



УКРАЇНА

(19) UA (11) 83587 (13) C2
(51) МПК (2006)
A61K 31/41
A61P 9/10 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА ТА ГОСТРОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

1

(21) а200702731

(22) 15.03.2007

(46) 25.07.2008, Бюл.№ 14, 2008 р.

(72) МАЗУР ІВАН АНТОНОВИЧ, UA, БЕЛЕНІЧЕВ ІГОР ФЕДОРОВИЧ, UA, ВОЛОШИН МИКОЛА АНАТОЛІЙОВИЧ, UA, КУЧЕРЕНКО ЛЮДМИЛА ІВАНІВНА, UA, ПОРТНА ОЛЕНА ОЛЕКСІІВНА, UA, СТЕЦЬ ВІТАЛІЙ РОМАНОВИЧ, UA, МОХОРТ МИКОЛА АНТОНОВИЧ, UA, ЯРОШ ОЛЕКСАНДР КУЗЬМІЧ, UA, МАМЧУР ВІТАЛІЙ ЙОСИПОВИЧ, UA, ПОДПЛЕТНЯ ОЛЕНА АНАТОЛІІВНА, UA, АВРАМЕНКО МИКОЛА ОЛЕКСАНДРОВИЧ, UA

(73) ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НАУКОВО-ВИРОБНИЧЕ ОБ'ЄДНАННЯ "ФАРМАТРОН", UA

(56) US A5347011 13.09.94

2

US A5508419 16.04.96

UA A1 2439 26.12.2004

UA A28494 16.10.2000

(57) 1. Застосування броміду 1-(β -фенілетил)-4-(п-диметиламінобензиліденаміно)-1,2,4-триазолілу як активної основи лікарського засобу для лікування інфаркту міокарда і гострої серцевої недостатності.

2. Застосування за п. 1, яке відрізняється тим, що зазначений лікарський засіб містить 0,10-0,25 мас. % активної основи та воду для ін'єкцій.

Винахід відноситься до медицини, зокрема до лікарських засобів для лікування захворювань серця. За даними ВОЗ патологія серцево-судинної системи займає провідне місце серед причин смертності та інвалідизації населення промислово розвинених країн світу. Прямі витрати, пов'язані з цією патологією складають близько 10% бюджету, що виділяється на охорону здоров'я країнами Євросоюзу. Провідними ланками патогенезу інфаркту міокарду і гострої серцевої недостатності є - енергетичний дефіцит міокарду, розвиток оксидативного стресу, погіршення роботи серця, пригнічення процесів фібринолізу, протеїнового синтезу, порушення ліпідного обміну і цілісності мембран кардіоміоцитів. У комплексній терапії інфаркту міокарду і гострої серцевої недостатності застосовують адреноблокатори, фібринолітики, антикоагулянти, блокатори кальцевих каналів і нітрати [Бобров В.А., Каминский А.Г. Кардиологи. - К.:Здоров'я, 1994.-104с.]. Найчастіше призначають адреноблокатори - обзидан і «гібридний адреноблокатор» останнього покоління - карведілол. Для зниження здатності до згущення крові і швидкості тромбоутворення призначають гепарин [Машковс-

кий М.Д. Лекарственные средства.- М: Медицина, 2006, Т.І.- С. 330-332.].

Обзидан, як показують результати його дослідження на моделі гострого інфаркту міокарду, сприяє зменшенню зони некрозу на 30% і пошкодженню мембран кардіоміоцитів на 45% (по зниженню гіперферментемії -кардіоспецифічного ізоензима лактатдегідрогенази ЛДГ₁), зменшенню рівня ліпопротеїдів на 31%, але не впливає на показники синтезу білка і біоенергетики, згортання крові і фібринолізу. Крім того, останнім часом, він протипоказаний при серцевій недостатності.

Гепарин призначається в гострий період інфаркту міокарду, і як показали експериментальні дослідження, на 128% збільшує швидкість руйнування тромбу (швидкість фібринолізу). Недоліком гепаріна є вузький спектр біологічної активності і незадовільне підвищення швидкості фібринолізу при лікуванні серцевих захворювань.

