



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **146440** (13) **U**
(51) МПК (2021.01)
A61K 31/00
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 9/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

(21) Номер заявки: u 2020 04792	(72) Винахідник(и): Гуменюк Микола Іванович (UA)
(22) Дата подання заявки: 27.07.2020	(73) Володілець (володільці): ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "МЕДИЧНИЙ ЦЕНТР "М.Т.К.", вул. М. Амосова, буд. 10, м. Київ, 03680 (UA)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 25.02.2021	(74) Представник: Якобчук Олена Миколаївна, реєстр. №268
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 24.02.2021, Бюл.№ 8	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

(57) Реферат:

Фармацевтична композиція містить як активний компонент сіль аргініну та воду, і має таку лікарську форму як оральний розчин. Як активний компонент містить левокарнітин, а як сіль аргініну містить аргініну аспартат. Додатково містить допоміжні компоненти - коригент рН, який є підкислювачем, підсолоджувач і консервант.

UA 146440 U

UA 146440 U

Запропонована корисна модель належить до галузі медицини, а саме до лікарських засобів для профілактики і лікування захворювань різної етіології, зокрема захворювань серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, атеросклероз периферичних судин), гострих порушень мозкового кровообігу, хронічних порушень мозкового кровообігу, захворювань вагітних жінок та розвитку плода під час вагітності жінок (пreeклампсії вагітних жінок, дистресу плода, затримки внутрішньоутробного розвитку плода), для підвищення у людини толерантності до фізичних навантажень, для поліпшення стану людини при синдромі астенії.

Запропонована корисна модель належить до галузі медицини, а саме до лікарських засобів для профілактики і лікування захворювань різної етіології, зокрема захворювань серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, атеросклероз периферичних судин), гострих порушень мозкового кровообігу, хронічних порушень мозкового кровообігу, захворювань вагітних жінок та розвитку плода під час вагітності жінок (пreeклампсії вагітних жінок, дистресу плода, затримки внутрішньоутробного розвитку плода), для підвищення у людини толерантності до фізичних навантажень, для поліпшення стану людини при синдромі астенії.

До захворювань серцево-судинної системи належать такі захворювання як ішемічна хвороба серця, стабільна стенокардія напруження, атеросклероз периферичних судин

Терміном ішемічна хвороба серця (скорочено ІХС) прийнято відзначати групу серцево-судинних хворіб, в основі яких лежить ураження міокарда, яке зумовлене розладами коронарного кровообігу і виникає внаслідок порушення рівноваги між доставкою і метаболічною потребою серцевого м'яза в кисні.

Потреба міокарда в кисні визначається, перш за все, частотою серцевих скорочень, скорочувальною функцією міокарда, розмірами серця і величиною артеріального тиску. Збільшення будь-якого з цих показників підвищує потребу міокарда в кисні. В нормальних умовах існує достатній резерв дилатації коронарних артерій, що забезпечує у разі потреби п'ятиразове збільшення коронарного кровотоку. Обмеження кровопостачання міокарда виникають через зменшення просвіту коронарної артерії понад 50 %. Невідповідність коронарного кровотоку метаболічним потребам серцевого м'яза завжди супроводжується ішемією міокарда, що проявляється клінічно приступом стенокардії, тяжкими розладами серцевого ритму і провідності, в деяких випадках виникненням інфаркту міокарда, інколи настає раптова смерть.

За Наказом № 54 МОЗ України у 2001 році, передбачається виділення таких форм ІХС:

1. Раптова коронарна смерть:

- раптова клінічна коронарна смерть з успішною реанімацією;
- раптова коронарна смерть (летальний кінець).

2. Стенокардія:

- стабільна стенокардія напруження з визначенням функціонального класу;
- стабільна стенокардія напруження, ангіографічно інтактні судини (коронарний синдром X);
- вазоспастична стенокардія (ангіоспастична, спонтанна, варіантна, Принцметала).

3. Нестабільна стенокардія:

- первинна стенокардія;
- прогресивна стенокардія;
- рання постінфарктна стенокардія (з 3-ї до 28-ї доби інфаркту міокарда).

4. Гострий інфаркт міокарда:

- гострий інфаркт міокарда з наявністю патологічного зубця Q;
- гострий інфаркт міокарда без патологічного зубця Q\
- гострий інфаркт міокарда (невизначений);
- рецидивний інфаркт міокарда (від 3-ї до 28-ї доби);
- повторний інфаркт міокарда (після 28-ї доби);

- гостра коронарна недостатність.

5. Ускладнення інфаркту міокарда (із зазначенням часу виникнення):

- гостра серцева недостатність (класи за Т. Killip I-IV);
- порушення серцевого ритму і провідності;
- розрив серця зовнішній (з гемоперикардом, без гемоперикарда) і внутрішній (дефект міжшлуночкової перегородки, дефект міжпередсердної перегородки, розрив сухожилкової хорди, розрив сосочкового м'яза);
- тромбоемболії різної локалізації;
- гостра аневризма серця;
- синдром Дресслера;

- постінфарктна стенокардія (після 3-ї до 28-ї доби).

6. Кардіосклероз.

- Вогнищевий кардіосклероз:

5 - постінфарктний кардіосклероз (із зазначенням про перенесений інфаркт міокарда, його локалізацію і час розвитку);

- хронічна аневризма серця;

- вогнищевий кардіосклероз (без зазначення про перенесений інфаркт міокарда).

- Дифузний кардіосклероз.

7. Безболісна форма ІХС.

10 Основним етіологічним фактором ІХС є атеросклероз коронарних артерій. Важливими серед факторів, які сприяють його розвитку є такі: гіперліпідемія, артеріальна гіпертонія, висококалорійне харчування, ожиріння, цукровий діабет, паління, гіподинамія, генетична схильність, вік, чоловіча стать. Ішемія міокарда пов'язана з ураженням коронарних артерій іншого походження (ревматизм, септичний ендокардит тощо), а також з гемодинамічними порушеннями некоронарного генезу (аортальні вади серця), до ІХС не належить і розглядається як вторинний синдром у рамках нозологічних форм.

15 Коронарний атеросклероз виявляється у 95 % хворих на ІХС. Атеросклеротична бляшка, яка збільшується, крововилив в основу бляшки з її розпадом, утворений тромб призводять до звуження просвіту або повного порушення прохідності, внаслідок чого виникає органічна обструкція коронарної артерії.

20 Атеросклероз поширене захворювання серцево-судинної системи. Цей патологічний процес лежить в основі частих причин смертності і інвалідності, таких як ішемічна хвороба серця, ішемічний інсульт, хронічні форми недостатності кровопостачання мозку, периферичні тромбози та ін. Атеросклероз - системне захворювання і нерідко призводить до одночасного ураження судин головного мозку, серця, нирок і кінцівок. Часто перші ознаки судинної недостатності виявляються в літньому віці, але можуть спостерігатися вже в середньому і навіть молодому віці.

25 Атеросклероз - це хронічне захворювання судин еластичного і м'язово-еластичного типу, тобто великих артерій. Основними патогенетичними подіями атеросклерозу є ліпідна, а точніше холестерин, інфільтрація інтим і розростання сполучної тканини в усій судинній стінці. На думку ряду авторів[1], саме сироватковий холестерин є істинним чинником ризику як атеросклерозу взагалі, так і його головного наслідку – коронарної хвороби серця. На перших стадіях патологічного процесу ліпідна інфільтрація має вигляд так званої жирової смужки, яка не височіє над поверхнею судинної стінки і не проявляється клінічно. Але надалі відбувається формування атероми і розростання сполучної тканини, що веде до формування атеросклеротичної бляшки, яка зменшує просвіт судини і може розриватися і покритися виразками, викликаючи тромбоемболічні ускладнення. Закриття просвіту судини на 70 % і більше вважається гемодинамічно значимим стенозом, при якому ризик ішемічних ускладнень дуже високий. За наявності великої атеросклеротичної бляшки дуже значний ризик порушення цілісності судинної стінки з подальшим розвитком тромбозу.

30 Також ендотелій судин виробляє судинорозширювальні речовини: простагландин, простациклін, та ендотеліальний розслаблюючий фактор (скорочено ЕРФ) оксид азоту (NO), які є також антиагрегантами. У хворих на ІХС порушується динамічна рівновага між ендотеліальними судинорозширювальними й антиагрегантними факторами, з одного боку, та судинозвужувальними і проагрегантними - з другого. Остання починає переважати, що призводить до розвитку коронаростазу та підвищення агрегації тромбоцитів. У прогресуванні ІХС істотне значення відводиться порушенням у системі гемостазу: зміни функції тромбоцитів, підвищення в'язкості крові, пригнічення фібринолізу, що може зумовити розвиток внутрішньосудинного тромбозу. Має значення недостатньо розвинута сітка колатерального коронарного кровопостачання. Доведено, що гіперпродукція катехоламінів, яка буває у разі стресових ситуацій, може бути причиною ураження міокарда. Слід звертати увагу на наслідки функціонального фізичного перевантаження серця.

35 Одним із лікарських засобів у лікуванні хворих на ІХС є аргінін. Аргінін (δ-гуанідин-α-аміновалеріанова кислота) - основна α-амінокислота, L-форма якої є напівнезамінною амінокислотою.

40 В гладком'язових клітинах судин, у тому числі коронарних артерій, аргінін взаємодіє з SH-групами (нітратними рецепторами), утворюючи оксид азоту (NO), який за структурою та дією подібний до ЕРФ. Аргінін завдяки своїм властивостям розширює артеріоли та периферичні вени, знижує загальний периферичний судинний опір, зменшує венозний відтік, а також розширює легеневі судини, що сприяє зниженню опору в малому колі кровообігу та приводить

до регресії симптомів у разі набряку легень, зменшує кінцевий діастолічний тиск і об'єм шлуночків, завдяки чому зменшується потреба міокарда в кисні. Також аргінін розширює коронарні артерії та запобігає їхньому спазму, зменшує діастолічне напруження стінки шлуночків, внаслідок чого покращується коронарний кровоплин у зоні ішемії.

5 З рівня техніки відомий засіб для комплексної терапії ішемічної хвороби серця - препарат Тівортін, який містить аргініну у формі такої солі як аргініну гідрохлориду, та воду для ін'єкцій.

Недоліком відомого препарату є те, що він має таку лікарську форму як розчин для інфузій. Застосування такого препарату можливо лише при перебуванні хворого в умовах стаціонарного лікування людини, і введення препарату вимагає наявності у закладі стаціонарного лікування 10 кваліфікованого досвідченого персоналу. Захворювання може мати різні ступені, може бути легка ступінь або тяжка ступінь - і в залежності від ступеню захворювання, людина може потребувати лікування або у стаціонарних умовах у спеціалізованих закладах, або може лікуватися амбулаторно. У певних випадках, наприклад, коли у людини відносно легка ступінь стенокардії, немає сенсу лікувати людину стаціонарно, доцільно проводити лікування людини 15 саме амбулаторно.

З відкритих джерел відомо, що у кардіометаболічній терапії широко використовуються речовини з так званого класу коректорів метаболізму - інгібітори окиснення вільних жирних кислот, які впливають на активність ферментів, що беруть участь у біохімічних реакціях.

Відомим представником зазначених інгібіторів є левокарнітин (інша назва L-карнітин). 20 Левокарнітин полегшує надходження довголанцюгових жирних кислот у мітохондрії клітин, таким чином надає субстрат для окиснення і утворення енергії, що значно покращує процес відновлення клітин серцевого м'яза при інфаркті міокарда. Левокарнітин пригнічує процес утворення атеросклеротичних бляшок у кровоносних судинах і сприяє розсмоктуванню бляшок, що вже утворилися.

25 Тим самим завдяки своїм властивостям левокарнітин зменшує сприяння на розвиток ІХС таких вищезазначених факторів як: гіперліпідемія, висококалорійне харчування, ожиріння, цукровий діабет, паління, гіподинамія, вік.

З рівня техніки невідомі фармацевтичні композиції для лікування ІХС, що містять одночасно аргінін та левокарнітин. У публікаціях зазначається застосування при терапії ІХС препарату, що 30 містить аргінін, та препарату, що містить левокарнітин - але ці препарати застосовують не разом, прийом препаратів здійснюють з інтервалом часу між прийомами двох різних препаратів.

До гострих порушень мозкового кровообігу, хронічних порушень мозкового кровообігу належить, зокрема, гостра форма або хронічна форма недостатності мозкового кровообігу.

Гостра форма або хронічна форма недостатності мозкового кровообігу - це результат 35 процесу прогресуючої недостатності кровопостачання головного мозку, яке призводить до розвитку множинних дрібно-вогнищевих некрозів мозкової тканини і поступовим порушенням функцій головного мозку. Основними причинами, які обумовлюють виникнення і розвиток хронічної недостатності мозкового кровообігу є - артеріальна гіпертонія та атеросклероз, в залежності від цього виділяють гіпертонічну та атеросклеротичну енцефалопатію.

40 Атеросклероз - хронічне захворювання артерій, що виникає внаслідок порушення ліпідного і білкового обміну і супроводжується відкладенням різних фракцій холестеринів і білків в судинах у вигляді бляшок, з подальшим розростанням на них сполучної тканини (склероз), і кальцинозу (відкладенням кальцію), що призводять до деформації судини і звуження просвіту судини, іноді аж до obturacii (закупорки судини). Атеросклероз призводить до органного та/або загального 45 розладу кровообігу. Залежно від ступеня атеросклерозу і його локалізації в судинній системі формуються певні клінічні прояви, частина з яких виділяється в окремі синдроми і навіть нозологічні форми. Чинники, які призводять до атеросклерозу, поділяють на ендogenous (спадковість, стать, вік) і екзогенні (інтоксикація, артеріальна гіпертензія, хвороби обміну, переїдання тощо). До такого порушення можуть призвести наступні чинники:

- 50 - вік;
- генетична схильність;
- живлення з підвищеним вмістом холестерину;
- малорухомий спосіб життя;
- надмірна маса тіла;
- 55 - хронічні захворювання, наприклад артеріальна гіпертензія і цукровий діабет;
- часті психоемоційні навантаження.

У патогенезі атеросклерозу провідна роль належить порушенням ліпідного обміну та білкового обміну. Важливим чинником є якісний склад жиру, що надходить до організму, та склад їжі. Етерифікація холестерину ненасиченими жирними кислотами (лінолевою, 60 ліноленовою, арахідоною), які містяться в оліях або риб'ячому жирі, спричиняє появу

важкорозчинних холестерин-естерів, які легко випадають з розчину крові. Останнім часом у розвитку атеросклерозу важливе значення надають зміні співвідношення у крові різноманітних компонентів системи так званих ліпопротеїдів (жиро-білкові комплекси, які складаються переважно з холестерино-білкових мас, тобто жирових речовин, зв'язаних з білками). Саме утворені жиро-білкові комплекси, які виникають та відкладаються в інтимі судин, на ранніх стадіях хвороби можна побачити за допомогою світлової мікроскопії. Відкладення в інтимі аорти і великих артерій видно у вигляді плям і смуг.

Атеросклероз судин головного мозку (інша назва церебральний атеросклероз) - патологічний процес, що характеризується відкладенням бляшок (які називають атеросклеротичні бляшки) на стінках великих судин головного мозку, з подальшим їх розростанням і заміщенням сполучною тканиною. Відбувається поступове звуження просвіту судин головного мозку і формування недостатності кровопостачання. Найчастіше відбувається ураження внутрішньої і зовнішньої сонних артерій. Причина цього стану криється в порушенні ліпідного обміну та білкового обміну. Атеросклеротичні бляшки виявляються вже у молодих людей у віці 20 років, але найбільша поширеність захворювання відзначають у осіб в зрілому віці - 50 та більше років, причому частіше у чоловіків; ніж у жінок. Висока поширеність цього захворювання серед населення асоціює його навіть з одним з проявів старіння організму.

Клінічні ознаки захворювання проявляються не відразу. Це відбувається через довгий час після того, як почав відкладатися холестерин. Симптоми з'являються після звуження просвіту артерій і капілярів головного мозку настільки, що до органів стало надходити на 15 % і більше менше крові.

Симптоматика атеросклерозу судин головного мозку включає певні симптоми, пов'язані із скаргами пацієнтів, які при сильному прояві значно знижують якість життя людини: проблеми зі сном: безсоння, тривожні сновидіння, важкий підйом і проблеми з повторними засипаннями; зниження чутливості тіла; головні болі; що часто повторюються; зміна ходи і порушення координації; проблеми із зором, шум у вухах; емоційні зміни - поява дратівливості, депресії, плаксивості, почуття тривоги; приливи жару і пітливість обличчя; швидка стомлюваність, постійна слабкість і неухильність; тремтіння підборіддя і кінцівок; проблеми або порушення пам'яті, проблеми з короткостроковою пам'яттю.

Лікування при такому захворюванні спрямоване на те, щоб відновилися обмінні процеси, а шкідливий холестерин більше не осідав на стінках судин. При цьому також приділяється увага тому, щоб відновити кровообіг і нормалізувати живлення тканин головного мозку. Лікування є комплексним, і включає коригування способу життя та медикаментозну терапію. Коригування способу життя включає: вибір дієти із обмеженням надходженням ліпідів до організму, відмова від шкідливих звичок, збільшення фізичної активності, уникнення стресів та зниження рівня психоемоційного навантаження. Спрямованість медикаментозної терапії полягає у використанні гіполіпідемічних засобів, антитромбоцитарних, гіпотензивних і антиоксидантних препаратів, засобів для поліпшення мікроциркуляції, і симптоматичної терапії. Медикаментозна терапія, як правило, здійснюється дуже тривало і залежить від стадії захворювання.

У публікації із назвою "Церебральный атеросклероз" на веб-сторінці з адресою <https://diseases.medelement.com/disease/церебральный-атеросклероз/12935> описано, що для лікування атеросклерозу судин головного мозку використовують комплексну терапію, що включає застосування лікарських засобів на основі статинів - ловастатину (добова доза від 20 до 80 мг), правастатину (добова доза від 20 до 80 мг), та застосування антиагрегантів, наприклад, ацетилсаліцилової кислоти (добова доза від 50 до 100 мг).

Ішемія - це тимчасова дисфункція або стійке ушкодження тканини органа або всього органа внаслідок місцевого зниження кровопостачання, яке обумовлене судинним чинником (звуженням або повною obturaцією просвіту артерії). Наслідки ішемії залежать від міри і швидкості зниження параметрів кровотоку, тривалості ішемії, чутливості тканин до гіпоксії, загального стану організму. Найчутливішими до ішемії є органи центральної нервової системи і міокард, тканина нирок. Ішемія відрізняється від гіпоксії, яка є станом кисневого голодування тканини органу внаслідок порушень зовнішнього і внутрішнього (тканинного, клітинного) дихання. Ішемія характеризується відносною або абсолютною недостатністю кровопостачання, що проявляється як локальною тканинною гіпоксією, так і порушеннями метаболізму внаслідок недостатнього надходження поживних речовин. Ішемія є динамічним, і, як правило, потенційно оборотним процесом. Вірогідність ішемічного некрозу (інфаркту) тканини органа безпосередньо залежить від тривалості і міри зниження локального кровотоку.

Хронічна ішемія головного мозку це повільно прогресуюча дисфункція головного мозку, що виникла внаслідок дифузного або дрібно осередкового ушкодження мозкової тканини в умовах тривало існуючої недостатності церебрального кровопостачання. У такому клінічному протоколі

як "КЛИНИЧЕСКИЙ ПРОТОКОЛ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ МОЗГА", рекомендован Экспертным советом РГП на ПХВ "Республиканский центр развития здравоохранения" Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан от "30 ноября 2015 года Протоколом №18, вказано, що для лікування хронічної ішемії головного мозку застосовують комплексну терапію, яка включає в себе:

антиагреганти - лікарські засоби, які знижують здатність крові згущуватися і покращують реологічні властивості крові за рахунок відвертання агрегації еритроцитів і тромбоцитів;

антиоксиданти і антигіпоксанти - лікарські засоби, які зв'язують вільні радикали, уповільнюють процеси окислення, підвищують стійкість організму до кисневої недостатності, впливають на внутрішньоклітинні окислювально-відновні процеси побічно, полегшуючи перехід кисню з крові в тканині, покращуючи кровопостачання головного мозку.

У цьому клінічному протоколі описано застосування магнію сульфату та ацетилсаліцилової кислоти для лікування хронічної ішемії головного мозку різного ступеня.

Прееклампсія вагітних жінок (колись раніше називали токсикоз вагітних) - це прояви розвитку або артеріальної гіпертензії після 20-го тижня вагітності у жінки, артеріальний тиск якої до цього часу був у нормі, або посилення артеріальної гіпертензії, яка існувала до 20-го тижня вагітності, або розвиток протеїнурії, або і те і те одразу, до якого ще може додаватись ознаки ушкодження інших органів/систем організму вагітних жінок. Це захворювання стосується як матері, так і плоду. Результатом захворювання може бути одночасний прояв підвищеного системного опору судин, підвищення схильності тромбоцитів до агрегації, підвищення активації коагуляційної системи, а також порушення функції ендотелію. Причиною є порушення функції або імплантації плаценти, що підтверджується швидким припиненням цього стану після пологів. У нирках вагітних жінок настають функціональні і морфологічні зміни, знижується клубочкова фільтрація, можуть з'явитись симптоми пошкодження нирок.

Спосіб лікування прееклампсії вагітних жінок залежить від ступеня загрози для жінки і плоду, терміну вагітності і ступеня розвитку плоду. Найчастіше, застосовують гіпотензивні лікарські засоби і сульфат магнію (стаття ДИАГНОСТИКА, ОЦЕНКА И МЕНЕДЖМЕНТ ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: ОСНОВНЫЕ ВЫВОДЫ. Клиническое практическое руководство общества акушеров и гинекологов Канады, 2014//Репродуктивная эндокринология.-2014.-№ 4(18).-С.74-85.). Як гіпотензивний лікарський засіб застосовують лікарські засоби на основі ніфедипіну, гідралазину, лабеталолу. При легкому перебігу хвороби, термін вагітності <34 тижні можливе амбулаторне або стаціонарне лікування, проте, необхідний ретельний моніторинг стану вагітної жінки й плоду.

Відповідно до такого документу як "Клінічний протокол з акушерської допомоги "ДИСТРЕС ПЛОДА ПРИ ВАГІТНОСТІ ТА ПІД ЧАС ПОЛОГІВ", затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27.12.2006 № 900, усі порушення функціонального стану плода позначають терміном "дистрес плода". Цей термін стали використовувати як загальну назву для усіх функціональних порушень стану плода, які раніше називали термінами "хронічна гіпоксія плода" та "гостра гіпоксія плода". Дистрес плода діагностують за результатами спостереження серцевої діяльності плода та фіксації порушення серцевої діяльності плода, складання та аналізу його біофізичного профілю та спостереження пуповинного кровотоку і фіксації порушень пуповинного кровотоку. Встановити причини порушень серцевої діяльності плода, його біофізичного профілю та пуповинного кровотоку встановити за допомогою сучасних неінвазивних методів дослідження буває дуже проблематично. У публікаціях та літературі вказується, що дистрес плода характеризується порушенням функціонального стану плода внаслідок гострого чи повторюваного обмеження доступу кисню до плода або до порушення здатності плода використовувати кисень у клітинному метаболізмі (метаболічний ацидоз). Залежно від швидкості перебігу дистресу плода, його поділяють на:

- хронічний дистрес плода - виникає внаслідок постійної дії патогенного чинника (анемія вагітних, внутрішньоутробна інфекція (ВУІ), гіпертонічна хвороба вагітної тощо);

- гострий дистрес плода - виникає внаслідок гострого порушення матково-плацентарного та плацентарно-плодового кровообігу (відшарування плаценти, пуповинні фактори, гостра гіпотензія матері (анафілактичний шок), розрив матки, тетанія матки).

Етіологічні чинники, які можуть призвести до дистресу плода, поділяють на:

1) Преплацентарні - до них належать стани, які призводять до:

- порушення транспорту кисню до матки та плаценти
- серцево-судинна та легенева патологія матері;
- анемія вагітних Hb<100 г/л;
- гіпертонічна хвороба вагітних, гіпотонія вагітних, прееклампсія з перевагою гіпертензивного компонента,

- перенесені раніше запальні захворювання ендометрія та аборти, як наслідок виникнення патологічних змін у спіральних артеріях та в зоні плацентарної площадки;
- діабетична ангіопатія (оклюзивні васкулярні порушення в зоні плацентарної площадки, мікротромби);

- перенесена вагітність та прееклампсія (мікротромби, трофобластичні емболи та периферійний вазоспазм в зоні спіральних артерій).

2) Плацентарні:

- первинна плацентарна недостатність (мала плацента, ангіоми плаценти тощо);

- передчасне відшарування нормально розташованої плаценти;

- гіперплазія плаценти внаслідок інфекційно-токсичного агента в пізні терміни.

