



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 47031

(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) КАРДІОПРОТЕКТОРНИЙ ПРЕПАРАТ "ТРАМАДОЛ"

1

2

(21) 2001064325

(22) 21 08 2001

(24) 17 06 2002

(46) 17 06 2002, Бюл. № 6, 2002 р.

(72) Добровольський Василь В'ячеславович,
Столярчук Олександр Олександрович,
Добровольська Наталя В'ячеславівна(73) ВІННИЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ ІМ МІ ПИРОГОВА(57) Застосування трамадолу за хімічною
формулою ((±)-транс-2-[[диметиламіно)метил]-1-
(м-метоксифеніл) циклогексанолу гідрохлорид) як
кардіопротекторного засобу при гострих ішемічних
та реперфузійних ушкодженнях міокарда

Винахід відноситься до медицини, зокрема до фармакології та стосується засобу, що використовується для захисту міокарда при постішемічному реперфузійному ушкодженні.

Сучасна система фармакотерапевтичного впливу, що спрямований на підвищення життєздатності ішемізованого міокарда (інфаркт міокарда), складається з 4 основних аспектів:

1 Зниження навантаження на серце та лікування ускладнень гострого періоду ішемічного пошкодження - аритмій, артеріальної гіпо- або гіпертензії, гіперкоагуляції (Кушаковский М С Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение) Руководство для врачей Изд. 2-е, дополн., расширен и частично переработ. - С-Пб ИКФ "Фолиант", 1998 - 640с, Метелица В И Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств - М Медпрактика, 1996 - 778с)

2 Збільшення коронарного кровотоку стабілізація перфузійного тиску в коронарних артеріях, зняття спазму вільцевих судин, зменшення набряку судинної стінки артерій і капілярів в ділянці ішемії, тромболіз (Каверина Н В, Розанов Ю Б, Чичканов Г Г Современные аспекты фармакологии антиангинальных средств - М Медицина, 1980 - 240с, Метелица В И Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств - М Медпрактика, 1996 - 778с)

3 Енергозабезпечення процесів гомеостазу в кардіоміоцитах і збільшення періоду зворотніх змін в ділянці ішемічного пошкодження міокарда

призначення енергозберігаючих засобів, застосування засобів активації ендогенної продукції макроергів, гальмування метаболічного ацидозу, підвищення транспорту кисню (Гацура В В Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда - М Б И, 1993 - 252с, Лукьянова Л Д Биоэнергетическая гипоксия понятие, механизмы, способы коррекции // Бюл. эксперим. биол. и медицины - 1997 - Т 124, №9 - С 224 - 254)

4 Призначення мембранопротекторних засобів гальмування перекисного окислення ліпідів мембран кардіоміоцитів, стабілізація лізосомальних мембран, нейтралізація мембранотропної дії гуморальних агентів - істаміну, кінінів, гіалуронідази, фосфоліпаз, лізосомальних протеаз та інших (Меерсон Ф З, Пшенникова М Г Адаптация к стрессорным и физическим нагрузкам - М Медицина, 1988 - 256с, Сергеев П В, Галенко-Ярошевский П А, Шимановский Н Л Очерки биохимической фармакологии - М РЦ "Фарммединфо", 1996 - 384с)

Порушення процесів енергозабезпечення кардіоміоцитів часто є провокуючим і головним механізмом їх ушкодження. Як правило, енергозабезпечення клітин міокарда при різних формах патології серця порушується на трьох основних етапах: 1) ресинтезу АТФ, 2) транспорту його енергії від місць продукції до ефektorних структур клітини (міофібрил, саркоплазматичної сітки, сарколеми та інших), 3) засвоєння енергії АТФ (Гацура В В Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда - М Б И, 1993 - 252с, Ханкова А И Кардиопротекторные и кардиотоксические

(13) A
47031
(11) UA

эффекты антиаритмических соединений пути фармакологической коррекции, молекулярные механизмы действия Дис д-ра мед наук 14 00 25 - Москва, 1998 - 353с)

До основних принципів захисту та корекції енергозабезпечення серця відносяться 1) збільшення доставки кисню та субстратів метаболізму до кардіоцитів, 2) стимуляція синтезу АТФ, 3) зниження енергетичних витрат, 4) захист механізмів синтезу, транспорту та утилізації енергії АТФ (Гацуро В В Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда - М Б И, 1993 - 252с) Кінцева мета цих дій - зменшити (або усунути) невідповідність між рівнем синтезу та доставки АТФ, потребу в ньому Це досягається шляхом застосування фармакологічних препаратів, комбінацією медикаментозного та інших засобів лікування (Schultz J E, Hsu A K, Gross G J Morphine mimics the cardioprotective effects of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart // Circ Res - 1996 - Vol 78, №6 - P 1100 - 1104)

