

Винаходи відносяться до медицини, а саме до кардіології, і можуть бути використані для лікування гострого інфаркту міокарда.

Відомо, що в науково-технічний час значна частина хворих гине від інфаркту міокарда внаслідок швидкого лавиноподібного розвитку хвороби та неможливості зупинити процес. У зв'язку з цим однією із проблем медицини є пошук нових та удосконалення відомих засобів та способів для лікування інфаркту міокарду в його найнебезпечніший період розвитку, а саме в гострій та найгострішій стадіях.

Відомо, що однією із причин виникнення інфаркту міокарда є активація метаболізму арахідонової кислоти. В 5-ліпоксигеназному шляху перетворень арахідонової кислоти утворюються лейкотриєни LTC₄, LTB₄ та інші, яким притаманна коронароконстрикторна дія. Одним із шляхів корекції вивільнення лейкотриєнів є інгибування ферментних систем 5-ліпоксигенази та інших, які приймають участь в синтезі лейкотриєнів.

Відомий засіб для лікування порушень серцевої діяльності - ізоніазід [див. а.с. СРСР №1822778, МПК А61К31/455, 1993]. Проте він використовується лише в якості антиаритмічного засобу для лікування екстрасистолій.

В даний час для лікування інфаркту міокарда в гострій та найгострішій стадіях його розвитку використовують засоби, які дозволяють врахувати всі особливості стану хворого. На фоні традиційно вживаних засобів використовують такий кардіопротектор як неотон. [див. Грицюк А.І. Пособие по кардиологии, Киев, 1984, с.521-530]. Вводять препарат внутрішньовенно зразу ж після виникнення інфаркту. Аналіз дії такого засобу показав, що введення його, перш за все, викликає зниження індукування стійкої поліморфної тахікардії. В той час він не впливає на інші життєво важливі негативні процеси, що протікають при виникненні інфаркту. Саме тому неможливо швидко зупинити розвиток інфаркту та досягти швидкого одужання хворих.

Відомий також кардіопротекторний засіб для лікування гострого інфаркту міокарда, що містить кверцетин [описаний в патенті України на "Спосіб лікування гострого інфаркту міокарда" №5467 МПК А61К31/455, 1994]. Він представляє собою 3, 5, 7¹ 3¹ 4¹ - пентаоксифлавонон, який поряд з кардіопротекторними властивостями проявляє також і радіопротекторні, Р-вітамінні та інші.

Проте дуже низька розчинність кверцетину у воді та водному середовищі організму не дозволяє застосовувати його для парентерального введення. Крім того розчини кверцетину у воді мають низьку стабільність, що також заважає його парентеральному введенню. В той же час застосування існуючих лікарських форм кверцетину - таблетованих та гранульованих при пероральному застосуванні не дозволяє швидко блокувати негативні процеси в гострих фазах захворювання в зв'язку з повільним надходженням препарату в зону пошкодження. Разом з тим кверцетин має саме такі характеристики, які необхідні для лікування гострого інфаркту міокарда.

Це привело до пошуків способів отримання кардіопротекторних засобів, які могли б забезпечити їх розчинність у воді та водному середовищі організму, що дозволило б вводити їх парентерально.

Відомий спосіб отримання кардіопротекторного засобу для лікування гострого інфаркту міокарда на основі кверцетину, описаний в патенті України на винахід "Спосіб отримання корвітину" (дивись патент №23996 А МПК А61К9/14, А61К35/68, С08F271/02, 1998), шляхом його розчинення в розчині полівінілпіролідону в 95% етиловому спирті, нейтралізації розчиненого в воді сухого залишку, стерилізації його та ліофілізації. Розчинений в розчині полівінілпіролідону кверцетин представляє собою комплексну сполуку змінного складу - корвітин, який фільтрують та висушують до утворення сухої пористої маси жовтого кольору.