3) Постплацентарні:

- пуповинні фактори (випадіння та здавлення петель пупкового канатика, справжній вузол пупкового канатика, туге обвиття пупковим канатиком);

- уродженні аномалії розвитку серцево-судинної системи плода, уроджені порушення нервової регуляції плода.

У публікаціях зазначається, що за результатами спостережень можна зробити висновок, що у переважній більшості випадків чинниками дистресу плода є плацентарні чинники, які пов'язані із кровоток.

У патенті України на корисну модель №44055 (опис корисної моделі до патенту опубліковано 10.09.2009) описано спосіб лікування антенатального дистресу плода, що включає застосування антикоагулянтів разом із лікарським засобом, що містить поліненасичені жирні кислоти 2 рази за добу під час прийому їжі протягом 29-30 днів.

Синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода діагностують у плода та новонароджених дітей, що мають недостатню при народженні масу тіла або масу тіла і зріст стосовно їхнього гестаційного віку. Різноманіття причин обумовлює і гетерогенність патогенезу синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода може виникати на різних строках внутрішньоутробного життя. Так, мала маса при народженні в доношеної дитини свідчить про те, що чинник, що уповільнював темп його внутрішньоутробний розвиток, діяв протягом останніх 2-3 місяців вагітності, але якщо одночасно є дефіцит довжини тіла (нижче 10-ої перцентилі для даного терміну вагітності), то несприятливі умови для плоду виникли в II триместрі вагітності. Перший варіант затримки внутрішньоутробного розвитку плода називають гіпотрофічним, другий - гіпопластичним. Найбільше частою причиною затримки внутрішньоутробного розвитку плода за гіпотрофічним типом є важкий токсикоз 2-ї половини вагітності, внаслідок плацентарної недостатності, а за гіпопластичним типом - багатоплідна вагітність, сімейна маловагомність при народженні, мати-підліток, незначні дефіцити харчування без глибоких гіповітамінозів.

У літературі та публікаціях відмічається, що найбільш частішою причиною затримки внутрішньоутробного розвитку плода є плацентарна недостатність, достовірно показаний зв'язок між рівнем плацентарної недостатності у вагітної та ступенем затримки внутрішньоутробного розвитку плода, та показано, що терапія плацентарної недостатності зменшує кількість діагностики у новонароджених синдрому затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Для терапії вагітних для профілактики затримки внутрішньоутробного розвитку плода, застосовують загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи, що включають гормональну корекцію, вітамінотерапію, антиоксиданти, спазмолітики та антиагреганти, застосування седативних препаратів, препаратів токолітичної дії, вазоактивних препаратів. У патенті США на винахід №8389483 B2 (опис винаходу до патенту опубліковано 05.03.2013) описано спосіб профілактики затримки внутрішньоутробного розвитку плода через судинну недостатність плацентарного походження, що передбачає внутрішньовенне введення вагітній 50-100 куб. болюсу щонайменше 10-20 % гіпертонічної глюкози два-три рази на день.

Астенія (інші назви - астенічний стан, астенічний синдром, астенічна реакція, астенодепресивний синдром, астеноневротичний синдром) - патологічний стан, що проявляється такими симптомами як підвищена стомлюваність і виснаження із вкрай нестійким настроєм, ослаблення самовладання, нетерплячість, непосидючість, порушення сну, неспроможність до тривалого розумового і фізичного напруження, непереносимість гучних звуків, яскравого світла, різких запахів. Астенічний стан може бути конституційно зумовлений (психопатії астенічного типу), але може виникнути при недостатньому харчуванні, вітамінній недостатності, надмірному фізичному і психічному навантаженні, при судинних, органічних, ендокринних захворюваннях, а також у період реконвалесценції перенесених інфекцій, інтоксикацій, травм. Для астенічного стану характерна афективна лабільність, підвищена

збудливість, яка змінюється безсиллям (дратівливою слабкістю), гіперестезія - загострена чутливість до звукових, світлових, тактильних подразників. Часто виникають головний біль і порушення сну (підвищена сонливість вдень і безсоння вночі), а також різка зміна самопочуття, що залежить від зміни погоди. Для астеничного стану, який розвинувся внаслідок різних органічних захворювань, характерні легкі порушення пам'яті, переважно погіршується запам'ятовування поточних подій. Астенічні розлади розвиваються поволі, наростаючи у своїй інтенсивності. Іноді першими проявами астеничного стану є підвищена стомлюваність і дратівливість, які поєднуються з нетерпимістю і постійним прагненням до діяльності, навіть в обстановці, сприятливій для відпочинку. У тяжких випадках астеничні розлади можуть супроводжуватися пасивністю, адинамією. Клінічна картина астеничного стану має особливості й залежить від причин, які його викликали: Астеничний стан після соматичних захворювань набуває характеру емоційно-гіперестетичної слабкості, при якій стомлюваність і афективна лабільність поєднуються з непереносимістю емоційного напруження. Після перенесеної черепно-мозкової травми астеничний стан проявляється дратівливою слабкістю, головним болем, ментизмом (наплив думок) і вегетативними порушеннями. При ендокринопатії астеничний стан виражається підвищеною стомлюваністю, виснаженістю, млявістю. Астеничний стан при шизофренії проявляється перевагою психічної виснаженості й невідповідності останньої зі ступенем розумового напруження. При атеросклерозі основними ознаками астеничного стану є різко виражена стомлюваність, дратівлива слабкість, зі зниженням настрою та слізливістю. При артеріальній гіпертензії астеничний стан набуває характеру "втоми, що не знає спокою". При прогресивному паралічі спостерігається поєднання підвищеної стомлюваності з легким ступенем оглушення (обнубіляції). Для корекції астеничних станів залежно від їх походження необхідне лікування, спрямоване на основне захворювання, повноцінне харчування і сон; за показаннями можливе застосування актопротекторів, ноотропних препаратів, психостимуляторів, адаптогенів, полівітамінних препаратів.

У хворих також спостерігають дратівливу слабкість, що виражається підвищеною збудливістю і швидко наступаючим за нею виснаженням, афективну лабільність з переважанням зниження настрою з рисами примхливості і невдоволення, а також слізливістю. Цей синдром є проявом різноманітних порушень.

Астенія виникає в результаті виснаження, захворювань внутрішніх органів, інфекційних хвороб, розладів імунної системи, анемії, ендокринних (гормональних) порушень, інтоксикацій, побічних ефектів лікування деякими медикаментами, емоційних, розумових і фізичних перенапруг, при неправильно організованій праці, відпочинку, харчуванні, а також при нервових і психічних хворобах.

Відомий спосіб лікування астеничного синдрому (патент Росії №2463045 С1, опубл. 10.10.2012), в якому для лікування астеничного синдрому у людини, людині призначають лікарський засіб, що є композицією, яка містить цитофлавін 2,0 мл і 5 мл новокаїна шляхом інтерстиціальної ін'єкції в задню область шиї субокципітально. Недоліком відомого способу лікування астеничного синдрому є лікарська форма лікарського засобу - інтерстиціальна ін'єкція, тому для введення лікарського засобу шляхом інтерстиціальної ін'єкції необхідний кваліфікований медичний персонал.

Сучасна спортивна наука вимагає розробки і використання адекватного фармакологічного забезпечення для прискорення процесів адаптації до сверхінтенсивних фізичних навантажень, стимуляції фізичної працездатності, особливо в спорті вищих досягнень, профілактики перетренованості і спортивного травматизму. При величезному різноманітті існуючих засобів фармакологічної підтримки фізичної працездатності необхідна їх систематизація і знання механізмів впливу і основних точок докладання.

Фармакологія спортивної медицини (або спортивна фармакологія) є відносно новим, але дуже активно прогресуючим в останні роки напрямком клінічної та експериментальної фармакології. Цілями спортивної фармакології є розробка, вивчення та практичне впровадження лікарських засобів (ЛЗ) і дієтичних добавок (ДД) для підвищення адаптації спортсменів до сверхінтенсивних фізичних навантажень, а одним з основних завдань цієї дисципліни - виявлення та корекція факторів, що лімітують фізичну працездатність спортсменів.

В даний час система підготовки в спорті, особливо вищих досягнень, характеризується виключно високими тренувальними і змагальними навантаженнями, які супроводжуються високим рівнем емоційного стресу. Цілком природно, що такі високі навантаження є найпотужнішим чинником мобілізації функціональних резервів організму, стимуляції інтенсивних адаптаційних процесів, підвищення витривалості, сили, швидкісних здібностей і, природно, зростання спортивних результатів. При цьому важлива роль в підвищенні фізичної

працездатності, запобігання втомі і прискоренню процесів відновлення після фізичних навантажень належить раціональному харчуванню.

Відомий спосіб підвищення працездатності та фізичної витривалості людини (дивитись опис винаходу до патенту Росії RU 2642673 C1, опубл. 25.01.2018), який полягає у тому, що людині уводять композицію, яка містить вітамін А, вітамін Е, бурштинову кислоту, сухий екстракт гуарани і шоколадну масу у певному співвідношенні. Недоліком відомого способу підвищення фізичної витривалості людини є низька ефективність зазначеної композиції у випадку значних фізичних навантажень у людини - наприклад, якщо людина зазнає фізичних навантажень у спорті.

Задачею запропонованої корисної моделі є створення фармацевтичної композиції для лікування хронічної ішемічної хвороби серця або стабільної стенокардії напруги або атеросклерозу периферичних судин у людини, для лікування гострих порушень мозкового кровообігу, хронічних порушень мозкового кровообігу у людини, для профілактики таких захворювань вагітних жінок та розвитку плода під час вагітності як прееклампсія вагітних жінок, дистрес плода, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, для лікування астенії у людини, для підвищення толерантності до фізичних навантажень у людини, розширення арсеналу і асортименту лікарських засобів для лікування хронічної ішемічної хвороби серця або стабільної стенокардії напруги або атеросклерозу периферичних судин у людини, для лікування гострих порушень мозкового кровообігу, хронічних порушень мозкового кровообігу у людини, для профілактики таких захворювань вагітних жінок та розвитку плода під час вагітності як прееклампсія вагітних жінок, дистрес плода, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, для лікування астенії у людини, для підвищення толерантності до фізичних навантажень у людини, підвищення ефективності лікування хронічної ішемічної хвороби серця або стабільної стенокардії напруги або атеросклерозу периферичних судин у людини, для лікування гострих порушень мозкового кровообігу, хронічних порушень мозкового кровообігу у людини, для профілактики таких захворювань вагітних жінок та розвитку плода під час вагітності як прееклампсія вагітних жінок, дистрес плода, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, для лікування астенії у людини, для підвищення толерантності до фізичних навантажень у людини,

Поставлена задача вирішується тим, що фармацевтична композиція, яка містить як активний компонент сіль аргініну та воду, згідно з корисною моделлю, має таку лікарську форму як оральний розчин, як активний компонент містить левокарнітин, а як сіль аргініну містить аргініну аспартат, додатково містить допоміжні компоненти - коригент рН, який є підкислювачем, підсолоджувач і консервант, при наступному співвідношенні компонентів, у мг/мл:

аргініну аспартат	180-320
левокарнітин	50-150
коригент рН, який є підкислювачем	1,5-6,0
підсолоджувач	0,4-1,2
консервант	0,5-2,0
вода	до 1 мл.

Фармацевтична композиція містить аргініну аспартат, левокарнітин, коригент рН, який є підкислювачем, підсолоджувач, консервант, воду, при наступному співвідношенні компонентів, у мг/мл:

аргініну аспартат	240-300
левокарнітин	80-120
коригент рН, який є підкислювачем	2,5-4,5
підсолоджувач	0,6-1,0
консервант	1,0-1,5
вода	до 1 мл.

Фармацевтична композиція містить аргініну аспартат, левокарнітин, коригент рН, який є підкислювачем, підсолоджувач, консервант, воду, при наступному співвідношенні компонентів, у мг/мл:

аргініну аспартат	264
левокарнітин	100
коригент рН, який є підкислювачем	3
підсолоджувач	0,8
консервант	1
вода	до 1 мл.

Як коригент рН, який є підкислювачем, містить яблучну кислоту.

Як підсолоджувач містить сахаринат натрію.

Як консервант містить метилпарагідроксибензоат або пропілпарагідрокси-бензоат або суміш метилпарагідроксибензоату та пропілпарагідрокси-бензоату.

5 Як воду містить воду для ін'єкцій.

Фармацевтична композиція має щільність 1,1 г/мл, рН розчину 5-6,5, динамічну в'язкість при 20 °С 2,5 сП.

Такий компонент як підсолоджувач коригує смакові властивості фармацевтичної композиції - завдяки наявності у складі фармацевтичної композиції певного співвідношення яблучної кислоти та підсолоджувача досягається приємний для переважної більшості людей смак. Переважним варіантом є застосування як підсолоджувача такої речовини як сахаринат натрію (інша назва - сахарин натрію), який приблизно у 500 разів солодший за цукор.

Такий компонент як консервант надає розчину фармацевтичної композиції стабільності. Як консервант може бути використаний метилпарагідроксибензоат та/або пропілпарагідроксибензоат.

Вміст допоміжних речовин підібраний з урахуванням задачі досягнення великої концентрації активних компонентів та задачі досягнення стабільності розчину.

Аргінін у фармацевтиці часто застосовують у формі такої солі як аргінін аспартат, надалі у тексті під терміном "аргінін" буде розумітись саме така форма аргініну як аргініну аспартат.

20 Запропонована фармацевтична композиція є прозорим розчином, лікарська форма для застосування - оральний розчин. Спосіб виготовлення фармацевтичної композиції наведений у прикладах 1-20.

Приклад 1

25 Запропоновану фармацевтичну композицію виготовляють шляхом змішування у воді інших компонентів фармацевтичної композиції.

У реактор з нержавіючої сталі наливають 180 літрів нагрітої до 80 °С води для ін'єкцій. У реактор завантажують 0,08 кг метилпарагідроксибензоату і 0,02 кг пропілпарагідроксибензоату та перемішують до повного розчинення. Потім рідину у реакторі охолоджують до температури 40 °С. Потім у реактор додають 36 кг аргініну аспартату та інтенсивно перемішують протягом певного часу до отримання прозорого розчину. Потім в реактор завантажують 10 кг левокарнітину і інтенсивно перемішують протягом певного часу до отримання прозорого розчину. Потім в реактор завантажують 0,3 кг яблучної кислоти та перемішують до повного розчинення. Потім у реактор завантажують 0,08 кг сахаринату натрію і перемішують до розчинення компонентів та отримання прозорого розчину. Потім у реактор додають воду для ін'єкцій, доводячи об'єм розчину до 200 літрів. Отриманий розчин охолоджують, насичують азотом до залишкової кількості кисню не більше 300 ppm, після чого розчин фільтрують через мембранний фільтр. Після фільтрації розчин розливають в скляні або полімерні контейнери (пляшки).

Приклад 2

40 Запропоновану фармацевтичну композицію виготовляють аналогічно до способу, описаному у прикладі 1, при цьому завантажують воду для ін'єкцій, температурою 75 °С, аргініну аспартат у кількості 36 кг та левокарнітин у кількості 15 кг, яблучної кислоти у кількості 0,6 кг, сахаринату натрію у кількості 0,13 кг, метилпарагідроксибензоату у кількості 0,1 кг та пропілпарагідроксибензоат у кількості 0,1 кг.

45 Приклад 3

Запропоновану фармацевтичну композицію виготовляють аналогічно до способу, описаному у прикладі 1, при цьому завантажують воду для ін'єкцій, температурою 80 °С, аргініну аспартат у кількості 36 кг та левокарнітин у кількості 25 кг, яблучної кислоти у кількості 0,9 кг, сахаринату натрію у кількості 0,18 кг, пропілпарагідроксибензоату у кількості 0,3 кг.

50 Приклад 4

Запропоновану фармацевтичну композицію виготовляють аналогічно до способу, описаному у прикладі 1, при цьому завантажують воду для ін'єкцій, температурою 75 °С, аргініну аспартат у кількості 36 кг та левокарнітин у кількості 30 кг, яблучної кислоти у кількості 1,2 кг, сахаринату натрію у кількості 0,24 кг, метилпарагідроксибензоату у кількості 0,1 кг та пропілпарагідроксибензоату у кількості 0,3 кг.

Приклад

60 Запропоновану фармацевтичну композицію виготовляють аналогічно до способу, описаному у прикладі 1, при цьому завантажують воду для ін'єкцій, температурою 75 °С, аргініну аспартат у кількості 44 кг та левокарнітин у кількості 10 кг, яблучної кислоти у кількості 0,4 кг, сахаринату натрію у кількості 0,09 кг, метилпарагідроксибензоату у кількості 0,1 кг.

кількості 64 кг та левокарнітин у кількості 10 кг, яблучної кислоти у кількості 0,7 кг, сахаринату натрію у кількості 0,14 кг, пропілпарагідроксibenзоату у кількості 0,1 кг.

Приклад 18

Запропоновану фармацевтичну композицію виготовляють аналогічно до способу, описаному у прикладі 1, при цьому завантажують воду для ін'єкцій, температурою 80 °С, аргініну аспартат у кількості 64 кг та левокарнітин у кількості 15 кг, яблучної кислоти у кількості 0,9 кг, сахаринату натрію у кількості 0,18 кг, метилпарагідроксibenзоату у кількості 0,2 кг.

Приклад 19

Запропоновану фармацевтичну композицію виготовляють аналогічно до способу, описаному у прикладі 1, при цьому завантажують воду для ін'єкцій, температурою 80 °С, аргініну аспартат у кількості 64 кг та левокарнітин у кількості 25 кг, яблучної кислоти у кількості 1,1 кг, сахаринату натрію у кількості 0,22 кг, пропілпарагідроксibenзоату у кількості 0,3 кг.

Приклад 20

Запропоновану фармацевтичну композицію виготовляють аналогічно до способу, описаному у прикладі 1, при цьому завантажують воду для ін'єкцій, температурою 80 °С, аргініну аспартат у кількості 64 кг та левокарнітин у кількості 30 кг, яблучної кислоти у кількості 1,2 кг, сахаринату натрію у кількості 0,24 кг, метилпарагідроксibenзоату у кількості 0,4 кг.

Виготовлення запропонованої фармацевтичної композиції можливо також іншими способами.

Для вивчення фармацевтичного ефекту від застосування запропонованої фармацевтичної композиції було проведено низку досліджень.

Для вивчення таких властивостей як токсичність та терапевтичний ефект при лікуванні різних захворювань, було проведено низку доклінічних та клінічних досліджень. Далі у тексті надано дизайн проведених досліджень та результати проведених досліджень. Фармацевтична композиція надалі у тексті буде скорочено називатись ФК.

Для вивчення токсичності ФК було проведено наступне дослідження.

Задачею дослідження було вивчення параметрів гострої токсичності ФК, розчину для орального застосування, при внутрішньошлунковому введенні щурам обох статей(самцям, самицям).

У завдання дослідження входило:

- визначення класу гострої токсичності ФК на щурах обох статей при внутрішньошлунковому введенні;

- визначення класу гострої токсичності сухої суміші субстанцій ФК на щурах обох статей при внутрішньошлунковому введенні.

При виявленні летальності розрахувати LD₅₀ ФК, сухої суміші субстанцій.

Методи дослідження: токсикологічні, лабораторні, патоморфологічні і статистичні.

Об'єктом дослідження були: ФК, розчин для орального застосування; плацебо(розчинник); суха суміш субстанцій;

Дослідження проведене відповідно до Методичних рекомендацій по експериментальному (доклінічному) вивченню нових лікарських засобів (2001 р.), Наказом № 944 Державні Експертні центри МЗ України, і відповідає вимогам Good Laboratory Practice(GLP) - Належної лабораторної практики(НЛП).

Тестовані об'єкти:

1) ФК, розчин для орального застосування. Склад: діючі речовини левокарнітин, L - аргініну аспартат. 1 мл розчину містить 100 мг левокарнітина і 264 мг аргініну аспартату. Допоміжні речовини - кислота яблучна, сахаринат натрію, метилпарагідроксibenзоат (E218), пропілпарагідроксibenзоат (E216), вода для ін'єкцій.

2) Плацебо (розчинник). Склад: кислота яблучна, сахаринат натрію, метилпарагідроксibenзоат (E218), пропілпарагідроксibenзоат (E216), вода для ін'єкцій.

3) Суха суміш субстанцій ФК, розчину для орального застосування. Склад суміші: на 368,8 г, що відповідає 1000 мл ФК у вигляді розчину для орального застосування: діючі речовини: левокарнітин - 100 г, аргініну аспартату - 264 г; допоміжні речовини: кислота яблучна - 3,0 г, сахаринат натрію - 0,8 г, метилпарагідроксibenзоат (E218) - 0,8 г, пропілпарагідроксibenзоат (E216) - 0,2 г.

Акліматизація і утримання тварин.

Тривалість акліматизаційного періоду для тварин склала 14 днів. Впродовж цього періоду проводили щоденний огляд кожної тварини (загальний стан, захворюваність). Перед початком дослідження тварини, що відповідають критеріям включення в дослідження, були розподілені по групах за допомогою методу рандомізації по масі. Тварин, які не відповідали критеріям включення в дослідження, - були виключені з експерименту.

Тварин містили в окремій кімнаті з контрольованими параметрами мікроклімату: температура повітря +20-24, вологість 45-65 %, світловий режим "12 годин день/ніч", в стандартних пластикових клітинах по 6 голів в кожній. Догляд за тваринами проводився відповідно до Науково- методичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Г.А. Сайфетдінова. - К.: Авіцена, 2002. - 156 с.

Тварини мали вільний доступ до води. Для питва використовували відстояну водопровідну воду із скляних напувалок. Як корми використовували гранульований повнораціонний комбікорм ТМ "ГОРА"(відповідає ТУ.У15.7-2123600159-001: 2007).

З тваринами зверталися відповідно до правил "Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, використовуваних для експериментальних і наукових цілей".

Спостереження за тваринами.

Впродовж дослідження кожна тварина піддавалася щоденному огляду, який включав оцінку загальної поведінки і стану тварин. Патологічні утворення, що зорово виявляються, підлягали пальпації.

Досліди по вивченню гострої токсичності проводили на нелінійних безпородних білих щурах обох статей масою тіла 200±20 г, вік тварин - 13-15 тижнів. Всього в експерименті використані 210 щурів. Усіх тварин поділили на групи по 12 особин (6 самців, 6 самиць). Кожній тварині був присвоєний індивідуальний номер. До початку експерименту тварин нумерували наскрізною нумерацією від 1 до 210. Групи були сформовані методом випадкового відбору з використанням маси тіла як провідної ознаки (розкид по початковій масі між і усередині груп не перевищував 10 %). Дизайн дослідження представлений в таблиці 1.

Таблиця 1

Дизайн дослідження

№ з/п	Групи тварин	Доза ТЗ	Кількість робочого розчину, мл/кг	Кількість тварин в групі	
				самці	самиці
Вивчення гострої токсичності ФК					
1.	Інтактний контроль	-	-	6	6
2.	Негативний контроль(розчинник)	40 мл/кг	-	6	6
3.	Тест-зразок (ФК)	40 мл/кг	-	6	6
Вивчення гострої токсичності сухої суміші субстанцій ФК					
4.	Тест-зразок	15000	100	6	6
5.	(суха суміш субстанцій, які входять до складу ФК), мг/кг	20000	100	6	6
6.		30000	100	6	6
7.		35000	100	-	6
8.		40000	100	6	6
9.		50000	100	6	6
10.		60000	100	6	6
Вивчення гострої токсичності окремих субстанцій діючих речовин ФК					
11.	Субстанція Левокарнітину, мг/кг	14000	20	6	6
12.		18000	20	6	6
13.		20000	20	6	6
14.		22000	20	6	6
15.	Субстанція L-аргініну аспартату, мг/кг	25000	20	6	6
16.		30000	20	6	6
17.		32500	20	6	6
18.		35000	20	6	6

Тваринам дослідних груп зразки вводили в об'ємі по 2 мл / 100 г маси за одно введення і через 2 години між введеннями. Відразу після введення за тваринами спостерігали за проявами інтоксикації(у разі їх виникнення). Реєстрували характер дихання, рухової активності, наявність/відсутність судом, блювоти, діареї, офтальмологічні, серцево-судинні симптоми,

салівацію, пилоерекцію, тонус м'язів. До їди тварин допускали через 2 години після останнього введення тестового зразка (далі скорочено ТЗ), до води доступ був вільний.

Спостереження за тваринами вели впродовж 14 діб. Перед початком досліду і на 3, 7 і 14 діб реєстрували масу тіла тварин. На підставі відсотка загибелі тварин в кожній групі, залежно від дози, що вводиться, розраховували середні летальні дози LD₅₀ за допомогою методу Кербера (Доклінічні дослідження лікарських засобів(методичні рекомендації) / За ред. Стефанова О.В. - вид. дім "Авіцена", 2001. - 527 с.).

