



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13618 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ АНТИАРИТМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ АМІОДАРОНУ

1

2

(21) u200508969

(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

(57) Спосіб підвищення антиаритмічної активності та безпеки застосування аміодарону, що включає комбіноване застосування фармакологічних препаратів, який **відрізняється** тим, що одночасно з аміодароном призначають 5% розчин магнієвої солі 2-оксибензойної кислоти, який вводять крапельно внутрішньовенно в дозі 1500-2000мг/доб.

Корисна модель відноситься до медицини, зокрема до кардіології, і стосується лікування аритмій серця.

Мета-аналіз 138 сучасних рандомізованих досліджень антиаритмічної ефективності аміодарону (АТМА) засвідчує, що його слід вважати найбільш ефективним і порівняльне безпечним антиаритмічним препаратом. Унікальні фармакологічні властивості аміодарону обумовлені одночасним блокуванням Na^+ , Ca^{2+} - та K^+ -каналів клітинних мембран, а також α - та β -адренергічних рецепторів серця. Отже, в аміодароні сконцентровані позитивні якості анти-аритмічних препаратів всіх класів. Очевидна також його антифібриляторна та антиангінальна ефективність. Фармакологічна багатогранність та політропні властивості аміодарону, а також відносно низька токсичність обумовлюють широкий спектр його клінічного застосування при надшлуночкових та шлуночкових аритміях серця, особливо у хворих ішемічною хворобою серця. Аміодарон успішно використовується при всіх формах парасистолії. Позитивною якістю аміодарону слід вважати також широкий вибір індивідуально ефективних доз (від 200 до 1600мг/доб). В мінімальних дозах з дводенними перервами на тиждень аміодарон можна застосовувати роками без будь-яких ускладнень. В рандомізованих дослідженнях CASCADE та CASH встановлено, що у хворих, які перенесли успішну реанімацію після раптової смерті і яким застосовувалась дефібриляція серця, летальність від серцево-судинних захворю-

вань при тривалому лікуванні аміодароном зменшилась на протязі 2-х років майже в два рази. Однак, в тих же дослідженнях було встановлено, що аміодарон приходилось відмінити частіше, а ніж інші антиаритмічні препарати (у 17% та 29% відповідно), через побічні ефекти, які виникали при застосуванні ефективних доз аміодарону при довготривалій терапії аритмій серця.

Частота ускладнень та побічних ефектів при застосуванні аміодарону навіть в малих дозах (200-400мг/доб) досягає 52%, а повної відміни аміодарону потребують 7-18% хворих. Найбільш небезпечними ускладненнями при лікуванні аміодароном є аритмогенні ефекти з появою шлуночкової «пірует»-тахікардії, яка в переважній більшості випадків трансформується в фібриляцію шлуночків серця з раптовою смертю хворих (у 5% хворих). Крім того, може бути інтерстиціальний фіброз легенів (у 5-15%), дисфункція щитовидної залози, виражена брадикардія, атріовентрикулярні блокади та ін. Встановлено також, що при зменшенні дози до 200мг/доб частота ускладнень зменшується до 11%. Для підвищення ефективності малих доз аміодарону та зменшення вірогідності появи побічних ефектів та ускладнень його комбінують з іншими антиаритмічними препаратами.

Відомо, що самою високою ефективністю відрізняється комбінація аміодарону з хінідином [О.В.Коркушко, В.Ю.Лишневская, В.Б.Шатило «Применение кордарона в кардиологической практике». Матеріали І Української науковопрак-

(19) UA (11) 13618 (13) U

тичної конференції з міжнародною участю «Порушення ритму серця: вікові аспекти» -Київ.-2000р. -С.102–126]. Недоліком комбінованого застосування амідарону та хінідину є те, що внаслідок блокади калієвих каналів сарколеми значно збільшується тривалість потенціалу дії кардіоміоцитів (інтервалу Q-T на ЕКГ) та підвищується можливість появи ранніх постдеполяризацій. Якщо тривалість інтервалу Q-T_c перевищує 0,46с, часто виникає шлуночкова «пірует»-тахикардія з високою вірогідністю трансформуватись в фібриляцію шлуночків серця, що призводить до раптової аритмічної смерті. Отже, хінідин підвищує ефективність амідарону, але одночасно підвищує ризик появи фатальних аритмій серця.

В основу корисної моделі «Спосіб підвищення антиаритмічної активності та безпеки застосування амідарону» поставлено завдання шляхом комбінованого призначення амідарону з іншими фармакологічними засобами підвищити його антиаритмічну активність, а також зменшити вірогідність появи побічних ефектів та потенційно небезпечних ускладнень. Це досягається тим, що одночасно з амідароном хворим призначають мембранопротекторний препарат "Сальмагин" (магнієву сіль 2-оксibenзойної кислоти) в дозі 1500-2000мг/доб, який вводять внутрішньовенне капельним методом.