В той же час відомий спосіб отримання кардіопротекторного засобу на основі кверцетину не знайшов широкого застосування для лікування гострого інфаркту міокарда внаслідок того, що в поєднанні з полівінілпіролідонном утворює не лише не завжди стійкий розчинений комплекс, але й не передбачає отримання кардіопротекторного засобу з оптимальним вмістом компонентів 0,5-1г, що відповідає вимогам, які пред'являються зокрема для лікування початкових форм інфаркту міокарду в його гострій та найгострішій стадіях розвитку.

Відомий спосіб лікування гострого інфаркту міокарда (див. а.с. №1747071, МПК А61К31/455, 1992), що включає сумісне введення обзідану та нікотинової кислоти для зменшення маси інфаркту. Проте даний спосіб не забезпечує поліфункціональної дії на осередки інфаркту міокарда.

Відомий також спосіб лікування гострого інфаркту міокарда, що включає введення кардіопротекторного засобу (див. патент України №5467, МПК А61К31/455, 1994). Спосіб передбачає введення в якості кардіопротекторного засобу кверцетину, який вводять в дозі 2,0мг/кг маси кожні 2 години протягом 8 годин, а далі по 100мг кожні 4 години протягом 40 годин. Проте введення кверцетину не забезпечує миттєвої та поліфункціональної дії на осередки інфаркту міокарда, крім того кверцетин не вводиться парентерально.

В основу винаходів поставлена задача створення таких кардіопротекторного засобу для лікування гострого інфаркту міокарда, способів його отримання та застосування, в яких шляхом вибору компонентів та їх оптимального складу в засобі, введення нових операцій в спосіб отримання кардіопротекторного засобу та вибору умов виконання операцій в способі застосування кардіопротекторного засобу, забезпечилася б миттєва та поліфункціональна дія на осередки інфаркту міокарда при підвищенні стабільності у часі розчину кардіопротекторного засобу, завдяки чому здійснювалося б блокування швидкого розвитку хвороби в її гострій та найгострішій стадіях та прискорення виліковування хворих.

Поставлена задача досягається тим, що кардіопротекторний засіб для лікування гострого інфаркту міокарда, що містить кверцетин, згідно винаходу, додатково містить полівінілпіролідон у співвідношенні до кверцетину, рівному 9:1.

Поставлена задача досягається також тим, що в способі отримання кардіопротекторного засобу для лікування гострого інфаркту міокарда на основі кверцетину шляхом його розчинення в розчині полівінілпіролідону в 95% етиловому спирті, нейтралізації розчиненого в воді сухого залишку, стерилізації його та ліофілізації, згідно винаходу, використовують полівінілпіролідон у комплексі з кверцетином у співвідношенні 9:1, після стерилізації розчин дозують у флакони, а ліофілізацію здійснюють до сухого залишку з вмістом кверцетину не менше 0,05г.

Поставлена задача досягається також і тим, що в способі лікування гострого інфаркту міокарда, що

включає введення кардіопротекторного засобу, згідно винаходу, як кардіопротекторний засіб використовують полівінілпіролідон у комплексі з кверцетином у співвідношенні 9:1, при цьому його перед введенням розчиняють в 50мл фізіологічного розчину хлористого натрію, після чого вводять парентерально.

Крім того, після розчинення кардіопротекторний засіб вводять парентерально шляхом внутрішньовенної інфузії протягом 1 доби в перші 15-20 хвилин, повторюють інфузію через 2 години після першого введення та з інтервалом 12 годин, протягом 2 доби вводять 2 рази з інтервалом 12 годин, протягом 3 доби вводять половину дози флакона 2 рази з інтервалом 12 годин, протягом 4-5 доби вводять половину дози флакона один раз на добу.

