УКРАЇНА

(19) UA (11) 54019 (13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

ОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

видається під відповідальність власника патенту

(54) СПОСІБ ПІДВИЩЕННЯ АНТИАРИТМІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АМІОДАРОНУ

(21) 2002043251
(22) 19 04 2002
(24) 17 02 2003
(46) 17 02 2003, Бюл № 2, 2003 р

(72) Мороз Василь Максимович, Липницький Тарас Миколайович, Козловський Вадим Олексійович, Сорока Іван Миколайович, Осядла Емілія Станіславівна, Бандурка Наталія Миколаївна

(73) ВІННИЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМ М І ПИРОГОВА

(57) Спосіб підвищення антиаритмічної ефективності аміодарону, що включає довготривале застосування малих доз препарату, який **відрізняється** тим, що аміодарон комбінують з ацетилцистеїном в дозі 1200 - 1800 мг/доб

1

Винахід відноситься до медицини, зокрема до кардіології, і стосується лікування аритмій серця

Мета-аналіз 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 зконцентровані позитивні якості антиаритмічних 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 з дефібриляцією серця, летальність від серцево-судинних захворювань зменшилась протягом 2-х років майже в два рази Однак, в тих же дослідженнях встановлено, що аміодарон приходилось відміняти частіше, а ніж інші антиаритмічні препарати (у 17% та 29% відповідно) через побічні ефекти, які виникали при застосуванні ефективних доз аміодарону при довготривалій

2

терапії

Основною причиною, яка спонукає обмежувати показання до застосування аміодарону, є результати клінічних досліджень, які показали, що він не такий вже безпечний препарат, як вважалось після перших досліджень Встановлено, що частота ускладнень та побічних ефектів при застосуванні препарату 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 Лишневекая, В Б Шатило «Применение кордарона в кардиологической практике» Матеріали І Української науково-практичної конференції з міжнародною участю «Порушення ритму серця вікові аспекти» - Київ - 2000р - С 102 - 126) Недоліком комбінованого застосування аміодарону 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 інтер-

(19) UA (11) 54019 (13) A

валу Q - T перевищує 0,46с, часто виникає шлуночкова «пірует»-тахікардія з високою вірогідністю трансформування в фібриляцію шлуночків серця з раптовою аритмічною смертю хворого Отже, хінідин підвищує ефективність аміодарону, але одночасно підвищує ризик появи фатальних аритмій серця

В основу винаходу «Спосіб підвищення анти-аритмічної ефективності аміодарону» поставлено завдання шляхом комбінованого застосування з іншими фармакологічними засобами підвищити його анти-аритмічну активність та інші позитивні впливи на серце, а також зменшити вірогідність появи побічних ефектів та небезпечних ускладнень Це досягається тим, що одночасно з аміодароном хворим призначають ацетилцистеін в дозі 1200 - 1800мг/доб

Для цього проведені експериментальні дослідження антиоксидантних засобів, які володіють властивостями зменшувати ураження клітинних мембран при ішемії, реперфузії, стресових станах та інших патологічних пошкодженнях сарколеми Висока мембранопротекторна активність встановлена у ацетилцистеіна (АЦЦ)

Відомо, що електрична нестабільність міокарду та порушення ритму серця виникають внаслідок інтрацелюлярного іонного дисбалансу з підвищенням концентрації іонів Na^+ та Ca^{2+}, а також зменшенням вмісту іонів K^+ Грубі зміни в співвідношеннях концентрацій іонів є результатом патологічної активації іонних каналів та дисфункції іонних насосів, які неспроможні викачувати із цитоплазми кардіоміоцитів надмірну кількість іонів Na^+ та Ca^{2+} внаслідок недостатнього енергетичного забезпечення 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 слідуючих процесів а) осмотичного розтягнення мембрани надмірною кількістю води внаслідок високої інтрацелюлярної концентрації іонів Na^+, б) руйнівної дії ендогенних фосфоліпаз, особливо фосфоліпази A_2, які активуються гіпоксією при високій концентрації іонів Ca^{2+}, в) активації перекисного окислення ліпідів, г) вільно-радикального пошкодження клітинних мембран Ступінь пошкодження мембран може бути різним від підвищення проникливості сарколеми для одновалентних катіонів до появи «гідрофільних кластерів», через які іони Ca^{2+} проникають в цитозоль кардіоміоцита за механізмом простої дифузії Рушійними силами для іонів Ca^{2+} є концентраційний градієнт, оскільки в міжклітинній рідині кальцію в 20 разів більше, ніж в кардіоміоцитах, та від'ємний заряд цитоплазми У важких випадках ішемії можливий «електричний самі пробій» мембрани з некрозом кардіомюцита Отже, інтрацелюлярний іонний дисбаланс та порушення електричних властивостей міокардіа льних клітин виникають внаслідок дисфункції іонних каналів та насс сів, а також деструкції сарколеми з проникненням в цитоплазму іоні Ca^{2+} позаканальним шляхом