На 14-й день усіх тварин, які вижили, виводили з експерименту під інгалаційним наркозом. При розтині тварин проводили макроскопічну оцінку стану внутрішніх органів. Визначали абсолютну масу серця, печінки, селезінки, легенів, нирок, надниркових залоз, насінників і тимуса. Коефіцієнт маси (КМ) - відносну масу органів, розраховують за формулою:

$$K_{M_{орган}} = \frac{M_{орган}}{M_{тварини}} \times 100\%$$

Досліджена гістологічна структура печінки, нирок, легенів, міокарда, тимуса, селезінки, надниркових залоз, підшлункової залози, стравоходу, шлунка, тонкої і прямої кишки, яєчок, яєчників щурів через 14 днів після внутрішньошлункового введення розчину ФК в дозі 40 мл/кг порівняно з гістологічною структурою аналогічних органів щурів, яким вводили плацебо(розчинник) в дозі 40 мл/кг(негативний контроль), і інтактними тваринами.

Отримані при розтині зразки органів фіксували в 10 % розчині формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої фортеці, заливали в парафін. Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином. Перегляд мікропрепаратів проводили під мікроскопом Granum. Фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz з по потужністю програми Tour View.

Отримані первинні дані оброблені за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики з використанням параметричних критеріїв порівняння кількісних показників(дисперсійний аналіз ANOVA, критерій Ньюмена-Кейлса) і непараметричних критеріїв(метод Крускала-Волліса, критерій Манна-Уитні), для порівняння якісних змінних використали критерій χ^2 [4, 5]. Перед використанням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези на нормальність розподілу випадкових величин з використанням тесту Левен).

Для множинних порівнянь був прийнятий рівень значущості $p < 0,050$. При застосуванні непараметричних методів порівняння використали поправку Бонферрони, відповідно до якої рівень значущості склав $p < 0,0250$. Для проведення математичних розрахунків використали стандартний пакет статистичних програм "Statistica 6.0".

Вплив ФК на виживаність білих щурів.

ФК, розчин для орального застосування, і плацебо (розчинник) вводили внутрішньошлунково 2-кратно по 2 мл/ 100 г тварини протягом одного дня з інтервалом 2 години. В сумі об'єм ТЗ, що вводиться, склав 40 мл/кг. Через 20-30 хвилин після першого введення ТЗ у тварин спостерігали зниження рухової активності, що, очевидно пов'язане з великим об'ємом введених розчинів. Ці ознаки зникали через 1 годину, і надалі стан тварин не відрізнявся від стану тварин в групі ІК. Повторне введення розчинів тваринам також викликало аналогічні ознаки, які зникали через 1 годину.

Подальші спостереження впродовж 14 днів свідчили про те, що усі тварини були активними, мали задовільний апетит, нормально реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовипускання і дефекації були в нормі. Були відсутні ознаки порушення дихання, судом не спостерігали.

За увесь період спостереження ні в одній з експериментальних груп не відмічали загибелі тварин (таблиця 2).

Таблиця 2

Результати дослідження летальності після внутрішньошлункового введення
ТЕ щурам обох статей

Групи тварин	Доза, мл/кг ваги	Летальний ефект, кількість загиблих тварин, загальна кількість тварин в групі	
		самці	самиці
Інтактний контроль	-	0/6	0/6
Негативний контроль(розчинник)	40	0/6	0/6

Таблиця 2

Результати дослідження летальності після внутрішньошлункового введення
ТЕ щурам обох статей

Групи тварин	Доза, мл/кг ваги	Летальний ефект, кількість загиблих тварин, загальна кількість тварин в групі	
Розчин ФК	40	0/6	0/6

Відповідно до методичних рекомендацій, важливим показником є маса тіла тварин, зміна якої характеризує вираженість токсичної дії ЛС. Відповідно до отриманих даних в усіх дослідних групах спостерігалася позитивна динаміка маси тіла (таблиця 3). Приріст маси не відрізнявся від приросту в групі ГИК як у самців, так і у самиць щурів.

Таблиця 3

Результати впливу ТЗ на динаміку маси (г) тіла щурів, n=6(M±m)

Термін	Рanova	Інтактний контроль	Негативний контроль(розчинник), 40 мл/кг	Розчин ФК, 40 мл/кг
Самці				
Рanova		0,0047	0,0007	0,1899
Початковий	0,9770	201±6	199±6	200±6
3 день	0,6916	208±7 P1N ^K =0,4608	201±5 P1N ^K =0,8108	202±6 P1N ^K =0,8707
7 день	0,8723	217±7 P1N ^K =0,1996	213±4 P1N ^K =0,1532	213±8 P1N ^K =0,4458
14 день	0,2314	236±6 P1N ^K =0,0042	230±5 P1N ^K =0,0013	220±8 P1N ^K =0,2285
Самиці				
Рanova		0,0506	0,9418	0,0471
Початковий	0,9418	190±5	192±6	193±5
3 день	0,7859	198±6p1NK=0,4470	193±5p1N ^K =0,9929	198±6 p1N ^K =0,5916
7 день	0,1290	203±6p1NK=0,3701	193±4 p1NK=0,9101	208±5 p1N ^K =0,2200
14 день	0,1072	218±10 p1NK=0,0381	196±6p1NK=0,9392	218±8 p1N ^K =0,0482

Примітка:

1. рANOVA - рівень статистичної значущості між експериментальними групами або в кожній експериментальній групі(однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA)
2. р1N-K - рівень статистичної значущості відносно результату(критерій Ньюмена-Кейлса)
3. n - кількість тварин в кожній групі.

Аналіз показників коефіцієнтів маси внутрішніх органів тварин свідчить про відсутність токсичного впливу розчину ФК і плацебо при гострому передозуванні. Коефіцієнти маси внутрішніх органів знаходяться в межах фізіологічної норми і не відрізняються статистично значимо від показників тварин з групи ІК (таблиця 4, 5).

Таблиця 4

Результати впливу ТЗ на коефіцієнти маси(%) внутрішніх органів щурів самців, n=6,
M(Mmin÷Mmax)

Показники	рк-и	Інтактний контроль	Негативний контроль(розчинник), 40 мл/кг	Розчин ФК, 40 мл/кг
Печінка	0,7508	3,57(3,18^3,84)	3,46(2,84+3,45)	3,48(2,97+3,87)

Таблиця 4

Результати впливу ТЗ на коефіцієнти маси(%) внутрішніх органів щурів самців, n=6,
M(Mmin÷Mmax)

Показники	рк-и	Інтактний контроль	Негативний контроль(розчинник), 40 мл/кг	Розчин ФК, 40 мл/кг
Нирки	0,7508	0,60(0,53^0,65)	0,61(0,63+0,70)	0,62(0,50+0,66)
Серце	0,3722	0,31(0,27^0,34)	0,31(0,35+0,37)	0,34(0,33+0,40)
Легені	0,2359	0,5 (0,45^0,63)	0,79(0,63+1,02)	0,74(0,57+1,05)
Селезінка	0,7777	0,42(0,31+0,61)	0,43(0,35+0,56)	0,43(0,31^0,55)
Надниркові залози	0,5034	0,022(0,016+0,027)	0,020 (0,013+0,027)	0,023(0,016^0,031)
Тимус	0,5225	0,133(0,069+0,238)	0,103(0,068+0,167)	0,111(0,079^0,144)
Насінники	0,1190	1,05(0,94+1,31)	1,13(0,92+1,38)	1,17(1,05^1,32)

Примітка:

1. рК-U - рівень статистичної значущості між експериментальними групами(критерій Крускала-Волліса);
2. n - кількість тварин в кожній групі.

Таблиця 5

Результати впливу ТЗ на коефіцієнти маси (%) внутрішніх органів щурів самиць, n=6,
M(Mmin÷Mmax)

Показники	рк-и	Інтактний контроль	Негативний контроль(розчинник), 40 мл/кг	Розчин ФК, 40 мл/кг
Печінка	0,2501	3,43(3,08: 3,92)	3,2 (2,84:3,45)	3,48(2,97-3,87)
Нирки	0,0387	0,62(0,52:0,67)	0,67(0,63^0,70) p2M-и=0,0931	0,60(0,50-0,66) p2M-и=0,4849
Серце	0,1979	0,34(0,35^0,37)	0,36(0,35^0,37)	0,36(0,32-0,40)
Легені	0,6758	0,78(0,58^0,86)	0,79(0,63-1,02)	0,74(0,57-1,05)
Селезінка	0,7378	0,49(0,37^0,66)	0,46(0,31-0,55)	0,44(0,33-0,57)
Надниркові залози	0,9308	0,036(0,020:0,044)	0,034(0,021-0,047)	0,036(0,028^0,046)
Тимус	0,9942	0,137(0,096^0,195)	0,128(0,071-0,160)	0,129(0,053^0,202)

Примітка:

1. рК-U - рівень статистичної значущості між експериментальними групами(критерій Крускала-Волліса);
2. p2M-U - рівень статистичної значущості відносно групи ГИК(критерій Крускала-Волліса);
3. n - кількість тварин в кожній групі.

Результати макроскопічне дослідження.

- 5 У тварин дослідних груп(№1-3) стан шерстного покриву, слизових оболонок природних отворів не відрізнялися від таких щурів інтактної групи і групи тварин, яким вводили плацебо.
 Фекальні маси сформовані, анус і вхід в піхві не забруднені, яєчка розміщені в мошонці, рухливі. При розтині у всіх щурів розміщення органів середостіння, грудний і черевний порожнини відповідає нормальному. Тимус дещо варіює за розміром, сіро-рожевого кольору.
- 10 Серце звичайної конфігурації і розміру, з типовим розташуванням коронарних артерій і вен. Поверхня епікарда без особливостей, міокард на розрізі щільний. Легені виконують усю плевральну порожнину, блідо-рожеві, повітряні, без спайок між листками плеври. Загрудинні лімфовузли не збільшені. Очеревина прозора, гладка. У черевній порожнині стороннього вмісту не знайдено. Печінка рівномірного червоно-коричневого кольору, капсула не напружена, краї доль не закруглені. Поверхня органа гладка. Підшлункова залоза без ознак крововиливів, склерозу, жирових некрозів, блідо-рожевуато-жовтуватого кольору, у вигляді рихлого тяжа, що
- 15

слабо галузиться, розсіяна уподовж шлунково-селезінкової зв'язки. Селезінка повнокровна, червоно-вишневого кольору.

Капсула нирок легко знімається, на розрізі органа чітко видно щільні, зі збереженим малюнком шари. Надниркові залози без особливостей. Зачеревні лімфовузли не збільшені. Слизова оболонка залізистого відділу шлунка з характерним рельєфом складок, нормального кольору, без геморагій, набряку, ерозійних ушкоджень. Слизова оболонка тонкого і товстого кишечника звичайна за кольором, вміст відповідає відділам. Яєчка, придатки яєчок, передміхурова залоза, насінні бульбашки у самців щурів, роги матки і яєчники у самиць щурів без патології. Сечовий міхур невеликий, стінка його тонка.

Патоморфологічне дослідження внутрішніх органів щурів

При гістологічному дослідженні встановлено, що печінка щурів через 14 днів після введення розчину ФК і плацебо(розчинника) в дозі 40 мл/кг не відрізнялися по структурі від печінки інтактних тварин.

Межа між печінковими часточками змащена, зони порталних трактів(тріад) вузькі, радіальна спрямованість тяжей гепатоцитів збережена.

Ознак, характерних для функціональної напруги, активації або пригноблення гепатоцитів - змін розмірів і локалізації ядер, чисельності ядерц в ядрі, стану хроматинової субстанції не виявлено. Популяція двоядерних гепатоцитів, стан мікроциркуляторного русла візуально не змінені, не відмічено підвищення апоптозу, мітотичної активності, активації клітин Купфера.

Нирки. За станом ниркових клубочків і системи звитих і прямих канальців у дослідних і контрольних щурів були порівнянні. Ниркові клубочки помірно варіювали за розміром, щільність розташування їх звичайна. Просвіт капсули вільний, ядерна насиченість гломерулярних капілярів, чіткість малюнка капілярної мережі помірна. Епітелій проксимальної і дистальної частини канальців нефронів без змін, рівень розпушеності апікальних відділів клітин порівнянний. Канальці мозкового шару звичайного виду.

Міокард зберігав звичайну гістологічну структуру. Сердечно-м'язові волокна рівномірно забарвлені, досить щільно розташовані. У кардіоміоцитах поперечна покреслена міофібрил, що займають усю вільну від ядра саркоплазму, виражена помірно. Ядра довгасто-округлої форми, нормохромні. Міжпучкові простори невеликі. Судини венозного типу часто повнокровні, стромальна клітинна реакція невидима.

У респіраторному відділі легких дослідних і контрольних щурів альвеолярний малюнок паренхіми чіткий. Ознак альвеолярного набряку, збільшення клітинної насиченості міжальвеолярних перегородок не відмічено. Лімфоцитарна реакція в стромі альвеолярного дерева у усіх щурів в межах норми. Епітелій бронхів і бронхіол інтактний.

Гістологічна структура тимуса у дослідних щурів практично не відрізнялася від такої у контрольних тварин. Часточки добре сформовані, щільність розташування лімфоцитів в корі і медуллі нормальна. Тимічні тільця дрібні і нечисленні. У багатьох щурів в обох групах відмічали помірний малюнок "зоряного неба".

У селезінці лімфоїдні вузлики звичайні за розміром і чисельністю, в них чітко видно періартеріальна Т-залежна і маргінальна В-залежна зони, гермінативні центри. У червоній пульпі визначалися численні еритроцити і ядерні форми клітин.

Надниркові залози дослідних щурів зберігали властиву їм гістологічну структуру. Ознак змін гістологічних характеристик, що свідчать про зміну продукції мінерало- і глюкокортикоїдів, порівняно з контрольними мікропрепаратами не відмічено. У мозковому шарі функціональний стан нейроендокриноцитів (хромафінних клітин) помірно варіює у фізіологічно нормальних межах, синуси повнокровні.

У підшлунковій залозі чітко помітні екзо- і ендокринна частини.

Екскреторні залізисті клітини ацинусів з характерним двозональним забарвленням цитоплазми, співвідношення якої у дослідних і контрольних щурів співпадає. Острівковий апарат представлений панкреатичними острівцями різного розміру, рівномірно і досить щільно заповненими інсуліноцитами.

У стравоході усіх досліджених щурів структура багат шарового ороговілого епітелію не порушена, не виявлені ознаки роздратування в стромі слизової оболонки і в підслизовому шарі.

У слизовій оболонці дослідженої області шлунка (зона дна) після введення розчину ФК в дозі 40 мл/кг десквамативні процеси в покривному епітелії відсутні, ямковий епітелій звичайний. Власні залози шлунка прямі, довгі, з типовим розташуванням головних, обкладкових і слизових клітин.

У порожній кишці стан ворсинок слизової оболонки звичайний. Епітеліальні клітини, що вистилають ворсинки і кишкові крипти, не змінені, келихоподібні клітини достатні за чисельністю, знаходяться на різній стадії вироблення секрету.

Слизова оболонка прямої кишки в усіх експериментальних щурів вистилає кубічним одношаровим епітелієм з чіткою кутикулярною облямівкою, значним вкращенням келихоподібних клітин. Ядра епітеліальних клітин розташовані на одному рівні, кишкові крипти помірно глибокі, зона мітозів в них обмежена областю дна. Лімфоїдна клітинна насиченість

5

строми слизової оболонки помірна. Насінники у усіх самців на момент дослідження без патологічних змін. Стрічка сперматогенного епітелію досить широка, містить 3-5 рядів статевих клітин, які розташовані правильними концентричними шарами, відповідно із стадіями статевого циклу. Простежені усі етапи сперміогенезу і сперматогенезу. Клітини Сертолі і клітини Лейдига візуально не змінені.

10

У яєчниках самиць щурів дослідної і контрольних груп чітко були видимі яєчні фолікули різних етапів розвитку, жовті тіла. Видимих на світлооптичному рівні змін в змозі і чисельності яєчних фолікулів і жовтих тіл після введення ФК і його плацебо(розчинника) в дозі 40 мл/кг не відмічені.

15

На підставі отриманих макро- і мікроскопічних даних можна зробити висновок, що внутрішньошлункове введення ФК і плацебо (розчинника) в дозі 40 мл/кг через 14 днів не приводило до помітних змін в гістологічній структурі вивчених внутрішніх органів щурів, у порівнянні з інтактним контролем.

20

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що ФК і плацебо (розчинник) при внутрішньошлунковому введенні в дозі 40 мл/кг лабораторним щурам (самцям і самицям) не викликає загибелі, не впливає на фізіологічні процеси тварин. По класифікації токсичності речовин ФК належить до VI класу токсичності відносно безпечної речовини, LD₅₀ яких більше 15 мл/кг

25

Оскільки точне значення LD₅₀ готової лікарської форми ФК встановити не вдалося, визначення параметрів середньосмертельної дози проводили за вмістом діючих речовин в препараті. Для цього брали ряд доз сухої суміші субстанцій ФК, які вводили тваринам в однаковому об'ємі(100 мл/кг). У зв'язку з великим об'ємом отримані розчини вводили тваринам дробово 5 разів протягом доби в максимально допустимому об'ємі для щурів - за одно введення по 2 мл/ 100 г тварини з перервами між введеннями по 2 години. Через 10-20 хвилин після першого введення досліджуваних доз у тварин спостерігали зниження рухової активності. Друге і третє введення у тварин викликало переповнювання шлунка, фекальні маси м'які, не сформовані, після чого починався пронос і діарея. Четверте і п'яте введення робили посилююча дія на загальний стан тварин - відкрита форма проносу, діарея, слиз, мокрий і брудний хвіст. Зі збільшенням дози тварини слабшали швидше, спостерігали посилення виражених токсичних ефектів, що у результаті призводило до загибелі тварин. У самців летальність наставала в діапазоні 30 000-60 000 мг/кг, у самиць 40 000-60 000 мг/кг Смертність у тварин спостерігалася на 1-у добу після введення ФК. Летальність тварин представлена в таблиці 6.

35

Таблиця 6

Дослідження летальних ефектів сухої суміші субстанцій ФК при внутрішньошлунковому введенні щурам

№ з/п	Групи тварин	Доза, мг/кг ваги	Розчин, мл/кг ваги	Кількість загиблих тварин, кількість тварин в групі	
				самці	самиці
4	Суха суміш субстанцій, які входять до складу ФК	15 000	100	0/6	0/6
5		20 000	100	0/6	0/6
6		30 000	100	2/6	0/6
7		35 000	100	-	0/6
8		40 000	100	5/6	5/6
9		50 000	100	6/6	6/6
10		60 000	100	6/6	6/6

40

Подальше спостереження за тваринами, що вижили, виявило поступове відновлення у тварин усіх фізіологічних процесів - на 3-14 діб тварини були активними, мали задовільний апетит, нормально реагували на звукові і світлові подразники, процеси сечовипускання і дефекації були в нормі, порушення дихання і судом не спостерігали.

Результати впливу сухої суміші субстанцій ФК на масу тварин представлені в таблицях 7 і 8.

Таблиця 7

Результати впливу сухої суміші субстанцій ФК на динаміку маси(г) тіла самців щурів, n=6, M±m

Термін	Суха суміш субстанцій ФК, мг/кг ваги					
	15 000	20 000	30 000	40 000	50 000	60 000
Самці						
Ранова	0,2686	0,2326	0,3946	0,2523	-	-
Початковий	196±8	198±7	196±5	193±5	193±7	197±5
3 день	193±4	191±4	185±5	180	-	-
7 день	199±6	194±6	195±10	175	-	-
14 день	214±9	215±13	203±6	210	-	-

Примітка:

1. рANOVA - рівень статистичної значущості в кожній експериментальній групі (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA)
2. р1N-K - рівень статистичної значущості відносно результату (критерій Ньюмена-Кейлса)
3. n - кількість тварин в кожній групі.

Таблиця 8

Результати впливу сухої суміші субстанцій ФК на динаміку маси(г) тіла самиць щурів, n=6, M±m

Термін	Суха суміш субстанцій ФК, мг/кг ваги						
	15 000	20 000	30 000	35 000	40 000	50 000	60 000
Ранова	0,8629	0,0050	0,3816	0,2465	0,6161	-	-
Початковий	192±4	195±6	196±6	196±8	193±5	193±5	196±6
3 день	188±5	184±5	187±6	191±7	175	-	-
7 день	184±10	196±5	193±6	209±8	190	-	-
14 день	192±9	215±6	203±8	210±8	195	-	-

Примітка:

1. рANOVA - рівень статистичної значущості в кожній експериментальній групі (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA)
2. р1N-K - рівень статистичної значущості відносно результату(критерій Ньюмена-Кейлса)
3. n - кількість тварин в кожній групі.

Результати дослідження показали, що введення ФК і плацебо(розчинник) в максимальній дозі 40 мл/кг не викликає загибелі тварин, не призводить до статистично значимих змін відносної маси внутрішніх органів щурів обох статей. Гістологічні дослідження підтверджують відсутність токсичної дії ФК і плацебо на внутрішні органи при введенні ФК в токсичних дозах. При введенні максимальних доз як сухої суміші субстанцій ФК, так і окремих складових субстанцій ФК спостерігалася загибель тварин, що дозволило розрахувати середні летальні дози. Середня летальна доза сухої суміші субстанцій ФК для самців склала 33 333 мг/кг, для самиць - 38 750 мг/кг Середня летальна доза субстанції аргініну аспартат для самців щурів склала 29 792 мг/кг, для самиць - 30 833 мг/кг, субстанції левокарнітину для самців і самиць - 17 833 мг/кг

Введення сухої суміші субстанцій ФК у великих дозах викликало у тварин розлад функції ШКТ, що у свою чергу призводило до зневоднення організму і втрати маси. На третю добу маса тварин знизилася в усіх групах самців і самиць в порівнянні з початковою, через 7 днів маса тварин відновлювалася і до кінця терміну спостереження перевищувала початкові значення.

Отримані результати летальності дозволили розрахувати середні смертельні дози LD50. Для самців LD₅₀ склала 33 333 мг/кг, LD₅₀ для самиць - 38 750 мг/кг

Таким чином, суміш субстанцій ФК при внутрішньошлунковому введенні лабораторним щурам(самцям і самицям) не викликає загибелі, не впливає на фізіологічні процеси тварин. По класифікації токсичності речовин суміш субстанцій ФК належить до VI класу токсичності - відносно безпечні речовини, LD₅₀ яких більше 15 мг/кг

Задачею наступних досліджень було вивчення можливих токсичних ефектів лікарського засобу в умовах повторного введення впродовж 28 днів.

Методи дослідження: загальноклінічні, лабораторні, фізіологічні, біохімічні, патоморфологічні і статистичні.

Об'єктом дослідження була ФК, розчин для орального застосування, 1 мл розчину містить активних речовин: 100 мг левокарнітина і 264 мг аргініну аспартат, допоміжні речовини - кислота яблучна, сахаринат натрію, метилпарагідроксибензоат (E218), пропілпарагідроксибензоат (E216), вода для ін'єкцій.

Це дослідження проведене для виявлення фізіологічних і структурних змін, викликані тривалим введенням ФК, розчину для орального застосування, при внутрішньошлунковому введенні(з вивченням впливу на ШКТ) в дослідах на щурах обох статей і визначити залежність цих змін від дози.

У задачу дослідження входило:

1) Вивчення токсичних ефектів ФК, розчину для орального застосування, в дозах 2 і 20 мл/кг ваги на щурах (самці, самки).

2) Вивчення впливу ФК на стан ШКТ в умовах тривалого введення.

Дослідження проведене відповідно до Методичних рекомендацій по експериментальному (доклінічному) вивченню нових лікарських засобів (2001 р.), Наказу № 944 Державні Експертні центри МЗ України, і відповідає вимогам Good Laboratory Practice (GLP) - Належної лабораторної практики (НЛП).

Досліди по вивченню підгострої токсичності проводили на 48 нелінійних безпородних білих щурах обох статей масою тіла 170-210 г, вік тварин - 3,5-4 міс. Усіх тварин розділили на 4 групи по 12 особин (6 самців, 6 самиць).

При експериментальному дослідженні на моделі гострої асфіксії у щурів встановлено, що найбільшу і практично однакову по вираженості активність ФК проявляє в дозах 1 і 2 мл/кг ваги. Для вивчення токсичних ефектів ФК була вибрана доза 2 мл/кг як умовно-терапевтична, визначена в експериментальному дослідженні і близька до дози, перерахованої з дози для людини, і доза 20 мл/кг, яка перевищує умовно-терапевтичну в 10 разів. Згідно з методичними рекомендаціями по вивченню токсичності при повторних введеннях термін введення ФК склав 28 діб (Експериментальне вивчення токсичної дії потенційних лікарських засобів/ В.М.Коваленко, О.В.Стефанов, Ю.М.Максимов, І.М.Трахтенберг// Методичні рекомендації. - Київ, 2000. - 74-97 с.).

