



УКРАЇНА

(19) UA (11) 6398 (13) U

(51) 7 A61B10/00, A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ АРИТМОГЕННИХ ЕФЕКТІВ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ВИЗНАЧЕННЯ ЇХ ПАТОГЕНЕЗУ**

1

2

(21) 20040705990

(22) 20.07.2004

(24) 16.05.2005

(46) 16.05.2005, Бюл. № 5, 2005 р.

(72) Мороз Василь Максимович, Липницький Тарас Миколайович

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

(57) 1. Спосіб експериментального дослідження аритмогенних ефектів анти-аритмічних препаратів та визначення їх патогенезу, який передбачає внутрішньовенне введення аритмогенних кардіоток-

синів перед інфузією антиаритмічних препаратів та реєстрацію електрокардіограми, який відрізняється тим, що приховану аритмогенну активність міокарда ініціюють розчином аконітину в дозі, в два рази меншій за мінімальну аритмогенну дозу.

2. Спосіб за п. 1, який відрізняється тим, що при наявності аритмогенних ефектів препарату внутрішньовенно болюсно вводять розчин АТФ в дозі 1 мг/кг і при АТФ-індукованій повній атриовентрикулярній блокаді реєструють аритмії серця, а за формою та зв'язком з комплексами основного ритму визначають патогенез їх формування.

Корисна модель відноситься до медицини, а саме до кардіології, і стосується лікування аритмій серця та попередження їх побічних ефектів.

При лікуванні порушень ритму серця антиаритмічними препаратами у 15-30% хворих виникають побічні реакції, які можуть бути кардіальними та екстракардіальними. Найбільш загрозливими вважаються аритмогенні ефекти антиаритмічних препаратів, в результаті яких виникають нові патогенетичні форми аритмій серця, які в прогностичному відношенні більш небезпечні, ніж аритмії серця, які були у хворих до призначення антиаритмічних препаратів. 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 (групова та політропна екстрасистоля, паро-кисмизмальна шлуночкова тахікардія) або збільшення кількості епізодів складних аритмій в 10 разів і більше при наявності їх у хворих до лікування.

Аритмогенні ефекти можуть появлятися при застосуванні практично всіх антиаритмічних препаратів. Частота їх, по даним різних авторів, від 1% до 27%. Появу аритмогенних ефектів неможливо передбачувати та попередити, трудно реєструвати, особливо в умовах амбулаторного лікування. Летальні форми аритмій можуть появлятися вночі, і хворі помирають раптово, не

прокинувшись. Практично повноцінні реанімаційні заходи при фатальних аритмогенних ефектах можна провести лише в умовах кардіологічного стаціонару, якщо хворому проводиться постійний моніторинг ЕКГ.

Вважають, що можливою причиною аритмогенних ефектів є порушення катіонтранспортної функції клітинних мембран внаслідок фармакологічної блокади іонних каналів антиаритмічними препаратами. Блокада одних селективних іонних каналів призводить до можливої активації інших іонних каналів і внутріклітинного іонного дисбалансу, а відтак до порушення основних електрофізіологічних функцій кардіоміоцитів (ектопічного автоматизму, уповільнення провідності біоелектричних імпульсів, тригерної активності). В одному осередку аритмогенезу, який сформувався по механізму re-entry, блокада ретроградної провідності антиаритмічним препаратом перериває рециркуляцію імпульсу і запобігає виникненню аритмій (екстрасистолії, пароксизмальної тахікардії). Але в других ділянках ушкодженого міокарду фармакологічне порушення провідності призводить до антероградної блокади і появи нових осередків re-entry, тобто до виникнення нових, більш небезпечних форм порушень серцевого ритму (політропної та групової екстрасистолії, тріпотіння або фібриляції шлуночків серця та ін.).

Таким чином, клінічне застосування класичних антиаритмічних препаратів пов'язане з потенцій-

U
(13)
6398
(11)
UA
(19)

ним ризиком появи аритмогенних ефектів, які практично неможливо передбачувати і в лікуванні яких неодмінно виникають труднощі, оскільки подальше застосування антиаритмічних препаратів здатне породити ще більш загрозливі форми аритмії серця.

Відомий спосіб експериментального дослідження аритмогенних ефектів лікарських засобів [Н.В. Каверина, Г.Г. Чичканов «Фармакология антиаритмических средств: новые аспекты». Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2003. - Т. 66, № 2. - С. 46-52.] полягає в тому, що тварині в яремну вену вводять α -агоніст метоксамин з швидкістю 15мкг/кг за хвилину. Через 15хв. від початку досліду в вену вводять досліджуваний антиаритмічний препарат в рекомендованій експериментальній дозі, який розчиняють в 2мл води. Якщо препарат здатний ініціювати аритмогенні ефекти, на фоні метоксаміну виникають епізоди поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Недоліком способу активації ектопічного аритмогенезу α -агоністами та антиаритмічними препаратами слід вважати збільшення внутріклітинної концентрації іонів Ca^{2+} , оскільки α -агоністи активують переважно кальцієві канали плазматичних мембран, і таким чином аритмогенні ефекти провокуються за рахунок Ca^{2+} - залежного аритмогенезу. Підтвердженням такого патогенетичного механізму формування аритмії серця, які індуковані антиаритмічними препаратами, є виникнення «пірует» - тахікардії, формування якої обумовлено тригерною активністю за рахунок кальцієвого аритмогенезу. Але відомо, що аритмогенні ефекти антиаритмічних препаратів можуть виникати також при Na^+ -залежному аритмогенезі, ініціація якого α -агоністами менш ефективна.