Фармакотерапевтичні засоби сприяють підвищенню току крові по коронарним артеріям (антиагреганти, тромболітики, коронародилататори), збільшенню транспорту кисню та субстратів метаболізму в кардіоцитах, а також стимуляції синтезу АТФ (глюкозінсулінокалієва суміш, інгаляції кисню, палуронідаза, дихлорацетат натрію, L-карнітин, антигипоксанти) (Sargent C A, Wilde M W, Dzwonczyk S, et al Glibenclamide-reversible cardioprotective effects of calcium-independent phospholipase A₂ inhibition in ischemic rat hearts // Cardiovasc Res - 1996 - Vol 31, №2 - P 270 - 277, Whittaker P, Kloner R A, Przyklenk K Intramyocardial injections and protection against myocardial ischemia An attempt to examine the cardioprotective actions of adenosine // Circulation - 1996 - Vol 93, №11 - p 2043 - 2057)

Відновлення кровопостачання (реперфузія) в ішемізованій ділянці - є природним та найбільш ефективним методом лікування ішемічних станів (інфаркту міокарда, ішемічного мозкового інсульту) (Руксин В В Неотложная кардиология - СПб Невский диалект, 1997 - 470с, Карлов В А Терапия нервных болезней Руководство для врачей - М "Шар", 1996 - 653с)

Але й сама реперфузія під час коронарної ангиопластики, аорто-коронарного шунтування (Ruiz Ros J A, Martinez J A, Tovar I, et al Reperfusion arrhythmias in valvular patients undergoing extracorporeal surgery and pretreated with captopril // Rev Esp Cardiol - 1997 - Vol 50, №7 - P 491 - 497), діагностичних міроприємств (коронарній ангиографії), або медикаментозного тромболітизму та вазодилатації здатна привести до подальшого пошкодження міокарда, навіть більш вираженого ніж при ішемії, так званий постішемічний реперфузійний синдром (Пархоменко А Н, Бріль Ж В Патофизиологические механизмы ишемического и реперфузионного повреждения миокарда в экспериментальных и клинических исследованиях // Украинский кардиологический журнал - 2000 - №5

- 6 - С 95 - 99, Chiarello M, Ambrosio G Myocardial damage during ischaemia and reperfusion // Rev Port Cardiol - 1994 - Vol 13, № 9 - P 655 - 659)

До основних принципів фармакотерапевтичного захисту мембран і ферментів кардіоцитів відносяться гальмування процесу ліпопероксидації, зниження активності мембранозв'язаних фосфоліпаз, стабілізація мембран лізосом і пригнічення активності їх гідролаз, корекція дисбалансу іонів і рідини Головною метою вищезгаданого є запобігання переходу зворотніх пошкоджень структур кардіоцитів в незворотні (Ханкоєва А И Кардиопротекторные и кардиотоксические эффекты антиаритмических соединений пути фармакологической коррекции, молекулярные механизмы действия Дис д-ра мед наук 14 00 25 - Москва, 1998 - 353с, Black S C, Gralinski M R, Fnedrichs G S, et al Cardioprotective effects of heparin or N-acetylleparin in an in vivo model of myocardial ischemic and reperfusion injury // Cardiovasc Res - 1995 - Vol 29, №5 - P 629 - 636)

Враховуючи різноманітність етіопатогенезу інфаркту міокарда, арсенал лікарських засобів, що використовується в сучасній клініці, нараховує декілька десятків найменувань препаратів з різних фармакологічних груп (Ogawa T Cardioprotective and antiarrhythmic effects of beta-blockers propranolol, bisoprolol and nipradilol in ischemic model of regional ischemia // Heart Vessels - 1989 - Vol 5, №1 - P 10 - 16, Pelleg A Mechanism of action and therapeutic potential of adenosine and its analogues in the treatment of cardiac arrhythmias // Coron Artery Dis - 1993 - Vol 4, №1 / - P 109 - 115)

Безсумнівно, що при одночасному призначенні значної кількості препаратів цілком вірогідне виникнення феномену взаємодії лікарських засобів та зниження ефективності фармакотерапії (Белоконная Н С Экспериментальное изучение противофибрилляторной активности комбинированного применения противоаритмических средств Дис канд мед наук 14 00 25 - Винница, 1994 - 121с)