Для повнішої оцінки токсичної дії розчину ФК досліди проводили при внутрішньошлунковому введенні. Досліджуваний зразок вводили щурам один раз на добу. Для того, щоб оцінити токсичну дію активних і допоміжних речовин ФК, на окремій групі тварин був вивчений розчинник(плацебо) - група № 2 (6 самців і 6 самиць). Дизайн дослідження представлений в таблиці 9.

Таблиця 9

Розподіл тварин по групах при токсикологічному дослідженні ФК

Експериментальні групи	Доза, мл/кг ваги	Номери тварин	
		самці	самиці
1	Інтактний контроль	-	1-6
2	Плацебо(розчинник)	20	13-18
3	Тест-зразок	2	25-30
4	Тест-зразок	20	37-42
			43-48

У цьому експерименті вивчали фізіологічні показники, морфологічні і біохімічні параметри крові, сечі тварин.

Фізіологічні методи дослідження включали щоденні спостереження за поведінкою тварини, загальним станом, споживанням їжі і води, реєстрацію маси тіла в динаміці. Стан електрофізіологічної активності міокарда оцінювали методом електрокардіографії, функціональний стан центральної нервової системи(ЦНС) - в тесті "Відкрите поле".

Масу тіла тварин оцінювали в динаміці: початкова і через 7, 14, 21 і 28 днів. Вплив досліджуваного об'єкта на стан ЦНС щурів визначали з використанням тесту "Відкрите поле" у кінці терміну введення (28 днів) по руховій (кількість перетинів квадратів), орієнтовно-дослідницький (кількість заглядань в норки, кількість стійок) і емоційної активності (кількість уринацій, дефекацій, умивань). За інтегральним показником "Сума активностей" оцінювали в цілому вплив на ЦНС.

Вивчення впливу ФК на стан серцево-судинної системи(ССС) тварин проводили у кінці терміну введення(28 день) за допомогою електрокардіографа ЕК1Т-03 М2.

ЕКГ реєстрували у тварин в II стандартному відведенні. При розшифровці електрокардіограм враховували наступні показники: RR - тривалість повного серцевого циклу; тривалість інтервалу PQ, поширення збудження, що характеризує час, по передсерддю; тривалість шлуночкового комплексу QRS і електричної систоли шлуночків - інтервалу Q-T; вольтаж зубців P, T і R; розраховували частоту серцевих скорочень (60/RR, уд./хв, систолічний показник (СП, QT/RR %), що відображає скорочувальну функцію міокарда.

У периферичній крові визначали концентрацію гемоглобіну, кількість еритроцитів і лейкоцитів, підраховували процентне співвідношення різних форм лейкоцитів (паличкоядерні і сегментоядерні нейтрофіли, лімфоцити, еозинофіли, моноцити). Кров у щурів брали з хвостової вени у кінці терміну введення(28 день).

Концентрацію гемоглобіну в крові визначали гемоглобінціанідним методом (набір фірми "Філісит-діагностика", Україна), еритроцити визначали колориметричним методом, лейкоцити - в камері Горяєва, лейкоцитарну формулу підраховували за допомогою лічильника формених елементів СЛ- 01 загальноприйнятим методом(Лабораторні дослідження в клініці / під ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 365 с.).

Вплив досліджуваного засобу на функціональний стан печінки оцінювали по ряду біохімічних показників крові. За допомогою наборів "PLIVA-Lachema Diagnostica sro" (Чехія) вимірювали активність аланін- і аспартатамінотрансферази (АЛТ і АСТ) - ферментативно-фотометричним методом в реакції з 2,4-динітрофенілгідразином; холестерин, ЛПВЩ і ЛПНЩ - ферментативним методом(Biosystems, Іспанія). За допомогою наборів "Філісит-діагностика"(Україна) визначали рівень глюкози глюкозооксидазним методом, загального білка - біуретовим методом, концентрацію креатиніну - по реакції з пікриновою кислотою (метод ґрунтований на реакції Яффі); концентрацію сечовини - уреазним методом(Biosystems, Іспанія), хлоридів - фотометричним методом за допомогою набору фірми "Філісит-діагностика"(Україна).

Здатність згущуватися крові визначали методом Альтгаузена. Відомо, що час згортання крові залежить від зміщень протромбінового часу, змісту іонів кальцію, фібриногену, коливань фібринолітичної активності, структурно-функціональних особливостей ряду інших чинників про- і антикоагулянтної дії, а також формених елементів крові.

Тому в плазмі крові визначали протромбіновий час (ПЧ), тромбіновий час (ТЧ), активний частковий тромбіновий час (АЧТЧ) на коагулографі за допомогою наборів фірми РЕНАМ (Росія). Концентрацію фібриногену визначали методом Рутберга.

Для оцінки секреторної функції каналців нирок використали 2,5 % навантаження водою. Після внутрішньошлункового введення води (2,5 мл / 100 г маси) щурів поміщали на 3 години в індивідуальні клітини для збору сечі.

Кількість сечі (мл), що виділилася, розраховували на 100 г маси тварин за 1 годину. Визначали концентрацію сечовини, креатиніну і хлоридів в перерахунку на об'єм зібраної сечі (мкмоль/3 години). Реакцію сечі(рН) визначали за допомогою діагностичних смужок("PLIVA-Lachema Diagnostica sro", Чехія), щільність сечі - ваговим методом.

Тварин виводили з експерименту під легенею хлороформним наркозом, розтинали і оцінювали макроскопічний стан внутрішніх органів і систем(серце, легені, печінка, нирки, селезінка, надниркові залози, яєчка, тимус, насінники/яєчники, стравохід, шлунок, товста і пряма кишки). Визначали абсолютну масу внутрішніх органів(серце, легені, печінка, нирки, селезінка, надниркові залози, яєчка, тимус, насінники) для обчислення коефіцієнтів маси(КМ) за формулою(1):

$$KM_{\text{органа}} = (m_{\text{органа}} / m_{\text{тварини}}) \times 100\% \quad (1).$$

Зразки тканин серця, тимуса, легенів, печінки, селезінки, нирок, надниркових залоз, підшлункової залози, насінників/яєчників піддавали гістологічному дослідженню. Також було вивчено вплив ТЗ на слизову оболонку ШКТ (стравохід, шлунок, товста і пряма кишка). Як норму розглядали аналогічні органи тварин з групи інтактного контролю.

Зразки тканин фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну і заливали в целоїдин-парафін. Гістологічні препарати забарвлювали гематоксиліном і еозином, огляд проводили під мікроскопом Micros 400. Мікрофотографування мікроскопічних зображень проводили за допомогою цифрового фотоапарата Nikon Col Pix 4500. Фотографії обробляли на комп'ютері Pentium 2,4 GHz за допомогою Nikon View 5.

Для реєстрованих змінних приводили описову статистику: для кількісних показників - розмір вибірки(n), середнє арифметичне, стандартна помилка(m); для змінних, які не підлягають закону нормального розподілу, - розмір вибірки(n), середнє арифметичне, мінімальне(Min) і максимальне значення(Max); для якісних показників - частоту і частку у відсотках. Для кількісних показників проводили перевірку гіпотези про нормальний розподіл даних в групах за допомогою тесту Левен. Якщо дані в групах за певними показниками були розподілені нормально, то досвідчені групи порівнювали з контрольною за цими показниками за допомогою критерію Ньюмена-Кейлса($p < 0,050$) для незалежних вибірок. У разі ненормального розподілу використали критерій Крускала-Волліса(аналог дисперсійного аналізу для непараметричних даних) і критерій Манна-Уїтні з поправкою Бонферрони ($p < 0,00167$).

Після введення досліджуваного засобу тварини знаходилися під постійним наглядом експериментатора. У тварин ознак інтоксикації не відмічали. Вони були активними, без ознак агресії, характер і поведінка індивідуальні для кожної тварини. Процеси дефекації і сечовипускання були в нормі. Тварини підходили до їжі, приймали її охоче.

При пальпації у усіх досвідчених тваринних новоутворень не виявлено. Регіональні лімфовузли не збільшені, яєчка розташовані в мошонці, рухливі, розмір мошонки обмежений розміром яєчок. Загибелі тварин не було відмічено(таблиця 10).

Вживаність лабораторних щурів після внутрішньошлункового введення ФК

Таблиця 10

Експериментальні групи		Доза, мл/кг	Викликаний ефект, загиблі тварини/кількість тварин	
			самці	самиці
1	Інтактний контроль	-	0/6	0/6
2	Плацебо(розчинник)	20	0/6	0/6
3	Розчин ФК	2	0/6	0/6
4	Розчин ФК	20	0/6	0/6

Важливим показником токсичної дії препаратів є маса тіла тварин. Динаміка маси тіла білих щурів під впливом ФК представлена в таблиці 1.3.

Після 28 днів спостереження в групі самців, яким вводили розчин ФК в різних дозах, відмічений приріст маси тіла щурів відносно початковою на 19 %, в інтактній групі - 23 %, в групі ПК - на 24 %. Статистично значимі відмінності з групою ІК відсутні.

У групах самиць, яким вводили розчин ФК в дозах 2 і 20 мл/кг також відмічений приріст маси тіла відносно початковою на 14 % і 12 % відповідно, в інтактній групі - 15 %, в групі ПК - на 12 %.

Статистичний аналіз також не виявив достовірних відмінностей з групою ІК.

Вплив ФК при внутрішньошлунковому введенні на масу тіла(г) щурів ($M \pm m$)

Таблиця 11

Вплив ФК при внутрішньошлунковому введенні на масу тіла(г) щурів ($M \pm m$)

Терміни дослідження	Panova	Інтактний контроль	Негативний контроль, (плацебо) р 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
1	2	3	4	5	6
Самці					
Рдинаміка		0,0004	0,0058	0,0095	0,0063
Початковий стан	Panova=0,9942	184±6	185±8	187±7	186±7

Продовження таблиці 11

1	2	3	4	5	6
7 днів	Panova=0,9904	193±5 p1NK=0,3582	195±7 P1NK=0,4157	193±7 P1NK=0,5841	193±7 P1NK=0,4806
14 днів	Panova=0,6827	200±5 p1NK=0,1972	212±9 P1NK=0,0894	205±8 P1NK=0,2093	202±7 P1NK=0,2246
21 день	Panova=0,7732	215±6 p1NK=0,0099	223±9 P1NK=0,0228	217±8 P1NK=0,0401	212±6 P1NK=0,0474
28 днів	Panova=0,8867	227±9 p1NK=0,0007	229±10 p1NK=0,0097	223±8 p1NK=0,0173	221±6 p1NK=0,0075
Самиці					
Рдинаміка		0,0041	0,0027	0,0242	0,0001
Початковий стан	Panova=0,9905	193±4	191±4	192±5	191±3
7 днів	Panova=0,8487	201±5 p1NK=0,2394	197±4 P1NK=0,3087	198±5 P1NK=0,5058	196±3 P1NK=0,1870
14 днів	Panova=0,9797	206±5 p1NK=0,1516	205±4 P1NK=0,0467	204±6 P1NK=0,3330	203±2 P1NK=0,0064
21 день	Panova=0,9247	213±6 P1NK=0,0280	211±5 P1NK=0,0078	213±7 P1NK=0,0831	209±2 P1NK=0,0004
28 днів	Panova=0,5777	221±5 p1NK=0,0033	213±4 pNK=0,0059	219±7 p1NK=0,0290	214±2 p1NK=0,0001

Примітка:

1. рANOVA - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(дисперсійний аналіз ANOVA)
2. Рдинаміка- рівень статистичної значущості відмінностей усередині експериментальної групи в динаміці(дисперсійний аналіз ANOVA)
3. p1NK - рівень статистичної значущості відмінностей при порівнянні з початковими показниками(критерій Ньюмана-Кейлса)
4. n - кількість тварин в групі.

Таким чином, у тварин усіх експериментальних груп спостерігали позитивну динаміку приросту маси тіла. Статистично достовірні відхилення від відповідних показників інтактного і негативного контролю були відсутні як у самців, так і у самиць.

У таблиці 12 представлені дані про вплив досліджуваного засобу і його розчинника на функціональний стан ЦНС щурів.

При порівнянні поведінкових реакцій досліджуваних груп самців (таблиця 12) з показниками відповідних груп ІК через 28 діб введення ТЗ в різних дозах відмінності не мали достовірного характеру.

Таблиця 12

Вплив ФК на показники функціонального стану ЦНС щурів самців M(Mmin÷Mmax), n=6

Показники	рки	Інтактний контроль	Негативний контроль, (плацебо) 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Кількість перетинів	0,9560	11,50 021)	9,17 017)	7,50 012)	8,50 016)
Кількість вертикальних стійок	0,2581	1,17 02)	1,50 04)	1,17 03)	0,33 01)
Кількість обстежених отворів	0,2746	7,33 011)	5,67 09)	4,16 08)	6,67 010)
Кількість дефекації	0,0334	1,33 03)	0,33 (0 [^] 1) P2 ^{M-U} =0,2403	2,33 (1 [^] 4) P2 ^{M-U} =0,2403	0,67 02) P2 ^{M-U} =0,3939
Кількість уринацій	0,0521	0,33 02)	0,17 01)	1,17 03)	0,00 00)

Таблиця 12

Вплив ФК на показники функціонального стану ЦНС щурів самців M(Mmin÷Mmax), n=6

Показники	рки	Інтактний контроль	Негативний контроль, (плацебо) 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Кількість умивань	0,5538	0,00 (00)	0,17 (01)	0,17 (01)	0,00 (00)
Сума показників емоційної активності	0,0069	1,67 (03)	0,67 (02) P2MU=0,3095	3,67 (06) P2M ^U =0,0649	0,67 (02) P2M ^U =0,2403
Сума усіх активностей	0,7599	21,67 (11^32)	17,00 (030)	16,50 (027)	16,17 (025)

Примітка:

1. рK-U - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(критерій Крускала-Волліса);
2. р2M-U - рівень статистичної значущості відмінностей з групою ГІК(критерій Манна-Уїтні $p < 0,00167$);
3. n - кількість тварин в групі.

5

Результати дії ФК на функціональний стан ЦНС самиць щурів при тривалому введенні приведені в таблиці 13. Відповідно до отриманих даних, у самиць під дією ТЗ впродовж 28 днів в дозі 2 і 20 мл/кг спостерігали статистично значиме зменшення кількості вертикальних стійок і незначне зниження кількості обстежених норок. Отримані дані свідчать про деяке зниження дослідницької активності ФК. Найбільш виражена зміна були зафіксовані в групі тварин, яким вводили ФК в дозі 20 мг/кг ваги (таблиця13). Проте, на суму активності виявлені зміни не вплинули, що дозволяє зробити висновок про відсутність токсичної дії ФК на самиць щурів.

Таблиця 13

Вплив розчину ФК на показники функціонального стану ЦНС щурів самиць M(Mmin÷Mmax), n=6

Показники	рки	Інтактний контроль	Негативний контроль, (плацебо) 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Кількість перетинів	0,4236	18,67 (11-24)	15,50 (6-31)	12,50 (5-23)	12,83 (5-24)
Кількість вертикальних стійок	0,0354	5,50 (2-8)	3,17 (1-7) p2m~i=0,0931	2,67 (0-5) p2ми 0,0649	1,33 (0-5) p2ми 0,0152
Кількість обстежених отворів	0,0771	8,33 (2-18)	5,83 (3-8)	6,17 (3-11)	3,17 (0-7)
Кількість дефекації	0,3184	1,17 (0-3)	2,17 (0-6)	1,33 (0-4)	3,33 (0-6)
Кількість уринацій	0,4224	0,83 (0-2)	0,33 (0-1)	0,17 (0-1)	0,83 (0-2)
Кількість умивань	0,4329	0,00 (0-0)	0,17 (0-1)	0,33 (0-1)	0,50 (0-2)
Сума показників емоціанальної активності	0,2608	2,00 (0-4)	2,67 (0-7)	1,83 (0-4)	4,67 (0-7)
Сума усіх активностей	0,2124	34,50 (29-42)	27,17 (15-45)	23,17 (15-37)	22,00 (13-37)

Примітка:

1. р K-U - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(критерій Крускала-Волліса);
2. р2M-U - рівень статистичної значущості відмінностей з групою ГІК(критерій Манна-Уїтні $p < 0,00167$);
3. n - кількість тварин в групі.

Таким чином, внутрішньошлункове введення ФК і його розчинника впродовж 28 днів не чинило нейротоксичної дії на самців і самиць щурів.

Результати вивчення впливу розчину ФК на гематологічні показники представлені в таблицях 14 і 15.

З даних, наведених в таблиці 1.6 видно, що в усіх дослідних групах щурів самців введення розчину ФК в двох дозах і його розчинника викликало помірне тривале збільшення кількості еритроцитів і вміст гемоглобіну в порівнянні з групою ГІК, проте показники не виходили за межі фізіологічної норми. Це може свідчити про еритропоетичну дію ФК.

Лейкоцитарна формула у піддослідних тварин не відрізнялася від такої в групі ІК. Патологічних зрушень не відмічено.

Таблиця 14

Вплив ФК на гематологічні показники у щурів самців, ($M \pm m$), $M(M_{min} - M_{max})$, $n=6$

Показники	Рanova/ Рk-u	Інтактний контроль	Негативний контроль, (плацебо) 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Гемоглобін, г/л	рK-u=0,0020	137,30±3,35	148,52±2,23 РiM-u=0,0260	154,38±1,51 РiM-u=0,0022	145,10±0,88 РiM-u=0,2403
Еритроцити, 10 ¹² / л	Р-u=0,0023	4,96±0,02	5,27±0,04 РiM-u=0,0029	5,22±0,05 РiM-u=0,0078	5,08±0,08 РiM-u=0,1307
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	0,2306	17,50±1,28	15,92±1,34	19,63±1,54	19,29±1,33
Лейкоцитарна формула %					
Нейтрофіли паличкоядерні	Рk-u=0,9164	0,33 (0-1)	0,50 (0-1)	0,33 (0-1)	0,33 (0-1)
Нейтрофіли сегментоядерні	Рk u=0,9073	10,83 (8-13)	12,17 (7-21)	13,33 (8-23)	13,00 (8-20)
Еозинофіли	рK-U=0,4854	2,50 (0-6)	2,83(1-5)	3,67 (2-6)	2,83 (0-7)
Лімфоцити	Рk-u=0,8119	83,83 (79-89)	82,00 (74-87)	80,50 (69-86)	82,67 (72-89)
Моноцити	Рk-u=0,8377	2,50 (1-4)	2,50 (1-5)	2,17 (1-4)	1,67 (0-3)

Примітка:

1. р ANOVA р K-U - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами (дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Крускала-Волліса)
2. рiM-U - рівень статистичної значущості відмінностей з групою ІК (критерій Манна-Уїтні $p < 0,00167$);
3. n - кількість тварин в групі.

Таблиця 15

Вплив ФК на гематологічні показники у щурів самиць, ($M \pm m$), $M(M_{min} - M_{max})$, $n=6$

Показники	Рanova/ Рk-u	Інтактний контроль	Негативний контроль, (плацебо) 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Гемоглобін, г/л	Рanova= 0,9807	133,54±3,91	133,37±3,64	131,76±2,04	132,81±3,31
Еритроцити, 10 ¹² /л	Рanova=0,190 6	5,11±0,03	5,23±0,03	5,20±0,06	5,24±0,06
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Рanova=0,636 6	16,83±1,22	17,54±0,85	16,04±2,21	18,63±1,10
Лейкоцитарна формула %					
Нейтрофіли паличкоядерні	Рk-u=0,6426	0,17 (0=1)	0,33 (0=1)	0,67 (0=2)	0,50 (0=2)
Нейтрофіли сегменто- ядерні	Рk-u=0,1094	11,00 (7=16)	10,00 (6=12)	10,33 (7=14)	13,67 (10=16)

Таблиця 15

Вплив ФК на гематологічні показники у щурів самиць, ($M \pm m$), $M(M_{min} - M_{max})$, $n=6$

Показники	Panova/ Pk-u	Інтактний контроль	Негативний контроль, (плацебо) 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Еозинофіли	Pk-u=0,3408	1,33 (0=4)	3,00(1=6)	3,00 (1=6)	2,00 (0=3)
Лімфоцити	Pk-u=0,4163	85,17 (78=89)	84,50 (80=88)	83,50 (77=91)	81,67 (79=87)
Моноцити	Pk-u=0,9746	2,33 (1=3)	2,17 (0=4)	2,50 (1=4)	2,17 (0=3)

Примітка:

1. ANOVA р К-U - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Крускала- Волліса)
2. n - кількість тварин в групі.

З даних, наведених в таблиці 15, видно, що у самиць усіх досліджених груп статистично значимих змін кількості еритроцитів, лейкоцитів, а також зміст гемоглобіну по відношенню до контрольних показників не встановлено. Лейкоцитарна формула у піддослідних тварин не відрізнялася від такої в групі ІК. Патологічних зрушень не відмічено.

Визначення потенційної гепатотоксичності досліджуваних об'єктів в дозах 2 і 20 мг/кг впродовж тривалого введення здійснювали по загальноприйнятому спектру показників, які широко застосовуються в лабораторній практиці і дають можливість скласти уявлення про стан відносно обміну білків, ліпідів, вуглеводів, системи гемостазу, синтетичної функції печінки, а також оцінити специфічний ензимологічний спектр.

Результати досліджень, приведені в таблицях 16 і 17 свідчать про відсутність негативного впливу ФК і плацебо на показники функціонального стану печінки.

Рівень загального білка в сироватці крові впродовж експерименту не змінювався ні у самців, ні у самиць, що свідчить про відсутність негативного впливу ТЗ на білоксинтетичні процеси в печінці. Про збереження на фізіологічному рівні цілісності гепатоцитів свідчать нормальні рівні амінотрансфераз.

Таблиця 16

Вплив ФК на біохімічні показники сироватки крові щурів самців, ($M \pm m$), $n=6$

Показники	Panova/ Pk-u	Інтактний контроль	Негативний контроль(плац ебо), 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Загальний білок, г/л	Pk-u=0,1033	69,14 \pm 1,54	69,92 \pm 1,59	68,75 \pm 3,34	74,74 \pm 0,91
АСТ мккат/л	Panova=0,769 2	0,64 \pm 0,02	0,66 \pm 0,02	0,65 \pm 0,03	0,63 \pm 0,02
АЛТ, мккат/л	Panova=0,279 9	0,35 \pm 0,02	0,35 \pm 0,02	0,42 \pm 0,04	0,37 \pm 0,02

Примітка:

1. рANOVA/pK-U - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Крускала-Волліса)
2. n - кількість тварин в групі.

Таблиця 17

Вплив ФК на біохімічні показники сироватки крові щурів самиць, (M±m), n=6

Показники	Panova/ Pk-u	Інтактний контроль	Негативний контроль(пла цебо), 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Загальний білок, г/л	Panova=0, 1005	72,72±1,54	70,63±1,36	74,22±0,56	74,67±1,51
АСТ, мккат/л	Pk-u=0, 8435	0,62±0,02	0,61±0,02	0,60±0,00	0,61±0,02
АЛТ, мккат/л	Panova=0,8495	0,27±0,02	0,29±0,02	0,28±0,03	0,30±0,02

Примітка:

1. рANOVA/pK-U - рівень статистичної значущості між експериментальними групами(дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Крускала-Волліса)

2. n - кількість тварин в кожній групі.

Для поглибленої характеристики стану загальнотрофічних процесів досліджували показники гемостазу за допомогою загальних(час згортання) і специфічних методів (АЧТЧ), протромбіновий час, тромбіновий час, фібриноген), які дають диференціальну картину можливих змін в системі гемостазу при тривалому застосуванні ФК, що дозволяє припустити тенденцію до гіпер- або гіпокоагуляції в цілому.

Результати наведені в таблицях 18 і 19.

Встановлено, що тривале введення розчину ФК в різних дозах не впливає на час згортання і АЧТЧ у самців і самок. Для виявлення порушень активності факторів згортання і для оцінки функції печінки були вивчені протромбіновий і тромбіновий час. Вони залишалися в межах фізіологічної норми як у самців, так і у самок, що свідчить про відсутність впливу на активність тромбіну. Рівень фібриногену в плазмі крові коливався в рамках фізіологічних значень як у самців, так і у самок.

Таблиця 18

Вплив лікарського засобу ФК на показники гемостазу у щурів самців, (M±m), n=6

Показники	Panova	Інтактний Контроль	Негативний контроль(пла цебо), 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Час згортання, с	Panova=0,1016	154,67±17,52	96,17±14,69	118,33±18,78	87,83±25,17
АЧТЧ, с	Panova=0,0748	18,20±1,18	20,82±0,56	22,60±1,55	21,20±0,96
Протромбіновий час, с	Panova=0,6034	16,10±0,37	16,53±0,90	17,35±0,62	16,53±0,64
Тромбіновий час, с	Panova=0,0927	23,18±0,71	25,97±1,47	21,75±3,38	29,03±1,67
Фібриноген, г/л	Panova=0,5593	2,26±0,40	2,29±0,57	1,78±0,15	1,67±0,30

Примітка:

1. рANOVA - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(дисперсійний аналіз ANOVA)

2. n - кількість тварин в групі.

