



УКРАЇНА

(19) UA (11) 13621 (13) U
(51) МПК (2006)
A61K 31/00
G09B 23/28 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ПОПЕРЕДЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ АРИТМІЙ СЕРЦЯ ПРИ ПРОДОВЖЕНОМУ ІНТЕРВАЛІ Q-T

1

2

(21) u200508982

(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 попередження та лікування аритмій серця при продовженому інтервалі Q-T (LQT), що включає комбіноване застосування лікарських засобів, який **відрізняється** тим, що хворим додатково призначають глюконат магнію (4г/доб) та глюконат калію (1г/доб).

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

Відомо, що при лікуванні порушень ритму серця антиаритмічними препаратами нерідко виникають побічні ефекти, частота яких досягає 15-30%. Найбільш загрозливими ускладненнями при лікуванні аритмій серця вважаються аритмогенні ефекти. Вони виникають лише у 1-5% хворих, але їх перебіг часто настільки "агресивний", що призводить до повної дезорганізації серцевої діяльності, що може закінчитись раптовою смертю. Небезпека виникнення аритмогенних ефектів значно посилюється із-за неможливості їх прогнозування та попередження. Потенційно летальні аритмогенні ускладнення можуть раптово появлятися вночі, і хворий помирає, не прокинувшись. Особлива небезпека виникає при їх появі в амбулаторних умовах лікування, при яких на протязі декількох хвилин неможливо здійснити повноцінні реанімаційні заходи.

Основними критеріями для визначення аритмогенних ефектів є збільшення кількості екстрасистол не менше як в чотири рази, поява складних форм шлуночкових аритмій при відсутності їх до лікування антиаритмічними препаратами (групово та політопна екстрасистолія, пароксизмальна шлуночкова тахікардія) або збільшення кількості епізодів складних аритмій в 10 разів і більше при наявності їх до лікування.

Часто виникає "рикошетна" аритмогенна дія антиаритмічних препаратів: спочатку аритмія зникає, відновлюється нормальна ритмічна робота серця, а потім через деякий час раптово появля-

ються небезпечні порушення ритму серця, які часто призводять до смерті хворого. Дози антиаритмічних препаратів не мають принципового значення, оскільки аритмогенні ефекти можуть виникати при застосуванні субтерапевтичних доз, що розцінюється як ідіосинкразія до препарату; але частіше їх виникнення реєструють при підвищених дозах антиаритмічних засобів. Аритмогенні ефекти появляються як при монотерапії, так і при комбінованому застосуванні препаратів різних класів, особливо аміодарону та хінідину.

Патогенез формування нових та прогностично більш загрозливих аритмій серця, а також електрофізіологічна основа їх виникнення до теперішнього часу недостатньо вивчені. Переважна більшість дослідників вважають, що найбільш достовірним аритмогенним предиктором є синдром продовженого інтервалу Q-T (long QT syndrome - LQT). Якщо при лікуванні антиаритмічними препаратами тривалість коригованого інтервалу Q-T досягає 0,45с і більше, виникає загроза появи ранніх постдеполяризацій внаслідок тригерної активності кардіоміоцитів, що проявляється епізодами шлуночкової тахікардії типу "пірует" (Torsade de pointes). Окрім великої частоти неритмічних скорочень шлуночків серця (190-230 за хв.) та систолічної дисфункції міокарду, небезпека "пірует"-тахікардії проявляється частою (у 70-75% випадків) трансформацією її в фібриляцію шлуночків серця, яка при несвоєчасній електричній дефібриляції призводить до смерті хворих.

Пошуки надійних предикторів аритмій серця та раптової смерті привели до ретельного дослідження просторової дисперсії інтервалу Q-T. Ви-

(19) UA (11) 13621 (13) U

явилось, що у здорових людей в лівих грудних відведеннях інтервал Q-T на 20-50мс більший, ніж в правих; у хворих інфарктом міокарду - на 60-80 (100)мс, а у хворих з продовженим Q-T - на 150-200мс. Генез варіабельності інтервалу Q-T досліджувався у тварин і у хворих при операціях на серці. На різних ділянках міокарда визначались довжина періодів відновлення та рефрактерності. Реполяризація в правому шлуночку закінчується раніше, ніж в базальній та верхівковій частинах лівого шлуночка, а функціональний рефрактерний період на верхівці більш продовжений, ніж в базальних частинах лівого шлуночка. Аналіз просторової варіабельності інтервалу Q-T показав, що вона визначається змінами кінцевого, а не початкового компоненту Q-T.