Основою фармакодинаміки аміодарону є блокада патологічно активованих йонних каналів та адренергічних рецепторів серця, що в більшості випадків зменшує ступінь інтрацелюлярного дисбалансу йонів та нормалізує ритм серця Але аміодарон не впливає на підвищену проникність клітинних мембран при їх вільно-радикальному пошкодженні та на інтервенцію іонів Ca^{2+} в цитозоль кардіоміоцитів через «гідроксильні кластери» Відтак підвищити антиаритмічну акти вність кордарону можна шляхом комбінованого застосуваня його з антиоксидантними засобами, які проявляють виражені мембранопро-текторні властивості При скринінг-дослідженнях антиоксидантів нам встановлено, що такими властивостями володіє ацетилцистеін

Антиаритмічна ефективність аміодарону
та ацетил-цистеіну при експериментальних моделях аритмій серця

Моделі аритмій серця	Групи тварин	Антиаритмічні препарати та їх дози	n	Короткочасний 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	АЦЦ 100мг/кг	6	2	0	4	0
	5	Аміодарон 2,5мг/кг та АЦЦ 100мг/кг	6	3*	3*	4	1
Строфантин-кофеінова (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	АЦЦ 100мг/кг	10	5*	4*	0	10
	5	Аміодарон 2,5мг/кг та АЦЦ 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/	10	1	1	9	1
	4	АЦЦ 100мг/кг	10	3*	3*	4*	3
	5	Аміодарон 2,5мг/кг та АЦЦ 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 внутрішньовенозними інфузіями індукторів пе-рекисного окислення ліпідів (Fe^{2+} - аскорбат-кальцієві аритмії серця) Відомо, що антиоксидантні властивості АЦЦ проявляють певний вплив на вільнорадикальне пошкодження клітинних мембран, а відтак і утворення "гідрофільних кластерів", через які іони Ca^{2+} та Na^{+} проникають в цитозоль кардіоміоцитів, де утворюються їх аритмогенні концентрації

Антиаритмічна ефективність аміодарону
та ацетил-цистегну 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
Мембрано-деструктивна (попередження)	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	АЦЦ 100мг/кг	10	3	7	4*	5*
	5	Аміодарон 2,5мг/кг та АЦЦ 100мг/кг	10	4	6	1*	6*

Умовні позначення ФШ - фібриляція шлуночків серця,* - $p < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою

Аналіз результатів експериментальних досліджень засвідчив, що ацетилцистеін володіє мембранопротекторними властивостями, які при мембранодеструктивній моделі аритмій серця обумовили антиаритмічний ефект та значно знизили смертність тварин Малі дози аміодарону (2,5мг/кг) не проявили антиаритмічної активності, але його комбінація з ацетилцистеіном за антиаритмічною ефективностю наближується до повних доз аміодарону (5мг/кг) Особливе значення набуває той факт, що ацетилцистеін підвищує антиаритмічну активність аміодарону як при Na^{+}, так і при Ca^{2+} - залежних аритміях серця, що може значно спростити індивідуальний вибір антиаритмічного Препарату

ТОВ "Міжнародний науковий комітет"
вул Артема, 77, м Київ, 04050, Україна
(044) 236 – 47 – 24