Таблиця 19

Вплив ФК на показники гемостазу у щурів самиць, (M±m), n=6

Показники	Panova/ Pk-u	Інтактний контроль	Негативний контроль(плацебо), 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Час згортання, з	Panova=0,4256	110,33±12,75	139,00±8,59	116,00±18,31	112,33±12,36
АЧТВ, з	Pk-u=0,1808	21,55±1,27	22,63±1,96	24,12±2,12	25,73±0,33
Протромбіновое час, з	Panova=0,0109	14,15±0,41	15,23±0,70 P2nk=0,2808	12,18±0,90 P2NK=0,0579	15,54±0,67 P2nk=0,3479
Тромбіновое час, з	Panova=0,1848	25,88±1,63	29,02±2,79	33,50±4,39	33,76±1,65
Фібриноген, г/л	Panova=0,5601	2,11±0,22	1,67±0,20	1,74±0,27	1,74±0,25

Примітка:

1. рANOVA/pK U - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Крускала- Волліса)
2. р2NK - рівень статистичної значущості відмінностей при порівнянні з групою ГИК(критерій Ньюмана-Кейлса)
3. n - кількість тварин в групі.

5 Згідно з отриманими результатами (таблиця18 і 19), у тварин, яким внутрішньошлунково вводили розчин ФК в дозах 2 і 20 мл/кг і плацебо впродовж 28 днів, змін з боку показників гемостазу не виявлено. Усі вивчені показники(час згортання, АЧТВ, протромбіновий і тромбіновий час, фібриноген) у самців і самиць знаходилися в інтервалі значень груп інтактного контролю.

Таким чином, можна зробити висновок, що щоденне внутрішньошлункове введення ФК і плацебо не викликає порушень в системі згортання.

10 У таблицях 20 і 21 наведені результати аналізу показників вуглеводного і ліпідного обмінів, які також характеризують функціональний стан печінки. За вмістом глюкози в крові робили орієнтовний висновок про стан процесів, задіяних в метаболізмі вуглеводів, стан ліпідного обміну оцінювали за змістом загального холестерину, ЛПВЩ і ЛПНЩ.

Таблиця 20

Вплив ФК на біохімічні показники ліпідного і вуглеводного обмінів щурів самців в сироватці крові, n=6(M±m)

Показники	Panova/ Pk-u	Інтактний контроль	Негативний контроль(плацебо), 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Глюкоза, ммоль/л	Panova=0,1'76 1	4,34±0,32	4,32±0,08	4,74±0,19	4,01±0,23
Холестерин, ммоль/л	Panova=0,6958	2,69±0,12	2,54±0,14	2,72±0,11	2,84±0,29
ЛПВЩ, ммоль/л	Pk-u=0,4295	1,29±0,02	1,18±0,06	1,28±0,10	1,24±0,14
ЛПНЩ, ммоль/л	Panova=0,8046	0,63±0,17	0,55±0,15	0,56±0,05	0,75±0,21

Примітка:

1. рANOVA/pK-U - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Крускала- Волліса)
2. n - кількість тварин в групі.

15

Аналіз даних(таблиця 20 і 21) свідчить, що у щурів самців і самиць тривале введення розчину ФК в обох дозах і плацебо не викликає змін вказаних показників ліпідного і вуглеводного обмінів. Значення знаходилися у рамках меж показників групи ІК.

Таблиця 21

Вплив ФК на біохімічні показники ліпідного і вуглеводного обмінів щурів
самиць в сироватці крові($M \pm m$), $n=6$

Показники	Panova	Інтактний контроль	Негативний контроль(плацебо), 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Глюкоза, ммоль/л	Panova=0,2861	5,69 \pm 0,26	5,68 \pm 0,22	5,93 \pm 0,29	5,14 \pm 0,37
Холестерин, ммоль/л	Panova=0,5209	2,87 \pm 0,28	2,46 \pm 0,29	2,81 \pm 0,18	2,42 \pm 0,30
ЛПВЩ, ммоль/л	Panova=0,7233	1,42 \pm 0,09	1,28 \pm 0,12	1,38 \pm 0,02	1,31 \pm 0,12
ЛПНЩ, ммоль/л	Panova=0,2761	0,83 \pm 0,25	0,51 \pm 0,14	0,60 \pm 0,13	0,35 \pm 0,13

Примітка:

1. рANOVA - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(дисперсійний аналіз ANOVA)

2. n - кількість тварин в групі.

Таким чином, досліджуваний ФК і плацебо при внутрішньошлунковому застосуванні не робить токсичного впливу на обмін речовин у щурів.

Результати вивчення функціональної активності нирок на тлі введення досліджуваних об'єктів, представлені в таблицях 22 і 23.

Згідно з отриманими результатами, внутрішньошлункове введення розчину ФК і плацебо щурам (самцям і самицям) впродовж 28 днів не робило істотного впливу на видільну функцію нирок. Усі вивчені показники не відрізнялися достовірно від таких відповідних контрольних груп.

Таблиця 22

Вплив ФК на показники функціонального стану нирок у щурів самців($M \pm m$), $n=6$

Показники	Panova/ Pk-u	Інтактний контроль	Негативний контроль(плацебо), 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Діурез, мл/100 г	Panova=0,6175	2,21 \pm 0,16	2,42 \pm 0,42	2,12 \pm 0,23	2,60 \pm 0,25
pH сечі	Panova=0,0678	6,33 \pm 0,21	7,00 \pm 0,25	7,33 \pm 0,21	6,67 \pm 0,33
Щільність сечі, мг/мл	Panova=0,2615	1,012 \pm 0,002	1,014 \pm 0,001	1,010 \pm 0,002	1,010 \pm 0,001
Екскреція креатиніна, мкмоль/3 години	PK ^{-u} =0,8414	5,42 \pm 1,02	4,95 \pm 0,37	4,39 \pm 0,73	4,58 \pm 0,42
Креатинін в сироватці, ммоль/л	Panova=0,1172	0,124 \pm 0,007	0,127 \pm 0,004	0,134 \pm 0,002	0,117 \pm 0,003
Екскреція сечовини, мкмоль/3 години	Panova=0,3605	154,18 \pm 19,64	210,33 \pm 20,95	215,26 \pm 40,74	170,27 \pm 26,42
Сечовина в сироватці, ммоль/л	PK ^{-u} =0,2145	6,10 \pm 0,32	6,90 \pm 0,44	7,45 \pm 0,70	7,49 \pm 0,47
Екскреція хлоридів, мкмоль/3 години	Panova=0,4777	10,33 \pm 2,48	9,18 \pm 2,72	10,37 \pm 1,93	14,13 \pm 2,09
Хлориди в сироватці, ммоль/л	Panova=0,6489	100,4 \pm 2,13	103,9 \pm 2,68	100,6 \pm 2,12	101,6 \pm 1,57

Примітка:

1. рANOVA/pK-U - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Крускала-Волліса)

2. n - кількість тварин в групі.

Таблиця 23

Вплив ФК на показники функціонального стану нирок у щурів самиць (М±м), n=6

Показники	Panova/Pk-u	Інтактний контроль	Негативний контроль(плацебо), 20 мл/кг	Розчин "Тиво-рель" 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Діурез, мл/100г	Panova=0,8514	1,40±0,19	1,60±0,17	1,48±0,26	1,62±0,19
pH сечі	Panova=0,5139	6,67±0,33	7,17±0,31	6,67±0,21	7,00±0,26
Щільність сечі, мг/мл	Pk ^u =0,3267	1,021±0,003	1,016±0,004	1,017±0,001	1,015±0,001
Екскреція креатиніну, мкмоль/3 години	Panova=0,5677	3,02±0,44	2,27±0,61	3,09±0,89	2,03±0,50
Креатинін в сироватці, ммоль/л	Panova=0,1507	0,125±0,007	0,125±0,003	0,136±0,007	0,114±0,007
Екскреція сечовини, мкмоль/3 години	Panova=0,0628	276,51±49,37	135,03±21,09	220,85±32,14	186,33±32,17
Сечовина в сироватці, ммоль/л	Panova=0,0594	5,09±0,345	5,26±0,37	6,40±0,47	6,42±0,47
Екскреція хлоридів, мкмоль/3 години	Panova=0,9762	9,13±1,97	8,34±2,68	7,39±2,80	8,66±2,44
Хлориди в сироватці, ммоль/л	Panova=0,1740	96,90±0,88	99,01±1,15	96,67±1,15	99,06±0,56

Примітка:

1. рANOVA/рК-U - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Круска-Ла-Волліса)
2. n - кількість тварин в групі.

Таким чином, наведені в таблицях 22 і 23 дані свідчать, що лікарський засіб ФК і плацебо при тривалому введенні (28 днів) не роблять нефротоксичної дії.

- 5 Дані про вплив розчину ФК на ЧСС і параметри ЕКГ представлені в таблицях 24 і 25. У усіх тварин зберігався правильний синусовий ритм - в II стандартному відведенні постійно був присутнім позитивний зубець Р перед характерним шлуночковим комплексом QRS.

Введення ФК і плацебо впродовж 28 днів самцям щурів не призводило до значних зрушень показників, що характеризують електрофізіологічну активність міокарда (таблиця 24).

Таблиця 24

Вплив ФК на показники ЕКГ у щурів самців, (М±м), n=6

Показники	Panova/Pk-u	Інтактний контроль	Негативний контроль(плацебо), 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
ЧСС, уд/хв	Panova=0,3261	383,17±17,24	426,17±14,01	422,00±26,71	397,67±12,22
СП %	Pk-u=0,8291	42,83±1,94	44,83±1,38	47,17±4,02	44,33±2,12
PQ, с	Panova=0,5516	0,045±0,001	0,044±0,001	0,043±0,001	0,044±0,001
QRS, с	Panova=0,4343	0,013±0,001	0,013±0,001	0,014±0,001	0,014±0,001
QT, с	Panova=0,3680	0,07±0,00	0,06±0,00	0,07±0,00	0,07±0,00
R, мВ	Panova=0,7239	0,47±0,06	0,50±0,05	0,43±0,07	0,53±0,08
P, мВ	Pk-u=0,3817	0,08±0,01	0,08±0,01	0,06±0,00	0,08±0,01
T, мВ	Panova=0,5128	0,16±0,02	0,16±0,02	0,13±0,02	0,13±0,01

Примітка:

1. $pANOVA/pK=U$ - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами (дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Круска-Ла-Волліса)
2. n - кількість тварин в групі.

5 Внутрішньошлункове введення розчину ФК і плацебо впродовж 28 днів самицям щурів (таблиця 25) також не призводило до зрушень показників, що характеризують електрофізіологічну активність міокарда.

Таблиця 25

Вплив ФК на показники ЕКГ у щурів самиць, ($M \pm m$), $n=6$

Показники	Panova/Pk-u	Інтактний контроль	Негативний контроль(плацебо), 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
ЧСС, уд/хв	Panova=0,2134	453,33 \pm 16,80	458,83 \pm 16,08	452,50 \pm 13,95	413,67 \pm 18,01
СП %	Panova=0,3048	45,33 \pm 1,67	45,83 \pm 1,6	46,50 \pm 2,03	42,33 \pm 1,02
PQ, с	Panova=0,6972	0,043 \pm 0,001	0,043 \pm 0,001	0,044 \pm 0,001	0,044 \pm 0,001
QRS, с	Panova=0,8937	0,015 \pm 0,001	0,015 \pm 0,001	0,015 \pm 0,000	0,014 \pm 0,001
QT, с	Pk-u=0,4774	0,06 \pm 0,00	0,06 \pm 0,00	0,06 \pm 0,00	0,06 \pm 0,00
R, мВ	Panova=0,2486	0,63 \pm 0,03	0,54 \pm 0,08	0,54 \pm 0,06	0,67 \pm 0,03
P, мВ	Panova=0,7458	0,08 \pm 0,01	0,08 \pm 0,01	0,08 \pm 0,01	0,07 \pm 0,01
T, мВ	Panova=0,6476	0,13 \pm 0,02	0,15 \pm 0,02	0,14 \pm 0,02	0,17 \pm 0,02

Примітка:

1. $pANOVA/pK-U$ - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами (дисперсійний аналіз ANOVA або критерій Крускала-Ла-Волліса)
2. n - кількість тварин в групі.

10 Таким чином, на підставі отриманих даних можна зробити висновок, що розчин ФК при внутрішньошлунковому введенні впродовж 28 днів не викликає істотних змін ЕКГ ні у самців, ні у самиць.

Розтин тварин показав, що розміщення органів в черевній і грудній порожнині анатомічно правильне. Зовнішній вигляд шерстного покриву, слизової оболонки природних отворів щурів усіх дослідних груп (інтактний контроль, негативний контроль(плацебо) 20 мл/кг, ФК 2 мл/кг і 20 мл/кг) були однакові.

15 Регіональні лімфовузли не збільшені. При ревізії порожнин тіла не виявлено патологічного вмісту, спайок. Колір, консистенція органів і тканин, стан серозних оболонок відповідає нормальному, не знайдено ознак гіпо- або гіпертрофії органів, порушень кровообігу, запалення, пухлинного зростання.

20 Для розрахунку коефіцієнтів маси визначали абсолютну масу внутрішніх органів. Результати представлені в таблиці 26.

Таблиця 26

Вплив розчину ФК на коефіцієнти маси внутрішніх органів у щурів самців і самиць $M(M_{min} \div M_{max})$, $n=6$

Показники	Pk-и	Інтактний контроль	Негативний контроль(плацебо), 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Самці					
Печінка	Pk-и=0,0644	2,83(2,70 \wedge 2,93)	2,67(2,51 \wedge 2,91)	2,58(2,38 \wedge 2,77)	2,64(2,40 \wedge 2,92)
Нирки	Pk-и=0,5492	0,68(0,60 \wedge 0,74)	0,68(0,64 \wedge 0,73)	0,67(0,62 \wedge 0,74)	0,66(0,62 \wedge 0,74)
Серце	рк-и=0,0294	0,35(0,32 \wedge 0,39)	0,35(0,33 \wedge 0,39) $p_{2m-и}=1,0628$	0,31(0,30 \wedge 0,32) $p_{2m-и}=0,0694$	0,33(0,30 \wedge 0,37) $p_{2m-и}=0,4849$
Легені	Pk-и=0,4961	0,60(0,55 \wedge 0,65)	0,62(0,57 \wedge 0,65)	0,67(0,57 \wedge 0,89)	0,60(0,50 \wedge 0,70)

Вплив розчину ФК на коефіцієнти маси внутрішніх органів у щурів самців і самиць
M(Mmin÷Mmax), n=6

Показники	Рк-и	Інтактний контроль	Негативний контроль(плацебо), 20 мл/кг	Розчин ФК, 2 мл/кг	Розчин ФК, 20 мл/кг
Селезінка	Рк-и=0,4974	0,44(0,34 ^{0,55})	0,37(0,30 ^{0,42})	0,40(0,30 ^{0,50})	0,38(0,34 ^{0,44})
Надпирники	рк-и=0,9006	0,024(0,02 ^{0,03})	0,03(0,02 ^{0,03})	0,02(0,02 ^{0,03})	0,03(0,02 ^{0,04})
Тимус	Рк-и=0,2909	0,12(0,06 ^{0,14})	0,09(0,06 ^{0,12})	0,09(0,05 ^{0,11})	0,10(0,09 ^{0,14})
Насінники	рк-и=0,7418	1,21(1,06 ^{1,40})	1,16(1,07 ^{1,30})	1,23(1,12 ^{1,33})	1,23(1,09 ^{1,40})
Самиці					
Печінка	рк-и=0,0342	2,91(2,74 ^{3,19})	3,40(2,82 ^{4,46}) P2=0,0649	3,06(2,88 ^{3,31}) P2=0,1797	3,30(3,16 ^{3,56}) P2=0,0043
Нирки	Рк-и=0,0049	0,66(0,65 ^{0,67})	0,70(0,68 ^{0,73}) p2=0,0022	0,65(0,62 ^{0,71}) P2=0,3939	0,71(0,66 ^{0,78}) P2=0,0043
Серце	Рк-и=0,1427	0,34(0,32 ^{0,38})	0,33(0,31 ^{0,37})	0,36(0,32 ^{0,40})	0,36(0,33 ^{0,38})
Легені	рк-и=0,2427	0,88(0,77 ^{1,22})	0,73(0,66 ^{0,86})	0,81(0,62 ^{1,36})	0,82(0,63 ^{0,99})
Селезінка	рк-и=0,8431	0,44(0,28 ^{0,60})	0,44(0,32 ^{0,53})	0,43(0,33 ^{0,57})	0,40(0,29 ^{0,49})
Надпирники	рк-и=0,3568	0,04(0,04 ^{0,05})	0,04(0,03 ^{0,05})	0,04(0,03 ^{0,05})	0,04(0,04 ^{0,04})
Тимус	рк-и=0,9361	0,13(0,07 ^{0,17})	0,13(0,09 ^{0,18})	0,14(0,08 ^{0,24})	0,13(0,10 ^{0,20})

Примітка:

1. рК-У - рівень статистичної значущості відмінностей між експериментальними групами(критерій Крускала-Ла-Волліса);
2. р2М-У - рівень статистичної значущості відмінностей з групою ІК (критерій Манна-Уїтні);
3. n - кількість тварин в групі.

Встановлено, що внутрішньошлункове введення досліджуваних об'єктів впродовж 28 днів щурам самцям не викликало статистично значимих змін КМ в порівнянні з показниками групи ІК у щурів самців.

- 5 Проте у самиць спостерігали підвищення КМ печінки і нирок в групах ІК і тваринах, яким вводили ФК в дозі 20 мг/кг

Мікроскопічне дослідження внутрішніх органів усіх щурів, що отримували ФК в різних дозах, показало, що вони мали звичайну будову і не відрізнялися від таких у тварин груп негативного і інтактного контролю.

- 10 У міокарді лівого і правого шлуночків серця не відмічено явищ набряку або гіперемії. І у контрольних, і в експериментальних групах у окремих щурів зустрічалися одиничні дрібні осередкові лімфомакрофагальні інфільтрати, розташовані між кардіоміоцитами. Кардіоміоцити мали звичайні розміри і забарвлення цитоплазми і ядер, в них добре простежувалася поперечна покреслена міофібрил.

- 15 У легких контрольних щурів спостерігалися помірна гіперемія судин і капілярів, осередковий дистелектаз (частковий спад стінок альвеол при розтині грудної порожнини) і вогнища емфіземоподібного розтягування альвеол (агонального походження). Відзначалася помірна активність лімфоїдної тканини, що асоціюється з бронхами. Просвіти альвеол легенів вільні. Введення ФК в дозах 2 мл/кг і 20 мл/кг не робили істотного впливу на структуру органа: були відсутні ознаки посилення гіперемії, дистрофічні зміни пневмоцитів 1-го і 2-го порядків, некробіотичні зміни в клітинах, запальна реакція стромі, посилення активності перибронхіальної лімфоїдної тканини.

- 25 У нирках щурів групи негативного контролю і груп, що отримували ФК в різних дозах, як і у щурів групи ІК, були відсутні ознаки порушень в системі кровообігу, дистрофічні і некробіотичні зміни нефротелію канальцевого відділу нефро- на ознаки проміжного запалення. Клубочки нефрону мають звичайну будову і клітинність, капіляри помірно повнокровні. У частини щурів в усіх групах в просвіті канальців деяких ділянок мозкового шару відмічені дрібні мікроліти солей кальцію і злокалізовані поруч дрібновогнищеві круглоклітинні інфільтрати в стромі, що, можливо, пов'язано з характером живлення тварин.

У печінці дольчатість органа виражена, балочна будова збережена, печінкові балки розташовуються на невеликій відстані один від одного.

Строма печінки в усіх групах представлена тонкими прошарками портальної сполучної тканини з судинами, що проходять в них, і жовчними протоками. Гепатоцити звичайної форми, з рівномірно забарвленою цитоплазмою; межі між клітинами добре виражені. Ядра гепатоцитів чітко видимі, розташовуються переважно в центрі клітин. Синусоїдальні капіляри вузькі, слабо наповнені кров'ю як в центральних ділянках, так і на периферії часточок. У частини щурів обох статей різних груп зустрічаються невеликих розмірів лімфоїдно-клітинні скупчення перипортально, дрібні вогнища некрозу гепатоцитів. За даними літератури можливою причиною подібних відхилень може бути місцеве ушкодження, що викликається токсичними речовинами, які надходять з кишечника. Окрім цього, у самиць щурів, що отримували ФК в дозах 2 мл/кг(60 %) і 20 мл/кг(40 %), в перипортальних гепатоцитах виявлена помірна(2 мл/кг) і слабка(20 мл/кг) мілкокрапельна вакуолізація цитоплазми без порушення цілісності клітини.

У тканині підшлункової залози усіх щурів будова ацинусів звичайна, в цитоплазмі панкреатоцитів добре забарвлюється зимогенна зона, ядра клітин великі, чіткі, розташовані у базальній мембрані. Явищ слущування епітелію вивідних проток не відмічено. Острівки Лангерганса різних розмірів, капіляри в них помірно розширені, секреторні клітини без ознак дистрофії.

Часточки тимуса і у щурів контрольних груп, і після введення ФК в різних дозах помірно великі, прошарки сполучної тканини між ними відносно тонкі, в часточках добре простежується розділення на кіркову і мозкову зони, клеточність зон звичайна. Досить часто у тварин, що отримували плацебо і лікарський ФК, відмічена картина "зоряного неба", розширення мозкового шару і кістозне розширення з ороговінням тимических тілець. Ці зміни нагадують 1-2 стадію акцидентальної інволюції тимуса, яка розвивається через низку обставин, у тому числі внаслідок стресу. В даному випадку багатократні введення досить великого об'єму розчинника або ФК є для тварин стресовим чинником, у відповідь на яке у них формується комплекс у відповідь адаптаційних реакцій.

У селезінці у усіх щурів розміри і кількість фолікулів білої пульпи звичайні, структура їх після введення розчинника або ФК не міняється відносно інтактних, червона пульпа помірно повнокровна, містить макрофаги, мегакаріоцити і лімфоцити.

У надниркових залозах усіх щурів розміри і співвідношення поперечних розтинів зон кіркової речовини звичайні. Гістоархітектоніка кожної із зон кори збережена. Ознаки зміни морфологічних характеристик адренокортикоцитів, що свідчать про порушення продукції мінерало- і глюкокортикоїдів, не помічено, рівень ліпоїдизації клітин клубочкового і сітчастого шарів співвідносно у контрольних і дослідних тварин. Хромафінні клітини мозкової кулі без особливостей.

У яєчках у усіх щурів самців були відсутні явища набряку, гіперемії або інфільтрації, атрофії. У звитих насінних канальцях представлені усі шари сперматогенного епітелію. Злушчування епітелію немає. Кількість і розташування клітин Лейдига звичайне.

У яєчниках щурів також не виявлено гемодинамічних порушень. У усіх щурів зустрічаються фолікули і жовті тіла на всіх стадіях розвитку, атретичні фолікули.

Таким чином, результати гістологічних досліджень свідчать про те, що ФК при тривалому внутрішньошлунковому введенні в дозах 2 мл/кг і 20 мл/кг, як і плацебо не викликає у щурів яких-небудь морфологічних проявів токсичної дії в серцевому м'язі, печінці, нирках, легенях, надниркових залозах, підшлунковій залозі, селезінці, органах репродуктивної системи.

Відмічений в тимусі - органі, який виділяється з усіх органів лімфоїдної системи надмірною лабільністю своєї морфологічної структури, легко і швидко виникаючими реактивними морфологічними змінами у відповідь на дії найрізноманітніших чинників, комплекс у відповідь адаптаційних реакцій відповідає 1-2 стадіям акцидентальної трансформації. За даними літератури, ці стадії оборотні і зникають після припинення стресового впливу. Також у частини самиць щурів, що отримували розчинник або ФК, помірно/слабка вакуолізація гепатоцитів не носить дозозалежного характеру і, очевидно, пов'язана з характером корму, що отримується тваринами, і більшою чутливістю їх в порівнянні з самцями.

Результати дослідження показали, що досліджуваний ФК при тривалому введенні в дозах 2 і 20 мл/кг не викликає у тварин ознак інтоксикації, не робить впливу на загальнотрофічні процеси, на гематологічні показники, на біохімічні показники крові і сечі. Не впливає на центральну нервову систему і серцево-судинну систему лабораторних тварин.