Таким чином, просторова дисперсія інтервалу Q-T може виявлятися у хворих інфарктом міокарду, гіпертрофічною кардіоміопатією, гіпертонічною хворобою з ознаками вираженої гіпертрофії лівого шлуночка серця, пролапсом мітрального клапану, при гіпоксемії, гіперкапнії та інших патологічних ситуаціях. На основі експериментальних та клінічних досліджень встановлено, що збільшення дисперсії Q-T часто не пов'язане з одночасним збільшенням тривалості Q-T, але просторова варіабельність Q-T завжди реєструється з синдромом продовженого інтервалу Q-T.

Набутий синдром продовженого інтервалу Q-T спостерігається також при лікуванні психотропними засобами (аміназином, амітриптиліном, барбітуратами) та антигістамінними препаратами (фенотиазинами).

Окрім набутого синдрому продовженого інтервалу Q-T, відомі також вроджені його форми. Синдром продовженого інтервалу Q-T може поєднуватися з вродженою глухотою (синдром Джервелла-Ланге-Нильсена) і без глухоти (синдром Романо-Уорда). Вважають, що причиною вроджених форм синдрому Q-T, який частіше зустрічається у дітей жіночої статі, є помилки в кодуванні білків іонних каналів.

Синдром продовженого інтервалу Q-T часто проявляється приступами політопної пароксизмальної шлуночкової тахікардії типу "пірует" (*Torsade de pointes*), які характеризуються двонаправленою веретеноподібною формою зубців ЕКГ. В більшості випадків приступи "пірует"-тахікардії короткі, спонтанно припиняються, але можуть трансформуватись в фібриляцію шлуночків серця.

Небезпечним симптомом вродженого та набутого LQT є приступи втрати свідомості, які обумовлені фібриляцією або тріпотінням шлуночків серця. В літературі описана хвора синдромом Романо-Уорда, у якої на протязі 5,5 місяців зареєстровано 235 атак тріпотіння і фібриляції шлуночків. Під час останнього приступу хвора померла.

Досліджується ефективність хірургічних та медикаментозних способів лікування вродженого продовженого інтервалу Q-T. З огляду на високий ризик раптової смерті при LQT, серед хірургічних методів найбільш ефективним та надійним вважають імплантацію кардіовертера-дефібрилятора. Проводились операції по аутотрансплантації серця та резекція симпатичних гангліїв.

Найбільш ефективним методом при синдромі LQT є спосіб медикаментозної терапії є застосування β -адреноблокаторів в надзвичайно високих дозах [Н.Т.Ватутин, А.С.Кузнецов, Е.В.Склянная, Н.В.Калинкина «Лечение синдрома удлинённого интервала QT» Укр. кардиол. журн. - 2002.- №3. - С.88-91]. Пропранолол застосовують в дозі 120-1000мг/доб або інші β -адренергічні блокатори в адекватних дозах, які зменшують аритмогенний симпатичний вплив на провідну систему серця, пригнічують ектопічний автоматизм, стабілізують вміст іонів калію в клітинах міокарду. Такі дози β -адреноблокаторів попереджують появу приступів політопної "пірует"-тахікардії у 75-80% пацієнтів. Недоліком способу слід вважати значну частоту побічних ефектів, які виникають при терапії блокаторами β -адренергічних рецепторів серця в підвищених дозах (брадикардія, атривентрикулярні блокади, важка гіпотонія з синкопальними станами, серцева недостатність, обструктивні захворювання бронхів, диспное, нервово-психічні ускладнення (депресія, кошмарні сні, судоми м'язів, збудження та ін.). Описані випадки смерті при раптовому припиненні лікування β -адреноблокаторами.

В основу корисної моделі "Спосіб попередження та лікування аритмій серця при продовженому інтервалі Q-T (LQT)" поставлена задача: розробити на експериментальних тваринах принципово новий метод медикаментозного лікування LQT, який відрізняється від відомих способів високою ефективністю та безпекою його застосування. Поставлена задача вирішується тим, що при продовженому інтервалі Q-T, який ініціюють антиаритмічними засобами, в вену вводять розчин глюконату магнію та глюконату калію в співвідношеннях 4:1.