Введення полівінілпіролідону у комплексі з кверцетином в заявленому співвідношенні 9:1 сприяє досягненню кардіопротекторним засобом достатньої розчинності у воді та в інших водних розчинах та стійкості розчину, а вибір вмісту кверцетину в сухому залишку після ліофілізації 0,05г є оптимальним для загально біологічних процесів при введенні кардіопротекторного засобу в поєднанні з розчинниками парентерально, що забезпечує миттєву комплексну та ефективну дію на осередки інфаркту міокарда при підвищенні стабільності у часі розвитку хвороби в її гострій та найгострішій стадіях та прискорення виліковування хворих. При цьому не відбувається перевантаження серця великою кількістю рідини, що важливо для хворих в такому стані.

Авторами встановлені та експериментально підтверджені деякі важливі властивості заявлених винаходів. Серед них інгібуюча властивість до ферменту 5-ліпоксигенази, вплив на активність ферменту мієлопероксидазу та на генерацію оксиду азоту. Результати досліджень показали, що вміст лейкотриєну LTC₄, який є продуктом ліпоксигеничного шляху метаболізму арахідонової кислоти, відносно контролю значно зростає в інфарктній зоні міокарду. Введення ж заявленого засобу заявленим способом значно зменшувало вміст цього метаболіту в міокарді інфарктної та пограничної зони ішемії. Активність мієлопероксидази, яка характеризує ступінь інфільтрації міокарда поліморфно ядерними нейтрофілами і значно зростає в зонах інфаркту, може бути значно знижена за рахунок введення засобу.

Важливою особливістю даних винаходів є виявлений авторами в експерименті вплив на генерацію оксиду азоту в зонах інфаркту. Відомо, що при виникненні інфаркту міокарда відбувається різке зниження вмісту NO-NO₂ в різних зонах ішемізованого міокарду, що призводить до подальшого швидкого розвитку патології.

Авторами вперше встановлено, що введення засобу, отриманого способом, що заявляється, викликає дозу залежне підвищення вмісту NO₂ в зоні інфаркту. Тобто введення засобу обумовлює кардіопротекторний ефект, виявляючи коронарнорозширяючу та антиагрегативну дію.

В цілому можна констатувати, що кардіопротекторний засіб для лікування гострого інфаркту міокарда, спосіб його отримання та спосіб його застосування, які заявляються, миттєво і комплексно впливають на хворобу, а саме: інгібують активність ліпоксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти та сприяють нормалізації систем генерації активних форм кисню, тобто виявляють значні дозозалежні антиокислювальні властивості, та підвищують вміст оксиду азоту в пошкодженому міокарді, що важливо для компенсації патологічного процесу при ішемії.

Крім того, встановлено, що полегшується перенесення гострої ішемії міокарду, здійснюється позитивний вплив на скорочувальну активність, та на раннє ремоделювання порожнини лівого шлуночка та індукування аритмій.

Особливістю заявленого засобу та способів його отримання і застосування є сумісність їх з іншими препаратами та способами їх застосування, при цьому не спостерігається алергійних та інших побічних реакцій.

Вивчаючи властивості отриманого заявленим способом кардіопротекторного засобу, що заявляється, автори дійшли висновку, що при співвідношенні полівінілпіролідону у комплексі з кверцетином нижче ніж 9:1 та при концентрації останнього в сухому залишку менше 0,05г не забезпечує концентрацію діючої речовини 0,05г, яка необхідна для лікування гострого інфаркту міокарда, а збільшення співвідношення вказаних компонентів вище, ніж 9:1 має негативні сторони, так як, по-перше, це веде до збільшення кількості кверцетину у комплексі, що призводить до зменшення стабільності розчинів комплексу з часом, а по-друге, і головним є те, що збільшення його концентрації може викликати різкий спад тиску крові хворого.

Вказані вище властивості представленого засобу, отриманого заявленим способом, при використанні заявленого способу лікування, дозволяють швидко заблокувати розвиток інфаркту в його гострій та найгострішій стадіях розвитку, тобто стає можливим застосування їх для ефективного та миттєвого лікування гострого інфаркту міокарда та значного зменшення його ускладнень.

