



УКРАЇНА

(19) UA (11) 51309 (13) U
(51) МПК (2009)
A61K 31/60

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ВІНБОРОНУ ЯК ЗАСОБУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ДОКСОРУБІЦИНОВОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ

1

2

(21) u201000711

(22) 25.01.2010

(24) 12.07.2010

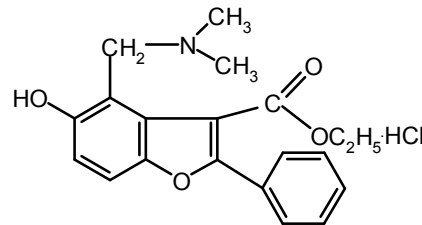
(46) 12.07.2010, Бюл.№ 13, 2010 р.

(72) СТЕПАНЮК ГЕОРГІЙ ІВАНОВИЧ, ІВАНОВА
ЕМІЛІЯ ГЕОРГІЇВНА, ЧЕКМАН ІВАН СЕРГІЙОВИЧ,
ІВАНОВА НІНА ІВАНІВНА, ГОРЧАКОВА НАДІЯ
ОЛЕКСАНДРІВНА

(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І. ПИРОГОВА

(57) Застосування вінборону (2-феніл-3-
карбетокси-4-диметиламінометил-5-

оксибензофурану гідрохлориду), загальної форму-
ли:



як засобу для профілактики доксорубіцинової кар-
діоміопатії.

Корисна модель належить до медицини, а саме до фармакології, та стосується застосування вінборону (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлориду), як засобу для профілактики доксорубіцинової кардіоміопатії, що викликається доксорубіцином, який широко використовується в якості протипухлинного засобу в сучасній онкогематології.

Висока протипухлинна активність доксорубіцину супроводжується великою кількістю важких побічних ефектів та ускладнень, серед яких чільне місце посідає дилататійна кардіоміопатія. При цьому смертність від серцевих ускладнень складає - 7% та при розвитку застійної серцевої недостатності - 27-60% [Long - term cardiac sequelae in operable breast cancer patient given adjuvant chemotherapy with or without doxorubicin and breast irradiation / M. Zambetti, A. Moliterni, C. Materazzo [at al.] // J. Clin. Oncol - 2001. - Vol. 19. -P. 37-43.].

Для зменшення токсичного впливу антрациклінів на міокард застосовують їх менш токсичні аналоги, або призначають класичні антрацикліни

інкапсульовані у ліпосомах, чи в комплексі з гепарином. Також рекомендується застосування дексразоксану (кардіоксан, зінекард), антиоксидантів (тіатриазоліну, кверцетину, нікотинаміду), анаболічних засобів(ретаболілу, рибоксину, мілдронату), [Кардиопротекторы / Й. С. Чекман, Н. А. Горчакова, С. Б. Французова [и др.]. - Киев, 2005. - 204с.].

Однак вказані засоби незавжди задовольняють потреби клініцистів, тому що мають побічні ефекти, які обмежують їх використання. Все це вказує на невирішеність проблеми кардіопротекції при даній патології [Ватутин Н.Т. Антрациклиновые кардиомиопатии / Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинин, Е.В. Кетинг.- Донецк: Донн ГНИИ, 2001. - 236с.; Капелько В.И. Метаболические и функциональные основы экспериментальных кардиомиопатий / В.И. Капелько, М.И. Попович. - Кишинев: Штиинца, 1990. - 207с.].