В основу корисної моделі «Спосіб експериментального дослідження аритмогенних ефектів антиаритмічних препаратів та визначення їх патогенезу» поставлене завдання розробити методику провокації аритмогенних ускладнень при лікуванні аритмії серця блокаторами іонних каналів, дослідити умови їх виникнення та розробити спосіб визначення патогенезу аритмогенних ефектів. Поставлене завдання здійснюється способом, що передбачає внутрішнє введення аритмогенних кардіотоксинів перед інфузією антиаритмічних препаратів та реєстрацію ЕКГ; згідно з корисною моделлю, приховану аритмогенну активність міокарду ініціюють розчином аконітину в дозі в два рази меншій за мінімальну аритмогенну дозу; при наявності аритмогенних ефектів внутрішнє болісно вводять розчин АТФ в дозі 1мг/кг, а при АТФ-індукованій повній атріовентрикулярній блокаді реєструють аритмії серця, за формою та зв'язком з комплексами основного ритму визначають патогенез їх формування.

Спосіб використовується таким чином: наркотизовану тварину (розчин нембуталу в дозі 35мг/кг вводять в черевну порожнину) фіксують і реєструють ЕКГ в П відведених від кінцівок; в стенову вену вводять розчин аконітину в дозі, яка не провокує порушення ритму серця, але ініціює приховану електричну нестабільність (15мкг/кг). Через 3 хвилини після повторної реєстрації ЕКГ в вену вводять розчин антиаритмічного препарату в рекоме-

ндованій дозі (наприклад, 1% розчин новокаїнамід у дозі 10мг/кг). При відсутності аритмії серця, що визначають при постійному моніторингу ЕКГ, таку ж дозу антиаритмічного препарату вводять повторно до виникнення порушень ритму. Після реєстрації ЕКГ в вену болісно вводять 0,1% розчин АТФ в дозі 1мг/кг і безупинно реєструють ЕКГ до відновлення правильного синусового ритму.

Оцінка результатів дослідження. При використанні запропонованої методики дослідження аритмогенні ефекти препаратів виникають у 60-75% експериментальних тварин. У переважній меншості тварин синусовий ритм змінюється на ідіоventрикулярний, який при збільшенні дози антиаритмічного препарату сповільнюється, знижується амплітуда зубців і настає асистолія. В зв'язку з цим при аналізі результатів дослідження враховуються лише тварини, в яких були ініційовані аритмогенні ускладнення антиаритмічної терапії. Визначення патогенезу аритмогенних ефектів при АТФ-індукованих блокадах базувалося на наступних критеріях діагностики.

При наявності тригерної активності реєструються екстрасистолі, які асоційовані з шлуночковими комплексами основного ритму із стабільними інтервалами зчеплення; епізоди пароксизмальної тахікардії типу «пірует» відрізняються високою частотою нерегулярних скорочень, комплекси QRS різні за формою та полярністю, часто трансформуються в фібриляцію шлуночків. Аритмії серця, які формуються по механізмі ектопічного аномального автоматизму (спонтанної діастолічної деполаризації), відрізняються тим, що ектопічні комплекси не пов'язані з основним ритмом, часто переходять в пароксизмальну тахікардію з інтервалами R-R різної тривалості або в прискорений ідіоventрикулярний ритм, який не трансформується в фібриляцію шлуночків серця, а поступово переходить в асистолію. Для циркуляції збудження (re-entry) характерна екстрасистолічна аритмія із стабільними по тривалості інтервалами зчеплення з комплексами основного ритму, часто трансформуються в групову екстрасистолію або в пароксизмальну тахікардію з однаковими по тривалості інтервалами R-R: вони часто трансформуються в тріпотіння або в фібриляцію шлуночків серця.

Приклад. Наркотизованому нембуталом щурові (35мг/кг в черевну порожнину) вагою 200г після реєстрації ЕКГ в П відведених в стенову вену введено розчин аконіти ну (15мкг/кг). Через 3хв. зареєстрована ЕКГ, на якій порушень серцевого ритму не виявлено. Внутрішнє введено 0,2мл 0,5% розчину аміодарону (5мг/кг). Через 2хв. на ЕКГ зареєстрована синусова брадикардія (ЧСС=270 за хв. при вихідній ЧСС - 400 за хв.). Розчин аміодарону в такій же дозі введено в вену ще 2 рази з інтервалами в 2хв. Після останнього введення розчину аміодарону на ЕКГ зареєстровані одиничні шлуночкові екстрасистолі, кількість яких поступово збільшувалась. В вену з максимальною швидкістю введено 0,2мл 0,3% розчину АТФ, що призвело до розвитку повної атріовентрикулярної блокади серця з вузловим ритмом, який раптово трансформувался в ідіоventрикулярний ритм. Після кожного вузлового шлуночкового комплексу

зареєстровані екстрасистоли з постійними інтервалами зчеплення тривалістю в 0,14с. Після ідиовентрикулярних шлуночкових комплексів також зареєстровані екстрасистоли з точно такими ж інтервалами зчеплення.

Результати досліді: після неаритмогенної дози аконітину, який активує натрієві канали сарколеми, внутрішньо введений розчин аміодарону в дозі 15мг/кг ініціював аритмогенні ефекти (екстрасистолічну бігемінію). Після АТФ-індукованої повної атриовентрикулярної блокади з вузловим, а потім ідиовентрикулярним ритмами на ЕКГ зареє-

стровані шлуночкові екстрасистоли, які асоційовані з основними ритмами інтервалами зчеплення з постійною тривалістю, яка не залежить від особливостей замісного ритму, що характерно для механізму re-entry.

Розроблений спосіб дослідження аритмогенних ефектів антиаритмічних препаратів та визначення їх патогенезу не потребує складного технічного обладнання, а відтак може широко застосовуватись в лабораторіях при дослідженні ефективності та побічної дії нових антиаритмічних засобів.

