

ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ АМІОДАРОНУ ШЛЯХОМ ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ТІОТРІАЗОЛІНОМ

Інститут фармакології і токсикології АМН України, Київ

Порушення ритму серця, які розвиваються при ішемії та інфаркті міокарда, а також порушення, які супроводжують раптову смерть, є основною причиною так званої кардіальної смерті. У США летальність від порушень ритму серця становить 300 тис. чоловік на рік. В Україні, на жаль, також високий показник смертності від порушень серцевого ритму, більше того, існує тенденція до його зростання.

Опублікування результатів CAST та CAST II (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) викликало шок у кардіологів. Це результати довели, що у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, терапія безсимптомних шлуночкових аритмій антиаритмічними препаратами класу Ic (енкаїнід, флекаїнід) протягом 1 року супроводжувалася збільшенням як загальної летальності (в 2,5 разу), так і частоти раптової (аритмічної) смерті (в 3,64 разу) порівняно з плацебо [5].

Основною причиною негативних результатів застосування більшості антиаритмічних препаратів є їх аритмогенна дія — здатність за певних умов провокувати порушення ритму. Ця властивість притаманна всім антиаритмічним препаратам, оскільки електрофізіологічні механізми анти- та протиаритмічної дії в цілому тожні. Найвища частота аритмогенних ефектів спостерігається у разі застосування препаратів Ic класу, найнижча — β-блокаторів та аміодарону [7].

Аміодарон є найефективнішим антиаритмічним препаратом для лікування всіх видів аритмій. Він усуває пароксизми надшлуночкової та шлуночкової тахікардії й екстрасистолію у 80–90 % випадків, тимчасом як інші антиаритмічні препарати (енкаїнід, флекаїнід, β-блокатори) ефективні відповідно у 25–60, 20–40 та 60–70 % випадків [3]. Фармакологічна багатогранність та політропні властивості аміодарону, а також відносно низька токсичність обумовлюють широкий спектр його клінічного застосування при надшлуночкових і шлуночкових аритміях серця, особливо у хворих з ішемічною хворобою серця. Аміодарон успішно використовують при всіх формах парасистолії. Позитивною якістю аміодарону слід вважати також широкий вибір індивідуально ефективних доз (від 200 до 1600 мг/добу). Мінімальними дозами з дводенними перервами на тиждень аміодарон можна застосовувати роками без будь-яких ускладнень.

Для підвищення ефективності малих доз аміодарону, зменшення вірогідності появи побічних ефектів та ускладнень його комбінують з іншими антиаритмічними препаратами. Відомо, що високою ефективністю відрізняється комбінація аміодарону з хінідином. Недоліком такого комбінування є те, що збільшується тривалість потенціалу дії кардіоміоцитів та підвищується можливість появи ранніх постдеполяризацій. Отже, хіні-

дин підвищує ефективність аміодарону, але водночас підвищує ризик появи фатальних аритмій серця [2].

Тому доцільно комбінувати аміодарон з іншими фармакологічними засобами: для підвищення його антиаритмічної активності та інших позитивних впливів на серце, а також для зменшення вірогідності появи побічних ефектів та небезпечних ускладнень.

Метою нашого дослідження було вивчення антиаритмічної активності нового комбінованого засобу аміотрил, який було розроблено науково-виробничим об'єднанням «Фарматрон» (м. Запоріжжя, Україна).

Аміотрил — це комбінований засіб, до складу якого входять аміодарон та тіотріазолін. Фармакологічні властивості цього засобу зумовлені дією вказаних інгредієнтів. Зокрема, аміодарон впливає переважно на серце та судини, виявляє антиаритмічну та антиангінальну дію завдяки здатності блокувати іонні канали мембран кардіоміоцитів, а також гальмувати медіаторні процеси збудження α- і β-адренорецепторів [8; 9]. Тіотріазолін переважно впливає на обмінні процеси в серці та судинах. У нього виявлені протиішемічні, мембраностабілізуювальні, антиоксидантні та імуномодулювальні властивості [1].

Як препарат порівняння в даних дослідженнях використано один із компонентів аміотрилу — аміодарон.

Матеріали та методи дослідження

Для виключення можливої видової чутливості досліди виконані на різних біологічних видах лабораторних тварин — білих мишах; кролях. В кожній серії спостерігалось по 10 тварин. На білих мишах з використанням моделі хлоридкальцієвої аритмії [4; 6] визначали широту терапевтичної дії препаратів. Тваринам внутрішньовенно вводили хлорид кальцію у вигляді 10%-го розчину дозою 220 мг/кг з постійною швидкістю, до появи аритмій. Досліджувані препарати вводили внутрішньошлунково за 30 хв до введення хлориду кальцію.

