



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13620 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ МЕТАБОЛІЧНОЇ АКТИВАЦІЇ ФУНКЦІЇ СИНУСОВОГО ВУЗЛА СЕРЦЯ ТА ВІДНОВЛЕННЯ СИНОАТРІАЛЬНОЇ ПРОВІДНОСТІ ІМПУЛЬСІВ**

1

(21) u200508979

(22) 22.09.2005

(24) 17.04.2006

(46) 17.04.2006, Бюл. № 4, 2006 р.

(72) Мороз Василь Максимович, Липницький Тарас
Миколайович(73) ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М.І.ПИРОГОВА

2

(57) Спосіб метаболічної активації функції синусового вузла та відновлення синоатріальної провідності імпульсів, що передбачає комбіноване застосування фармакологічних препаратів, який **відрізняється** тим, що додатково призначають натрієву та магнієву солі глюконової кислоти в дозі по 300-500 мг/кг/доб внутрішньовенно в 5 % розчині.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до кардіології, і стосується кардіопротекторних препаратів.

Синдром слабкості синусового вузла часто виявляється при різних захворюваннях серця, особливо в похилому віці. Синдром включає широкий спектр клінічних проявів та ускладнень: синкопальні стани, тривалу медикаментозно-резистентну брадикардію, зупинку синусового вузла, синоатріальну блокаду, синдром бради-тахіаримії, хронічну фібриляцію передсердь та будь-які комбінації цих клінічних симптомів.

Основними причинами синдрому слабкості синусового вузла є ішемічна хвороба серця, насамперед інфаркт міокарду, склеротично-дегенеративні процеси в міокарді правого передсердя, ревматичні вади серця, кардіо-міопатії, міокардити, вроджені вади серця та ін. Діагностика синдрому слабкості синусового вузла базується на реєстрації ЕКГ, добовому моніторингу ЕКГ по Холтеру, проведенні стрес-тестів з фізичним навантаженням та медикаментами (із ізопротеренолом), а також на електрофізіологічному дослідженні (визначення часу відновлення функції синусового вузла та синоатріального проведення шляхом передсердної електростимуляції).

Медикаментозне лікування синдрому слабкості синусового вузла ефективно лише в період його дисфункції, коли клінічні прояви є багатопликими, але вони з'являються тільки епізодично. На ранніх стадіях синдрому при помірному перебігу захворювання серцеві прояви синдрому можуть бути цілком відсутні, окрім сповільненого серцевого ритму або суміші сповільненого і прискореного

ритмів, що призводить лише до запаморочення голови та слабкості. При електрофізіологічному дослідженні післястимуляційна пауза складає 120-130% синусового циклу (наприклад, 1250мс при частоті 60уд/хв.). Таким хворим препарати атропіну приносять деяке зменшення симптомів та поліпшення самопочуття. Але при вираженій дисфункції вузла медикаментозна терапія в переважній більшості хворих є неуспішною, тому що при лікуванні тахіаритмічного компоненту синдрому медикаменти погіршують брадиаритмічний компонент, які періодично змінюють один одного.

Відомі способи активації функції синусового вузла [„Нарушения функции синусового узла”. В кн.: Аритмии сердца. Механизмы, диагностика, лечение. Под ред. В.Дж.Мандела. В 3 т. Пер.с англ. М.: "Медицина".- 1996.-Т.1. С.267-333.] з використанням М-холінолітичних засобів та стимуляторів β -адренорецепторів. Але атропін та атропіноподібні сполуки (препарати красавки, белласпон, беллатамінал), а також β -агоністи (ізадрін, сальбута-мол та ін.) мають очевидні недоліки: короткочасність дії, численні побічні ефекти, необхідність поступового збільшення дози через їх неефективність. Крім того, активатори адренергічних рецепторів провокують потенційно небезпечні шлуночкові тахіаритмії та спазм коронарних артерій. Вони ефективні лише в легких випадках дисфункції синусового вузла, а з появою аритмій серця та виникненням серцевої недостатності методом вибору для усіх хворих з синдромом слабкості синусового вузла є імплантація штучних водіїв ритму, оскільки медикаментозна терапія стає неефективною.

