

Винахід відноситься до медицини, зокрема до фармакології та стосується засобу, що використовується для лікування ішемічної хвороби серця, стенокардії, серцевої недостатності, аритмій, артеріальної гіпертензії в якості вазодилатуючого, антигіпертензивного, антиаритмічного, антиангінального засобу, та засобу, що покращує скоротливу здатність міокарда.

Виходячи з сучасних уявлень про роль ендотеліальної дисфункції в розвитку серцево-судинної патології (ішемічної хвороби серця, артеріальної гіпертензії, атеросклерозу), при лікуванні цих захворювань використовуються препарати, які позитивно впливають на стан судинного епітелію.

Відомо застосування при стенокардії, застійній серцевій недостатності органічних нітратів (нітрогліцерин, нітросорбіту), які спричиняють ендотелієзна незалежну вазодилатацію шляхом субстратного збільшення вмісту оксиду азоту, внаслідок чого розслаблюються м'язи судин і досягається коронародилатуюча і венодилатуюча дія.

Недоліком органічних нітратів є відсутність антиаритмічної, кардіопротекторної дії, а також наявність побічних ефектів (головний біль, запаморочення, серцебиття, гіпотонія, ортостатична гіпотензія) (Енциклопедія лікарств, 2002, М., РЛС, с.607).

Інший спосіб "Кардіопротекторний препарат "Трамадол" (Патент України №47031 А) не вирішує завдання лікування захворювань органів кровообігу, він може використовуватися лише в комплексній терапії гострого інфаркту міокарда чи нападів стенокардії в якості знеболюючого засобу.

До недоліків препарату відноситься широке коло протипоказань - хвороби печінки, нирок, центральної нервової системи, вагітність, а також суттєві побічні ефекти - залежність, синдром "відміни", звикання, пригнічене дихання, тахікардія, гіпотонія, алергічні реакції. (Компедиум Лекарственные препараты, 2000/2001, Киев, Морион, с.683).

Найбільш близьким прототипом до лікарського засобу, що пропонується, є рибоксин (Енциклопедія лікарств, 2002, М., РЛС, с.759). Недоліком рибоксину є відсутність вираженої вазодилатуючої та антиангінальної дії, тому він застосовується лише в комплексній терапії ІХС.

Все вищезгадане вказує на актуальність пошуку нових підходів до створення ефективних лікарських засобів кардіологічної дії.

В основу винаходу, що пропонується, покладено завдання створити лікарський засіб кардіологічної дії, шляхом застосування рибоксину і L-аргініну для лікування захворювань системи кровообігу (ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, стенокардія, серцева недостатність, аритмії).

Поставлене завдання досягається створенням лікарського засобу, який містить рибоксин і L-аргінін при співвідношенні компонентів 1:1:

Рибоксину	49-51 мас. %
L-аргініну	49-51 мас. %

Рибоксин в складі препарату стимулює синтез аденілових нуклеотидів, що приводить до збільшення цАМФ в судинній стінці. Введення до складу препарату L-аргініну, який є субстратом для NO-синтетази, підвищує вміст оксиду азоту (NO), активуючого гуанілатциклазу, що приводить до підвищення цГМФ в гладеньком'язових клітинах судин. Синергічна дія рибоксину на цАМФ-залежні та L-аргініну на цГМФ-залежні метаболічні процеси зумовлює вазодилатуючу та метаболічну дію препарату.

Взаємодія рибоксину і L-аргініну дозволила отримати лікарський засіб, який має виражену вазодилатуючу, антигіпертензивну, антиангінальну та кардіопротекторну дію.

Препарат пропонується в вигляді таблеток для прийому усередину по 1-2 таблетці 3 рази в день до їжі. Одна таблетка містить 0,09-0,11 мг рибоксину та 0,09-0,11 мг L-аргініну.