При серцевій недостатності, на даний час, широко застосовується «гібридний» адреноблокатор - карведілол. Карведілол проявляє кардіостимулюючий ефект: на 34% підвищує ударний об'єм, на 30% об'єму швидкість кровотоку, але значно по-

(13) C2

(11) 83587

(19) UA

ступається по силі і спектру терапевтичної дії, запропонованому лікарському засобу.

Відома біологічно активна сполука: бромід 1-(β-фенілетил)-4-(п-диметіламінобензиліденаміно)-1,2,4-триазоліл, яка проявляє антиоксидантну, протиішемичну, β-адреноблокуючу, утеротонічну дію (патент України № 28494; кл.С07 Д 249/ 08).

В основу винаходу поставлене завдання - створення ефективного лікарського засобу для лікування інфаркту міокарду і гострої серцевої недостатності.

Рішення поставленого завдання забезпечує лікарський засіб «Засіб за винаходом», що містить біологічно активну основу та допоміжні речовини для формування, за рахунок того, що як біологічно активна основа використаний бромід 1-(β-фенілетил)-4-(п-диметіламінобензиліденаміно)-1,2,4-триазоліл, а допоміжною речовиною для формування є вода для ін'єкцій, у співвідношенні компонентів: мас.% - активна основа 0,10-0,25, допоміжні речовини для формування інше.

Фармакологічний ефект від використання винаходу

Призначення засіб за винаходом щурам, при моделюванні інфаркту міокарду приводить до зменшення зони некрозу міокарду на 52% і зниженню рівня ЛДГ₁ - маркера пошкодження кардіоміоцитів на 53%, що більш ефективно, ніж після застосування обзидана (30% і 45% відповідно). В умовах інфаркту міокарду, засіб за винаходом в два рази ефективніше гальмує вільно-радикальні процеси і знижує рівень ліпопротеїдів низької густини, ніж обзидан. Покращує енергетичний обмін міокарду, збільшуючи фонд АТФ, і активує адаптивний протеїновий синтез в кардіоміоцитах, що не спостерігається після застосування обзидана, або гепарину. Засіб за винаходом активує процеси фібринолізу крові, на що не впливає обзидан. При гострій серцевій недостатності засіб за винаходом, як і карведілол, позитивно впливає на показники кардіогемодинаміки. Проте, після введення засіб за винаходом, тенденція до зниження числа серцевих скорочень і підвищення тиску в лівому шлуночку, ударного об'єму і об'ємної швидкості кровотоку на 8-25% вище, ніж після прийому карведілола. Застосування засіб за винаходом по силі терапевтичного ефекту перевершує ефективність засобів

базисної терапії інфаркту міокарду і серцевої недостатності - обзидана, гепарину і карведілолу.

Суть винаходу пояснюється нижченаведеним описом і прикладами результатів доклінічних досліджень на моделях гострого інфаркту міокарду і гострої серцевої недостатності.

Приклад 1

Антиоксидантну, енерготропну, протеїнсинтетичну, гіполіпідемічну і фібринолітичну активність засіб за винаходом вивчали на моделі гострого інфаркту міокарду (2,4), який викликали введенням ізадрина і пітуїтрина щурам лінії Вістар масою 200-230г. Про наведені види активності судили: по зниженню рівня продукту вільно-радикального окислення (ВРО) - малонового діальдегіда (МДА) в міокарді (в реакції з тіобарбітуровою кислотою); підвищенню вмісту макроергічного продукту - аденозинтрифосфата (АТФ) (хроматоспектрофотометрично) та показника інтенсивності синтезу білка - коефіцієнта білок/вільні амінокислоти (спектрофотометрично, в реакції з реактивом Бенедикта) в міокарді; зниженню ліпопротеїдів низької густини в сироватці крові (за утворенням комплексів з хлоридом кальцію) і прискоренню швидкості фібринолізу (методом електрокоагулографії) (1,2,3,4). Препарати вводили внутрішньоочередно, раз на добу, протягом всього терміну спостереження - засіб за винаходом 2мл/кг, обзидан 2,5мл/кг, гепарин 50д/кг. Моделювання гострого інфаркту міокарду (ОІМ) у щурів приводило: до активації ВРО і підвищення рівня МДА; порушення енергетичного обміну і зниженню рівня АТФ; зменшенню синтезу білку та коефіцієнта білок/амінокислоти; гальмуванню швидкості фібринолізу крові та посиленню утворення тромба; підвищенню рівня ліпопротеїдів у сироватці. Як видно з табл. 1, засіб за винаходом знижував утворення МДА на 38% (препарат порівняння обзидан на 19%) і рівень ліпопротеїдів на 70% (обзидан на 31%); підвищував синтез білка на 136% (обзидан не проявляв дії) і рівень АТФ на 30% (обзидан не впливав на рівень АТФ). Засіб за винаходом збільшував швидкість фібринолізу на 207%, а препарат порівняння гепарин на -128%, в порівнянні з контролем.

