



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79900 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/19 (2007.01)

A61K 31/41

A61P 39/06 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) СПОСІБ КОРЕКЦІЇ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ДОКСОРУБІЦИНУ КВЕРЦЕТИНОМ

1

2

(21) а200512442

(22) 23.12.2005

(24) 25.07.2007

(46) 25.07.2007, Бюл. №11, 2007р.

(72) Бєлік Галина Володимирівна, Дроговоз Світлана Мефодіївна, Григор'єва Ганна Савічна

(73) НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

(56) RU C1 2016569 30.07.1994

EP A1 0629624 21.12.1994

UA A 69186 16.08.2004

(57) Спосіб корекції кардіотоксичної дії доксорубіцину шляхом сумісного використання з кверцетином, який **відрізняється** тим, що як препарат, що містить кверцетин, використовують ліпофлавонол, який призначають внутрішньовенно у разовій дозі 1,13г, а доксорубіцин вводять внутрішньом'язово 1-3 дні у разовій дозі 0,55г через годину після введення ліпофлавонолу, причому останній додатково призначають протягом трьох днів до і трьох днів після введення доксорубіцину.

Винахід відноситься до медицини та фармації, зокрема до способів корекції побічної дії антибіотиків, а саме доксорубіцину.

Відомий протипухлинний антибіотик доксорубіцин [1], антрациклінового ряду, одержаний, з *Streptomyces peuceticus var caesius*. Найбільш поширеною є схема лікування, яка передбачає внутрішньовенне введення доксорубіцину в дозі 50-65мг/м<sup>2</sup> поверхні тіла з наступним введенням препарату через 21 день. У більш низьких дозах доксорубіцин призначають хворим з недостатнім резервом кісткового мозку через похилий вік, при терапії, яка передувала лікуванню, або при неоперабельній інфільтрації кісткового мозку. Застосовують також інші схеми введення доксорубіцину: у дозі 20-30мг на 1мг/м<sup>2</sup> щоденно на протязі 3-х днів через кожні 3-4 тижні або у дозі 30мг/м<sup>2</sup> 1 раз на тиждень курсами на протязі 3-4 тижнів, перерва між курсами - 3-4 тижні.

До недоліків доксорубіцину відноситься його дуже серйозна побічна дія: кардіотоксичність. Кардіотоксичність, що важно корегується, найчастіше проявляється у хворих при досягненні сумарної дози доксорубіцину, яка перевищує 550мг/м<sup>2</sup>. При появі клінічних ознак кардіоміопатії (зниження вольтажу комплексу QRS, зменшення фракції серцевого викиду) дозу рекомендується знизити або відмінити доксорубіцин.

Відомий також лікарський засіб рослинного походження кверцетин [2] - аглікон флавоноїдного

глікозиду рутину у формі порошку або гранул для перорального застосування з антиокислювальною, капіляростійкістю, спазмолітичною активністю. Препарат не має негативних побічних ефектів.

Відомий корегуючий вплив кверцетину на зменшення токсичності диклофенаку натрію [3]. У цьому випадку кверцетин, вірогідно, пригнічує ферменти мітосомального окислення, що призводить до зниження токсичності диклофенаку натрію, метаболітами якого є продукти цитохром Р<sub>450</sub> - залежного гідроксилювання і нестійкі ацилглюкуроніди, які ковалентно модифікують клітинні білки, що і є причиною цитотоксичності цього препарату.

Відомий препарат ліпофлавонол, виконаний у ліпосомальній ін'єкційній формі, який містить кверцетин з лецитином [4] і призначається у середній терапевтичній дозі 1,13г на добу.

Проте не відомий вплив ліпофлавонолу на побічну дію доксорубіцину при їх комплексному використанні.

Завданням винаходу є створення способу корекції кардіотоксичної дії доксорубіцину шляхом сумісного використання доксорубіцину з ліпофлавоном за певною схемою, в результаті чого знижується кардіотоксичність доксорубіцину.