У кролів розвиток екстрасистолії моделювали шляхом введення 0,18%-го розчину адреналіну гідрохлориду в крайову вену вуха [4; 6] дозою 120 мкг/кг, після чого протягом 30 хв проводили кардіомоніторне спостереження. Запис ЕКГ проводили в динаміці у II стандартному відведенні.

Терапевтична дія аміотрилу на кролях вивчалася в двох режимах — лікувальному і профілактичному. Препарат вводили внутрішньошлунково (дозою 50 мг/кг у перерахунку на активні інгредієнти): при лікувальному режимі — через 30 хв після введення адреналіну; при профілактичному — за 3 год до введення адреналіну. Також проводили запис ЕКГ в динаміці у II стандартному відведенні протягом 30 хв.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні профілактичної дії даних препаратів при порушеннях ритму серця в моделі хлоридкальцієвої аритмії отримано такі результати. В групі контролю внутрішньовенне введення розчину хлориду кальцію спричиняло розвиток фібриляції шлуночків у білих мишей протягом 2–5 с і призводило до загибелі всіх тварин. При профілактичному

введенні тваринам антиаритмічних препаратів за 30 хв до введення хлориду кальцію в групі тварин, яким вводили препарат порівняння, загинули чотири тварини із шести, а в групі, яким вводили аміотрил, — три із шести. Порівнюючи дані, можна сказати, що аміотрил (таблетки) виявив більшу лікувальну активність щодо препарату порівняння: відсоток виживання становив 50 і 33,3 % відповідно.

Тенденцію аміотрилу до підвищення антиаритмічної активності та виживання тварин, очевидно, можна пояснити розширенням впливу аміотрилу на патогенні зони хлоридкальцієвої аритмії завдяки дії активного інгредієнта — тіотриазоліну на обмінні процеси в міокарді.

При аналізі даних антиаритмічної дії при хлоридкальцієвій аритмії та показників гострої токсичності препаратів, стає очевидним, що терапевтичний індекс для аміотрилу та препарату порівняння перебуває в межах 106 та 78 відповідно.

Антиаритмічна активність аміотрилу підтверджена і в дослідах на адреналіновій моделі аритмії, відтвореній на кролях (таблиця).

Введення адреналіну гідрохлориду тваринам контрольної групи призводило до порушення ритму серця вже на першій хвилині — частота серцевих скорочень знизилася до 80 уд/хв, тимчасом як вихідні дані — 260 уд/хв. На першій хвилині виникала брадикардія з політропною шлуночковою екстрасистолією; на третій хвилині спостерігалася фібриляція шлуночків, після чого 60 % тварин гинуло. У тварин, які вижили після введення адреналіну гідрохлориду, на першій хвилині спостерігалось зростання рухової активності (тварини активно рухали головою та вухами), загальне збудження тварин. На 2–3-й хвилині — бокове положення голови, явна атонія м'язів шиї; 5-та хви-

лина — дихання часте, поверхневе, атонія м'язів шиї, відсутній погляд, 15-та хвилина — нормалізація функції дихання, погляд осмислений, атонія м'язів минає, зіниці нормального розміру; 20-та хвилина — відновлення всіх функцій.

Найважливішими електрокардіографічними ознаками адреналінової міокардіодистрофії є зміни синусового ритму, екстрасистолія, зниження зубця R, зміни сегмента ST і зубця T та подовження інтервалу QT.

Профілактичне введення аміотрилу запобігло падінню частоти серцевих скорочень порівняно з контролем на фоні аритмогенного агента. Частота серцевих скорочень у кролів зменшилася від 300 до 240 уд/хв (у межах фізіологічних норм) і перебувала на одному рівні (240–260 уд/хв) до 30-ї хвилини. Симптоми адреналінової аритмії проявлялися незначними змінами електрокардіографічних показників. На нашу думку, аміотрил запобігає біохімічним змінам у міокарді, прискорює відновлення величини ЧСС, внутрішньошлуночкову провідність та збудливість передсердь.

При лікувальному введенні препарату в тварин клінічна картина у перші хвилини аналогічна тій, що і у тварин контрольної групи. Як видно з таблиці, у перші хвилини відбувається падіння ЧСС до 160 уд/хв, зміни вольтажу зубця та інтервалу, але, починаючи з 5-ї хвилини, електрокардіографічні показники повертаються в межі фізіологічної норми й відповідають вихідним даним.

За результатами дослідження ЕКГ можна зробити висновок, що в лікувальному режимі аміотрил запобігає брадикардії, позитивно впливає на провідність у передсердях і шлуночках.