(13) U

(11) 13620

(19) UA

В основу корисної моделі «Спосіб метаболічної активації функції синусового вузла серця та відновлення синоатріального проведення імпульсів» поставлене завдання стимулювати метаболічні процеси в клітинах вузла шляхом застосування природного субстрату вуглеводного обміну, який не володіє токсичними властивостями. Поставлене завдання вирішується тим, що в якості стимулятора метаболічних процесів в Р- та Т-клітинах синусового вузла призначають, згідно з корисною моделлю, глюконат натрію та глюконат магнію в дозі по 300-500мг/кг/доб.

Спосіб здійснюється таким чином: щура наркотизують нембуталом (40мг/кг вводять в черевну порожнину), фіксують і реєструють ЕКГ в II відведенні від кінцівок. Внутрішньовенне вводять розчин строфантину К 1мг/кг в 0,025% розчині, а через 5хв. в ту ж вену вливають 0,5% розчин аміодарону по 0,1-0,2мл повторно до реєстрації на ЕКГ змін, характерних для синоаріальної блокади та синдрому слабкості синусового вузла. Після відтворення синоатріальної блокади та синусової брадикардії внутрішньовенне повільно (на протязі 10-15с) вводять 5% розчин глюконату натрію в дозі 100мг/кг та 5% розчин глюконату магнію в такій же дозі, безперервно реєструючи ЕКГ. Якщо синоатріальна провідність не відновлювалась, розчини глюконату натрію та магнію вводять повторно в дозі по 50 мг/кг кожний. При наявності правильного синусового ритму визначають час, на протязі якого не відновлюється синоатріальна блокада. При необхідності розчини препаратів вводять повторно. Експеримент закінчується тільки при стабільному правильному ритмі на протязі 10 хв.

Для дослідження властивостей препаратів глюконової кислоти нами розроблена експериментальна модель синдрому слабкості синусового вузла на лабораторних щурах. Синоатріальну блокаду II-III ступеню відтворювали шляхом внутрішньовенного введення розчину серцевих глікозидів (строфантину К 1мг/кг в 0,025% розчині), а через 5хв. в вену вводили 0,5% розчин аміодарону по 0,1-0,2мл повторно до реєстрації на ЕКГ змін, характерних для синоаріальної блокади та синдрому слабкості синусового вузла.

Серцеві глікозиди в токсичних дозах здатні пригнічувати пейсмеркерну функцію Р-клітин синусового вузла, внаслідок активуючої дії на парасимпатичну ланку вегетативної нервової системи, що призводить до гіперпродукції ацетилхоліну, активації калієвих каналів, розвитку гіперполяризації мембран та обмеженню Ca^{2+} -току, який є основним активатором пейсмеркерних клітин синусового вузла. Аміодарон також здатний блокувати Ca^{2+} канали пейсмеркерних клітин та сприяє виникненню синоатріальної блокади, що обмежує його використання у пацієнтів при наявності атріовентрикулярної та синоатріальної блокад. Таким чином, поєднання серцевих глікозидів та аміодарону, який також підвищує токсичні прояви серцевих глікозидів, сприяє виникненню синдрому слабкості синусового вузла та синоатріальної блокади II-III ступеню у 100% щурів. Слід відзначити, що надмірна доза розчину аміодарону при внутрішньовенному введенні щурам часом призводила до появи атріовентрикулярної блокади, що було причиною

припинення експериментів.

Після реєстрації синоаріальної блокади щурам внутрішньовенне вводили розчин глюконату натрію в дозі 100мг/кг (1% від ЛД₅₀) та глюконату магнію 500мг/кг (7% від ЛД₅₀) в вигляді 5% розчину 1-2 рази до повного відновлення синусового ритму та синоатріальної провідності. Всього проведено 40 експериментів на лабораторних щурах, які були розподілені на 4 групи по 10 тварин в кожній.

