних аритмій серця, який полягає в модуляції внутрішньоклітинного іонного дисбалансу шляхом внутрішньовенного введення хлориду кальцію в загальноприйнятій терапевтичних дозах.

Винахід відноситься до медицини, а саме до кардіології, і стосується лікування аритмій серця.

Результати сучасних досліджень патогенезу аритмій серця засвідчують, що одним із основних механізмів порушення ритму серця є гіпополяризація мембрани кардіоміоцитів і зменшення від'ємного рівня потенціалу спокою. При гіперкаліємії в кінцевій фазі реполяризації (фаза 3) вихід іонів калію із клітин зменшується, оскільки концентрація калію в міжклітинній рідині підвищена, а відповідно знижується від'ємне значення потенціалу спокою. Якщо в нормальних умовах потенціал спокою наближується до -95мВ, то при гіперкаліємії в залежності від ступеню підвищення концентрації іонів калію в міжклітинній рідині від'ємний заряд зменшується. При гіпополяризації мембрани до -50 - -60мВ спонтанно активуються швидкі натрієві канали, виникає деполаризація (фаза 0 потенціалу дії) та ектопічні порушення ритму серця. При потенціалі спокою -35 - -40мВ натрієві канали інактивуються, але відкриваються повільні кальцієві канали, що призводить до порушень провідності та появи Ca^{2+} -залежного аритмогенезу по механізмах re-entry або тригерної активності. При надто високих рівнях гіперкаліємії Na^{+} - та Ca^{2+} - канали інактивуються і раптово виникає зупинка серця (кардіоплегія), що використовується кардіохірургами при операціях на серці.

У хворих ІХС при гострих коронарних синдромах підвищується проникливість клітинних мем-

бран для іонів K^{+} внаслідок чого в міжклітинну рідину із ішімізованих кардіоміоцитів виходить значна кількість іонів K^{+} (в клітинах концентрація калію в 30 разів більша, а ніж міжклітинній рідині). Вихід з клітин лише 1% іонів K^{+} підвищує його позаклітинний вміст приблизно в 2 рази. Виникає локальна гіперкаліємія, що призводить до потенційно небезпечних порушень ритму серця в залежності від ступеню гіперкаліємії і навіть до раптової смертливості.

Не виключена також можливість ятрогенної дисфункції іонних каналів, оскільки немає доступних клінічних методів визначення патологічне активованих іонних каналів. Відомо, що індивідуальний вибір антиаритмічно-го препарату для хворого проводиться по емпіричному принципу, тобто по методу „проб і помилок”, що часто призводить до фармакологічної блокади іонних каналів, які „неповинні” в формуванні вогнищ аритмогенезу. На практиці це проявляється або неефективністю терапії порушень ритму, або небезпечними аритмогенними ефектами.

При локальній гіпополяризації мембран у хворих з гострими коронарними синдромами в першу чергу активуються швидкі Na^{+} -канали, що призводить до появи Na^{+} -залежних порушень ритму серця. Якщо при них призначити антиаритмічні засоби, які блокують Ca^{2+} -канали, виникає внутріклітинний дисбаланс іонів з високою концентрацією іонів Na^{+} . Експериментальні дослідження

UA (19) 79672 (13) C2

на тваринах підтвердили, що при такому іонному дисбалансі виникають „агресивні” форми аритмій серця, які в більшості випадків призводять до смерті тварин.

Відомий спосіб диференційованого лікування Na^+ - та Ca^{2+} -залежних аритмій серця [Липницький Т.Н., Денисюк В.И., Сизова М.П. Клинико- патогенетические формы экстрасистолической аритмии и принципы их дифференцированного лечения// Кардиология.- 1994.- № 11.- С. 43-46.], оснований на проведенні гострого медикаментозного тесту. В перший день хворим внутрівнє вводять 0,5 добової дози верапамілу, який блокує повільні кальцієві канали, і проводять добовий моніторинг ЕКГ. На другий день призначають блокатор натрієвих каналів етацізин також 0,5 добової дози та повторюють ЕКГ-дослідження. На основі аналізу антиаритмічної ефективності препаратів вирішують які іонні канали сарколеми патологічне активовані і які слід блокувати препаратами 1 -ї або 4-ї класифікаційних груп. Недоліками методу слід вважати небезпечність одноразового внутрівнє введення великої дози антиаритмічних засобів, особливо етацізину, лікування яким в 15-20% випадків ускладнюється побічними ефектами. Крім того, терапія аритмій серця основана на блокаді іонних каналів, ефективність якої не перевищує 70%.

В основу винаходу „Спосіб лікування натрій-залежних аритмій серця” поставлене завдання: розробити більш досконалий спосіб диференційованої терапії порушень ритму серця, які пов'язані з дисфункцією іонних каналів та внутріклітинним дисбалансом іонів, причому без застосування блокаторів іонних каналів. Поставлене завдання, згідно з винаходом, досягається тим, що після визна-

чення Na^+ -залежного патогенезу аритмії проводиться корекція внутріклітинного іонного дисбалансу шляхом внутрівнє введення препаратів кальцію в загальноприйнятій дозі.