Поставлене завдання вирішується таким чином, що у способі "корекції кардіотоксичної дії доксорубіцину шляхом сумісного використання з кверцетином, винаходом передбачено, що в якості

(13) C2

(11) 79900

(19) UA

препарату, що містить кверцетин, використовують ліпофлавіон, який призначають внутрішньовенне у разовій дозі 1,13г, а доксорубіцин вводять внутрішньом'язово 1-3 дні у разовій дозі 0,55г через годину після введення ліпофлавіону, причому останній додатково призначають протягом трьох днів до і трьох днів після введення доксорубіцину.

Експериментальним шляхом доведено, що застосування доксорубіцину сумісно з ліпофлавіоном понад 3 дні недоцільне, бо саме цей термін є максимально достатнім для досягнення оптимального терапевтичного ефекту, який не збільшується вірогідно при більш тривалому застосуванні препаратів, проте може виникнути загроза прояву токсичності доксорубіцину.

Фармакологічні дослідження показали, що триденний термін введення ліпофлавіону до і після прийому доксорубіцину є необхідним і достатнім для нормалізації показників серцевої діяльності.

Вірогідний механізм взаємодії доксорубіцину і ліпофлавіону полягає, на думку авторів, у тому, що доксорубіцин у великих дозах при тривалому застосуванні проявляє прооксидантну дію, тобто активує процеси перекисного окислення ліпідів, які спостерігаються при захворюваннях міокарду, а ліпофлавіон нівелює цю дію. Зменшення ліпофлавіоном прооксидантної дії доксорубіцину реалізується через антиоксидантний механізм дії кверцетину (здатність ефективно пригнічувати вільнорадикальне окислення, нормалізувати антиоксидантний статус), який входить до складу ліпофлавіону, а також через антиоксидантні, кардіопротекторні, протизапальні властивості іншого компоненту ліпофлавіону - лецитину.

При комплексному застосуванні ліпофлавіону зменшується принаймні вдвічі кардіотоксична дія доксорубіцину, що підтверджується нормалізацією показників електрокардіограми: підвищенням вольтажу комплексу QRS, систолічного показника, а також підвищенням частоти серцевих скорочень, посиленням скорочувальної функції міокарду, збільшенням серцевого викиду. Позитивний вплив ліпофлавіону на роботу міокарду дозволяє зменшити час перебування хворого у лікарні та знизити вартість лікування.

Заявлений спосіб здійснюють наступним чином. Хворому, якому призначений доксорубіцин, три дні вводять одноразово внутрішньовенне ліпофлавіон у дозі 1,13г. Після цього протягом 1-3 днів у залежності від стану хворого вводять доксорубіцин внутрішньом'язово у дозі 0,55г через одну годину після введення ліпофлавіону. По закінченні прийому доксорубіцину продовжують введення ліпофлавіону ще 3 дні у наведеній вище дозі.

Винахід ілюструють прикладами.

Приклад 1. Корегуючий вплив ліпофлавіону на показники кардіотоксичної дії доксорубіцину вивчали у дослідках на щурах вагою 180-200г. Дослідні тварини було поділено на 3 групи: інтактні тварини; тварини, які одержували доксорубіцин; тварини, які одержували у комплексі доксорубіцин і ліпофлавіон відповідно до заявленого способу.

Тваринам другої групи вводили доксорубіцин внутрішньом'язово у одноразовій дозі 20мг/кг. Тварини третьої групи одержували доксорубіцин

зазначеним вище чином та внутрішньовенне - ліпофлавіон у разовій дозі 41мг/кг за схемою, наведеною у заявленому способі (Дози наведені у перерахунку для тварин).

В якості критеріїв корегуючого впливу ліпофлавіону на кардіотоксичну дію доксорубіцину були обрані біохімічні показники перекисного окислення ліпідів, показники антиоксидантного захисту організму та показники електрокардіограми.

Результати дослідів наведені у таблицях 1-3.

Аналіз експериментальних даних таблиці 1 свідчить про те, що лікувально-профілактичне введення ліпофлавіону у комплексі з доксорубіцином за заявленим способом зменшує ступінь проліферації та фіброзу міокарду, про що свідчить зниження такого показника як МКС на 25%, на відміну від тварин, яким вводили доксорубіцин, МКС яких, у свою чергу, підвищився на 30% у порівнянні з інтактними тваринами. Достовірний корегуючий вплив ліпофлавіону на кардіотоксичну дію доксорубіцину підтверджено всіма показниками, наведеними у табл. 1, які практично залишаються на рівні показників інтактних тварин, тобто без ознак кардіотоксичного впливу.