Спосіб здійснюється таким чином: експериментальну тварину наркотизують нембуталом (40мг/кг в черевну порожнину), фіксують і реєструють ЕКГ в II відведенні від кінцівок, після чого в стегнову вену вводять розчин аконітину в дозі 30мкг/кг. Через 3-4хв. після реєстрації виниклої екстрасис-толісної бігемінії внутрішньовенне поступово вводять 0,5% розчин амідарону в дозі 10мг/кг, безперервно реєструючи ЕКГ. Синусовий ритм відновлюється в 70±9% випадків, але правильний ритм продовжується лише 1-3хв. Якщо появляється аритмія серця, розчин амідарону вводять повторно в такий же дозі. На фоні відновлених порушень ритму внутрішньовенне вводять 5% розчин хлориду кальцію в дозі 50мг/кг. Нормальний синусовий ритм виникає через 3-5с в 100% випадків і продовжується 4-6хв., після чого у 50±8% тварин знову появляються порушення ритму. Повторні інфузії хлориду кальцію проводять до появи стабільного синусового ритму. В переважній більшості випадків (80±9%) 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.

В чисельних експериментальних дослідженнях встановлено, що електрична нестабільність міокарду та порушення ритму серця виникають внаслідок інтрацелюлярного іонного дисбалансу з підвищенням цитозольної концентрації іонів Na⁺ та Ca²⁺, а також зменшенням вмісту іонів K⁺ та Mg²⁺. Грубі зміни в співвідношеннях цитозольних

концентрацій іонів є результатом патологічної активації іонних каналів плазматичних мембран та дисфункції іонних насосів, які неспроможні викачувати із цитоплазми кардіоміоцитів надмірну кількість іонів Na⁺ та Ca²⁺ внаслідок недостатнього енергетичного забезпечення їх функцій. Крім того, патогенетичним механізмом, який при ішемії та наступній реперфузії міокарду може мати першорядне значення, є пошкодження біліпідного шару мембран та порушення їх бар'єрних властивостей, що є наслідком таких патологічних процесів:

- а) осмотичного розтягнення мембрани надмірною кількістю води внаслідок високої цитозольної концентрації іонів Na⁺;
- б) руйнівної дії ендогенних фосфоліпаз, особливо фосфоліпази A₂, які активуються гіпоксією при високій концентрації іонів Ca²⁺;
- в) активації перекисного окислення ліпідів;
- г) вільно-радикального пошкодження клітинних мембран.

Ступінь пошкодження мембран може бути різним: від підвищення проникливості мембран для одновалентних катіонів до появи «гідрофільних кластерів», через які іони Ca²⁺ проникають в цитозоль кардіоміоцита за механізмом простої дифузії. Рушійними силами для іонів Ca²⁺ є концентраційний градієнт, оскільки в міжклітинній рідині кальцію в 20 разів більше, а ніж в цитозолі кардіоміоцитів, а також від'ємний заряд цитоплазми. У важких випадках ішемії можливої «електричний самопробій» мембрани з неминучим некрозом вражених кардіоміоцитів. Отже, інтрацелюлярний іонний дисбаланс та порушення електричних властивостей міокардіальних клітин виникають внаслідок дисфункції іонних каналів та насосів, а також деструкції плазматичних мембран з проникненням в цитоплазму іонів Ca²⁺ поза каналними шляхами.

Амідарон не впливає на підвищену проникність клітинних мембран при їх вільно-радикальному пошкодженні та на інтервенцію іонів Ca²⁺ в цитозоль кардіоміоцитів через «гідроксильні кластери». Відтак підвищити антиаритмічну активність амідарону та зменшити його дози до безпечних можна шляхом комбінованого застосування його з мембранопротекторними засобами.

Нами проведені експериментальні дослідження комбінованого застосування амідарону та "Сальмагину" на різних моделях аритмій серця у тварин з метою встановлення їх антиаритмічної ефективності, а також можливості появи побічних, особливо аритмогенних, ефектів і ускладнень.

Аналіз результатів досліджень (Таблиця 1) засвідчив, що „Сальмагин” по антиаритмічній активності дещо перевищує ефективність амідарону, особливо на аконітиновій та мембранодеструктивній моделях АС.