Враховуючи багатогранність патогенезу доксорубіцинової кардіоміопатії, на нашу думку у фармакотерапії цього стану доцільне застосування препаратів із політропними фармакологічними властивостями. Одним із таких препаратів може

(13) U

(11) 51309

(19) UA

бути новий вітчизняний лікарський засіб вінборон, якому притаманний широкий спектр фармакологічних ефектів: антиоксидантний, антигіпоксичний, антиагрегантний, протиішемічний, протиаритмічний, протизапальний, знеболюючий, спазмолітичний, імуностимулюючий та інші, які добре співставляються з патогенезом доксорубіцинової кардіоміопатії. Вінборон, як лікарський засіб з поліфункціональними властивостями в теперішній час використовується в лікуванні ішемічної хвороби серця, аритмій, виразкової хвороби шлунку та дванадцятипалої кишки, гепатитів, тощо [Степанюк Г.І. Вінборон - лікарський засіб з політропними фармакологічними ефектами / Г.І. Степанюк, О.О. Пентюк, Р.П. Пісун. - Вінниця: Континент - ПРИМ, 2007. - 243с.].

В основу корисної моделі «Застосування вінборону як засобу для профілактики доксорубіцинової кардіоміопатії» поставлено завдання підвищити ефективність кардіопротекції при даному патологічному стані.

Вказане досягається шляхом застосування вінборону, препарату з поліфункціональними фармакологічними властивостями, за новим призначенням - як засобу для профілактики доксорубіцинової кардіоміопатії.

Запропонований засіб - вінборон має вигляд білого кристалічного порошку. Добре розчинний у воді, спиртї. Форма випуску: таблетки по 0,04г., та ліофілізований порошок у флаконі по 0,03г. Обидві лікарські форми випускаються на НВЦ «Борщагівський ХФЗ» (м. Київ).

Проведено дві серії експериментів на 27 кролях породи Шиншила, масою 3,0-4,6кг, та на 30 білих нелінійних щурах-самцях масою 155-250г.

Моделювання кардіоміопатії у кролів здійснюють шляхом внутрішньовенного введення (у вушну вену) доксорубіцину в дозі 3мг/кг маси тіла один раз у сім днів протягом 4-х тижнів. Кумулятивна доза доксорубіцину відповідає 12мг/кг маси тіла кроля [Трофімова Т.С. «Експериментальні дослідження ефективності тіотриазоліну за умов доксорубіцинової кардіоміопатії»: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.05. «Фармакологія» / Т.С. Трофімова. - Одеса. 2008. - 20с.; «Вплив нікотинаміду на показники кардіо- та системної геодинаміки при доксорубіцинової кардіоміопатії» / О.О. Нагорна // Ліки. -2005. - №1-2. - С.71-73.].

Щурам доксорубіцин вводять в дозі 5мг/кг внутрішньом'язево один раз на тиждень протягом 4-х тижнів. Кумулятивна доза складає 20мг/кг [«Влияние доксорубицина на липидный обмен при моделировании хронической сердечной недостаточности»/ Н.Г. Панишина, Н.Н. Юрженко и др.// Буковинский медицинский вестник.-2005. - Т.9 - №2 - С.183-184.].

Вінборон в обох серіях експериментів вводять в лікувально-профілактичному режимі внутрішньом'язево в добових терапевтично-ефективних дозах, запозичених з літератури: кролям - 3мг/кг, щурам - 5мг/кг [Пашинська О.С. «Експериментальне обґрунтування доцільності застосування вінборону в лікуванні алкогольної кардіоміопатії» автореф. дис.к.мед.н.-Одесса.-2004.-20с.]. Препарат

вводять щоденно в два прийоми протягом 4-х тижнів, а в день введення доксорубіцину - за 1 годину до та через 5 годин після введення останнього.