Дані табл. 2 свідчать, що при введенні ліпофлавіону спостерігається зменшення кардіоцитолізу, що підтверджено зниження відносно групи тварин, яким вводили доксорубіцин, рівня АсАТ. Відображенням інгібуючого впливу ліпофлавіону на інтенсивність перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та активацію ендогенної антиоксидантної системи є зміни показників ТБК-реактивності, G-SH, СОД, каталази. В експерименті встановлено, що ліпофлавіон стримує по відношенню до групи тварин, яким вводили доксорубіцин, накопичення первинних продуктів ліпопероксидації як у сироватці крові, так і в гомогенаті міокарду (табл. 1-2). Введення тваринам з кардіоміопатією, викликану доксорубіцином, ліпофлавіону нормалізувало антиоксидантний гомеостаз. Так, на тлі застосування ліпофлавіону спостерігалось підвищення рівня відновленого глутатіону у сироватці крові та гомогенаті міокарду, на відміну від групи тварин, яким вводили лише доксорубіцин.

При аналізі показників функціонального стану міокарду, які відображені у таблиці 3, було встановлено, що застосування ліпофлавіону відновлює скорочувальну здатність міокарду та зменшує його ішемію. Так, внаслідок використання ліпофлавіону потенціал поляризації шлуночків (R) був достовірно вищий, ніж в групі тварин, яким вводили лише доксорубіцин. При внутрішньовенному введенні ліпофлавіону систолічний показник підвищувався у 2 рази; при введенні доксорубіцину цей показник практично не змінювався. Під впливом ліпофлавіону спостерігалась нормалізація частоти серцевих скорочень (ЧСС), на відміну від групи тварин, яким вводили доксорубіцин. Застосування ліпофлавіону усувало ознаки гіпоксії та ішемії міокарду, що підтверджувалося збільшенням сегменту ST до ізоїнії.

За даними таблиць 1-3, які відображають біохімічні та електрокардіографічні дослідження, можна зробити висновок, що введення доксорубіцину у комплексі з ліпофлавіоном на відміну від засто-

сування лише доксорубіцину призводить до нормалізації процесів перекисного окислення ліпідів, антиоксидантного статусу, показників електрокардіограми

Приклад 2. Клінічне вивчення корекції кардіотоксичної дії доксорубіцину у відповідності з заявленим способом проводили на двох групах хворих з раком молочної залози П - III стадії. Хворі групи №1 отримували курс хіміотерапії. У схему лікування хворих групи №1 був включений протипухлинний засіб доксорубіцин 1 раз на тиждень з повторенням через 2 тижні. Хворим групи №2 у відповідності з новим способом додатково внутрішньовенно вводили ліпофлавонон в дозі 1,13г на добу протягом 7 днів, тобто по 3 дні до і після введення доксорубіцину та у комплексі з доксорубіцином. Хворі групи №2 отримували лише протипухлинний засіб доксорубіцин.

Усім хворим груп №1 і №2 проводили електрокардіотопографію для виявлення початкових змін шлуночкового комплексу (інтервалу QT, сегменту ST, зубця Т). Стан хворих обох груп оцінювали за змінами рівня кардіоспецифічних тропонінів і креатинкінази серцевого м'яза у сироватці крові. Кількісне визначення тропонінів і креатинкінази проводили з використанням автоматичного імунохемолюмінісцентного аналізатора ACS: 180 PLUS фірми "Bayer". Після проведення курсу лікування у хворих групи №2, які отримували лише доксорубіцин, спостерігались зміни кінцевої частини шлуночкового комплексу. На електрокардіограмі спостерігалось достовірне підвищення індексу

ST та збільшення його інтервалу. У хворих групи №1 вказаний показник вірогідно не змінювався.