Застосування в клініці різних антиаритмічних засобів, антиоксидантів, блокаторів кальцієвих каналів та інших кардіотропних препаратів не завжди забезпечує бажаний захисний протифібриляторний ефект (Денісюк В И, Гаврилова Е В, Коновалова Н В, и др Аритмогенные эффекты препаратов как причина возникновения фатальных нарушений ритма сердца // Кардиология - 1997 - Т 37, №12 - С 44 - 49)

Експериментальне дослідження лікарських препаратів цих класів, як з метою попередження реперфузійної фібриляції шлуночків серця, так і для визначення у них здатності підвищувати електричну стабільність міокарда, не завжди дає бажані результати (Ханкоєва А И Кардиопротекторные и кардиотоксические эффекты антиаритмических соединений пути фармакологической коррекции, молекулярные механизмы действия Дис д-ра мед наук

14 00 25 - Москва, 1998 - 353с)

Однією з причин недостатньої протифібриляторної ефективності існуючих кардіотропних засобів може бути множинність механізмів, що викликають порушення електричної стабільності міокарда, тоді як дія конкретного засобу, як правило, спрямована на обмежено число ланок патогенезу реперфузійного пошкодження

Все це разом вказує на актуальність пошуку нових підходів до фармакотерапії інфаркту міокарда В зв'язку з цим вчені цілком справедливо сходяться на думці про необхідність використання при ішемічних станах засобів з широким спектром дії, що володіють політропними фармакологічними, кардіопротекторними властивостями, здатні одночасно впливати на різні ланки патогенезу (Лукьянова ЛД Фармакологические аспекты биоэнергетики клетки при гипоксии // Сб тр ин-та фармакол АМН СССР "Клеточные механизмы реализации фармакологического эффекта" - Москва - 1990 - С 184 - 216, Лукьянчук ВД, Савченкова ЛВ Антигипоксантаы состояние и перспективы // Эксперим и клин, фармакол - 1998 - №4 - С 72 - 79, Савченкова ЛВ, Лукьянчук ВД Принципы фармако-профилактики и фармакокоррекции гипоксических нарушений на фоне гипертермии состояние и перспективы // Фармакологический вестник - 1997 - №2 - С 28 - 29)

В основу винаходу "Кардіопротекторний препарат трамадол" поставлене завдання шляхом застосування трамадолу ((±)-транс-2-[(диметиламіно)метил]-1-(м-метоксифеніл) циклогексанолу гідрохлорид), як кардіопротектора, запобігти пост-ішемічному реперфузійному пошкодженню міокарда, підвищити ефективність лікування хворих інфарктом міокарда Це здійснюється шляхом застосування знеболюючого препарату трамадол в новій якості, як кардіопротектора

В сучасній клініці при больовому синдромі різної етіології широко застосовується знеболюючий препарат трамадол - анагетик центральної дії, агоніст - антагоніст опіюїдних рецепторів Він вибірково впливає на обмін нейромедіаторів норадреналіну та серотоніну (Береснев ВА, Осипова НА, Петрова ВВ Трамад - фармакологические свойства и клинический опыт // Анестезиология и реаниматология - 1996 - №4 - С 68 - 71) Відрізняється від інших препаратів цієї групи відсутністю вираженої властивості викликати наркоманію Механізм дії трамадолу складний Позитивно заряджений рацемат трамадолу є агоністом опіюїдних рецепторів центральної нервової системи, а негативно заряджений - гальмує зворотній захват норадреналіну нейронами, активуючи при цьому низхідну норадренергичну систему, що порушує передачу больових імпульсів в спинному мозку Обидва рацемата діють співдружно (Машковский МД Лекарственные средства Издание 13, новое - Т 1 - Харьков Торсинг, 1997 - 560с)

Трамадол виявляє протифібриляторну дію, що перевищує ефективність відомих препаратів

кордарону, лідокаїну (Деклараційний патент на винахід 38042А, UA, МПК 6А61К31/00 Протифібриляторний препарат трамадол - Добровольський ВВ, Столярчук ОО Вінницький державний медичний університет ім МІ Пирогова, Заявл 22 05 2000 Опубл 15 05 2001, Бюл №4 - С 1 55)

З метою визначення реалізації клітинного механізму дії трамадолу нами було проведено електронно-мікроскопічні дослідження міокарда котів під час постішемічної реперфузії коронарної артерії

