



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60026

(13) A

(51) 7 A61K31/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС

ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ  
НА ВІНАХІДВидається під  
відповідальність  
власника  
патенту

## (54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ АРИТМІЙ СЕРЦЯ

1

2

(21) 2003010338

(22) 14 01 2003

(24) 15 09 2003

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Мороз Василь Максимович, Липницький Тарас  
Миколайович, Козловський Вадим Олександрович,  
Бандурко Наталя Миколаївна(73) ВІННИЦЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ  
УНІВЕРСИТЕТ ІМ. М. ПИРОГОВА(57) Спосіб лікування аритмій серця, що включає  
комбіноване застосування антиаритмічних засобів  
як блокаторів іонних каналів та рецепторів серця,  
який відрізняється тим, що одночасно з блокато-  
рами іонних каналів та рецепторів серця призна-  
чають мембранопротекторні препарати

Вінахід відноситься до медицини, зокрема до кардіології, і стосується лікування аритмій серця.

Значне розповсюдження аритмій серця, багато із яких створюють значну загрозу для здоров'я, а часто і для життя хворого, все більш гостро ставить питання не тільки про ефективність, а і про безпеку антиаритмічної терапії. Результати рандомізованих досліджень CAST-1 та CAST-П засвідчили, що у хворих з екстрасистолічною аритмією, які перенесли інфаркт міокарду, при лікуванні анти-аритмічними препаратами 1С класу частота раптової смерті збільшилась в 3,64 рази, незважаючи на ефективне лікування екстрасистолічної аритмії.

Згідно з сучасною теорією патогенезу аритмій серця електрична нестабільність міокарду виникає внаслідок інтрацелюлярного іонного дисбалансу з високою концентрацією іонів  $Ca^{2+}$  та/або  $Na^+$  при катастрофічному зменшенні вмісту іонів  $K^+$  та  $Mg^{2+}$ . Вважають, що причиною іонного дисбалансу є порушення функцій іонних каналів та рецепторів серця. Однак, найбільш популярний анти-аритмічний препарат аміодарон, який блокує натрієві, кальцієві та кальцієві іонні канали, а також  $\alpha$ - та  $\beta$ -адренергічні рецептори, ефективний лише у 50-70% хворих аритміями серця. Логічно припустити, що в патогенезі інтрацелюлярного дисбалансу іонів та аритмій серця певну роль відіграють також інші механізми, які збільшують ступінь електричної нестабільності міокарду та на які блокатори іонних каналів зовсім не впливають. Отже, в патогенезі аритмій серця, крім дисфункції іонних каналів, можливо, вагоме значення мають інші патогенетичні механізми.

Відомо також, що при ішемії міокарду активується перекисне окиснення ліпідів, продукти якого призводять до вільно-радикального ушкодження біліпідного шару клітинних мембран, в якому виникають «гідрофільні кластери». Внаслідок порушення бар'єрної функції сарколеми значно підвищується її проникливість для іонів  $Ca^{2+}$  та  $Na^+$ , концентрація яких в міжклітинній рідині вища, а ніж в цитозолі кардіоцитів. Рушійною силою є також різниця в електричних зарядах. В тяжких випадках ішемії виникає «електричний самопробій» мембрани, і клітина гине. Очевидно, що підвищення проникливості сарколеми для іонів  $Ca^{2+}$  та  $Na^+$  при ішемії міокарду змінює співвідношення концентрації іонів в цитозолі і призводить до електричної нестабільності міокарду.

В експериментальних дослідженнях нами встановлено, що внутрішньовенні інфузії індукторів ПОЛ призводять до появи політопічних аритмій серця, які неможливо попередити блокаторами іонних каналів, але виражену анти-аритмічну активність проявляють мембранопротекторні засоби. Отже, аритмогенні катіони проникають в клітини через іонні канали, а також позаканальними шляхами, тобто безпосередньо через пошкоджену сарколему.

Необхідність пошуку альтернативних патогенетичних механізмів виникнення електричної нестабільності міокарду обумовлена тим, що сучасна антиаритмічна терапія ефективна лише в 60-70% випадках, а в 10-13% хворих вона призводить до появи потенційно небезпечних або летальних аритмогенних ефектів.

Причиною недостатньої ефективності анти-аритмічної терапії прийнято вважати неможливість

(19) UA (11) 60026 (13) A

визначення патогенезу порушень ритму серця. Інтрацелюлярний іонний дисбаланс, що виникає внаслідок порушення функції ферментативних систем та енергетичного забезпечення натрій-кальцієвого та кальцієвого обміну, підвищує 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 та не завжди вдало. Підвищити результативність лікування порушень ритму серця можна одночасним призначенням декількох препаратів в відносно малих дозах.

Відомий спосіб комбінованого застосування антиаритмічних засобів (Мазур Н.А., Абдалла А. "Фармакотерапія аритмій", - 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 у 66-92% хворих, не може вважатись статистичне достовірною.

В основу винаходу «Спосіб лікування аритмій серця» поставлена задача підвищити ефективність лікування та зменшити потенційний ризик виникнення аритмогенних ефектів при фармакологічній корекції інтрацелюлярного іонного дисбалансу шляхом одночасного призначення антиаритмічного препарату, який блокує іонні канали, та мембранопротекторного засобу, що зменшує проникність біліпідного шару сарколеми для аритмогенних катіонів.

Поставлена задача вирішується тим, що при лікуванні сучасними антиаритмічними препаратами, які блокують іонні канали або/та адренергічні рецептори серця, одночасно призначають, згідно з винаходом, мембранопротекторні засоби (препарат з лабораторним шифром HS-3, ацетилцистеїн, панкордин та ін.)