Наявність причинно-наслідкового зв'язку між вмістом компонентів заявленого засобу і його фармакологічними ефектами підтверджується в дослідках, якими встановлено, що запропонований засіб в співвідношенні компонентів L-аргініну та рибоксину 45-55 мас% має виражену кардіопротекторну активність.

Приклад 1. У дослідках на ізольованих препаратах грудинної аорти дорослих щурів показано, що застосування запропонованого засобу, що складається з рибоксину (концентрація 10 мкмоль) та попередника синтезу ендотеліального розслаблюючого фактора L-аргініну приводить до достовірного збільшення вазодилаторної реакції в 1,6 рази; при цьому зниження напруги судинних гладеньких м'язів складає 62,54%, фіг.1. Рибоксин (препарат-прототип) у концентрації 10 мкмоль викликає розслаблення судинних сегментів у середньому на 40,16% від вихідного рівня. Реакція розслаблення судинних сегментів старих щурів при дії рибоксину (10 мкмоль) складає - 31,13%. Застосування запропонованого препарату у старих щурів збільшувало вазодилаторну реакцію в 1,4 рази, реакція розслаблення складає 43,14%, фіг.1.

Таким чином, запропонований препарат, що складається з рибоксину і L-аргініну викликає вазодилаторний ефект у дорослих і старих щурів, який вірогідно перевищує ефективність препарату-прототипу рибоксину.

Приклад 2. У дослідках на ізольованому, перфузованому за Лангендорфом серці дорослих щурів було показано, що при застосуванні запропонованого засобу, що складається з рибоксину та L-аргініну в указаному співвідношенні компонентів, спостерігається вірогідне підвищення скоротливої здатності міокарда дорослих щурів протягом 1-ої години перфузії.

При додаванні його до перфузивного розчину підвищується тиск, максимально розвинутий лівим шлуночком, збільшується, швидкість зростання тиску та швидкість зменшення тиску. У подальшому показники скоротливості міокарда дещо знижувались, проте протягом 2 годин перфузії є вірогідно вищі, ніж у контролі. При цьому не спостерігається порушень серцевого ритму та провідності збудження, які мають місце в контролі.

Препарат-прототип рибоксин викликає незначне підвищення скоротливої здатності міокарда протягом 1-ої години адекватної коронарної перфузії. До кінця 2-ої години перфузії при застосуванні рибоксину показники, які характеризують скоротливу здатність міокарда, знижуються і досягають контрольного рівня. Слід відзначити, що на фоні застосування рибоксину так, як і в контролі, реєструється порушення серцевого ритму, виникають поодинокі екстрасистолі, спостерігаються атріовентрикулярні блокади, тобто, рибоксин не виявляє антиаритмічної дії.

Таким чином, застосування заявленого лікарського засобу, який складається з рибоксину та L-аргініну вірогідно підвищує скоротливу здатність міокарда, позитивно впливає на серцевий ритм та провідну систему серця.

Приклад 3. Кардіопротекторна активність препарату вивчалася на моделі пітуїтринового коронарспазму в експерименті на дорослих щурах. Піддослідні тварини були розподілені на 2 групи:

1) Контрольна - вводять пітуїтрин в дозі 0,1 ОД внутрішньочеревинно;

2) дослідна - вводять орально запропонований препарат в дозі, що становила 0,09-0,11 мг на кг маси рибоксину і 0,09-0,11 мг на кг маси L-аргініну, через 30 хвилин після цього вводять пітуїтрин в дозі 0,1 ОД внутрішньочеревинно.

Після введення пітуїтрину (контрольна група) уже через 2 хвилини на ЕКГ спостерігаються зміни, що свідчать про розвиток коронарспазму - зменшення висоти зубця R, подовження інтервалу R-R та комплексу QRS.

Поряд з цим, електрокардіограма реєструє порушення серцевого ритму - AV-блокада, екстрасистолії, фіг. 2.