Гістологічні дослідження підтверджують відсутність токсичної дії ФК на внутрішні органи і системи лабораторних тварин. Окремі випадки в тимусі і печінці не несуть дозозалежного ефекту і вказують на оборотні процеси.

Тривале введення ФК не чинить місцевоподразнювальної дії на слизову оболонку ШКТ лабораторних тварин.

В результаті дослідження токсичності ФК можна зробити висновок про те, що тривале введення ФК в дозах 2 і 20 мл/кг не викликає у тварин ознак інтоксикації, не робить впливу на загальнотрофічні процеси, на гематологічні показники, на біохімічні показники крові і сечі, фізіологічний стан ЦНС і ССС. Окремі коливання, відмічені впродовж усього періоду дослідження, знаходилися в межах фізіологічної норми, і носили адаптивний характер.

Гістологічне вивчення внутрішніх органів в умовах підгострої токсичності (28 днів) свідчать про відсутність у щурів ознак кардіотоксичної, нефротоксичної і гепатотоксичної дії, не порушується морфофункціональний стан легеневої тканини, периферичного органа імунної системи - селезінки.

Внутрішньошлункове введення ФК і плацебо лабораторним щурам не викликає подразливої дії на стравохід і шлунок тварин, що підтверджено гістологічними дослідженнями.

Наступні дослідження стосуються визначення ефективної дози ФК у вигляді розчину для орального застосування на моделі гострої асфіксії у щурів

Гіпоксія є універсальним патологічним процесом, що супроводжує і визначає розвиток різноманітної патології: ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарда, хронічну серцеву недостатність, міокардіопатії, порушення мозкового кровообігу, хронічні обструктивні захворювання легень, астеничний стан та інше.

У загальному вигляді гіпоксію можна визначити як дисбаланс у клітині між потребою та продукцією енергії в системі мітохондріального окисного фосфорилування. Причини порушення продукції енергії в клітині за гіпоксичних умов різноманітні: розлади зовнішнього дихання, кровообігу в легенях, транспортної функції кисню крові, порушення системного, регіонарного кровообігу і мікроциркуляції, зниження надходження кисню в мітохондрії при переважній більшості патологічних станів. В результаті розвивається пригнічення мітохондріального окиснення. В першу чергу пригнічується активність NAD-залежних оксидаз (дегідрогеназ) циклу Кребса при початковому збереженні активності FAD-залежної сукцинатоксидази, що інгібується при більш вираженій гіпоксії. Порушення мітохондріального окиснення призводить до пригнічення сполученого з ним фосфорилування та викликає прогресуючий дефіцит АТФ - універсального джерела енергії в клітині.

Дефіцит енергії становить суть будь-якої форми гіпоксії і обумовлює якісно однотипні метаболічні і структурні порушення в різних органах і тканинах. Зниження концентрації АТФ у клітині призводить до послаблення її інгібуючого впливу на один з ключових ферментів гліколізу - фосфофруктокіназу. Гліколіз, який активується при гіпоксії, частково компенсує дефіцит АТФ, однак швидко викликає накопичення лактату і розвиток ацидозу з подальшим автоінгібуванням гліколізу.

Гіпоксія призводить до комплексної модифікації функцій біологічних мембран, що зачіпає як ліпідний бішар, так і мембранні ферменти. Пошкоджуються або модифікуються головні функції мембран: бар'єрна, рецепторна, каталітична.

Задачею даного доклінічного дослідження було визначення впливу ФК на біоелектричну активність серця (БЕАС) у щурів на моделі гострої асфіксії. Це важливо для оцінки виразності органотропного антигіпоксичного впливу на серце за умов застосування всередину, для встановлення ефективних доз.

Доклінічне дослідження ФК у вигляді розчину для орального застосування проведено з дотриманням вимог Належної лабораторної практики (Good Laboratory Practice (GLP)), відповідно до методичних рекомендацій (Стефанов, 2001) і Наказів МОЗ України № 944 від 14.12.2009 р. та № 95 від 16.02.2009 р.

Дизайн дослідження.

Перед проведенням експерименту тварини пройшли акліматизацію протягом 14 діб у кімнаті для випробувань. Групи були сформовані методом рандомізації з використанням маси тіла як головної ознаки. Тварин утримували в пластикових клітках у кімнаті з контрольованими параметрами мікроклімату: температура повітря 20-24 °С, вологість 55±10 %, світловий режим "12 годин день/ніч". Провітрювання кімнати та стерилізацію повітря за допомогою кварцової лампи здійснювали щоденно. Тварини мали вільний доступ до води. Для пиття використовували відстояну водогінну воду. Для годування тварин використовували гранульовані збалансовані комбікорми (ТУ.У15.7-2123600159-001:2007). Догляд за тваринами проводили відповідно до стандартних операційних процедур [43].

Досліди проводили на статевозрілих щурах самцях масою 180-220 г.

Дослідження проведено на 5-ти групах тварин:

1 група (позитивний контроль) - кількість тварин - 6

2 група (перший тест-зразок) - кількість тварин - 6, тваринам вводили розчин, 1 мл якого містить 100 мг левокарнітину та 264 мг аргініну аспартату, у дозі левокарнітин/аргініну аспартат відповідно 100/264 мг/кг ваги.

3 група (другий тест-зразок) - кількість тварин - 6, тваринам вводили розчин, 1 мл якого містить 100 мг левокарнітину та 264 мг аргініну аспартату, у дозі левокарнітин/аргініну аспартат відповідно 200/528 мг/кг ваги.

4 група (третій тест-зразок) - кількість тварин - 6, тваринам вводили розчин, 1 мл якого містить 100 мг левокарнітину та 264 мг аргініну аспартату, у дозі левокарнітину/аргініну аспартат відповідно 300/792 мг/кг ваги.

5 група (четвертий тест-зразок) - кількість тварин - 6, тваринам вводили розчин, 1 мл якого містить 100 мг левокарнітину та 264 мг аргініну аспартату, у дозі левокарнітину/аргініну аспартат відповідно 400/1056 мг/кг ваги.

Розчин вводили внутрішньошлунково протягом 3 діб у дозах 1, 2, 3 та 4 мл/кг. Дози для тварин перераховували з добової дози для людини (30 мл/добу за інструкцією до застосування в клініці) за допомогою коефіцієнтів перерахунку доз з урахуванням поверхні тіла за методом Уланової І.П. (Уланова І.П., Сидоров К.К., Халепко А.И. К вопросу об учете поверхности тела экспериментальных животных при токсикологическом исследовании. Под ред. А.А. Летавета и И.В. Саноцкого. - Л. Изд. "Медицина", 1968, вып. 10. - стр. 18-25.). Зважаючи на те, що ФК призначений для орального застосування у клініці, лабораторним тваринам препарат вводили внутрішньошлунково за допомогою шприца через металевий зонд.

Гостру асфікцію моделювали за методом (Степанюк Н.Г. Порівняльна оцінка антигіпоксичних властивостей кордарону, бензофурокаїну, вінборону та емоксипіну в експерименті / Н.Г.Степанюк, В.В.Юшкова, В.Б.Мудрицький [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2007. - № 11 (2/1). - С. 576-579., та Степанюк Г.І., Пошук ефективних антигіпоксантів серед похідних бурштинової кислоти/ Г.І Степанюк, О.П.Драчук, С.А.Олійник, О.Г.Юшковська // Спортивна медицина. - 2010. - №4(17). - С.56-59.). На 4-ту добу введення препарату наркотизованих тварин іммобілізували на препарувальному столі. Препарували шкіру, фасції та м'язи шиї за допомогою ножиців та пінцетів. Накладали електроди електрокардіографа, трахею перетискали хірургічним затискачем та реєстрували тривалість БЕАС по ЕКГ до останньої систолі.

Кількісний матеріал оброблено методами варіаційної статистики (середнє значення, його стандартна помилка, медіана, верхній та нижній квартилі) з використанням параметричних (однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA, критерій Ньюмена-Кейлса) та непараметричних методів аналізу (критерій Крускала-Уолліса, Манна-Уїтні). Прийнятий рівень значущості $p < 0,05$. Для отримання статистичних висновків використовували стандартний пакет програм Statistica (версія 6).

Результати визначення впливу ФК, розчину для орального застосування, на БЕАС щурів за умови гострої асфіксії наведено в таблиці 27.

Таблиця 27

Вплив ФК, розчину для орального застосування, на тривалість біоелектричної активності серця (БЕАС) щурів за умови гострої асфіксії

Групи тварин	Доза, мл/кг	Тривалість життя (Me (Q25; Q75))	P
Позитивний контроль	-	11,1 (10,4; 11,4)	
Тест-зразок	1	14,5 (12,1; 17,4)	0,0259
	2	13,8 (13,2; 15,0)	0,0411
	3	11,9 (10,3; 12,5)	0,6991
	4	12,2 (11,1; 12,5)	0,3939

Примітки:

p -рівень статистичної значущості при порівнянні з групою позитивного контролю, критерій Манна-Уїтні;

n - кількість тварин у групі.

Відповідно до отриманих даних, введення досліджуваного засобу у дозах 1 та 2 мл/кг ваги статистично значуще підвищувало тривалість життя тварин на 31 % та 24 % відповідно (табл. 27). Збільшення дози тест-зразка не приводило до підвищення ефективності засобу: тривалість

БЕАС, яким вводили ФК у дозах 3 і 4 мг/кг ваги, залишалася на рівні позитивного контролю. Отже, отримані дані свідчать, що профілактичне введення ФК, розчину для орального застосування позитивно впливає на БЕАС щурів.

Таким чином, за умови гострої асфіксії, викликаній перетисканням трахеї щурів, встановлено, що ФК підтримує БЕАС щурів, що віддзеркалюється підвищенням тривалості життя тварин за асфіксії. Імовірно, цей кардіопротекторний ефект пояснюється антигіпоксичною дією ФК в міокарді та провідній системі серця. Незважаючи на те, що у кількісному вираженні ефективність препарату в дозі 2 мл/кг ваги була дещо нижчою, ніж у дозі 1 мл/кг ваги, статистично значущих відмінностей між групами не було. На підставі отриманих даних можна констатувати, що найбільшу, майже однакову активність ФК виявляє у дозах 1 і 2 мл/кг ваги, які доцільно використати для подальших досліджень.

На підставі результатів дослідження можна зробити висновок, що ФК у моделі гострої асфіксії позитивно впливає на біоелектричну активність серця щурів, подовжуючи її на 24-31 %, найбільшу ефективність ФК виявляє у дозах 1 і 2 мл/кг ваги.

Для вивчення застосування ФК для підвищення толерантності до фізичних навантажень у людини, яка зазнає фізичних навантажень було проведено наступне дослідження.

Дослідження комбінованого застосування аргініну аспартату і левокарнітину у вигляді розчину для перорального застосування в порівнянні із застосуванням аргініну аспартату у вигляді розчину для перорального застосування, для вивчення стимуляції фізичної працездатності у здорових спортсменів в спорті вищих досягнень.

Задачею дослідження була вивчення впливу комбінованого застосування левокарнітину і аргініну аспартату у вигляді розчинів для перорального застосування в порівнянні із застосуванням аргініну аспартату у вигляді розчину для перорального застосування, на фізичну працездатність і психологічний стан кваліфікованих спортсменів - представників силових і циклічних видів спорту в ході стандартного тренувального процесу.

Задачею дослідження є:

вивчити вплив комбінованого застосування левокарнітину і аргініну аспартату у вигляді розчинів для перорального застосування в порівнянні із застосуванням аргініну аспартату у вигляді розчину для перорального застосування на працездатність і психологічний статус спортсменів;

оцінити переносимість і можливі побічні ефекти досліджуваних розчинів;

порівняти результати застосування досліджуваних розчинів, отримані в двох основних і контрольній групах здорових спортсменів, за параметрами впливу на фізичну працездатність і психологічний стан спортсменів.

Дизайн дослідження.

Дослідження було виконане відповідно до вимог, ГП, що пред'являються, "Державний експертний центр МЗ України" до клінічних випробувань лікарських засобів. Дослідження проводилося як відкрите, рандомізоване, порівняльне, паралельне в трьох групах.

У дослідження було включено 69 спортсменів. В період набору спортсменів було проведено клініко-лабораторне, психофізіологічне і педагогічне обстеження кожного суб'єкта дослідження. Після обстеження у випробування були включені спортсмени, що дали письмову інформовану згоду на участь в дослідженні і що відповідали критеріям включення/виключення.

Досліджувані лікарські засоби.

Аргінін аспартат у формі розчину для перорального застосування; Склад: 5 мл розчину містять 1 г аргініну аспартату(аргініну - 0,57 г, кислоти аспарагінової - 0,43 г), допоміжні речовини = сорбіт(Е 420), сахарин натрію(Е 954), метилпарагідроксибензоат(Е 218), пропілпарагідроксибензоат(Е 216), ароматизатор харчовий "Карамель", вода очищена.

Левокарнітин у формі розчину для перорального застосування. Склад: 5 мл розчину містять 1 г левокарнітину, допоміжні речовини - метилпарабен(Е 218), пропілпарабен(Е 216), сахароза, сорбіт(Е 420), ароматизатор "банан", вода очищена.

Рандомізований розподіл спортсменів обох груп (1 група - 36 легкоатлетів і 2 група - 33 важкоатлети) на підгрупи робили відповідно до схеми рандомізації, представленої у вигляді таблиці, основу якої складали випадкові числа, згенеровані за допомогою процедури генерації рівномірно розподілених випадкових чисел вбудованого Пакета аналізу додатка Microsoft Excel.

У дослідженні брали участь 69 здорових спортсменів, що знаходяться на загальнопідготовчому етапі підготовчого періоду річного макроциклу при стандартному режимі тренувань і що відповідають критеріям включення/неувімкнення, описаним в цьому протоколі. Усі спортсмени, що відповідали критеріям включення, методом простої рандомізації розподілялися в основні (46 спортсменів) і контрольні(23 спортсменів) підгрупи.

Спортсмени були рандомізовані після того, як від них було отримано інформовану згоду. Для розподілу випробовуваного в яку-небудь підгрупу спостереження/дослідження відповідальний дослідник повідомляв по телефону ідентифікуючу інформацію про спортсмена (ініціали і вік/рік народження) монітору дослідження.

5 У відповідь дослідник отримував повідомлення про підгрупу спостереження/дослідження для цього спортсмена. Дослідник вносив рандомізаційний номер і ідентифікуючу інформацію, включеного в дослідження спортсмена в Журнал рандомізації.

10 Спортсмени (практично здорові особи, усі чоловіки), включені в дослідження були розподілені для вивчення ефективності застосованих фармакологічних препаратів на основні (1А, 1Б, 2А, 2Б) і контрольні (1К і 2К) підгрупи в співвідношенні 1:1:1.

Спортсмени основних підгруп 1А і 1Б в динаміці процесу тренувань отримували досліджуваний лікарський засіб аргінін аспартат, розчин для перорального застосування, впродовж 21 дня.

15 Спортсмени основних підгруп 2А і 2Б в динаміці процесу тренувань отримували одночасно досліджуваний лікарський засіб аргінін аспартат, розчин для перорального застосування, і левокарнітин, впродовж 21 дня.

Спортсмени контрольних підгруп 1К і 2К не отримували в динаміці тренувального процесу ніяких лікарських коштів.

20 Спортсменам основних підгруп 1А і 2А призначали досліджуваний лікарський засіб аргінін аспартат, розчин для перорального застосування, в добовій дозі 40 мл, розділених на 2 прийоми по 20 мл відразу після їжі, впродовж 21 дня дослідження в динаміці тренувального процесу.

25 Спортсменам основних підгруп 1Б і 2Б поєднаний призначав досліджуваний лікарський засіб аргінін аспартат, розчин для перорального застосування, і досліджуваний лікарський засіб левокарнітин, розчин для перорального застосування, в добовій дозі 15 мл, розділених на 2 прийоми по 7,5 мл 2 рази в добу відразу після їжі, впродовж 21 дня дослідження в динаміці тренувального процесу.

30 В процесі проведення дослідження не дозволялося призначати нейрометаболічні, ноотропні, адаптогенні, анаболічні і кардіопротекторні препарати. В ході проведення дослідження спортсмени продовжували тренуватися в звичайному режимі при дотриманні традиційного живлення і здорового способу життя (повна відмова від алкоголю і паління).

В період скринінгу було проведено клінічне обстеження:

вимір ЧСС, АТ; пальпація і перкусія органів черевної порожнини через передню черевну стінку, аускультация серця і легенів, огляд шкіри і видимих слизових оболонок;

35 оцінка стану опорно-рухового апарата; сечовидільної системи.

З лабораторних параметрів визначали показники гематологічного гомеостазу; біохімічного гомеостазу.

Для оцінки початкового стану параметрів працездатності спортсменам проводили психофізіологічні і педагогічні дослідження параметрів спеціальної фізичної працездатності.

40 У динаміці дослідження в 1-й і 2-й візити спортсменам проводили об'єктивне обстеження: вимір ЧСС, АТ, аускультацию серця і легенів, огляд шкіри і видимих слизових оболонок; оцінка стану опорно-рухового апарата; сечовидільної системи.

Після закінчення курсу прийому досліджуваних лікарських засобів (3-й, завершальний, візит), окрім об'єктивного обстеження, спортсменам повторно проводили дослідження показників гематологічного гомеостазу; біохімічного гомеостазу, психофізіологічні і педагогічні дослідження параметрів спеціальної фізичної працездатності.

45 Усі дані, що стосуються призначення лікарських засобів, опитування і обстеження спортсменів, були внесені в Індивідуальну реєстраційну форму спортсмена.

50 Дослідження включало наступні етапи: скринінг і період застосування досліджуваних лікарських засобів (21 день). Реєстрацію даних спостереження робили за наступною схемою (таблиця 28).

Схема реєстрації даних спостереження при дослідженнях

	Скринінг	Рандомізація	Прийом препарату	Завершальний візит
Дні дослідження	-1-0	1	1-21	22±1 день
Візити(точки спостереження)	0	1	2	3
Демографічні дані і спортивний анамнез	X	-	-	-
Отримання письмової інформованої згоди	X	-	-	-
Роз'яснення схеми прийому досліджуваних препаратів*		X	X	-
Клінічне обстеження	X	-	-	X
Реєстрація суб'єктивних скарг	X	-	X	X
Лабораторне обстеження: > гематологічний аналіз > дослідження стандартних біохімічних показників крові > дослідження прооксидантно-антиоксидантного балансу	X	-	-	X
Психодіагностика	X	-	-	X
Видача препарату	-	X	X	-
Педагогічні дослідження спеціальної фізичної працездатності	X	-	-	X
Виявлення і реєстрація побічних реакцій			X	X
Оцінка переносимості		-	X	X

Критерії включення спортсменів в дослідження:

- 5 - кваліфіковані спортсмени-чоловіки у віці від 18 до 26 років, представники різних груп видів спорту - циклічні види(легкоатлети - бігуни на середні дистанції, 36 спортсменів) і силові види(важкоатлети, 33 спортсмени), в динаміці загальнопідготовчого етапу підготовчого періоду річного макроциклу при стандартному тренувальному процесі, що не мають на момент дослідження проявів яких-небудь гострих респіраторних вірусних інфекцій, а також що не мають в анамнезі захворювань кардіореспіраторної, травної, видільної систем з клінічними проявами,
- 10 окрім функціональних зрушень, обумовлених професійною діяльністю;
 - інформована письмова згода спортсмена на участь в дослідженні;
 - здатність учасника до адекватної співпраці в процесі дослідження.
- 15 Критерії неувімкнення спортсменів в дослідження:
 - ГРВІ на момент початку дослідження;
 - гіперчутливість до компонент досліджуваних лікарських засобів;
 - алергічні захворювання або гострі стани, пов'язані з прийомом лікарських засобів в анамнезі;
 - одночасна участь у будь-якому другому клінічному випробуванні (чи подібного по механізму ергогенної дії) речовини або будь-якого досліджуваного препарату впродовж
 - 20 передуючих 30 днів до включення в це дослідження (будь-який препарат, здатний вплинути на оцінку терапевтичного ефекту; прийом до включення в дослідження будь-якого препарату, застосування якого неприпустимо впродовж 2-х місяців перед участю в дослідженні);
 - участь в змаганнях на момент обстеження;
 - травма;
 - 25 - хронічні захворювання, в т.ч. цукровий діабет II типу;
 - значимі зміни в загальноклінічному і біохімічному аналізі крові.

Умови вибування спортсменів з дослідження - для кожного конкретного спортсмена умовами припинення прийому лікарського засобу і вибування з дослідження могли бути:

- індивідуальна непереносимість досліджуваного препарату;
- виникнення у спортсмена у ході дослідження важких і/або несподіваних побічних явищ;
- 5 - значне погіршення загального стану в період дослідження;
- недотримання досліджуваним режиму застосування препарату(ов);
- відмова спортсмена від участі в дослідженні.

У разі передчасного вибування спортсмена з дослідження, дослідник не робить заміну. Причини передчасного виходу з дослідження вказуються в індивідуальній реєстраційній формі.

10 Використовувані методи дослідження

Для обстеження спортсменів були використані наступні методи:

реєстрація демографічних даних;

збір спортивного анамнезу (вид спорту, дисципліна, етап (період) підготовки;

фізикальне обстеження;

15 лабораторна діагностика (стандартні гематологічні і біохімічні показники;

дослідження прооксидантно-антиоксидантного балансу в мембранах еритроцитів), психодіагностика;

дослідження показників спеціальної фізичної працездатності відповідно до виду спорту.

20 Демографічні дані і спортивний анамнез: - вік, маса тіла, зростання; - спеціалізація і спортивна кваліфікація; - етап(період) підготовки: - наявність(відсутність) тренування напередодні.

Клінічне обстеження:

- вимір t тіла;

- вимір АТ, ЧСС;

25 - фізикальне обстеження(перкусія передньої грудної стінки і аускультация серця і аорти; пальпація органів черевної порожнини; огляд шкіри і видимих слизових оболонок; візуальна оцінка стану опорно-рухового апарата).

Реєстрація суб'єктивних скарг: - кашель, нежить; - головний біль: - загальна слабкість.

Міра вираженості ознак оцінюється у балах за шкалою: - 0 - відсутній

30 - 1 - незначна вираженість

- 2 - помірна вираженість

- 3 - значна вираженість.

Лабораторні дослідження крові:

35 - гематологічний аналіз(кількість лейкоцитів, тромбоцитів і еритроцитів, зміст гемоглобіну, гематокрит, еритроцитарні характеристики, включаючи середній абсолютний вміст і середню концентрацію гемоглобіну в еритроцитах, середній об'єм еритроцитів, анізоцитоз еритроцитів);

- біохімічний аналіз крові: вміст загального білка, білірубину, сечовини, креатиніну, глюкози, калію, натрію, кальцію іонізованого, активності маркерних ферментів АЛТ, АСТ, ГГТ, лужної фосфатази; АЧТЧ оцінка прооксидантно-антиоксидантної рівноваги на мембранному рівні ("тіні еритроцитів") з дослідженням вмісту малонового діальдегіду і відновленого глутатіону.

40 Психодіагностика: оцінка психологічного статусу спортсменів(тип темпераменту і вираженість психофізіологічного стресу у балах).

Загальноприйняті показники спеціальної фізичної працездатності залежно від специфіки м'язової діяльності:

45 - у легкоатлетів(бігунів на середні дистанції)

- аеробна працездатність, оцінена по тесту PWC170; час проходження змодельованих дистанцій змагань 800 і 1500 м;

- у важкоатлетів - оцінка висоти стрибка з місця і висоти підняття штанги в ривку, а також часу виконання вправ.

50 Як головний критерій ефекту від застосування лікарських засобів виступало збільшення показників спеціальної фізичної працездатності і поліпшення психофізіологічного статусу (вираженість психофізіологічного стресу) спортсмена.

Оцінка ефективності досліджуваних лікарських засобів робилася дослідником на підставі вищезгаданого параметра за наступною шкалою(таблиця 29).

55

Опис категорій змінної загальної ефективності лікарських засобів

Препарат ефективний	<p>Позитивні зміни кількісних значень педагогічних показників працездатності спортсменів основних підгруп:</p> <p>> > у важкоатлетів: збільшення висоти стрибка з місця з штангою і висоти підйому штанги в ривку, зменшення часу виконання вправ;</p> <p>> > у легкоатлетів - збільшення аеробної працездатності по тесту PWC170 і зменшення часу проходження змодельованих дистанцій змагань 800 і 1500 м;</p> <p>> > в усіх представників обох видів спорту - зниження вираженості проявів психофізіологічного стресу за бальною шкалою;</p> <p>> > зниження вираженості проявів оксидативного стресу.</p> <p>></p>
Препарат неефективний	Відсутність позитивних змін кількісних значень педагогічних показників фізичної працездатності, відсутність динаміки вираженості психофізіологічного стресу і оксидативного стресу.