Висновки

1. Аміотрил більшою мірою, ніж препарат порівняння,

Вплив аміотрилу на показники ЕКГ у кролів при адреналіновій моделі аритмії, $M \pm m$

Термін спостереження, хв	Показники ЕКГ				
	ЧСС, уд/хв	R-R, мс	R, мВ	T, мВ	QRST, мс
Профілактичне введення препарату					
Вихідні дані	300,00±9,67	0,120±0,006	0,126±0,001	0,02±0,00	0,080±0,001
1	260,00±19,35	0,150±0,014	0,093±0,034*	0,023±0,001	0,076±0,001
2	240,00±6,93*	0,146±0,006*	0,090±0,001*	0,023±0,001	0,080±0,001
3	240,0±0,0	0,140±0,006*	0,100±0,006*	0,02±0,00	0,08±0,00
5	240,0±0,0	0,150±0,004*	0,113±0,011	0,02±0,00	0,08±0,00
7	240,0±0,0	0,143±0,004*	0,113±0,004*	0,02±0,00	0,08±0,00
10	240,0±0,0	0,140±0,004*	0,160±0,003*	0,02±0,00	0,08±0,00
20	240,0±0,0	0,13±0,00	0,120±0,008	0,02±0,00	0,075±0,001
30	240,0±0,0	0,115±0,003	0,120±0,004	0,020±0,001	0,08±0,00
Введення препарату з лікувальною метою					
Вихідні дані	285,0±22,3	0,133±0,003	0,093±0,003	0,026±0,004	0,073±0,006
1	180,00±8,22*	0,263±0,064	0,090±0,003	0,030±0,004	0,086±0,006
2	160,00±14,51*	0,210±0,008*	0,080±0,004*	0,023±0,001	0,083±0,004
3	180,0±0,0*	0,196±0,006*	0,073±0,011	0,026±0,001	0,08±0,00
5	220,00±6,45*	0,150±0,011	0,075±0,004*	0,026±0,001	0,08±0,00
7	240,0±0,0	0,136±0,001	0,080±0,003*	0,026±0,001	0,080±0,001
10	240,0±0,0	0,130±0,004	0,08±0,00	0,023±0,001	0,080±0,003
20	240,0±0,0	0,130±0,004	0,084±0,004	0,023±0,001	0,080±0,003
30	240,0±0,0	0,126±0,004	0,090±0,003	0,02±0,00	0,08±0,00
Контроль					
Вихідні дані	260,00±9,03	0,120±0,006	0,116±0,003	0,023±0,001	0,073±0,001
1	80,00±24,19*	0,320±0,012*	0,073±0,006*	0,023±0,001	0,083±0,001
2	120,0±0,0*	0,270±0,022*	0,056±0,001*	0,026±0,001	0,080±0,003
3	160,00±8,06*	0,226±0,019*	0,053±0,001*	0,023±0,003	0,08±0,00
5	180,00±6,45*	0,190±0,006*	0,070±0,004*	0,023±0,001	0,083±0,001
7	200,00±3,22*	0,176±0,003	0,073±0,006*	0,023±0,003	0,086±0,001
10	220,00±4,51*	0,160±0,001	0,080±0,003*	0,023±0,001	0,086±0,003
20	240,0±0,0	0,143±0,003*	0,083±0,006*	0,023±0,001	0,083±0,001
30	240,0±0,0	0,130±0,004	0,086±0,006*	0,023±0,001	0,083±0,001

Примітка. * — Рівень вірогідності порівняно з вихідними даними, $P < 0,005$.

виявляє антиаритмічний вплив на білих мишах і кролях при аритміях різного генезу.

2. Широта терапевтичної дії аміотрилу при хлоридкальцієвій аритмії більша, ніж для препарату порівняння (терапевтичний індекс 106 і 78 відповідно).

3. Комбінований засіб виявляє більш виражену фармако-терапевтичну дію за рахунок розширення впливу його інгредієнтів на різні патогенні зони, зокрема, впливу на обмінні процеси в міокарді.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дунаев В. В., Крайдашенко О. В., Березин А. Е. Применение нового

кардиопротекторного средства триазиолина в терапии ишемического сердца у лиц старшего возраста // Экспер. и клин. фармакология. — 1996. — № 1. — С. 21-24.

2. Коркушко О. В., Лишевская В. Ю., Шатило В. Б. Применение кордарона в кардиологической практике: Мат-ли I Укр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю «Порушення ритму серця: вікові аспекти». — К., 2000. — С. 102-126.

3. Купновицька І. Місце аміодарону серед антиаритмічних препаратів у лікуванні аритмій серця // Ліки України. — 2002. — № 6. — С. 26-27.

4. Фармакодинамика и пути поиска кардиотонических лекарственных средств / Н. А. Мохорт, Н. А. Горчакова, А. И. Гриневич, Н. Н. Серединская. — К., 1999. — 128 с.

5. Сулимов В. А. Медикаментозная антиаритмическая терапия с позиций «Сицилианского гамбита» // Рос. мед. журнал. — 1998. — № 3. — С. 46-55.

6. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) // Авіценна. — 2001. — С. 210-222.

7. Ягеньський А. В. Лікування шлуночкових аритмій при серцевій недостатності: роль кордарону // Лікув. та діагностика. — 1999. — № 1. — С. 63-65.

8. Roy D., Talajic M., Dorian P. Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 913-920.

9. Sim J., McDonald K., Laveri P. Quantitative overview of randomized trials of amiodarone to prevent sudden cardiac death // Circulation. — 1997. — Vol. 96. — P. 2823-2829.

ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИАРИТМІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ АМІОДАРОНУ ШЛЯХОМ ЙОГО КОМБІНАЦІЇ З ТІОТРИАЗОЛІНОМ

У статті наведено дані про особливості антиаритмічної дії нового комбінованого засобу аміотрилу. Отримані результати свідчать про високу ефективність і достатню безпечність нової комбінації. Дія аміотрилу вивчалася на хлоридкальцієвій і адреналіновій моделі аритмії в мишей і кролів.

Ключові слова: аміодарон, тіотриазолін, аритмії, антиаритмічні препарати.

ANTIARYTHMIC EFFECT OF THE AMIODARONE AND THIOTRIASOLIN COMBINATION

The data on a new combined drug amiotril antiarythmic activity peculiarities are given in the article. Received results testify to high efficacy and sufficient safety of a new combination. Its effect was studied on the chloridcalcii and adrenergic arrhythmia model in mice and rabbits.

Key words: amiodarone, thiotriasolin, arrhythmia, antiarrhythmic drugs.

УДК 616.831-002:616.89-008.441.13:616.853

І. М. Ліпко, І. С. Зозуля, *д-р мед. наук, проф.*

ПІДГОСТРА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ З ЕПІЛЕПТИЧНИМИ НАПАДАМИ ПРИ АЛКОГОЛІЗМІ

Київська медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика

Стан алкогольного похмілля, як відомо, активує існуюче фокальне структурне ураження головного мозку, продукуючи періодичні латералізовані епілептиформні розряди (ПЛЕР). Наведимо рідкісний випадок ПЛЕР у хворого з гострою алкогольною інтоксикацією без явної структурної патології головного мозку.

Колеги 45-річного чоловіка, хронічного алкоголіка, помітили його неадекватну поведінку на роботі. Напередодні ввечері він вжив багато горілки. Колеги доставили його з роботи додому. Зі слів сина, того вечора у хворого відмічалася бурмотіння, нездатність виконувати команди. Через 2 год у чоловіка розвинулася слабкість у правих кінцівках. В анамнезі даних про епілептичні напади, падіння, травму голови, головний біль, блювання, гарячку не було. Тієї ж ночі пацієнта було доставлено до клінічної лікарні швидкої допомоги м. Києва.

При надходженні до лікарні пацієнт був у свідомості, пульс

— 105 уд/хв, АТ — 108/84 мм рт. ст. Видимих зовнішніх ушкоджень не було. Увага була зниженою, він не міг виконувати вербальні команди, висловлювався незв'язно (моторна персеверація). Зіниці однакові, реагували на світло. Відмічався парез погляду вправо і правобічний геміпарез силою в 3 бали. Сухожильні та періостальні рефлекси позбавлені. З правого боку підшовний рефлекс вищий. Менінгеальних знаків не виявлено.

Біохімічні показники крові, а саме рівень глюкози, сечовини, креатиніну, калію, натрію були в межах норми. У хворого відмічалися гіпербілірубінемія 50 ммоль/л за рахунок незв'язаного білірубину та значно підвищений рівень АЛТ, АСТ, алкалін фосфатази.

Комп'ютерна томографія головного мозку виявила ознаки церебральної атрофії без структурних, осередкових уражень.

Пацієнту було призначено інфузійну терапію та внутрішньовенно тіамін. Наступно-

го ранку він міг чіткіше виконувати вербальні команди. Сила в правих кінцівках віднови-лась, але було відмічено два епізоди фокальних нападів, які виникли в правих кінцівках та на обличчі. Застосовували карбамазепін як засіб протисудомної терапії.

Електроенцефалографічне дослідження виявило зниження амплітуди основного ритму з періодичними гострими хвилями 125–150 V0,75–1 Гц, що переважало у лівій парієто-окципітальній ділянці з деяким розповсюдженням на праву потиличну ділянку (рисунок).

Магніторезонансне томографічне дослідження показало підсилену візуалізацію мозкових щілин з розширенням бічних шлуночків.

Стан хворого за період перебування в лікарні дещо поліпшився, пацієнт почав краще орієнтуватися, але увага була зниженою. Чоловік міг називати предмети, читати, але не міг писати. Пам'ять на поточні події була зниженою, а на віддалені — збереженою. Судомні