



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 56425

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту**(54) СПОСІБ ПРОДОВЖЕННЯ ТРИВАЛОСТІ ДІЇ ТА ПІДВИЩЕННЯ АНТИАРИТМІЧНОЇ, АНТИАНГІНАЛЬНОЇ І АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ АТФ-ЛОНГ**

1

2

(21) 2002043252

(22) 19 04 2002

(24) 15 05 2003

(46) 15 05 2003, Бюл. № 5, 2003 р.

(72) Мороз Василь Максимович, Липницький Тарас Миколайович, Кутняк Віктор Павлович, Козловський Вадим Олексійович, Осядла Емілія Станіславівна, Бандурка Наталія Миколаївна

(73) ВІННИЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ

УНІВЕРСИТЕТ ІМ МІ ПИРОГОВА

(57) Спосіб продовження тривалості дії та підвищення антиаритмічної, антиангінальної і антигіпертензивної ефективності АТФ-ЛОНГ, який відрізняється тим, що після прийому АТФ-ЛОНГ хворим внутрішньовенно краплинно вводять 2%-ий розчин рибоксину по 10-20 мл в 200 мл 0,9%-ого розчину хлориду натрію

Винахід відноситься до медицини, а саме до кардіології, і стосується лікування ішемічної хвороби серця, ускладненої порушенням ритму серця

Довгий час аденозину сполуки в міокарді розглядалися виключно як інтрацелюлярне джерело метаболічної енергії, незважаючи на те, що ще в 1929р була продемонстрована активна участь аденозину та АТФ в регуляції серцевої діяльності. Новітні дослідження підтвердили, що аденозину нуклеотиди є фізіологічними регуляторами коронарного кровообігу, володіють вираженою антиаритмічною активністю, антиадренергічним ефектом, викликають добре керовану гіпотензію при краплинному внутрішньовенному введенні, а також виявляють антигіпоксичну дію. Яскраві позитивні властивості аденозину та АТФ поєднуються з атоксичністю екзогенних препаратів та повною безпекою їх застосування в розумних дозах, оскільки вони є натуральними субстратами енергетичного обміну. Єдиним нездоланим недоліком АТФ, а також АТФ-ЛОНГ, слід вважати короткочасність фармакологічного ефекту. При внутрішньовенному болюсно-му введенні 1% розчину АТФ хворим з пароксизмальною тахікардією сповільнення атріовентрикулярної провідності продовжується 4-7с, що раціонально використовується для купування пароксизму. Властивість аденозину зменшувати загальний периферичний судинний опір за рахунок зниження судинного тонузу була з успіхом використана для здійснення керованої гіпотонії. Але з припиненням

краплинної інфузії розчину аденозину артеріальний тиск раптово підвищується, що пов'язано з дуже швидкою деградацією його до інозину та гіпоксантину. Короткочасність фармакологічних ефектів АТФ та аденозину успішно використовується для лікування пароксизмальної тахікардії та при керованій гіпотонії, але є негативною властивістю цих препаратів, що обмежує їх застосування при аритміях та ішемічній хворобі серця.

Більшою тривалістю антиангінальної активності відрізняється АТФ-ЛОНГ, можливо, за рахунок координаційних зв'язків АТФ з пстидином, калієм та магнієм. Відомо, що оригінальна структура молекули АТФ-ЛОНГ обумовлює його характерні фармакологічні властивості, якими не володіють її окремі хімічні компоненти. Однак, цілодобовий моніторинг ЕКГ по Холтеру засвідчив, що антиангінальний ефект АТФ-ЛОНГ продовжується не більше 2 годин. Очевидно, що застосування його в вигляді 3-х прийомів сублінгвальних таблеток не може забезпечити стабільну концентрацію АТФ в організмі, а відтак і постійний терапевтичний ефект.

Прототип запропонованого рішення невідомий.

В основу винаходу «Спосіб продовження тривалості дії та підвищення антиаритмічної, антиангінальної і антигіпертензивної ефективності АТФ-ЛОНГ» поставлене завдання шляхом комбінованого застосування з АТФ-ЛОНГ іншого фармакологічного препарату підвищити його антиаритмічну, антиангінальну та

(13) A

(11) 56425

(19) UA

антигіпертензивну активність, а також продовжити тривалість позитивних впливів препарату на клітини міокарду. Це досягається тим, що хворим після прийому АТФ-ЛОНГ вводять внутрішньовенно 2% розчин рибоксину (інозину) по 10-20мл в 200мл 0,9% розчину хлориду натрію.