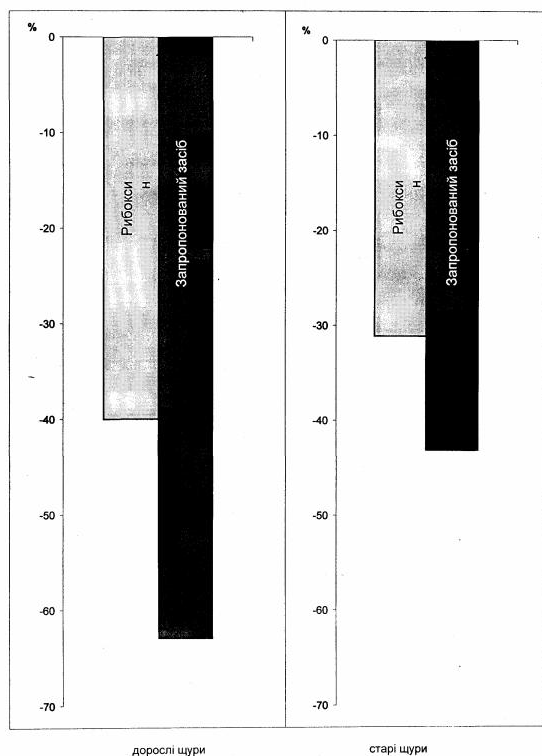
Вказані зміни зберігалися протягом 20 хв.

Введення запропонованого засобу (дослідна група) запобігає зміни електрокардіограми, зумовлені коронарспазмом, викликаним введеннями пітуїтрину, фіг.2. У тварин даної групи спостерігається лише незначне подовження інтервалу R-R в порівнянні з вихідними цифрами. Порушень серцевого ритму в даній групі тварин не спостерігається.

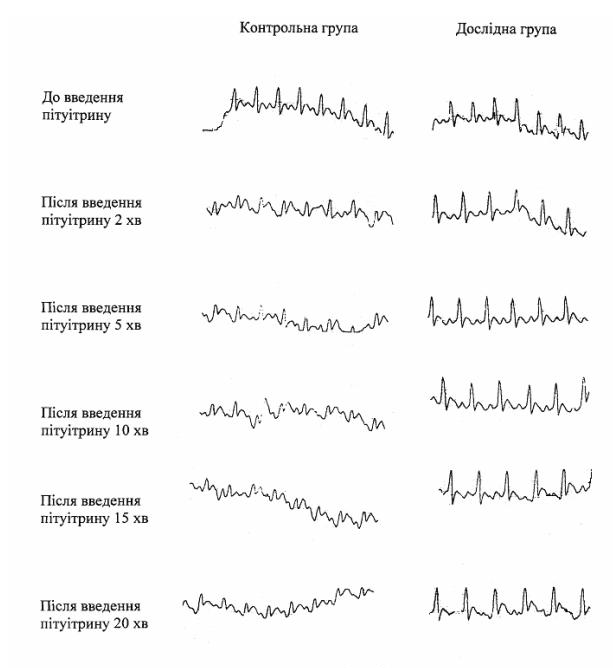
Таким чином, запропонований лікувальний засіб, завдяки оптимальному співвідношенню компонентів, має кардіотропну активність, яка значно перевищує активність препарату-прототипу, а також виявляє антиаритмічну дію, яку не має препарат-прототип.

В порівнянні з відомими засобами, що застосовуються в медицині, запропонований засіб відрізняється тим, що компоненти, які входять до його складу (рибоксин, L-аргінін) у вказаних співвідношеннях, завдяки синергізму дії, забезпечують високу кардіологічну активність при застосуванні в малих дозах, що розширює область застосування препарату.

Створення запропонованого засобу розширює арсенал кардіологічних засобів, що характеризуються вазодилатуючою, антиангінальною, антиаритмічною, гіпотензивною, кардіопротекторною дією, як у дорослому, так і у старому організмі. Препарат може бути використаний в кардіологічній та геріатричній клініці.



Фіг. 1



Фіг. 2