Таблиця

Ефективність препаратів глюконової кислоти при експериментальній моделі синоатріальної блокади у щурів

Групи тварин	Тривалість відновленої функції синоатріальної провідності			
	1хв.	3хв.	5хв.	10хв.
1 група (контрольна)	0	0	0	0
2 група - глюконат натрію 100мг/кг	7*(70±9%)	5*(50±8%)	5*(50±8%)	6*(60±8%)
3 група - глюконат натрію і глюконат магнію по 100мг/кг	10*(100%)	9*(90±10%)	9*(90±10%)	9*(90±10%)
4 група - атропін сульфат 1мг/кг	6*(60±8%)	6*(60±8%)	4(40±7%)	3*(30±6%)

Примітка: * - $p < 0,05$ в порівнянні з контролем.

Щурам 1 -ї групи моделювали синоатріальну блокаду але лікування її не проводили (контрольна група). Тваринам 2-ї групи після відтворення синоатріальної блокади та синусової брадикардії внутрішньовенне вводили розчин глюконату натрію в дозі 100мг/кг. Щурам 3-ї групи на фоні індукованої блокади вводили суміш глюконату натрію та глюконату кальцію по 100мг/кг. Тваринам 4-ї групи з метою лікування синоатріальної блокади внутрішньовенно вводили розчин сульфату атропіна в дозі 1мг/кг. Результати експериментів наведені в таблиці.

Аналіз результатів дослідження засвідчив, що застосування натрієвої солі глюконової кислоти проявляє виражену корегуючу здатність при пригніченні синусового вузла та при синоатріальній блокаді серця. Терапевтична дія глюконат натрію уже в дозі 100мг/кг перевищує ефективність атропіну сульфату в дозі 1мг/кг, а в суміші із глюконатом магнію в дозі 100мг/кг значно перевищує (в 3 рази) терапевтичну ефективність атропіну без виникнення побічних ефектів.

В основі стимулюючої дії солей глюконової кислоти на синусовий вузол та синоатріальну провідність лежить їх здатність включатись в метаболізм вуглеводів, оскільки глюконова кислота є важливим метаболітом пентозофосфатного (апомічного) шляху окислення вуглеводів, який є джерелом пентоз та енергії для клітин міокарду. Відомо також, що глюконова кислота здатна активувати ферменти дихального ланцюга - сукцинатдегідрогеназу та цитохромоксидазу, що підвищує енергетичні ресурси кардіоміоцитів.

Приклад

Білому наркотизованому щурові вагою 200г в вену ввели 0,8мл 0,025% розчину строфантину К. Через 2хв. на ЕКГ зареєстрована синусова брадикардія з ЧСС=300 за хв. (до інфузії строфантину ЧСС становила 400 за хв.). Порушень ритму серця та провідності не виявлено. Через 5хв. після введення строфантину в вену введено 0,1мл 0,5% розчину аміодарону. На ЕКГ зареєстрована лише брадикардія (ЧСС=270 за хв.). Через 5хв. в вену ввели ще 0,1мл 0,5% розчину аміодарону. На ЕКГ змін, характерних для синоаріальної блокади та синдрому слабкості синусового вузла, не зареєстровано. Повторну інфузію 0,5% розчину аміодарону в дозі 0,2мл провели через 3хв. На ЕКГ появились типові признаки синоатріальної блокади. З

терапевтичною метою внутрішньовенне ввели 5% розчин глюконату натрію в дозі 100мг/кг, безперервно реєструючи ЕКГ. Через 20с відновився правильний синусовий ритм з ЧСС 200 за хв. На протязі 15хв. зберігався правильний ритм серця без жодних ознак синоатріальної блокади.

Таким чином, розроблений спосіб активації функції синусового вузла з використанням натуральних метаболітів вуглеводного обміну відрізняється відносно високою терапевтичною ефективністю, атоксичністю та безпекою застосування при різних патогенетичних формах синдрому слабкості синусового вузла та при синоатріальних блокадах серця.