Нами проведені експериментальні дослідження натуральних субстратів енергетичного обміну, зокрема інозину, який є продуктом деградації аденозину. В процесі подальшого синтезу аденінових нуклеотидів інозин та флоксантин в клітинах знову перетворюються в АТФ з використанням метаболічної енергії. Відтак, інозин та його екзогенний аналог рибоксин проникають в міокардіальні клітини, підвищуючи енергетичний баланс міокарду, що дозволяє продовжити дію АТФ на рецептори через модулюючу дію на пуринергічні рецептори, що нами встановлено вперше. Окрім того, рибоксин деградує до флоксантину і проникаючи в клітини, призводить до швидкого (в середньому через 4-5 хвилин у людей) зростання концентрації 2,3-дифосфогліцеринової кислоти в еритроцитах, що призводить до деякого зменшення спорідненості гемоглобіну до кисню та покращення його утилізації при окисленні енергомістких субстратів. При цих же умовах відбувається підвищення артеріо-венозної різниці за киснем, що відображує антифлоксантинні властивості препарату. Проникаючи в клітини, рибоксин включається в синтез циклічних нуклеотидів де novo, активуючи на тривалий час метаболізм клітин.

Спосіб використовується наступним чином: в ранніші часи хворий приймає одну сублінгвальну таблетку АТФ-ЛОНГ (20мг), після чого йому в вену вводять 10-20мл 2% розчину рибоксину в 200мл 0,9% розчину хлориду натрію. Інфузію проводять краплинним методом протягом однієї години. Через 30-40хв від початку інфузії хворий ще один раз приймає таблетку АТФ-ЛОНГ. В обідні та вечірні часи призначають АТФ-ЛОНГ по 1-2 таблетки під язик, після чого хворий знову приймає рибоксин в таблетках по 400мг. Курс лікування продовжується 10-15 днів. При легких

формах захворювань серця рибоксин з першого ж дня призначається в таблетках.

Якщо хворий добре переносить лікування, дозу АТФ-ЛОНГ можна збільшити.

Приклад. Хворий П., 64р, скаржився на напади стенокардії при фізичному навантаженні, перебої в роботі серця. Гіпертонічна хвороба виявлена в 42 роки. Три роки назад переніс дрібновогнищевий інфаркт міокарду. Останніх 8-10 днів після фізичної перевтоми частота та інтенсивність приступів більшого синдрому значно збільшились. АТ=170/95мм рт ст. На ЕКГ зареєстрована депресія інтервалу S-T в $Y_{3,4}$, шлуночкова екстрасистолічна аритмія серця. Проводилось лікування аспірином, нітратами, метопрололом, АТФ-ЛОНГ в загальноприйнятій дозах протягом 3-х днів без значного поліпшення клінічних та електрокардіографічних показників.

Діагноз: ІХС, нестабільна стенокардія, постінфарктний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба III ст., шлуночкова екстрасистолічна аритмія, ХСН I ст.

На 4-й день лікування призначена комбінована терапія рибоксином та АТФ-ЛОНГ за вищевикладеною методикою. Уже через 3 дні стан хворого значно покращився, приступи стенокардії виникали 2-3 рази на добу, продовжувались 3-5хв і проходили через 1-2хв після прийому нітрогліцерину, АТ=130/80 мм рт ст., відновився правильний синусовий ритм серця. На ЕКГ інтервал S-T приблизно-вся до ізоелектричної лінії, екстрасистолі не зареєстровані. В наступні дні стан хворого прогресивно поліпшувався. Через 15 днів хворий виписаний з лікарні в задовільному стані.

Спосіб продовження тривалості дії та підвищення антиаритмічної, антиангінальної і антигіпертензивної ефективності АТФ-ЛОНГ рекомендується для впровадження в клінічну практику. Позитивні результати комбінованого застосування рибоксину та АТФ-ЛОНГ, які вперше встановлені в експериментальних дослідженнях, підтверджені в клінічних умовах на 18 хворих. Спосіб простий, безпечний, ефективний та економічно доступний.