Досліди проведено на 20 кішках обох статей масою від 2,0 до 5,2кг, що були наркотизовані нембуталом (40мг/кг інтраперіторнеально) В умовах розтину грудної клітки при штучній вентиляції легенів у тварин перев'язували низхідну гілку лівої коронарної артерії на межі її середньої третини з наступним (через 25 хвилин) розпуском лігатури За 20 хвилин до реперфузії внутрішньовенно вводили розчин трамадолу ((±)-транс-2-[(диметиламіно)метил]-1-(м-метоксифеніл) циклогексанолу гідрохлорид) в дозі 3мг/кг Результати реперфузії реєстрували за допомогою електрокардіографа "Малыш" у другому стандартному відведенні

Для морфологічного дослідження шматочки міокарда котів забирали із центру басейну кровопостачання оклюзованої передньої низхідної гілки лівої коронарної артерії через 25 хвилин після введення трамадолу (через 5 хвилин після реперфузії) Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки серця фіксували 2,5% розчином глютаральдегіду на фосфатному буфері (рН 7,4) Дофіксували в 1% розчині осмію Заливали в суміш епоксидних смол (Епон-812) Зрізки виготовлювали на ультрамикротомі LKB (Швеція) Зафарбування напівтонких зрізків здійснювали толудиноним синім-піроніном з обробкою 0,1N HCl Контрастування тонких зрізків для електронно-мікроскопічного дослідження проводили насиченим водним розчином уранілацетату та нтрату свинцю по (Reynolds E S // Med Proc - 1963 - №22 - Р 370 - 378), Ультроструктурне дослідження проводили на електронному мікроскопі ПСМ 125-К По закінченні спостережень тварин виводили з експерименту згідно з правилами гуманного поводження з експериментальними тваринами

Результати дослідів обробляли загальноприйнятими методами статистики з визначенням ступеню вірогідності за t-критерієм Стьюдента ($P \leq 0,05$)

У контрольній серії тварин, що не отримували трамадол, реперфузійна фібриляція шлуночків серця з'являлась у $80,0 \pm 11,09\%$ ($P \leq 0,05$) дослідів

На тлі трамадолу (3мг/кг в/в) реперфузійна фібриляція шлуночків серця виникала лише в $10,0 \pm 12,59\%$ ($P \leq 0,05$) дослідів

При реперфузії коронарної артерії на ультроструктурному рівні виникає

1 Порушення структури міофібрил, їх перескорочення Зникнення глікогену, цитогранул Витончення, розривчастість базальної мембрани, утворення інвапацій Значне розширення

некусів, порушення будови вставних дисків
Явища деструкції

2 Розширення капілярів Сладжовані скупчення еритроцитів в посткапілярних венулах Адгезія еритроцитів з люменальною поверхнею ендотеліоцитів Періваскулярний набряк інтерстицію та явища деструкції Ядра ендотеліоцитів мають фестончасту форму з чисельними інвагіаціями каріолеми Скупчення тромбоцитів в просвіті капілярів

3 Набряк, дезорганізація крист мітохондрій з різким збільшенням мієліноподібних структур, що значно більше виражено ніж при ішемі Часткове зморщування мітохондрій з явищами фрагментації та лізису З'являються гігантські мітохондрії Ушкодження ($30,9 \pm 1,1$ мітохондрій в полі зору, при збільшенні $\times 7500$, відносно загальної кількості $50,7 \pm 1,5$, при $P \leq 0,05$), тобто 61% мітохондрій Значне розширення каналців саркоплазматичного ретикулуму, цистерн комплексу Гольджі

4 Набряк, просвітлення ядру Інвагіація ядерної оболонки Маргіація хроматину

При постішемичній реперфузії на тлі трамадолу визначено

1 Збереження структури мембран (сарколема більшої частини кардіоцитів неушкоджена)

2 Збереження транспортної властивості ендотелію (в ендотеліоцитах збільшена кількість піноцитозних везикул, що розташовані кластерами, розширення капілярів)

3 Збереження структури мітохондрій в міокарді, з явищами регенерації (мітохондрії з неушкодженою поверхневою двошаровою мембраною, чисельними накопиченнями з утворенням бруньок, кристи їх гперглізовані) Кількість ушкоджених мітохондрій зменшилась до 17%

4 Ядра кардіоцитів зберігають округлу форму Еухроматин розташований дифузно Ядерце біля ядерної оболонки

Трамадол введений в дозі 3мг/кг в/в за 20 хвилин до реперфузії виявляє кардіопротекторну дію в експериментальних умовах постішемичної реперфузії коронарної артерії котів