

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВИНАХІДвидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ КОМБІНОВАНОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АРИТМІЙ СЕРЦЯ

(21) 99095206

(22) 21.09.1999

(24) 15.03.2001

(46) 15.03.2001, Бюл. № 2, 2001 р.

(72) Мороз Василь Максимович, Лигницький Тарас  
Миколайович, Липницький Юрій Тарасович, Сизо-  
ва Марина Петрівна(73) ВІННИЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІ-  
ВЕРСИТЕТ ІМ.М.І.ПІРОГОВА

(57) Спосіб комбінованої фармакоterapiї аритмій серця, що включає одночасне застосування декількох антиаритмічних препаратів, який відрізняється тим, що одночасно проводять лікування антиаритмічними препаратами 1-го або 3-го класів та верапамілом в дозах, які на 50% нижчі від середньотерапевтичних, та інтенсифікацію магній-залежної  $Na^+-K^+-ATP$  фази препаратами магнію та калію, а також активацію аденозинових рецепторів серця.

Винахід належить до медицини, а саме до кардіології, і стосується лікування аритмій серця.

В основі патогенезу аритмій серця лежить порушення електричної активності кардіоміоцитів внаслідок дисфункції іонних каналів та катіонтранспортної функції протоплазматичних мембран. Незалежно від етіологічних факторів (запалення, ішемії, токсичних пошкоджень та ін.) при дестабілізації клітинних мембран в кардіоміоцити у 0 та 2 фази потенціалу дії надходить надмірна кількість іонів  $Na^+$  та  $Ca^{2+}$ , концентрація яких у міжклітинній рідині значно вища, ніж у саркоплазмі (в 10 та 20 разів відповідно). У фазу реполяризації із кардіоміоцитів виходить також надмірна кількість іонів  $K^+$ , оскільки рівень його концентрації в кардіоміоцитах в 30 разів більший, ніж в міжклітинній рідині. Відновлення високого рівня концентрації іонів  $K^+$  в клітинах в фазу діастолі потребує значної кількості метаболічної енергії, оскільки натрій-кальцевий насос викачує із кардіоміоцитів іони  $Na^+$  і накачує в протоплазму іони  $K^+$  проти високих концентраційних градієнтів. При недостатності енергії надмірна кількість іонів  $Na^+$  обмінюється не на  $K^+$ , а на іони  $Ca^{2+}$ , концентрація якого в протоплазмі клітин прогресивно збільшується. Інтрацелюлярний іонний дисбаланс, що виникає внаслідок порушення функції ферментативних систем та енергетичного забезпечення натрій-кальцевого та кальцевого обміну, підвищує збудливість, ектопічний автоматизм та порушує швидкість проведення імпульсів, що призводить до формування патогенетичних механізмів аритмій серця (re-entry, тригерної активності, спонтанної діастолічної деполаризації). В клінічних умовах ідентифікація цих

механізмів практично неможлива, у зв'язку з чим індивідуальний вибір антиаритмічних засобів проводиться емпірично, що пов'язано з потенційним ризиком небезпечних аритмогенних ефектів.

Відомий спосіб комбінованого застосування антиаритмічних засобів (Мазур Н А, Абдалла А "Фармакоtherapia аритмий", - М "Оверлей", 1995, - С 123-142) включає одночасне лікування препаратами 1А класу, які блокують відкриті натрієві канали, з препаратами 1В класу, які зв'язуються з інактивованими натрієвими каналами. Недоліком способу є те, що така комбінація препаратів не може бути ефективною при аритміях, які залежать від дисфункції  $Ca^{2+}$ - та  $K^+$ -каналів. Клінічна ефективність різних комбінацій препаратів 1 класу, яка досліджувалась на невеликих групах хворих (по 7-28 осіб) з позитивними результатами в 66-92% хворих, не може вважатись статистично достовірною. Ефективність комплексного застосування антиаритмічних препаратів з активаторами аденозинових рецепторів серця та сульфатом магнію авторами не вивчалось.

В основу винаходу поставлено завдання підвищити ефективність та зменшити потенційний ризик виникнення аритмогенних ефектів при фармакологічній корекції інтрацелюлярного іонного дисбалансу шляхом одночасної блокади натрієвих та кальцевих каналів, інтенсифікації  $Na^+-K^+-ATP$  фази та активації аденозинових рецепторів. Для цього при лікуванні аритмій серця з метою часткової блокади  $Na^+$ -каналів застосовуються антиаритмічні препарати 1-го і 3-го класів та верапаміл в дозах, які на 50% нижчі від середньотерапевтичних. Одночасно проводять інтенсифікацію магній-

залежної  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -АТФази препаратами магнію та калію, а також активацію аденозинових рецепторів серця. Експериментально встановлено, що при активації аденозинових рецепторів пригнічується функція  $\text{Ca}^{2+}$ -каналів і одночасно підвищується активність  $\text{K}^+$ -каналів. Активаторами аденозинових рецепторів є аденозинтрифосфат, а також диліридамом (курантил), який інгібує аденозиндезаміназу і підвищує концентрацію ендogenous аденозину.