Фармакологічні властивості мембранопротекторних препаратів досліджувались нами в експериментах на 250 лабораторних щурах та 40 морських свинках, яким інюювали аконітинову, хлоридбарієву, хлоридкальцієву та мембранодеструктивну моделі аритмій серця. Встановлено, що мембранопротекторні засоби володіють антиаритмічними властивостями незалежно від того, які іонні канали патологічно активовані натрієві (при аконітиновій моделі аритмій), кальцієві (при хлоридкальцієвій моделі) або калієві (при хлоридбарієвій моделі). Найбільш ефективним виявився препарат HS-3, який по антиаритмічній активності перевищував аміодарон на аконітиновій та мембранодеструктивній моделях аритмій (табл 1).

Таким чином, при аритміях серця у тварин, в яких бар'єрна функція сарколеми була порушена внаслідок вільно-радикального пошкодження її

продуктами перекисного окислення ліпідів (про що свідчать результати дослідження монопроводного діалідегду та проникності еритроцитарних мембран), антиаритмічний ефект аміодарона, як блокатора натрієвих, калієвих та кальцієвих каналів, був значно нижчим, а ніж у мембранопротекторного препарату HS-3. При дослідженнях ефективності препарату HS-3 на аконітиновій та хлоридбарієвій моделях аритмій серця антиаритмічна активність його була також високою і наближалась до ефективності аміодарону. Лише на хлоридкальцієвій аритмії серця ефективність аміодарону була вища, а ніж HS-3, що, можливо, пов'язано з блокадою адренергічних рецепторів серця аміодароном.

При експериментальних дослідженнях на тваринах нами виявлені мембранопротекторні властивості у ацетилцистеїна (АЦЦ фірми «Hexal», Німеччина). При клінічній апробації комбінованого застосування АЦЦ (1800мг на добу) з аміодароном (600мг/доб) у хворих з рефракторною формою екстрасистолічної аритмії позитивний результат отриманий у 60% хворих, в яких сучасні антиаритмічні засоби були зовсім неефективні.

Спосіб виконується таким чином:

Хворому призначають один із антиаритмічних препаратів в загальноприйнятій дозі та методах його застосування. При відсутності антиаритмічного ефекту або при незадовільному результаті лікування додатково призначають один із мембранопротекторних препаратів, дозу якого підбирають в залежності від ефективності та чутливості до препарату. Комбінований спосіб застосування антиаритмічних препаратів з мембранопротекторними засобами можна призначати як в умовах стаціонарного лікування, так і амбулаторній практиці, оскільки мембранопротекторні препарати в раціональних дозах не токсичні і не дають побічних ефектів.

Приклад

Хворий Т. 62 років, госпіталізований в кардіологічне відділення зі скаргами на перебої в роботі серця та задишку. Хворіє близько 5-ти років. Аритмія в роботі серця з'явилась після перенесеного інфаркту міокарду. Неодноразово проводилось лікування в кардіологічному відділенні з нетривалим терапевтичним ефектом. Лідоканін, мексилетіл, анаприлін лише зменшували частоту аритмій в період лікування, після чого перебої в роботі серця через 5-7 днів відновлювались або частота їх навіть збільшувалась.

Діагноз: ІХС, стабільна стенокардія напруги 2-й ФК, постінфарктний кардіосклероз, ХСН 1 стадії, шлуночкова екстрасистолічна аритмія Ш градація по Лауну.

Після клінічного обстеження та лікування нітросорбітом та аспірином протягом 3-х днів хворому проведено моніторування ритму серця по Холтеру. Встановлено, що протягом доби зареєстровано 2730 шлуночкових екстрасистол та 4 коротких епізоди шлуночкової параксизмальної тахікардії. На протязі 7 днів збільшена доза аміодарону до 600мг/доб (в амбулаторних умовах хворий лічився аміодароном на протязі 12 днів, добова доза була 400мг/доб). На 8-й день знову проведено моніторинг ритму серця. Встановлено, що протягом доби зареєстровано 1320 шлуночко-

вих одиноких екстрасистол та один епізод шлуночкової пароксизмальної тахікардії. Після аналізу результатів дослідження хворому продовжено лікування аміодароном в такій же дозі (600мг/доб) та додатково призначен АЦЦ по 600 мг 3 рази в день. Через 5 дні у хворого відновився правильний синусовий ритм, після чого дозу аміодарону було зменшено до 400 мг/доб. В наступні 10 днів стан хворого значно покращився. При моніторингу

ритму серця зареєстровано лише 320 шлуночкових одиноких екстрасистол, тобто антиаритмічна ефективність перевищила 88%. Рекомендовано лікування проводити в амбулаторних умовах під контролем кардіолога.

Спосіб підвищує ефективність та безпеку антиаритмічної терапії, економічно доступний і може застосовуватись в стаціонарних та в амбулаторних умовах.

Таблиця 1

Ефективність препаратів при мембранодеструктивній моделі аритмії серія (МДАС) та вплив на рівень мольового диальдегіда (МДА) та проникність еритроцитарних мембран (ПЕМ)

Препарати	n	Мембранодеструктивна модель			МДА(од опт. щільності)	ПЕМ %
		ШЕ	ФШ	Вижило		
Контроль (інтактні щурі)	10	-	-	-	0,041±0,03	12,75±7,1
Контроль при МДАС	10	10	10	0	0,136±0,03*	25,2±1*
Аміодарон	10	9	6	3	0,102±0,08	23,4±4,2
НС-3	10	7	1**	3**	0,104±0,06	14,1±1,3**

ШЕ - шлуночкова екстрасистоля,

ФШ - фібриляція шлуночків,

\* -  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем,

\*\* -  $p < 0,05$  в порівнянні з контролем при МДАС