Ефективність вінборону оцінюють за показниками системної кардіо- та гемодинаміки. У дослідах на наркотизованих кролях (уретан 1 мг/кг) було проведено комплексне дослідження функціонального стану системи кровообігу з використанням методу катетеризації лівого шлуночку серця (ЛШС) для визначення максимального тиску в лівому шлуночку (P_{max}) та загальновідомого методу термоделюції для визначення хвилинного об'єму крові (ХОК). Ці показники разом із системним артеріальним тиском (САТ), який визначали у стегновій артерії, та частотою серцевих скорочень (ЧСС) реєстрували на приладі HP VIRICUA Component Monitoring System, Hewlett Packard (США). Серцевий індекс (СІ), систолічний індекс (СІІ), загальний периферичний опір судин (ЗПОС), робочий індекс лівого шлуночка (РІЛШ), робочий ударний індекс лівого шлуночка (РУІЛШ), дебіт серця (Д) визначали розрахунковим методом [Учебное пособие по механокардиографии Фофанов П.Н., Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. Ленинград., 1977г, 30с.]. Дослідження проводилося на базі кафедри фармакології з курсом клінічної фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Ефективність вінборону при доксорубіцинової кардіоміопатії, яку моделювали у щурів оцінювалась за даними ЕКГ розраховували частоту серцевих скорочень (ЧСС, уд/хв) та найбільш інформативні величини інтервалів dP(Мс), dP-Q(Мс), dQ-T (QRST-мс), d T-P(мс) систолічний показник за Фогельсоном-Чорногоровим (Сп-%).

Цифрові дані обробляли методом варіаційної статистики з використанням t - критерію Стюдента, вірогідними вважали зміни показників при $p < 0,05$.

В результаті проведених дослідів було встановлено, що вінборон володіє вираженою кардіопротекторною дією.

Приклад 1

Із даних наведених в таблиці 1. видно, що в умовах нелікованої експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії зміни всіх показників кардіо- та гемодинаміки мали депресивний характер. Найбільше пригнічувалась скоротлива активність міокарду, про що свідчили вірогідне падіння тиску у лівому шлуночку серця на 26,5%, а також зниження ударного (систолічного) об'єму крові на 23,3%, робочого індексу та робочого ударного індексу на 36% і 28,2% відносно інтактних тварин. Зміни з боку центральної гемодинаміки характеризувались вірогідним зниженням частоти серцевих скорочень на 10,9%, хвилинного об'єму крові на 29,7% та серцевого і систолічного індексів на 30,3% та 22%, а також дебіту серця на 30,3% відповідно. Водночас, спостерігалась тенденція до зниження системного артеріального тиску на 10,5% та підвищення загального периферичного опору судин на 18,1% ($p > 0,05$). Характеризуючи отримані дані, можна зазначити, що при доксорубіцинової кардіоміопатії без корекції мало місце

зниження скоротливої активності міокарда, в меншій мірі страждала центральна гемодинаміка.

Курсове введення вінборону кролям на тлі доксорубіцинової кардіоміопатії сприяло зменшенню ступеню виразності порушень більшості показників кардіо- та гемодинаміки в заданих умовах експерименту. Кардіопротекторна дія препарату реалізувалась покращенням або відновленням показників кардіо- та гемодинаміки. У першу чергу, це стосувалось вірогідного збільшення відносно контролю максимального тиску у лівому шлуночку серця на 17,7%, ударного об'єму серця на 25%, робочого індексу лівого шлуночку серця на 61,8%, робочого ударного індексу лівого шлуночку серця на 43,3% відповідно. Разом із цим вінборон позитивно впливав на показники центральної гемодинаміки, що проявлялось вірогідним збільшенням хвилинного об'єму крові на 40,7%, серцевого індексу на 41,2%, систолічного індексу на 41,2%, дебіту серця на 42,1% відносно контролю. При цьому мала місце тенденція до нормалізації системного артеріального тиску та загального периферичного опору судин ($p > 0,05$).

Таким чином, внутрішньом'язове введення вінборону у дозі 3мг/кг у лікувально-профілактичному режимі протягом 4-х тижнів кролям з хронічною експериментальною доксорубіциновою кардіоміопатією супроводжується достатньо виразним кардіопротекторним ефектом, що проявляється збільшенням скоротливої активності міокарда на фоні зростання ефективності роботи лівого шлуночку.