Спосіб виконується таким чином: наркотизованого нембуталом (35-40мг/кг в черевну порожнину) щура фіксують і реєструють вихідну ЕКГ в П відведенні; в стегнову вену вводять розчин аконітину в дозі 15мкг/кг, тобто в два рази менша, а ніж розрахункова аритмогенна доза. Таким чином відтворюють скриту аритмогенну активність міокарду шлуночків серця. Через 3хв. після інфузії розчину аконітину на фоні правильного синусового ритму в вену вводять 0,5% розчин аміодарону в дозі 10мг/кг і візуально визначають ступінь продовженого інтервалу Q-T. При необхідності інфузії аміодарону повторюють до збільшення тривалості інтервалу Q-T в 1,5-2 рази. Відомо, що аміодарон блокує калієві та кальцієві канали сарколеми і в певній токсичній дозі ініціює LQT, а також аритмогенні ефекти (групову екстрасистолію, шлуночкову пароксизмальну тахікардію, *torsade de pointes*). Після реєстрації продовженого інтервалу Q-T та аритмій серця в стегнову вену вводять 5% розчин препарату "Ритмокор" (фармацевтичної фірми "ФарКоС", Київ), який складається з розчинів глюконату магнію та калію в співвідношенні 1:4. Дозу препарату поступово підвищують до відновлення правильного синусового ритму. В переважній більшості тварин така доза "Римокору" складає 100-150мг/кг, при якій побічні ефекти препарату не реєструються.

Глюконова кислота є фізіологічним субстратом пентозофосфатного шляху окислення глюкози.

Відомо, що пентозофосфатний шунт в нормоксичних умовах відіграє роль донора піридинових нуклеотидів, які мають пряме відношення до енергозабезпечення клітин міокарду, забезпечує роботу іонних насосів, особливо провідної системи серця. В умовах ішемії міокарду пентозофосфатний шунт поставляє субстрати гліколітичного шляху окислення глюкози, що сприяє оптимізації роботи серця.

Основу фармакодинаміки магнієвої та калієвої солі глюконової кислоти при продовженому інтервалі Q-T складає активація Na^+/K^+ -АТФази при підвищенні внутріклітинної концентрації іонів Mg^{2+} та позаклітинного вмісту іонів K^+ , покращання енергозабезпечення кардіоміоцитів за рахунок аніонів глюконової кислоти, яка є субстратом пентозофосфатного шляху обміну вуглеводів. Крім того, іони Mg^{2+} є природними інгібіторами фізіологічної активності іонів Ca^{2+} . Перераховані механізми сприяють зменшенню ступеню внутріклітинного іонного дисбалансу, що впливає на електрофізіологічні процеси кардіоміоцитів та призводить до електричної стабільності міокарду.

Приклад

Наркотизованому нембуталом (35мг/кг в черевну порожнину) щурові вагою 220г після реєстрації вихідної ЕКГ в П відведенні в стегнову вену введено 0,05 мл розчину аконітину (15мкг/кг). Через 3хв. в ту же вену введено 0,2мл 0,5% розчину аміодарону (5 мг/кг). Після повторної реєстрації ЕКГ інфузії розчину аміодарону в такій же дозі повторювали до збільшення тривалості інтервалу Q-T в 1,5 рази. На фоні аміодарон-індукованої брадика-

рдії та продовженого інтервалу Q-T (0,14с) на ЕКГ зареєстровані екстрасистоли "R на T" і багато численні епізоди "пірует"-тахікардії. Після внутрівеної інфузії 5% розчину "Ритмокору" (50мг/кг) відновився правильний синусовий ритм, епізоди "пірует"-тахікардії не повторювались, зникли екстрасистоли, частота серцевих скорочень не змінилась. Через 2хв. після введення "Ритмокору" тривалість інтервалу Q-T поступово зменшувалась, а після додаткової дози "Ритмокору" зареєстрована виражена брадикардія (180 скорочень за 1хв., при вихідній частоті - 480 за хв.) та нормалізація тривалості Q-T_c.

Таким чином, застосування розчину магнієвих та калієвих солей глюконової кислоти при аміодарон-індукованому продовженому інтервалі Q-T, ускладненому шлуночковою екстрасистолічною аритмією та чисельними епізодами "пірует"-тахікардії, привело до відновлення правильного синусового ритму та скорочення тривалості LQT. При збільшенні дози "Ритмокору" виникла брадикардія та нормалізувався корегований інтервал Q-T. Важливо, що, незважаючи на передозування "Ритмокору", атриовентрикулярна та внутрішлуночкова провідність не порушились і не виникли блокади серця.

Розроблений спосіб попередження та лікування аритмій серця при продовженому інтервалі Q-T в клінічних умовах можливо буде відрізнитись простотою, безпекою застосування кальцієвої та калієвої солей глюконової кислоти, значною ефективністю та економічною доступністю.