Оцінку ефективності лікарських засобів проводили за фактом позитивної динаміки досліджених показників в порівнянні з аналогічними параметрами в контрольних підгрупах спортсменів(без застосування лікарських засобів).

Переносимість лікарського засобу оцінювали на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів, що повідомляються спортсменом, і об'єктивних даних, отриманих дослідником в процесі застосування досліджуваних препаратів в динаміці тренувального процесу спортсменів. Враховувалася динаміка лабораторних показників, а також частота виникнення і характер побічних реакцій.

Формування оцінки переносимості робилося на основі:

1. Об'єктивних даних, отриманих дослідником в ході проведення дослідження. З цією метою під час кожного візиту робився об'єктивний огляд спортсменів. При цьому будь-хто, клінічно значимий, негативний прояв слід розглядати як побічне явище, якщо воно не викликане природною течією тренувального процесу(чи гостро виниклого захворювання спортсмена в ході дослідження) або очікуваним ефектом від застосування ЛЗ.

2. Даних лабораторного обстеження, вироблюваного до початку і після закінчення курсу прийому досліджуваних препаратів:

- гематологічний аналіз(кількість лейкоцитів, тромбоцитів і еритроцитів, вміст гемоглобіну, гематокрит, еритроцитарні характеристики, включаючи середній абсолютний вміст і середню концентрацію гемоглобіну в еритроцитах, середній об'єм еритроцитів, анізоцитоз еритроцитів);

- біохімічний аналіз крові: вміст загального білка, білірубину, сечовини, креатиніну, глюкози, калію, натрію, кальцію іонізованого, активності маркерних ферментів печінки АЛТ, АСТ, ГГТ, а також лужної фосфатази, α -амілази), АЧТЧ; оцінка прооксидантно-антиоксидантної рівноваги (ПАРА) на мембранному рівні ("тіні еритроцитів") з дослідженням вмісту малонового діальдегіду і відновленого глутатіону і підрахунком прооксидантно-антиоксидантного коефіцієнта(Кпа).

При цьому будь-хто, клінічно значиме негативне відхилення лабораторних показників розглядали як побічну реакцію, якщо воно не викликане природним перебігом захворювання або очікуваним ефектом від застосування супутньої терапії.

3. Суб'єктивних відчуттів спортсмена. Під час кожного візиту дослідником робили опитування спортсмена, при якому враховували наявність і міру вираженості як прогнозованих, так і несподіваних побічних реакцій.

Переносимість ЛЗ оцінювалася дослідником за наступною шкалою(таблиця 30).

Шкала переносимості ЛЗ

Хороша	При об'єктивному огляді в динаміці не виявляються будь-які або патологічні зміни, або клінічно значимі відхилення, дані лабораторного обстеження достовірно не змінюються і не виходять за межі норми, спортсмен не відмічає виникнення побічних явищ
Задовільна	При об'єктивному огляді в динаміці виявляються незначні зміни, які носять скороминущий характер і не вимагають зміни схеми лікування і проведення додаткових медичних заходів > > i/або дані лабораторного обстеження трохи відхиляються від меж норми > > i/або спостерігаються незначні побічні явища, що не заподіюють серйозних проблем спортсменові і не вимагають відміни препарату >
Незадовільна	При об'єктивному огляді в динаміці виявляються патологічні зміни, що вимагають відміни препарату і проведення додаткових медичних заходів - - i/або дані лабораторного обстеження зазнають клінічно значимі негативні зміни, що спричиняє за собою необхідність додаткового обстеження і інтерпретації даних - - i/або має місце небажана побічна реакція, що робить значний негативний вплив на стан спортсмена, що вимагає відміни препарату і застосування додаткових медичних заходів -

Статистичний аналіз проводився статистиком, призначеним спонсором, і самостійно дослідником. Аналіз включає:

- 5
 - опис спортсменів, включених в дослідження;
 - число випробовуваних, вибулих з дослідження;
 - число небажаних/побічних явищ;
 - аналіз початкової однорідності основних і контрольних підгруп;
 - аналіз ефективності в кожній групі;
- 10
 - порівняння ефективності між основними і контрольними підгрупами;
 - оцінку переносимості в кожній групі;
 - оцінку ефективності, що перевищує.
 - статистичні виведення.

Дані були оброблені за допомогою програмних пакетів Statistica 8.0 і MedStat з використанням параметричних і непараметричних методів статистичного аналізу.

Різниця вважалася статистично достовірною при $p < 0,05$, застосовувалася двостороння критична область для оцінки результатів. Відповідність нормальному розподілу перевіряли за допомогою тестів Шапіро-Уїлкі. Порівняння вибірок проводилося з використанням критерію Стьюдента для параметричних даних і критерію Уїлкоксона - для непараметричних даних. Для 20 множинних порівнянь використали дисперсійний аналіз ANOVA і критерій Крускала-Волліса, для якісних показників - тест Мараскуїло-Лях-Гуріанова. Для проведення кореляційного аналізу застосовували рангову кореляцію і показник кореляції Спірмена.

На момент початку дослідження були проведені дослідження встановлення величин показників спеціальної фізичної працездатності і вираженості проявів психофізіологічного стресу. Аналогічний алгоритм дослідження був реалізований після закінчення прийому досліджуваних ЛЗ, в контрольних підгрупах - після закінчення періоду дослідження без прийому 25 яких-небудь ЛЗ, у тому числі, ергогенного характеру.

Методи дослідження спеціальної працездатності були застосовані залежно від специфіки м'язової діяльності: у важкоатлетів це оцінка висоти стрибка з місця і висоти підйому штанги в ривку, а також часу виконання вправ; у легкоатлетів (бігунів на середні дистанції) - аеробна 30 працездатність, оцінена по тесту PWC170, і час проходження змодельованих дистанцій змагань 800 і 1500 м.

Дослідження аеробної працездатності легкоатлетів проводили по тесту аеробної потужності PWC170(від англ. Physical Working Capacity, при пульсі 170 уд./хв) з використанням велоергометра "Kettler E-3"("KETTLER", Німеччина). Для визначення величини PWC170 використали два навантаження різної помірної потужності(W1 і W2). На останній хвилині цих навантажень визначали ЧСС (відповідно f1 і f2). Аеробна потужність в кгм/хв. розраховувалася таким чином: $PWC170 = W1 + (W2 - W1) \cdot (170 - f1) / (f2 - f1)$, де: PWC170 потужність фізичного навантаження, при якому досягається ЧСС, рівна 170 уд./хв.; W і W2 - потужність першої і другої навантажень відповідно, кгм/хв.; f1 і f2 - ЧСС у кінці першої і другої навантажень.

Після першого навантаження невеликої потужності спортсмен, сидячи на велоергометрі, відпочивав впродовж 3 хвилин, потім йому пропонували виконати друге, інтенсивніше, навантаження. Тривалість першого і другого навантажень складала 5 хв. Уся процедура дослідження займала близько 13 хв. Час проходження легкоатлетами змодельованих дистанцій змагань 800 і 1500 м реєструвалося електронним хронометром.

Дослідження показників спеціальної фізичної працездатності важкоатлетів здійснювалося за допомогою модифікованого облаштування В.М.Абалакова, що є штангою, сполученою з рухливою вертикальною лінійкою, з виміром висоти (см) і часу (с) виконання спортсменами контрольних вправ(висота стрибка з місця зі штангою, висота підйому штанги в ривковій тязі). Виміри проводилися перед тренуванням без виконання розминки в стандартних умовах.

Психологічні дослідження включали оцінку типу темпераменту з використанням особового опитувача Г. Айзенка і модифіковану нами оцінку вираженості психофізіологічного стресу на основі стандартного тесту В. Иванченко [9]. Крім того, розраховували коефіцієнт психофізіологічного стресу(Кпф.). Розрахунок цього коефіцієнта застосовують при проходженні спортсменом поточних досліджень і визначають міру його готовності до змагань. Кпф. визначають по формулі як відношення суми балів вираженості психологічного стресу до суми балів вираженості фізіологічного стресу.

$$K = \frac{\sum \Phi}{\sum \Psi}, \text{ де:}$$

$K^{пф.}$ - коефіцієнт психофізіологічного стресу; $\sum \Psi$ - сума балів з питань психологічного стресу; $\sum \Phi$ - сума балів з питань фізіологічного стресу.

Аналіз динаміки показників спеціальної фізичної працездатності спортсменів, що спеціалізуються в циклічних(легка атлетика) і силових (важка атлетика) видах спорту в підгрупах спостереження методами описової статистики представлений в таблицях 31 і 32.

Таблиця 31

Аналіз динаміки спеціальної фізичної працездатності в підгрупах легкоатлетів методами описової статистики

Показник	Точка спостереження	Статистичні показники					
		п	М	м	Медіана	Хв.	Макс.
підгрупа 1А основна							
PWC170, кгм/хв ¹	Візит 1	12	1289	55,03	1308,15	1120,4	1318,4
	Візит 3	12	1314	55,86	1333,35	1142,5	1351,5
Час проходження дистанції 800 м	Візит 1	12	116,4	1,243	116,00	114,6	118,6
	Візит 3	12	114,7*	1,434	114,20	113,1	117,2
Час проходження дистанції 1500 м, сек.	Візит 1	12	242,3	2,929	243,01	234,23	245
	Візит 3	12	240,9*	2,136	240,75	237,1	244,83
підгрупа 1Б основна							
PWC170, кгм/хв ¹	Візит 1	12	1322	7,946	1322,78	1298,4	1331,6
	Візит 3	12	1342*	7,856	1343,2	1321,5	1351,6
Час проходження дистанції 800 м	Візит 1	12	116,3	0,799	116,2	115,3	117,8
	Візит 3	12	114,0*	1,101	114,1	112,1	115,6
Час проходження дистанції 1500 м, сек.	Візит 1	12	243,1	1,71	243,345	238,62	244,62
	Візит 3	12	237,8*	8,522	240,41	211,16	241,8
підгрупа 1К контрольна							

Таблиця 31

Аналіз динаміки спеціальної фізичної працездатності в підгрупах легкоатлетів методами описової статистики

Показник	Точка спостереження	Статистичні показники					
		n	M	m	Медіана	Хв.	Макс.
PWC170, кгм/хв. ¹	Візит 1	12	1332	7,687	1334,35	1316,5	1341,5
	Візит 3	12	1338.*	8,149	1340,85	1321,8	1349,8
Час проходження дистанції 800 м	Візит 1	12	115,3	0,744	115,35	114,3	116,5
	Візит 3	12	114,5	0,951	114,10	112,9	116
Час проходження дистанції 1500 м, сек.	Візит 1	12	240,6	1,472	240,28	238,56	243,2
	Візит 3	12	239,9*	1,424	239,42	238,11	242,6

*Висновок про достовірність відмінностей зроблений при рівні значущості $p < 0,05$

Таблиця 32

Аналіз динаміки спеціальної фізичної працездатності в підгрупах важкоатлетів методами описової статистики

Показник	Точка спостереження	Статистичні показники					
		п	М	м	Медіана	Хв.	Макс.
підгрупа 2А основна							
Висота стрибка вгору з місця, см	Візит 1	11	62,89	1,711	62,67	60,21	66,21
	Візит 3	11	72,08*	2,457	71,45	68,42	78,34
Час виконання вправи, мс	Візит 1	11	0,47	0,0127	0,47	0,45	0,49
	Візит 3	11	0,43*	0,0117	0,43	0,42	0,45
Висота підйому штанги в ривку, см	Візит 1	11	79,32	2,127	79,62	75,27	82,3
	Візит 3	11	83,15*	1,237	83,2	80,68	85,4
Час виконання вправи, мс	Візит 1	11	0,63	0,0135	0,63	0,62	0,66
	Візит 3	11	0,53*	0,0261	0,52	0,5	0,6
підгрупа 2Б основна							
Висота стрибка вгору з місця, см	Візит 1	11	63,76	2,011	63,24	61,66	68,32
	Візит 3	11	71,32*	3,699	71,72	61,66	74,68
Час виконання вправи, мс	Візит 1	11	0,45	0,02115	0,46	0,42	0,49
	Візит 3	11	0,41*	0,0225	0,4	0,39	0,46
Висота підйому штанги в ривку, см	Візит 1	11	79,21	1,595	79,64	76,54	81,45
	Візит 3	11	83,46*	2,608	84,38	78,34	86,63
Час виконання вправи, мс	Візит 1	11	0,64	0,027	0,64	0,6	0,69
	Візит 3	11	0,57*	0,0441	0,58	0,51	0,64
підгрупа 2К контрольна							
Висота стрибка вгору з місця, см	Візит 1	11	65,64	1,654	65,38	62,81	67,86
	Візит 3	11	67,17	2,487	67,06	63,17	72,21
Час виконання вправи, мс	Візит 1	11	0,49	0,007	0,49	0,48	0,50
	Візит 3	11	0,47*	0,016	0,47	0,44	0,49
Висота підйому штанги в ривку, см	Візит 1	11	71,7	4,112	72,43	66,25	78,32
	Візит 3	11	73,71*	4,854	74,1	68,14	83,56
Час виконання вправи, мс	Візит 1	11	0,69	0,016	0,69	0,66	0,72
	Візит 3	11	0,66*	0,0258	0,67	0,60	0,70

Отримані результати дозволяють зробити висновок, що групи 1Б і 1К найзначиміше розрізняються між собою. Група 1А є найбільш близькою до групи 1Б, проте не так значно

відносно змін досліджуваних показників. Група 1К характеризується динамікою протилежного напрямку змін(або відсутністю таких) параметрів працездатності відносно груп 1А і 1Б.

З цих таблиць 31 і 32 очевидно, що аргінін аспартат приводить до підвищення параметрів спеціальної працездатності у представників обох видах спорту після закінчення курсового прийому препарату, чого практично не спостерігається в контрольних групах в умовах тренувань. Ще більшою мірою ця спрямованість змін працездатності вираженні при поєднаному застосуванні аргінін аспартату і левокартину. Треба відмітити, що досить коротка тривалість вибраного часу спостережень(21 день), обумовлена термінами прийому препарату відповідно до інструкції виробника, дозволяє відкинути гіпотезу про вираженість змін показників фізичної працездатності, що вивчаються, під власне спрямованим впливом тренувального процесу.

Для оцінки ефективності впливу не лише безпосередньо на параметри спеціальної фізичної працездатності, але і на змінні показників гомеостазу, які її опосередковують, проведений аналіз змін параметрів прооксидантно-антиоксидантної рівноваги на рівні мембранних зрушень при використанні "тіней" еритроцитів. Результати аналізу в групах і усередині підгруп в динаміці спостереження представлені в таблицях 33 і 34.

Таблиця 33

Аналіз динаміки показників прооксидантно-антиоксидантної рівноваги(ПАРА) в підгрупах легкоатлетів методами описової статистики

Показник	Точка спостереження	Статистичні показники					
		n	M	m	Медіана	Хв.	Макс.
підгрупа 1А основна							
МДА, нмоль/10 ⁶	Візит 1	12	3,380	0,2815	3,350	3,00	3,89
	Візит 3	12	2,962	0,0380	2,970	2,90	3,00
GSH, 10-12-1 ммоль-ер. ¹	Візит 1	12	1,948	0,1814	1,965	1,45	2,14
	Візит 3	12	2,033	0,0873	2,005	1,93	2,2
Кпа	Визит 1	12	1,743	0,2857	1,655	1,51	2,51
	Візит 3	12	1,455*	0,0593	1,475	1,33	1,53
підгрупа 1Б основна							
МДА, нмоль/10 ⁶	Візит 1	12	3,399	0,2856	3,405	2,99	3,88
	Візит 3	12	3,104*	0,2063	3,055	2,9	3,52
GSH, 10-12 ммоль/ер.-1	Візит 1	12	1,956	0,1090	1,915	1,85	2,14
	Візит 3	12	2,171	0,1691	2,175	1,95	2,5
Кпа	Візит 1	12	1,749	0,2183	1,71	1,48	2,35
	Візит 3	12	1,438*	0,121	1,45	1,28	1,6
підгрупа 1К контрольна							
МДА, нмоль/10 ⁶	Візит 1	12	3,027	0,0706	3,015	2,92	3,12
	Візит 3	12	3,433*	0,3895	3,3	3,1	4,32
GSH, 10-12 ммоль/ер.-1	Візит 1	12	1,973	0,0648	1,955	1,85	2,1
	Візит 3	12	1,811	0,1666	1,84	1,44	2,02
Кпа	Візит 1	12	1,579	0,1137	1,55	1,45	1,86
	Візит 3	11	1,812*	0,3149	1,7	1,49	2,68

* Висновок про достовірність відмінностей зроблений при рівні значущості $p < 0,05$

Таблиця 34

Аналіз динаміки показників ПАР в підгрупах важкоатлетів методами описової статистики

Показник	Точка спостереження	Статистичні показники					
		n	M	m	Медіана	Хв.	Макс.
підгрупа 2А основна							
МДА, нмоль/10 ⁶	Візит 1	11	3,144	0,0754	3,11	2,95	3,76
	Візит 3	11	3,345*	0,0815	3,35	3,06	3,89
GSH, 10 ⁻¹² -1	Візит 1	11	1,804	0,0513	1,87	1,34	1,91
	Візит 3	11	2,265*	0,0753	2,31	1,76	2,57

Таблиця 34

Аналіз динаміки показників ПАР в підгрупах важкоатлетів методами описової статистики

Показник ммоль/ер. ¹	Точка спостереження	Статистичні показники					
		n	M	m	Медіана	Хв.	Макс.
Кпа	Візит 1	11	1,744	0,0481	1,70	1,57	2,01
	Візит 3	11	1,483*	0,0319	1,48	1,33	1,74
підгрупа 2Б основна							
МДА, нмоль/10 ⁶	Візит 1	11	3,401	0,0856	3,35	2,98	3,85
	Візит 3	11	3,715*	0,0810	3,66	3,35	4,26
GSH, 10-12 ммоль/ер.-1	Візит 1	11	1,649	0,05853	1,56	1,35	1,92
	Візит 3	11	2,364*	0,08213	2,35	2,01	2,89
Кпа	Візит 1	11	2,079	0,07074	1,99	1,8	2,47
	Візит 3	11	1,573*	0,04881	1,61	1,21	1,81
підгрупа 2К контрольна							
МДА, нмоль/10 ⁶	Візит 1	11	3,331	0,07312	3,32	3,1	3,86
	Візит 3	11	3,578*	0,09271	3,58	2,97	3,92
GSH, 10-12 1 ммоль/ер. ¹	Візит 1	11	1,791	0,0539	1,76	1,51	2,12
	Візит 3	11	1,673*	0,0877	1,56	1,36	2,17
Кпа	Візит 1	11	1,855	0,0534	0,05	1,50	2,13
	Візит 3	11	2,181*	0,1133	0,11	1,41	2,68

* Висновок про достовірність відмінностей зроблений при рівні значущості $p < 0,05$

Таким чином, одна з найважливіших змінних, які визначають міру впливу на працездатність спортсменів, - вираженість окислювального стресу, що відповідає мірі порушень/поліпшень параметрів ПАР, прямо вказує на високу ефективність досліджуваних ЛЗ в групах представників різних видів спорту - легкої і важкої атлетики, оскільки знижується результуючий параметр вираженості порушень ПАР в організмі, в першу чергу, на мембранному рівні - Кпа. Зниження величини цього прооксидантно-антиоксидантного коефіцієнта чітко вказує на нормалізацію балансу окислювальних, пов'язаних з накопиченням активних радикалів кисню, і антиоксидантних, в першу чергу, неферментативних, чинників в організмі спортсмена при використанні аргініну аспартату і, особливо, комбінації аргініну аспартату з левокарнітином, на тлі інтенсивних і регулярних фізичних навантажень.

Окрім параметрів спеціальної фізичної працездатності, додатковими критеріями ефективності застосування досліджуваних ЛЗ служили дані відносно змін вираженості окислативного стресу. Оскільки різниці переважно були розподілені нормально, те порівняння значень параметрів, що вивчаються, в кожній групі і усередині підгруп для Тонни візит 3 і Твізит 1 виконувалося за допомогою парного критерію Стюдента (таблиця 35).

В результаті проведеного статистичного аналізу отриманих даних, показані значимі позитивні зміни показників ПАР в основних підгрупах 1А, 1Б і 2А, 2Б на відміну від контрольних значень у відповідних підгрупах легкоатлетів і важкоатлетів.

Таблиця 35

Результати порівняння за допомогою парного критерію Стюдента параметрів ПАР для кожної підгрупи легкоатлетів і важкоатлетів

Параметр	Підгрупа	df	t- статистика	p значення (двустор.)	Статистично значимі відмінності*
легкоатлети					
МДА, нмоль-10 ⁶	Основна 1А	11	5,24(t-Стюдента)	$p < 0,001$	*
	Основна 1Б	11	2,39(t-Стюдента)	$p = 0,036$	*
	Контрольна 1К	11	3,65(t-Стюдента)	$p = 0,004$	*
GSH 10 ⁻¹² ммоль-ер.-	Основна 1А	11	20 (t-W)	$p = 0,278$	
	Основна 1Б	11	5 (t-W)	$p = 0,005$	*

Таблиця 35

Результати порівняння за допомогою парного критерію Стюдента параметрів ПАР для кожної підгрупи легкоатлетів і важкоатлетів

Параметр	Підгрупа	df	t- статистика	p значення (двустор.)	Статистично значимі відмінності*
1	Контрольна 1К	11	3,41(t- Стюдента)	p=0,006	*
Кпа	Основна 1А	11	78(t-W)	p<0,001	*
	Основна 1Б	11	78(t-W)	p<0,001	*
	Контрольна 1К	10	1(t-W)	p=0,002	*
важкоатлети					
МДА, нмоль-10 ⁶	Основна 2А	10	1(t-W)	p=0,002	*
	Основна 2Б	10	5,38(t-Стюдента)	p<0,001	*
	Контрольна 2К	10	1,89(t-Стюдента)	p=0,088	
GSH 10 ¹² ммоль-ер. ¹	Основна 2А	10	1(t-W)	p=0,002	*
	Основна 2Б	10	7,02(t-Стюдента)	p<0,001	*
	Контрольна 2К	10	1,78(t-Стюдента)	p=0,105	
Кпа	Основна 2А	10	4,54(t-Стюдента)	p=0,001	*
	Основна 2Б	10	5,25(t-Стюдента)	p<0,001	*
	Контрольна 2К	10	3,14(t-Стюдента)	p=0,011	*

*Висновок про достовірність відмінностей зроблений при рівні значущості p<0,05

Що стосується відсутності достовірного приросту змісту в мембранах природного антиоксиданту GSH в основній підгрупі 1А у легкоатлетів, то слід зазначити, що визначальним параметром впливу на ПАРУ є зниження вмісту МДА, оскільки досліджувані ЛЗ виступають як антиоксиданти, тобто субстанції, що в першу чергу, обмежують вираженість прооксидантних реакцій. Ці дані підтверджують ефективність впливу аргініну аспартату (окремо) і особливо у поєднанні з левокарнітином на параметри окислювального стресу, що обмежує формування ергогенних властивостей організму і, отже, спеціальній і загальній фізичній працездатності.

Аналіз вираженості впливу досліджуваних ЛЗ на психофізіологічний стрес в цілому і його складові у представників різних видів спорту - легкоатлетів і важкоатлетів - представлений в таблицях 36 і 37.

Аналіз динаміки значень вираженості психофізіологічного стресу і його складових в підгрупах легкоатлетів методами описової статистики

Таблиця 36

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Хвил.	Макс.	P
основна підгрупа 1А								
Психологічний стрес, бали	Візит 1	12	21,36	0,6643	21	17	24	p<0,001
	Візит 3	12	19,82	0,5849	20	17	23	
Фізіологічний стрес, бали	Візит 1	12	20,64	0,5920	20	18	24	p=0,109
	Візит 3	12	19,73	0,4066	20	18	21	
Психофізіологічний стрес, бали	Візит 1	12	42,00	1,136	43	35	47	p<0,001
	Візит 3	12	39,55	0,9474	40	35	44	
основна підгрупа 1Б								
Психологічний стрес, бали	Візит 1	12	25,00	0,4606	131	22	28	p<0,001

Таблиця 36

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Хвил.	Макс.	P
	Візит 3	12	20,08	0,5568	122	16	23	
Фізіологічний стрес, бали	Візит 1	12	23,67	0,466	23,5	21	26	p<0,001
	Візит 3	12	19,08	0,6332	19,0	16	23	
Психофізіологічний стрес, бали	Візит 1	12	48,67	0,6999	49,0	45	52	p<0,001
	Візит 3	12	39,17	1,0650	40,5	33	44	
контрольна підгрупа 1K								
Психологічний стрес, бали	Візит 1	12	19,33	0,8558	19,0	15	26	p<0,001
	Візит 3	12	21,00	0,9455	20,5	17	28	
Фізіологічний стрес, бали	Візит 1	12	18,75	0,7295	19,0	14	23	p<0,007
	Візит 3	12	20,67	0,8646	20,5	16	25	
Психофізіологічний стрес, бали	Візит 1	12	38,08	1,379	39,0	37	44	p<0,001
	Візит 3	12	41,67	1,707	42,5	36	48	

*Висновок про достовірність відмінностей зроблений при рівні значущості p<0,05

5 Як видно з даних таблиці 36, у легкоатлетів основних підгруп 1А і 1Б спостерігаються достовірні зміни вираженості психофізіологічного стресу і його складових у бік зменшення. У контрольній підгрупі 1К, у спортсменів, що не мали ніякої фармакологічної підтримки в динаміці тренувального процесу, навпаки, відзначається збільшення проявів психофізіологічного стресу і його складових, що цілком з'ясовно з точки зору наростання психофізіологічної напруженості до кінця вивченого мезоциклу підготовки.