Приклад 2

Із даних наведених в таблиці 2 видно, що у нелікованих щурів з експериментальною доксорубіциновою кардіоміопатією (контроль) за даними ЕКГ спостерігалось статистичне вірогідне збільшення частоти серцевих скорочень на 11,4%, а у 2-х тварин виявилась синусова аритмія. Водночас мала місце зменшення тривалості інтервалів dP, dP-Q, вірогідне зменшення інтервалів dQ-T на 16,2% та d T-P на 19,2%, порівняно з інтактними щурами, при цьому мала місце тенденція до зменшення тривалості інтервалів dP, dPQ. Систолічний показник у тварин контрольної групи мав тенденцію до зростання ($p > 0,05$) відносно інтактних тварин.

Курсове введення вінборону щурам з експериментальною доксорубіциновою кардіоміопатією сприяло вірогідній нормалізації частоти серцевих скорочень відносно контролю. Водночас мала місце вірогідна нормалізація тривалості інтервалів dQ-T (збільшення на 15,9%) та d T-P (збільшення на 21,5%), систолічний показник в цієї групи на тлі вінборону практично знизився до рівня інтактних тварин.

Отже, введення вінборону в лікувально-профілактичному режимі в дозі 5мг/кг щурам з хронічною експериментальною доксорубіциновою кардіоміопатією викликає виразний кардіопротекторний ефект, що документується позитивною динамікою показників ЕКГ: нормалізацією серцевого ритму та ЧСС, збільшенням тривалості інтервалів dP, dPQ, dQ-T, dT-P та зменшенням систолічного показника.

Таким чином, вінборон (2-феніл-3-карбетокси-4-диметиламінометил-5-оксибензофурану гідрохлорид) проявляє виразну кардіопротекторну дію в умовах експериментальної доксорубіцинової кардіоміопатії.

Таблиця 1

Вплив вінборону (Вб) на показники кардіо- та гемодинаміки кролів з експериментальною доксорубіциновою кардіоміопатією ($M \pm m$)

Умови досліджу	ЧСС уд./хв	P_{max} мм.рт.ст.	САТ мм.рт.ст.	УОК мл	ХОК мл за хв	СИ мл/м ²	Сп мл/м ²	ЗПОС дин/см/с ⁻⁵	Д мл/с	РІЛШ кгм/м ² /хв	РУІЛ шкгм/м ²
Інтакні кролі (n=10)	312±14,4	156,6±11,7	128,5±13,7	1,2±0,1	361,9±38,9	1297,3±131,0	4,1±0,4	31190,3±5691,5	6,03±0,6	2210,2±256,0	7,1±0,9
ДКМП без лікування контроль (n=10)	278±7,03*	115,8±8,8*	115±8,1	0,92±0,06*	254,5±16,8*	904,6±60,6*	3,2±0,2*	36846,1±5560,6	4,2±0,28*	1413,6±205,6*	5,1±0,25*
ДКМП+Вб (n=7)	309±4,8 [#]	136,3±4,1 [#]	128,4±13,0	1,15±0,092 [#]	358±34,6 [#]	1277,3±126,5 [#]	4,11±0,36 [#]	28993,2±1501,5	5,97±0,58 [#]	2287±293,2 [#]	7,31±0,93 [#]

Примітки:

1) * - $p \leq 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;

2) # - $p \leq 0,05$ порівняно з ДКМП контролем.

Таблиця 2

Вплив вінборону на показники ЕКГ при хронічній доксорубіциновій кардіомопатії у щурів

Умови досліджу	ЧСС уд/хв	dP мс	dPQ мс	dQRST мс	dT-P мс	Сп %
Інтактні щури (n=10)	386±17,17	21,3±0,7	26,4±0,66	93,7±3,07	37,4±2,61	60,24±0,49
Хронічна доксорубіцинова кардіомопатія без лікування (контроль) (n=10)	430±53,7*	19,5±2,2	24,7±2,06	87,9±3,6*	30,2±5,7*	61,08±1,3
Доксорубіцинова кардіомопатія, лікована вінбороном (n=10)	390±21,5#	21,2±0,87	26,3±0,81	93,1±4,01#	36,7±3,5#	60,3±0,6

Примітки:

- 1) * - $p \leq 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- 2) # - $p \leq 0,05$ порівняно з контролем.