Спосіб полягає у тому, що антиаритмічні препарати вибирають в залежності від клініко-патогенетичної форми аритмії серця: при надшлуночковій екстрасистолії та миготливій аритмії перевагу віддають хінідіну, при шлуночкових аритміях – препаратам третього класу. Одночасно призначають препарати магнію та калію в таблетках (магнерот, магне-В<sub>6</sub>, панангін) в загальноприйнятій дозі або суміш для внутрішньовенних краплинних інфузій, яка складається із 10 мл 25% розчину сульфату магнію, 20 мл панангін та 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. При миготливій аритмії та потенційно злоскісних шлуночкових аритміях перевагу віддають внутрішньовенним інфузіям лікарських засобів з метою активації аденозинових рецепторів серця призначають внутрішньом'язеві ін'єкції 1% розчину натрію аденозинтрифосфату по 1 мл 2–3 рази в день.

Доклінічне дослідження синергічної дії вищезгаданих антиаритмічних препаратів при різних комбінаціях проведено в експериментах на аконітиновій, хлоридбарієвій, хлоридкальцієвій та строфантиновій моделях аритмії серця у 180 щурів та 84 морських свинок.

**Приклад.** Хворий Д., 62 років, госпіталізований в кардіологічне відділення лікарні зі скаргами на серцебиття та задишку. Стенокардією хворіє 8 років, пароксизми миготливої аритмії періодично повторюються протягом 5 років. Лікувався новокаїнамідом, анаприліном, аміодароном, хінідіном. Електрична кардіоверсія для відновлення синусового ритму застосовувалась тричі протягом 1,5 місяців. Останніх 4 місяці миготлива аритмія стала

постійною. Від електричної кардіоверсії відмовився.

Діагноз: ІХС, стабільна стенокардія напруження, 2 функціональний клас, атеросклеротичний кардіосклероз, ХСН 1 стадії, постійна форма миготливої аритмії.

Після клінічного обстеження та лікування дігоксином, анаприліном, нітросорбідом та фуросемідом в загальноприйнятій дозі хворому запропонована медикаментозна кардіоверсія. Протягом 3-х днів під контролем частоти серцевих скорочень, артеріального тиску та ЕКГ проводилась внутрішньовенна краплинна інфузія 10 мл 25% розчину сульфату магнію, 20 мл панангін та 200 мл ізотонічного розчину хлориду натрію. Інфузії проводились 2 рази в день з частотою краплин 20–30 за 1 хв. Одночасно внутрішньом'язево вводився 1% розчин натрію аденозинтрифосфату по 1 мл 2 рази на день. Увечері 2-го дня хворий прийняв одну таблетку кінлентину (250 мг хінідіну бісульфату) для визначення індивідуальної чутливості до препарату. На 3-й день при постійному моніторингу ЕКГ та інфузії вказаної суміші хворому призначено 3 таблетки кінлентину (по 1 таблетці через 30 хв) та внутрішньовенну інфузію 2 мл 0,25% розчину ізоптину в 100 мл 0,9% розчину хлориду натрію. Через 4 години після прийому останньої таблетки кінлентину зареєстровано відновлення синусового ритму. Загальний стан хворого зберігався стабільним.

Протягом наступних 3-х днів продовжувалось лікування кінлентином (по 1 таблетці 2 рази на добу), внутрішньовенними інфузіями препаратів магнію та калію один раз на добу. Хворий виписаний в задовільному стані при стабільному синусовому ритмі. Рекомендована протягом одного місяця терапія аміодароном (300 мг/добу), магне-В<sub>6</sub> по 1 таблетці 2 рази на добу та диліридамом 75 мг 3 рази на добу.

Спосіб підвищує ефективність та безпеку антиаритмічної терапії при різних клініко-патогенетичних формах порушень серцевого ритму. Метод рекомендується для практичного використання в кардіологічних та терапевтичних відділеннях.

Тираж 50 екз.

Відкрите акціонерне товариство «Патент»  
Україна, 88000, м. Ужгород, вул. Гагаріна, 101  
(03122) 3 – 72 – 89 (03122) 2 – 57 – 03