Таким чином, засіб за винаходом перевершує за вказаними видами активності базові препарати терапії інфаркту міокарду - обзидан і гепарин.

Таблиця 1

Вплив засіб за винаходом і препаратів порівняння (обзидан і гепарина) на показники енергетичного, ліпідного, білкового обмінів, активність ВРО і швидкість фібринолізу в міокарді і крові щурів з гострим інфарктом міокарду

Група щурів	АТФ, мкм/г	МДА, мкм/г	Швидкість фібриноліза	Коефіцієнт білок/амінокислоти	Ліпо протеїди, г/л
Інтактні (n=10)	3,38±0,25	0,35±0,02	0,23±0,01	53,3±1,5	1,79±0,14
Інфаркт (контроль) (n=10)	2,30±0,14	0,75±0,02	0,07±0,01	24,3±0,5	3,88±0,22
Інфаркт+ Засіб за винаходом (n=10)	2,98±0,14** (+30%)	0,47±0,03** (-38%)	0,215±0,1** (+207%)	57,5±0,6** (+136%)	2,15±0,10* (-70%)

Продовження таблиці 1

Інфаркт+ Об- зидан (n=10)	2,12±0,15	0,60±0,05* (-19%)		35,2±1,0*	2,65±0,12* (-31%)
Інфаркт+ Ге- парин (n=10)			0,16±0,01* (+128%)		

Примітка; * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю;** - $p < 0,05$ по відношенню до препарату порівняння.

Приклад 2

Протиішемічну і кардіопротективну активність засіб за винаходом вивчали на моделі гострого інфаркту міокарду, після перев'язки сонної артерії у щурів лінії Вістар, масою 200-230г, по зменшенню зони некрозу міокарду і зниженню гіперферментемії - кардіоспецифічного ізоензіма лактатдегідрогенази (ЛДГ₁) в сироватці крові (2,4). Як видно з

табл. 2 засіб за винаходом (2млг/кг) зменшував зону некрозу на 52% і знижував гіперферментемію ЛДГ₁ на 53%. Базовий препарат терапії інфаркту міокарду - обзидан (2,5млг/кг) поступався за даними видами активності засіб за винаходом, знижуючи зону некрозу на 30% і гіперферментемію ЛДГ₁ на 45%.

Таблиця 2

Вплив засіб за винаходом і препарату порівняння (обзидана) на зону некрозу міокарду і гіперферментемію кардіоспецифічного ізоензіма лактатдегідрогенази у щурів з гострим інфарктом міокарду

Група щурів	ЛДГ ₁ , ммол/л/ч	Зменшення зони некрозу, %
Інтактні (n=10)	0,36±0,05	-
Інфаркт (контроль) (n=10)	1,52±0,12	-
Інфаркт+ Засіб за винаходом (n=10)	0,7±0,02* (-53%)	- 52%*
Інфаркт+ Обзидан (n=10)	0,82±0,07* (-45%)	-30%*