Після проведення курсу лікування показники аналізу сироватки крові групи хворих №2, які отримували комплексне лікування доксорубіцину з ліпофлавононом, не відрізнялись від норми, на відміну від групи хворих №1.

Таким чином, заявлено спосіб корекції побічної дії доксорубіцину, який дозволяє значно зменшити вираженість кардіотоксичної дії або запобігти виникненню кардіальних ускладнень після проведення лікування протипухлинними засобами, зокрема доксорубіцином, нормалізувати показники електрокардіограми хворих, покращити стан серцевого м'яза, скоротити період лікування протипухлинними засобами, знизити вартість лікування.

Джерела інформації:

1. Компендиум 2001/2002 - Лекарственные препараты/ Под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. - К.: Морион, 2001. - с. 61-е. 62

2. Лекарственные препараты Украины в трех томах, 1990-2000 гг., Харьков «Прапор», том I с.554-556.

3. Свінціцький А.С., Загородний М.І., Юрженко Н.М., Вплив диклофенаку натрію, кверцетину та їх комбінацій на ліпопероксидацію при експериментальному остеоартрозі. // Ліки. -2003.-№1-2.-С.100-103.

4. Белік Г.В., Григор'єва Г.С., Деримедвідь Л.В. Особливості кардіопротекторної дії ліпосомальної форми кверцетину на моделі доксорубіцинової кардіоміопатії у турів. // Ліки. - №5-6. - 2004.- С. 60-63.

Таблица 1

Показники (у гомогенаті міокарду) корегуючого впливу ліпофлавонону на кардіотоксичну дію доксорубіцину

Показники	Умови експерименту		
	Інтактні тварини	Тварини, ліковані доксорубіцином	Тварини, ліковані доксорубіцином у комплексі з ліпофлавононом
Масовий коефіцієнт серцю (МКС)	0,39±0,01	0,53±0,03	0,38±0,03
ТБК-реактанти, мкмоль/г	59,98±0,7	93,50± 7,9	65,51±1,9
Відновлений глутатіон (G-SH), мкмоль/г	1,54±0,02	1,14±0,05	1,46±0,01
Супероксиддис-мутаза (СОД), у.о.	0,90±0,01	0,42±0,01	0,85±0,02
Каталаза, мккат/г	1,02±0,04	0,70±0,03	0,95±0,02

Таблиця 2

Показники (у сироватці крові) корегуючого впливу  
ліпофлавоноу на кардіотоксичну дію доксорубіцину

Показники	Умови експерименту		
	Інтактні тварини	Тварини, ліковані доксорубіцином	Тварини, ліковані доксорубіцином у комплексі з ліпофлавоном
Аспартатаміно-трансфераза (АсАТ), ммоль/ч·л	0,49±0,02	0,71±0,03	0,56±0,03
ТБК-реактанти, мкмоль/л	0,36±0,1	0,69±0,01	0,42±0,01
G-SH, мкмоль/л	2,38±0,05	1,20±0,04	1,85±0,05
СОД, ум.од.	0,96±0,01	0,36±0,01	0,58±0,01
Каталаза, мккат/л	1,40±0,08	0,94±0,03	1,04±0,02

Таблиця 3

Показники електрокардіограми корегуючого впливу  
ліпофлавоноу на кардіотоксичну дію доксорубіцину

Показники	Умови експерименту		
	Інтактні тварини	Тварини, ліковані доксорубіцином	Тварини, ліковані доксорубіцином у комплексі з ліпофлавоном
ЧСС, уд./хв.	480,75±8,6	260,23±9,3	362,00±25,0
PQ, с	0,036±0,002	0,050±0,02	0,040±0,01
QRS, с	0,015±0,002	0,017±0,002	0,020±0,003
QT, с	0,057±0,002	0,075±0,04	0,05±0,01
R, мв	0,433±0,021	0,175±0,036	0,35±0,02
р.мв	0,095±0,008	0,05±0,018	0,1±0,018
T, мв	0,16±0,012	0,143±0,03	0,150±0,026
СП, %	45,43±0,95	21,47±1,61	41,35±3,23
Зміщення ST, мм від ізоїнії	0,00 (0÷1)	-4,33 (-10÷0)	-2,05 (-3÷0,5)