Спосіб використовується таким чином: наркотизованого щура (розчин нембуталу в дозі 35мг/кг вводять в черевну порожнину) фіксують і реєструють ЕКГ II відведенні від кінцівок; в стегову вену вводять розчин аконітину в дозі 30мг/кг. Через 3-4хв. після реєстрації виниклої екстрасистолическої бігемінії внутрівнє поступово вводять 5% розчин хлориду кальцію в дозі 50мг/кг, безперервно реєструючи ЕКГ. Правильний синусовий ритм відновлюється в 100% випадків через 3-5с. Якщо через декілька хвилин знову появляється аритмія серця, розчин хлориду кальцію вводять повторно в такій же дозі. Повторні інфузії розчину хлориду кальцію проводять до появи стабільного синусового ритму. В переважній більшості випадків після введення розчину хлориду кальцію тимчасово реєструється збільшення тривалості комплексу QRS внаслідок уповільнення внутрішлуночкової провідності, яка продовжується 3-5с і яка не впливає на позитивні результати дослідів.

Просте вирішення складної проблеми терапії натрій-залежних аритмій серця базується на чисельних експериментах, метою яких було дослідження порушень ритму серця у лабораторних щурів при змінах активності Na^+ та Ca^{2+} - каналів при фармакологічній активації одних і одночасній блокаді інших іонних каналів. Таким чином, модуляція катіонтранспортної функції сарколеми ускладнювалась внутріклітинним іонним дисбалансом і порушеннями ритму серця. Результати дослідів приведені в таблиці.

Таблиця

Модуляція функцій іонних каналів та ефективність корекції внутріклітинного іонного дисбалансу при аконітиновій моделі аритмій серця (n, %).

№ групи	Препарати та їх дози	n	Порушення ритму серця						
			ШЕ	ШПТ	«пірует»	ФШ	АВ-бл.	Асист.	Вижило
1	Аконітин 35мг/кг (контрольна група)	10	10 (100±33)	6 (60±20)	7 (70±23)	8 (80±26)	6 (60±20)	9 (90±30)	1 (10±3)
2	Аконітин і верапаміл (1мг/кг)	10	10 (100±33)	7* (70±23)	9 (90±30)	8 (80±26)	7* (70±23)	10* (100±33)	0
3	Етацізин (2мг/кг) і хлорид кальцію (80 мг/кг)	10	10 (100±33)	4 (40±13)	0	2 (20±6)	10 (100±33)	4** (40±13)	6** (60±20)
4	Аконітин і хлорид кальцію (100мг/кг)	10	3 (30±10)	0	0	0	1** (10±3)	1 (10±3)	9 (90±30)
5	Хлорид кальцію 100мг/кг (на попе рдження акон. АС)	10	1 (10±3)	0	0	0	0	0	10 (100±33)

Умовні позначки: n - кількість щурів в групі; ШЕ - шлуночкова екстрасистолія; ШПТ - шлуночкова пароксизмальна тахікардія; «пірует» - шлуночкова пароксизмальна тахікардія типу «пірует»; ФШ - фібриляція шлуночків серця; АВ-бл. - атриовентрикулярні блокади; Асист. - асистолія шлуночків серця; * - $p < 0,001$ в порівнянні з контролем; ** - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем.

Результати досліджень: а) в контрольній групі тварин активація швидких натрієвих каналів аконітином ініціювала виникнення екстрасистолічної бігемінії на 2-4хв. експерименту; на протязі години патогенетичні форми аритмії серця мінялись, загинуло 90% щурів; б) тваринам 2-ї групи на фоні аконітинової аритмії був введений блокатор повільних кальцієвих каналів верапаміл, після чого аритмії стали більш „агресивними”, що за короткий час призвело до смерті всіх 10 тварин; в) щурам 3-ї групи спочатку провели блокаду натрієвих каналів етацизіном, а на фоні внутрішлуночкових блокад ввели хлорид кальцію, що призвело до порушення провідності та ектопічних аритмій; загинуло 40% щурів; г) щурам 4-ї групи при аконітин-індукованій екстрасистолії інфузії хлориду кальцію призвели до повного відновлення синусового ритму у 90% тварин; д) профілактичне введення хлориду кальцію до інфузії аконітину попередило формування осередків аритмогенезу у всіх 10 тварин.

Аналіз результатів експериментальних досліджень переконливо засвідчив, що внутріклітинний дисбаланс іонів Na^+ та Ca^{2+} є одним із основних патогенетичних механізмів виникнення аритмій серця. Отже, корекція внутріклітинного іонного дисбалансу хлоридом кальцію при натрій-залежних порушеннях ритму є ефективним методом їх лікування.

Приклад. Наркотизованому нембуталом (35мг/кг в черевну порожнину) щурові вагою 200г

після реєстрації вихідної ЕКГ в II відведенні в стегнову вену введено 35мкг аконітину в 0,0001% розчині. При постійному моніторингу ЕКГ встановлено, що через 3хв. після інфузії аконітину появилась екстрасистолічна бігемінія. На 5-йхв. експерименту зареєстрована групова екстрасистолія та короткі епізоди пароксизмальної шлуночкової тахікардії. В ту ж вену введено 0,2мл 5% розчину хлориду кальцію. Через 7с на ЕКГ зареєстрований правильний синусовий ритм. В наступні 30с відновилась екстрасистолічна аритмія, але після повторного введення розчину хлориду кальцію в такій же дозі правильний ритм серця продовжувався на протязі 2хв. Після третього внутрішнього введення хлориду кальцію синусовий ритм став стабільним. Реєстрація ЕКГ після останньої інфузії хлориду кальцію продовжувалась 30хв. Результати досліджу: при аконітиновій (Na^+ -залежній) аритмії серця хлорид кальцію проявив виражену антиаритмічну ефективність, яка перевищує ефективність аміодарону та новокаїнамідів (по літературних даних).

Розроблений спосіб лікування аритмій серця відрізняється простотою, стабільною ефективністю та безпекою застосування при натрій-залежних порушеннях ритму серця. Очевидно, що при кальцій-залежних аритміях препарати кальцію проти-показані.