Таблиця 1

Антиаритмічна ефективність
„Сальмагіну та аміодарону на експериментальних моделях АС у щурів

Групи тварин	Аконітинова модель АС				Строфантин-кофеїнова модель АС			Мембрано-деструктивна модель АС			
	n	C/p<1'	C/p>1'	Вижило	n	C/p<1'	C/p>1'	n	АС	ФШ	Вижило
Контроль	10	1	0	1	10	0	0	10	10	9	1
„Сальмагін" 100 мг/кг	12	9**	7**	8**	11	10**	8**	12	3*	3*	9**
Аміодарон 5 мг/кг	10	4**	3	3	5	3*	3*	6	5	4	3*

Умовні позначення:

n - кількість тварин в групі;

C/p<1 - синусовий ритм менше 1 мин.;

ФШ - фібриляція шлуночків серця;

АС - аритмії серця;

* - p<0,05 по порівнянню з контролем;

** - p<0,05 по порівнянню з аміодароном

Таблиця 2

Антиаритмічна ефективність
комбінованого застосування аміодарону та „Сальмагіну”

Моделі аритмій серця	Групи тварин	Анти аритмічні препарати та їх дози	n	Коротковасний синусовий ритм	Стабільний синусовий ритм	ФШ	Вижило
Аконітинова (лікування)	1	Контроль	10	1	0	9	0
	2	Аміодарон 5мг/кг	6	3*	3*	3	0
	3	Аміодарон 2,5мг/кг	6	1	0	5	0
	4	"Сальмагін" 100мг/кг	6	2	0	4	0
	5	Аміодарон 2,5мг/кг та "Сальмагін" 100мг/кг	6	3*	3*	4	1
Строфантин-кофеїнова (лікування)	1	Контроль	10	0	0	0	10
	2	Аміодарон, 5мг/кг	10	8*	6*	0	10
	3	Аміодарон 2,5мг/кг	10	6*	1	0	10
	4	"Сальмагін" 100мг/кг	10	5*	4*	0	10
	5	Аміодарон 2,5мг/кг та "Сальмагін" 100мг/кг	10	8*	8*	0	10
Хлоридкальцієва (попередження)	1	Контроль	10	0	0	9	0
	2	Аміодарон 5мг/кг	10	4*	4*	6	4*
	3	Аміодарон 2,5мг/кг	10	1	1	9	1
	4	"Сальмагін" 100мг/кг	10	3*	3*	4*	3
	5	Аміодарон 2,5мг/кг та "Сальмагін" 100мг/кг	10	6*	6*	2*	6*

Умовні позначення:

ФШ - фібриляція шлуночків серця;

* - p < 0,05 в порівнянні з контрольною групою.

Найбільш важливим слід вважати дослідження антиаритмічної ефективності препаратів при мембранодеструктивній моделі аритмій серця,

яку ініціювали внутрішньовенними інфузіями індукторів перекісного окислення ліпідів (F²⁺-аскорбат-кальцієві аритмії серця).

Таблиця 3.

Антиаритмічна ефективність аміодарону
та "Сальмагину" при мембранодеструктивній моделі аритмій серця

Моделі аритмій серця	Групи тварин	Антиаритмічні препарати та їх дози	n	Короткочасна повна АВ-блокада	Тривала повна АВ-блокада	ФШ	Вижило
Мембранодеструктивна (попередження аритмій)	1	Контроль	10	3	7	10	0
	2	Аміодарон 5мг/кг	10	3	7	7	3
	3	Аміодарон 2,5мг/кг	10	2	8	9	1
	4	"Сальмагін" 100мг/кг	10	3	7	4*	5*
	5	Аміодарон 2,5мг/кг та "Сальмагін" 100мг/кг	10	4	6	1*	6*

Умовні позначення:

ФШ - фібриляція шлуночків серця;

*- $p < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою.

Експериментальні дослідження (Таблиці 2 і 3) показали, що "Сальмагін" володіє мембранопротекторними властивостями, які при мембранодеструктивній моделі аритмій серця обумовили антиаритмічний ефект та значно знизили смертність тварин. Низькі дози аміодарону (2,5 мг/кг) не проявили антиаритмічної активності, але його комбінація з "Сальманіном" за антиаритмічною ефективністю наближується до повних доз аміодарону (5 мг/кг). Особливе значення набуває той факт, що "Сальмагін" підвищує антиаритмічну активність

аміодарону як при Na^+ , так і при Ca^{2+} -залежних аритміях серця, що може значно спростити індивідуальний вибір антиаритмічного препарату.

Важливе значення має також відсутність побічних ефектів як при застосуванні одного "Сальмагину", так і при комбінації з аміодароном. Безпека лікування магнієвої сіллю 2-оксибензойної кислоти підтверджується тим, що препарат застосовується в таких же дозах в педіатричній практиці як проти-запальний засіб.