



УКРАЇНА

(19) UA (11) 38042 (13) A

(51) B A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ПРОТИФІБРИЛЯТОРНИЙ ПРЕПАРАТ ТРАМАДОЛ

(21) 2000052884

(22) 22.05.2000

(24) 15.05.2001

(33) UA

(46) 15.05.2001, Бюл. № 4, 2001 р.

(72) Добровольський Василь В'ячеславович, Столярчук Олександр Олександрович

(73) Вінницький державний медичний університет ім. М.І. Пирогова

(57) Застосування трамадолу, за хімічною формулою (\pm - транс -2 - ((Диметиламіне (метил) - 1 -) м-метоксифеніл) циклогексанола гідрохлорид, як протифібриляторного препарату.

Винахід відноситься до медицини, зокрема до фармакології і стосується протифібриляторних препаратів.

Згідно літературних даних, фатальні порушення ритму серця - фібриляція шлуночків серця є найбільш частою причиною раптової смерті (Мазур Н.А., Васильєва Н.Н., Павлова Т.С. и др. // Тер. архив, 1992. - Т.64, № 9. - С. 50-53).

Для лікування аритмій та попередження фібриляції шлуночків серця призначають різні протиаритмічні препарати, в тому числі широко відомі кордарон та лідокаїн (Ардашев В.Н., Стеклов В.Н. Лечение нарушенной сердечного ритма. - М.: Мед-практика, 2000. - 165 с. С. 81, 143.)

Кордарон володіє рядом негативних ефектів. Він токсично впливає на легені, сприяє виникненню пульфонітів, легеневого фіброзу, викликає дисфункцію щитовидної залози, токсично впливає на печінку, очі, викликає нейро- і міопатії. До того ж кордарон зв'язується з мікросомальною Na^+ , K^+ - АТФазою, що може обумовлювати проаритмічний ефект.

Лідокаїн при інфаркті міокарду потрібно також вживати обмежено внаслідок можливого виникнення парадоксальних електрофізіологічних явищ. Зменшуючи кількість екстрасистол, він збільшує кількість асистолій. Значно обмежує використання лідокаїну його токсичний вплив на центральну нервову систему.

Відомо застосування трамадолу як препарату з вираженою анальгезуючою активністю. Він відноситься до групи агоністів-антагоністів і застосовується при сильному гострому та хронічному болю (Машковський М.Д. Лекарственные средства. В 2-х томах. - Изд. 13-е, новое. - Харьков Торсинг, 1997. - Т.1. - С.156).

В основу винаходу поставлена задача - шляхом використання трамадолу підвищити стійкість

серця до фібриляції та попередити виникнення реперфузійної фібриляції шлуночків серця.

Трамадол - (\pm) - транс - 2 - ((Диметиламіне метил)- 1 - (м-метоксифеніл) циклогексанола гідрохлорид.

Протифібриляційну активність трамадолу вивчали на експериментальних тваринах, яким вводили препарат в дозі 3 мг/кг внутрішньовенно.

Приклад 1.

Вплив трамадолу на поріг виникнення фібриляції шлуночків серця вивчали в експерименті на 40 наркотизованих нембуталом (40 мг/кг внутрішньовенно-очкревинно) білих щурах в умовах відкритої грудної клітки та штучної вентиляції легенів. Фібриляцію шлуночків серця викликали шляхом електричної стимуляції серця за допомогою електростимулятора ЕС-50-1. В найбільш вразливий період серцевого циклу наносився електричний стимул тривалістю від I до II msec. і амплітудою від 1 до 10 mA. В контрольних дослідах поріг фібриляції шлуночків складав в середньому $4,35 \pm 0,34$ mA. Після визначення вихідного порогу фібриляції вводили внутрішньовенно трамадол в дозі 3 мг/кг і знову стимулювали серце з інтервалом в 5 хв. Трамадол максимально збільшував поріг фібриляції до $6,2 \pm 0,3$ mA (+425%) на 25 хвилині після введення ($p < 0,05$).

Ішемічне ураження серця у щурів моделювали внутрішньовенним введенням ізадрину в дозі 60 мг/кг. контрольних дослідженнях ізадрин в дозі 60 мг/кг через 20 хвилин після введення знижував поріг фібриляції шлуночків з $4,35 \pm 0,34$ до $2,55 \pm 0,24$ mA (зменшення на 41,38%) ($p < 0,05$). Трамадол в дозі 3 мг/кг підвищував знижений ізадрином поріг фібриляції до $6,35 \pm 0,28$ mA (збільшення на 149%) ($p < 0,05$). Для порівняння лідокаїн в дозі 10 мг/кг збільшував поріг фібриляції на 146%, кордарон в дозі 5 мг/кг - на 70%.

Приклад 2.

(19) UA (11) 38042 (13) A

Противібриляторну активність трамадолу вивчали на моделі пост-ішемічної реперфузійної фібриляції на 20 наркотизованих нембуталом (40 мг/кг внутрішньо-очеревинно) кішках обох статей вагою від 2,2 до 4,8 кг. Досліди проводили в умовах відкритої грудної клітки при штучній вентиляції легенів. Гостру ішемію міокарду викликали перев'язкою нисхідної гілки лівої коронарної артерії в середній її третині. На 25 хвилині ішемії лігатуру розпускали. В контрольних дослідах на протязі перших 5 хвилин реперфузи в 80% дослідів виникала фібриляція шлуночків серця. Трамадол,

який вводили в дозі 3 мг/кг за 20 хвилин до розпуску лігатури, попереджував розвиток фібриляції шлуночків в 9 випадках з 10, тобто в $90,0 \pm 10,37\%$. Для порівняння кордарон в дозі 5 мг/кг попереджував розвиток фібриляції шлуночків в $50,0 \pm 16,6\%$, а лідокаїн в дозі 10 мг/кг - в $60,0 \pm 17,3\%$.

Таким чином дослідами доведено, що застосування препарату трамадолу дозволяє підвищити стійкість серця до фібриляції шлуночків при лікуванні ішемії міокарду та попередити виникнення реперфузійної фібриляції шлуночків серця.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2001 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