Примітка; * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

Приклад 3

Кардіостимулюючу і «гібридну» α - і β -блокаторну активність засіб за винаходом вивчали на моделі поступової оклюзії лівої низхідної і лівої огинаючої гілок коронарної артерії (2,4) у собак масою 8-12кг. При коронарооклюзії виникає ішемія міокарду і розвивається серцева недостатність, яка супроводжувалась порушенням показників кардіогемодинаміки. Спостерігається різке збільшення ЧСС, падіння тиску в лівому шлуночку, зниження ударного об'єму і об'ємної швидкості кровотоку, які визначали за допомогою флуометра Transonic Animal Research Flowmeters T-106

Series (USA). Засіб за винаходом вводили внутрішньовенне в дозі 1млг/кг за 30хв до операції, карведілол - 25млг/кг, в тому ж режимі. Карведілол спричиняє кардіостимулюючий ефект, тобто збільшує ударний об'єм на 34,7% і об'ємну швидкість кровотоку на 30%, підвищуючи тиск в лівому шлуночку на 5% та знижуючи ЧСС на 40%. Засіб за винаходом, як видно з табл. 3, проявляє ці ж властивості. По силі ефекту конкурує і перевершує карведілол. Так, засіб за винаходом збільшував ударний об'єм на 60%, тиск в лівому шлуночку на 17%, об'ємну швидкість кровотоку на 46%, одночасно знижуючи ЧСС на 48%.

Таблиця 3

Вплив засіб за винаходом і препарату порівняння (карведілола) на показники кардіогемодинаміки у собак з серцевою недостатністю (СН)

Група тварин	Тиск в лівому шлуночку, мм.рт.ст	ЧСС	Об'ємна швидкість кровотоку, мл/хв	Ударний об'єм, мл
Інтактні (n=5)	134±15	92±5	138±7	118±4
Контроль (n=5)	105±12	174±5	92±2	72±2
СН +Засіб за винаходом (n=5)	123±13 (+17%)	90±3* (-48%)	135±9* (+46%)	115±9* (+60%)
СН+Карведілол (n=5)	110±11(+5%)	106±4* (-40%)	119±8* (+30%)	97±5* (+34,7%)

Примітка: * - $p < 0,05$ по відношенню до контролю.

Таким чином, засіб за винаходом проявляє виразну антиоксидантну, протиішемічну, енергетичну, α - і β -блокаторну і фібринолітичну дію, що перевищує по силі препарати порівняння (обзидан, карведілол і гепарин). Засіб за винаходом малотоксичний, його ЛД₅₀ складає 112мг/кг при внутрішньоочеревному введенні щурам. Терапевтичний індекс засіб за винаходама більше 100 (терапевтичний індекс карведілола складає 10, а обзидана - 5,6), що є доказом високої ефективності засіб за винаходама і безпечності його лікарських препаратів. Проведення клінічних випробувань дозволить застосовувати засіб за винаходом в медичній практиці для лікування інфаркту міокарду і гострої серцевої недостатності.

Джерела інформації:

1. Беленичев И.О., Губский Ю.И., Дунаев В.В. и др. Методы оценки антиоксидантных свойств физиологически активных соединений при иници-

ировании свободнорадикальных процессов в опытах *in vitro* // Метод. рекомен.- Киев, 2002. - 26с.

2. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації)/ За ред. Стефанова О.В. - К.: вид. дім "Авіцена", 2002. - 527с.

3. Прохорова М.И. Современные методы в биохимии (углеводный и энергетический обмен). - Л.: Изд-во ЛГУ, 1986. - 368с.

4. Бобров В.А., Каминский А.Г. Кардиология.- К.:Здоровья, 1994.-104с.

5. Рекомендации Украинской Ассоциации кардиологов по диагностики, лечению и профилактики хронической сердечной недостаточности / Воронков Л.Г., Амосова Е.Н., Багрий А.Е. и др. // Метод. рекомен.- Киев.: Ин-т кардиологии АМН Украины им. акад.М.Д. Стражеска, 2006. - 30с.

6. Машковский М.Д. Лекарственные средства. - М: Медицина, 2006, т.1. - 360с.