Винахід пояснюється прикладами конкретного втілення даних винаходів.

Приклад 1.

Готують кардіопротекторний засіб наступним чином.

45г полівінілпіролідону низькомолекулярного медичного розчиняють при нагріванні в 0,25л 95% етилового спирту, додають 5г кверцетину - субстанції, кип'ятять при безперервному перемішуванні на водяній бані до повного розчинення. Після цього спирт відгоняють до одержання сухого залишку. Залишок розчиняють в 0,4л води для ін'єкцій, перемішують та нейтралізують розчином лугу до pH 6,8. Доводять водою для ін'єкцій до концентрації 0,05г кверцетину для дозування у флакони.

Розчин стерилізують методом стерильної фільтрації, дозують в стерильних умовах у флакони об'ємом 20мл по 4мл розчину та ліофілізують у сушильці до маси з вмістом кверцетину 0,05г, що становить 10% від загальної маси.

Одержана комплексна речовина на основі кверцетину, в якій співвідношення кверцетину до полівінілпіролідону складає 1:9, являє собою спресований порошок жовтого кольору, добре розчинний у воді та водних розчинах і придатний для подальшого використання.

Приклад 2.

Те ж саме, як в прикладі 1, лише співвідношення полівінілпіролідону до кверцетину складає 8. Отриманий засіб має концентрацію кверцетину у розчині 11,1%, через 24год. Розчин мутніє, випадає осадок, що недопустимо.

Приклад 3.

Те ж саме, як в прикладі 1, лише співвідношення полівінілпіролідону до кверцетину складає 10. Засіб розчинний у воді, концентрація кверцетину у розчині складає 9,9%, а після ліофілізації вміст кверцетину в сухому залишку складає 0,045г, ця величина не відповідає терапевтичній дозі, необхідній для лікування гострої форми інфаркту міокарда.

Приклад 4.

Те ж саме, як в прикладі 1, лише співвідношення полівінілпіролідону до кверцетину складає 19. Засіб розчинний у воді, а після ліофілізації вміст кверцетину в сухому залишку складає 0,025г, ця величина відповідає половині терапевтичної дози, необхідної для лікування гострої форми інфаркту міокарда, що недостатньо для разового парентерального введення. Тобто співвідношення компонентів у комплексі кратне 1:9. Крім того, при дозуванні у флаконі кверцетину концентрацією 5% ліофілізація не є якісною із-за надлишку полівінілпіролідону.

Приклад 5.

Те ж саме, як в прикладі 1, лише співвідношення полівінілпіролідону до кверцетину складає 20, концентрація кверцетину у сухому залишку складає 4,76%, тобто менше 10%. Засіб розчинний у воді, але кількість кверцетину недостатня для терапевтичної дози, необхідної для лікування гострої форми інфаркту міокарда, при надлишку полівінілпіролідону, який збільшує можливість ускладнень при лікуванні.

Приклад 6.

Для попереднього підтвердження кардіопротекторної дії при лікуванні хворих заявленим способом були проведені клінічні випробування на групі хворих в порівнянні з контрольною, якій не вводили заявлений засіб. Кардіопротекторний засіб вводили в кількості відповідно до прикладу 3 - із співвідношенням кверцетину та полівінілпіролідону 1:9, який використовували в ізотонічному розчині хлориду натрію та призначали хворим гострим інфарктом міокарда в комплексній терапії парентерально на фоні введення тромболітиків в перші 6 годин від початку захворювання.

Визначені розміри зони інфаркту міокарда в дослідній групі в порівнянні з контрольною групою хворих, яким не вводили заявлений засіб.

Результати були такі:

- Розміри зони інфаркту міокарду (г/екв)

1 група 34,0±5,2

Контрольна 54,9±4,2

Тобто, застосування кверцетину в комплексі з полівінілпіролідонем в заявленому співвідношенні дає достовірне зменшення маси некрозу міокарда, тим самим проявляє кардіопротекторні властивості.

При цьому застосування вказаного засобу добре переноситься хворими, не виникає будь-яких ускладнень та патологічних змін лабораторних показників. Токсичні ефекти, в тому числі алергічні реакції не установлені.

Приклад 7.

Були проведені клінічні випробування на групі хворих, як в прикладі 6, лише при введенні кардіопротекторного засобу при співвідношенні полівінілпіролідону до кверцетину, рівному 10 (див. приклад 2).

Результати були такі:

- Розміри зони інфаркту міокарду (г/екв)

1 група 46,0±5,3

Контрольна 54,9±4,2

Таким чином, застосування комплексу полівінілпіролідону з кверцетином в співвідношенні за межами заявленого не дає достатнього зниження розміру зони інфаркту міокарда.

Приклад 8.

Клінічні дослідження заявленого комплексу кверцетину та полівінілпіролідону у співвідношенні 1:9 були проведені в клініці Інституту кардіології імені М.Д. Стражеска АМН України, у відділі реанімації та інтенсивної терапії. Групу хворих з гострим інфарктом міокарду (ГІМ) складало 45 чоловік, серед яких 39 чоловіків та 6 жінок.

Зразу ж після надходження хворих в клініку всі вони одержували традиційні препарати, необхідні для ГІМ та препарати для терапії власних індивідуальних хронічних захворювань.

Заявлений препарат вводили внутрішньовенно хворим по наступній схемі:

1 доба введення

При надходженні, 0,5 засобу (1 флакон) по 50мл 0,9% NaCl інфузія протягом 15-20 хвилин

через 2 години після 1-го введення

0,5г засобу на 50мл 0,9% NaCl

через 12 годин - 0,5г засобу на 50мл 0,9% NaCl

2 доба

0,5 засобу на 50мл 0,9% NaCl 2 рази

на добу через 12 годин

3 доба

0,25 засобу (1/2 флакона) на 50мл

0,9% NaCl 2 рази на добу через 12

годин

4 та 5 доба

0,25 г засобу (1/2 флакона) на 0,50мл

0,9% NaCl 1 раз на добу

Всі хворі протягом перебування в реанімаційному відділенні (1-а доба) були підключені до кардіомонітору РФТ для виявлення загрози порушення ритму та провідності в серці. Всім хворим крім

динамічного клінічного спостереження в 1, 2, 5, 10, 15, 25 добу перебування в лікарні проводили запис ЕКГ, а також загальний аналіз крові, сечі та показники трансаміназ сироватки крові. Всім хворим проводили серійне визначення вмісту міоглобіну в сироватці крові та ехокардіографічні обстеження, які проводили на 1-3, 5, 10, 15, 25-30 добу з моменту надходження в лікарню.

В результаті такого комплексного обстеження хворих протягом місяця перебування в лікарні після лікування заявленим кардіпротекторним засобом та заявленими способами показало, що у хворих не було виявлено будь-яких ускладнень, а засіб добре переноситься хворими.

Використання заявлених засобу, способу отримання кардіпротекторного засобу та способу лікування гострого інфаркту міокарда достовірно знижує частоту виникнення хворобливих відчуттів у хворих ГІМ, викликає зниження рівня міоглобіну в сироватці крові, сприяє прискоренню вимивання кардіоспецифічних ферментів з міокарду, що призводить до зменшення величини некрозу міокарда. Це зниження не супроводжується повторними підйомами на 6-7 годину від моменту початку симптомів, до кінця 1-ї та 2-ї доби хвороби. Причому зменшення об'єму некрозу міокарду під дією засобу не залежить від об'єму вихідного ураження міокарду, його локалізації.

Таким чином заявлені засіб та способи забезпечують поліфункціональну та швидку дію на осередки інфаркту та сприяють прискоренню лікування цієї хвороби.