10 Ці таблиці 37 свідчать, що в цілому в підгрупах 2А і 2Б відзначається хоча і не дуже значне, але достовірне зниження вираженості психофізіологічного стресу і обох його складових.

Таблиця 37

Аналіз динаміки значень вираженості психофізіологічного стресу і його складових в підгрупах важкоатлетів методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
основна підгрупа 2А								
Психологічний стрес, бали	Візит 1	11	21,27	0,7873	22	17	25	p<0,001
	Візит 3	11	19,55	0,7551	20	16	23	
Фізіологічний стрес, бали	Візит 1	11	21,36	0,9271	21	16	26	p=0,002
	Візит 3	11	20,09	0,9672	20	15	25	
Психофізіологічний стрес, бали	Візит 1	11	42,64	1,620	42	34	51	p<0,001
	Візит 3	11	39,64	1,686	39	31	48	
основна підгрупа 2Б								
Психологічний стрес, бали	Візит 1	11	22,18	0,6851	22	19	26	p<0,001
	Візит 3	11	17,55	0,5934	17	15	22	
Фізіологічний стрес, бали	Візит 1	11	22,64	0,6643	23	18	25	p<0,001
	Візит 3	11	17,73	0,4283	18	15	20	

Таблиця 37

Аналіз динаміки значень вираженості психофізіологічного стресу і його складових в підгрупах важкоатлетів методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
Психофізіологічний стрес, бали	Візит 1	11	44,82	0,9421	44	40	50	p<0,001
	Візит 3	11	35,27	0,9448	35	31	42	
контрольна підгрупа 2К								
Психологічний стрес, бали	Візит 1	11	19,55	0,4545	19	18	23	p=0,053
	Візит 3	11	21,00	0,7261	21	18	25	
Фізіологічний стрес, бали	Візит 1	11	20,18	0,4635	20	18	24	p=0,016
	Візит 3	11	21,91	0,8889	22	17	28	
Психофізіологічний стрес, бали	Візит 1	11	39,73	39,73	39	37	44	p=0,014
	Візит 3	11	42,91	42,91	44	36	48	

*Висновок про достовірність відмінностей зроблений при рівні значущості p<0,05

Треба відмітити, що зниження вираженості проявів психофізіологічного стресу значно помітніше в основних підгрупах спортсменів - і легкоатлетів, і важкоатлетів, що отримували комбінацію аргініну аспартат і левокарнітин. Якщо аргініну аспартат є потужним ангіопротектором і антиоксидантом, то левокарнітин приєднує до цього свою нейропротекторну і енерготропну дію, що і обумовлює переважачий ефект поєднання двох ЛЗ відносно зниження вираженості психофізіологічного стресу.

У спортсменів підгрупи 2К, не отримуючих ЛЗ, вираженість психофізіологічного стресу в динаміці досліджуваного мезоциклу підготовки тривалістю 21 день збільшується, що надалі може стати чинником зниження не лише фізичної працездатності, але і результату самого змагання.

Важливим і у легкоатлетів, і у важкоатлетів є не лише абсолютне зниження проявів вираженості психофізіологічного стресу, але і перехід стресу із стадії "високий" в стадію "середній", що збільшує рівень психологічної стабільності спортсмена, підготовлюваного до змагань. Таким чином, зниження вираженості психофізіологічного стресу під впливом і аргініну аспартату окремо, і у поєднанні з левокарнітином, проявляє виражений нейропротекторний ефект у кваліфікованих спортсменів в умовах реального тренувального процесу.

Отримані ці зниження вираженості психофізіологічного стресу створюють передумови для обґрунтованого застосування спільно аргініну аспартату і левокарнітину у спортсменів як дозволених засобів стимуляції працездатності.

Що ж до типу темпераменту, а також мотиваційних складових, то вони практично не роблять впливу на фізичну працездатність і вираженість психофізіологічного стресу, не міняються достовірно в динаміці дослідження, тому і не аналізуються як визначальний ергогенний чинник

Оцінка ефективності застосування досліджуваних лікарських засобів базувалася на положенні відносно приросту параметрів фізичної працездатності (і, відповідно, а подальшому - результатів змагань).

Оскільки змінна не носить дихотомічного характеру, оцінка ефективності поєднаного застосування препарату, що перевищує, Оцінка ефективності застосування досліджуваних лікарських засобів базувалася на положенні відносно приросту параметрів фізичної працездатності (і, відповідно, а подальшому - результатів змагань).

Оскільки змінна не носить дихотомічного характеру, оцінка ефективності поєднаного застосування аргініну аспартату і левокарнітину, що перевищує, проводилася порівняно з результатами, отриманими у спортсменів, що отримували впродовж 21-денного мезоциклу спостереження тільки аргініну аспартат, і над спортсменами контрольної групи, що не отримували фармакологічних засобів в динаміці тренувального процесу.

Виходячи з результатів аналізу даних, отриманих при використанні досліджуваних ЛЗ у легкоатлетів, можна зробити висновок про те, що загальний показник аеробної працездатності PWC170 за період дослідження при прийомі аргініну аспартату окремо і у поєднанні з левокарнітином практично однаковий. Проте, в обох випадках значення показника PWC170 перевищують приріст значень в контрольній групі спортсменів. Час проходження змодельованої дистанції змагання 800 м достовірно зменшується у спортсменів при прийомі аргініну аспартату відносно контрольних даних.

Ще більше виражене зменшення часу проходження цієї дистанції відмічене при курсовому застосуванні комбінації аргініну аспартату і левокарнітину.

Аналогічна динаміка зменшення відносно часу проходження дистанції змагання відзначається на 1500 м. Отримані дані дозволяють зробити висновок про ефективність поєднаного курсового застосування аргініну аспартату і левокарнітину, що перевищує, над окремим застосуванням аргініну аспартат. В цілому ж треба відмітити, що, згідно з канонами спортивної науки, зменшення часу проходження дистанцій 800 і 1550 м на 1,5-2,0 сек. при реєстрації часу електронним хронометром дозволяє спортсменів-бігунові істотно підвищити свій результат змагання в цілому

Що ж до результатів оцінки ефективності досліджуваних ЛЗ у важкоатлетів, то можна відмітити, що абсолютна достовірна зміна параметрів працездатності, що вивчаються, у важкоатлетів при використанні поєднання аргініну аспартату і левокарнітину порівняно з даними у спортсменів при прийомі аргініну аспартату відзначається тільки відносно приросту висоти стрибка зі штангою в ривку. Інші значення зміни показників фізичної працездатності в групах спортсменів 2А і 2Б були рівнозначні, що вказує на відсутність ефективності одночасного курсового застосування комбінації, що перевищує, двох ЛЗ над прийомом тільки аргініну аспартат. Відносно ж параметрів фізичної працездатності важкоатлетів контрольної групи показаний чіткий достовірний приріст параметрів висоти стрибка з місця зі штангою і висоти підйому штанги в ривку у спортсменів основних підгруп при одночасному зниженні часу виконання вправ, що вказує на поліпшення спеціальної фізичної працездатності представників силових видів спорту за наявності використаного фармакологічного супроводу.

Отримані результати дозволяють зробити висновок про більшу доцільність окремо курсового застосування аргініну аспартату у легкоатлетів і поєднаного аргініну аспартату і левокарнітину у представників силових видів спорту.

Оцінка безпеки і переносимості досліджуваних ЛЗ проводилась упродовж усього дослідження, на підставі динамічного клінічного спостереження за суб'єктивними і об'єктивними даними стану спортсменів незалежно від їх зв'язку з досліджуваним(и) ЛЗ. Оцінка переносимості застосування ЛЗ зроблена на підставі суб'єктивних відчуттів спортсменів, результатів фізикального огляду спортивним лікарем з фіксацією ЧСС і АТ і лабораторних даних.

Спортсмени добре переносили пероральне введення ЛЗ, ця форма є найбільш зручною для застосування в умовах тренувальних зборів і змагань. Застосування досліджуваних ЛЗ в курсовому режимі в динаміці стандартного тренувального процесу не зробило негативного впливу на кількісний рівень основних констант гомеостазу, включаючи дані загальноклінічного аналізу крові, і показників, що характеризують стан печінки, вуглеводного, ліпідного і азотистого обміну. Дані лабораторних досліджень представлені в таблицях 38 і 39.

Таблиця 38

Результати динамічної оцінки показників загального аналізу крові в підгрупах легкоатлетів методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Хвил.	Макс.	P
основна підгрупа 1А								
Лейкоцити 10 ⁹ /л	Візит 1	12	5,55	0,12	5,45	5,0	6,4	p=0,142
	Візит 3	12	5,79	0,1067	5,9	5,0	6,2	
Еритроцити - 10 ¹² /л	Візит 1	12	4,72	0,08	4,7	4,3	5,1	p=0,504
	Візит 3	12	4,75	0,06	4,8	4,3	5,1	
Гемоглобін, г/л	Візит 1	12	147,7	2,4	145,0	136,0	167,0	p=0,481
	Візит 3	12	148,4	2,1	148,5	138,0	163,0	

Таблиця 38

Результати динамічної оцінки показників загального аналізу крові в підгрупах легкоатлетів
методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Хвил.	Макс.	P
основна підгрупа 1Б								
Лейкоцити - $10^9/\text{л}$	Візит 1	12	5,82	0,10	5,8	5,3	6,4	p=0,121
	Візит 3	12	5,55	0,13	5,6	4,7	6	
Еритроцити - $10^{12}/\text{л}$	Візит 1	12	4,92	0,07	5,025	4,41	5,12	p=0,077
	Візит 3	12	4,87	0,06	4,87	4,48	5,12	
Гемоглобін, г/л	Візит 1	12	151,4	2,75	154,0	138,0	165,2	p=0,548
	Візит 3	12	150,0	1,92	148,5	138,0	161,0	

Продовження таблиці 38

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Хвил.	Макс.	P
контрольна підгрупа 1К								
Еритроцити - 10 ¹² /л	Візит 1	12	4,88	0,10	4,38	5,74	4,83	p=0,777
	Візит 3	12	4,918	0,05	4,5	5,05	5,02	
Лейкоцити - 10 ⁹ /л	Візит 1	12	4,88	0,13	5,65	5	6,4	p=0,4701
	Візит 3	12	4,91	0,17	5,5	4,6	6,6	
Гемоглобін, г/л	Візит 1	12	149,6	3,14	130	167	147	p=0,15
	Візит 3	12	153,5	2,46	134	160	157	
* Висновок про достовірність змін може бути зроблений при p<0.05								

Таблиця 39

Результати динамічної оцінки показників загального аналізу крові в підгрупах важкоатлетів
методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Хвил.	Макс.	P
основна підгрупа 2А								
Лейкоцити - 10 ⁹ /л	Візит 1	11	5,86	0,21	6,1	4,3	6,5	p=0,100
	Візит 3	11	6,05	0,15	6,0	5,3	6,8	
Еритроцити - 10 ¹² /л	Візит 1	11	4,89	0,069	5,0	4,36	5,04	p=0,170
	Візит 3	11	4,979	0,079	4,98	4,44	5,3	
Гемоглобін, г/л	Візит 1	11	154,6	154,6	155	142	164	p=0,078
	Візит 3	11	154,5	154,5	157	148	160	
основна підгрупа 2Б								
Лейкоцити - 10 ⁹ /л	Візит 1	11	5,51	0,21	5,6	4,5	6,4	p=0,655
	Візит 3	11	5,54	0,17	5,6	4,7	6,2	
Еритроцити - 10 ¹² /л	Візит 1	11	4,76	0,07	4,84	4,43	5,03	p=0,023
	Візит 3	11	4,90	0,06	4,92	4,50	5,11	
Гемоглобін, г/л	Візит 1	11	144,4	1,6	144	139	158	p=0,004
	Візит 3	11	147,4	1,5	148	142	158	
контрольна підгрупа 2К								
Лейкоцити, - 10 ⁹ /л	Візит 1	11	5,42	0,21	5,5	4,3	6,4	p=0,102
	Візит 3	11	5,54	0,19	5,7	4,6	6,6	
Еритроцити -	Візит 1	11	4,57	0,09	4,52	4,13	5,02	p=0,170

Таблиця 39

Результати динамічної оцінки показників загального аналізу крові в підгрупах важкоатлетів методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Хвил.	Макс.	P
10 ¹² /л	Візит 3	11	4,65	0,07	4,74	4,22	4,96	
Гемоглобін, г/л	Візит 1	11	141,9	3,26	138	131	161	p=0,078
	Візит 3	11	145,8	2,38	146	135	158	

*Висновок про достовірність відмінностей може бути зроблений при p<0,05

Таким чином, результати статистичного аналізу свідчать, що у представників обох видів спорту - легкоатлетів і важкоатлетів - курсовий прийом досліджуваних ЛЗ як окремо аргініну аспартат, так і в поєднанні аргініну аспартату і левокарнітину, не робить достовірного негативного впливу на основні параметри гомеостазу, що вивчаються. Це вказує на високий профіль безпеки препаратів при використанні в динаміці реальних інтенсивних тренувальних навантажень.

Відповідь організму на будь-яку фармакологічну дію зазвичай відбивається також в результатах дослідження біохімічних показників крові, що відбивають стан білкового, ліпідного, вуглеводного обміну, функціональний стан печінки і підшлункової залози, нирок і жовчовивідних шляхів. Результати динамічних досліджень біохімічних параметрів в сироватці крові легкоатлетів і важкоатлетів під впливом досліджуваних ЛЗ представлені в таблицях 40 і 41.

Таблиця 40

Результати динамічної оцінки основних показників біохімічного аналізу крові в підгрупах легкоатлетів методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
основна підгрупа 1А								
Загальний білок, г/л	Візит 1	12	69,88	0,587	70,0	66,8	73	p=0,312
	Візит 3	12	70,41	0,2737	70,6	68,5	71,8	
Білірубін заг., мкмоль/л	Візит 1	12	14,2	0,8959	14,4	8,6	18,4	p=0,822
	Візит 3	12	13,97	0,8535	14,6	7,9	18,3	
Сечовина, ммоль/л	Візит 1	12	7,025	0,1045	7,1	6,4	7,6	p=0,922
	Візит 3	12	7,012	0,1044	7,0	6,5	7,6	
Креатинін, ммоль/л	Візит 1	12	96,04	1,412	95,9	89,6	109,1	p=0,012
	Візит 3	12	101,6*	1,529	100,7	90,5	109,7	
Глюкоза, ммоль/л	Візит 1	12	4,967	0,07945	4,9	4,55	5,4	p=0,435
	Візит 3	12	5,014	0,06275	5,0	4,6	5,34	
Калій, ммоль/л	Візит 1	12	4,876	0,0698	4,9	4,3	5,1	p=0,012
	Візит 3	12	4,577*	0,09908	4,5	4,0	5,1	
Натрій, ммоль/л	Візит 1	12	139,4	0,4994	140	135	142	p=0,465
	Візит 3	12	140,8	0,716	140,5	138	145	
а-амілаза, U/l	Візит 1	12	177,8	7,551	174,7	141,5	211,3	p=0,408
	Візит 3	12	181,6	5,027	178,4	160	212,5	
Аланін-аміно-трансфераза, U/l	Візит 1	12	30,83	2,08	30,8	17,3	40	p<0,001
	Візит 3	12	27,00	1,662	26,2	16,4	37,5	
Аспартат-аміно-трансфераза, U/l	Візит 1	12	33,28	1,179	34,6	23,1	37	p<0,001
	Візит 3	12	25,97*	0,9724	25,5	20,9	32,1	
Холестерин, ммоль/л	Візит 1	12	3,544	0,07492	3,5	3,11	4,02	p=0,110
	Візит 3	12	3,616	0,06169	3,6	3,26	4	
Залізо сироватки, мкмоль/л	Візит 1	12	18,99	1,008	19,2	13,5	25,1	p=0,683
	Візит 3	12	19,15	1,017	19,1	13,2	25,1	
АЧТЧ сек.	Візит 1	12	29,63	0,5059	29,95	26,6	32,1	p<0,001
	Візит 3	12	26,25*	0,1867	26,15	24,9	27,5	

Результати динамічної оцінки основних показників біохімічного аналізу крові в підгрупах легкоатлетів методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
основна підгрупа 1Б								
Загальний білок, г/л	Візит 1	12	69,71	0,8445	69,7	65,9	76,5	p=0,661
	Візит 3	12	70,17	0,6377	69,85	67,1	75,3	
Білірубін заг., мкмоль/л	Візит 1	12	13,34	1,042	1,04	8,1	18,2	p=0,593
	Візит 3	12	14,14	0,8561	0,86	10,2	19,2	
Сечовина, ммоль/л	Візит 1	12	7,05	0,0691	7,05	6,7	7,4	p=0,363
	Візит 3	12	6,88	0,1553	6,90	6,1	8,1	
Креатинін, ммоль/л	Візит 1	12	98,78	1,777	1,78	89,7	112	p<0,001
	Візит 3	12	106,7*	0,5662	0,57	102,9	110,1	
Глюкоза, ммоль/л	Візит 1	12	5,018	0,08173	5,01	4,59	5,35	p=0,876
	Візит 3	12	4,999	0,1029	4,93	4,53	5,67	
Калій, ммоль/л	Візит 1	12	4,93	0,05407	0,05407	4,5	5,2	p<0,001
	Візит 3	12	4,25*	0,1443	0,1443	3,6	5,1	
Натрій, ммоль/л	Візит 1	12	139,8	0,6835	139	137	145	p=0,028
	Візит 3	12	142,2	0,5882	142	138	145	
а-аміаза, У/І	Візит 1	12	187,1	13,01	187,6	124,6	288,6	p=0,131
	Візит 3	12	169,0	10,04	178,5	108,9	231,4	
Аланін-аміо-трансфераза, У/І	Візит 1	12	28,02	1,086	29,1	20,6	32,1	p=0,038
	Візит 3	12	23,82*	1,201	23,35	16,6	29,9	

Продовження таблиці 40

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
Аспартат-аміно-трансфераза, У/І	Візит 1	12	33,7	33,7	35,5	24,8	37	p=0,021
Холестерин,	Візит 3	12	29,29*	29,29	29,4	21,4	35,9	
ммоль/л	Візит 1	12	3,703	0,127	3,675	3,11	4,85	p=0,382
Залізо сироватки,	Візит 3	12	3,588	0,083	3,585	3,00	4,00	
мкмоль/л	Візит 1	12	19,27	1,44	17,1	14,2	30,7	p=0,432
АЧТЧ сек.	Візит 3	12	18,17	0,979	17,2	15,0	25,4	
	Візит 1	12	30,93	0,804	28,00	23,7	26,9	p<0,001
	Візит 3	12	25,90*	0,371	25,25	22,7	27,6	
коштрольна підгрупа 1К								
Загальний білок,	Візит 1	12	69,67	0,5556	69,25	66,3	73	p=0,641
г/л	Візит 3	12	69,34	0,6199	69,00	66,1	74,2	
Білірубін заг.,	Візит 1	12	14,67	0,8499	14,5	8,10	18,3	p=0,762
мкмоль/л	Візит 3	12	14,33	0,6596	14,5	10,2	18,6	
Сечовина,	Візит 1	12	6,892	0,1288	6,9	6,2	7,6	p=0,316
ммоль/л	Візит 3	12	7,075	0,0872	7,0	6,7	7,6	
Креатинін,	Візит 1	12	98,59	2,193	96,5	87,9	109,3	p=0,569
ммоль/л	Візит 3	12	99,43	2,927	102,25	78	109,1	
Глюкоза, ммоль/л	Візит 1	12	5,139	0,1127	5,31	4,55	5,70	p=0,045
	Візит 3	12	4,776	0,1344	4,795	4,22	5,88	
Калій, ммоль/л	Візит 1	12	5,003	0,05169	4,92	4,8	5,4	p=0,005
	Візит 3	12	4,703*	0,06545	4,75	4,3	5,1	
Натрій, ммоль/л	Візит 1	12	140,4	0,7432	140,0	137,0	144	p=0,01
	Візит 3	12	142,6	0,2289	143,0	141,0	144	
а-амілаза, У/І	Візит 1	12	185,9	6,999	192,1	144,6	215,6	p=0,255
	Візит 3	12	174,8	10,100	185,85	110,9	217,5	
Аланін-аміно-	Візит 1	12	27,56	1,953	28,65	17,8	37,5	p=0,186
трансфераза, У/І	Візит 3	12	22,82	2,698	22,10	22,3	36,4	

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
Аспартат-аміно-трансфераза, У/л	Візит 1	12	32,78	0,969	33,05	27,2	37,0	p=0,043
	Візит 3	12	29,25*	1,398	29,25	21,4	35,4	
Холестерин, ммоль/л	Візит 1	12	3,832	0,1233	3,8	3,15	4,60	p=0,519
	Візит 3	12	3,634	0,1337	3,55	3,20	4,60	
Залізо сироватки, мкмоль/л	Візит 1	12	19,32	1,179	19,15	12,3	28,2	p=0,969
	Візит 3	12	19,26	1,148	18,4	14,0	28,0	
АЧТЧ, сек/	Візит 1	12	28,77	0,4171	28,45	27,0	31,7	p=0,207
	Візит 3	12	30,05	0,8000	30,00	26,4	35,4	

*Висновок про достовірність відмінностей може бути зроблений при $p < 0,05$

Оцінюючи вплив на усі вивчені параметри біохімічного гомеостазу легкоатлетів, слід зазначити, що негативних змін, обумовлених курсовим прийомом ЛЗ, що вивчаються, не відмічено. Треба відмітити, що, навпаки, в основних групах зареєстровано зменшення активності маркерних печінкових ферментів Аст і Алт, що вказує на поліпшення функціонального стану печінки. Показана також практично відсутність впливу на рівні вмісту креатиніну і сечовини, що свідчить про сприятливий профіль безпеки вказаних лікарських засобів, що важливо при виборі препаратів фармакологічної підтримки у спортсменів. Важливим є встановлене в цьому КИ зменшення АЧТВ, що відбиває сприятливий вплив на агрегатний стан крові і, опосередковано, на швидкість перенесення кисню.

Аргінін аспартат, і особливо, його поєднане застосування з левокарнітином. Дуже важливе значення для прояву ергогенної дії аргінін аспартату має його виражений антиоксидантний ефект, який базується на зменшенні проявів оксидативного стресу за рахунок активізації функції антиоксидантних мембраноасоційованих ферментів, що показано в самих останніх дослідженнях.

Крім того, нещодавно було встановлено, що фармакологічні засоби, що містять, - аргінін знижують ушкодження постнавантажень сарколеми більш ніж в 2 рази, що супроводжується зменшенням втрати вмісту десмину в м'язах на 25 % і зниженням регуляції мРНК μ -калпаїну [31], що кінець кінцем приводить до прискорення протікання процесів відновлення після тренувального зайняття.

Не встановлено ніяких значимих зрушень у вмісті не лише основних електролітів калію і натрію, але і магнію і неорганічного фосфору, інших, окрім холестерину, показників обміну ліпідів (тригліцериди), параметрів обміну заліза (насичення трансферину залізом, загальна залізосполучна здатність сироватки).

Таблиця 41

Результати динамічної оцінки основних показників біохімічного аналізу крові в підгрупах важкоатлетів методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
основна підгрупа 2А								
Загальний білок, г/л	Візит 1	11	69,55	0,6159	70	65,6	73	p=0,39
	Візит 3	11	71,00	0,4262	70,9	69,4	74	
Білірубін общ., мкмоль/л	Візит 1	11	11,67	0,7424	10,9	9,3	16,8	p=0,002
	Візит 3	11	13,05	0,7497	12,3	10,8	18,4	
Сечовина, ммоль/л	Візит 1	11	6,736	0,1193	6,8	6,2	7,2	p=0,004
	Візит 3	11	7,418	0,1119	7,3	7	8,2	
Креатинін, ммоль/л	Візит 1	11	102,1	1,888	100,7	91,1	110	p=0,023
	Візит 3	11	107,4	1,641	108,5	99,4	115	
Глюкоза, ммоль/л	Візит 1	11	5,089	0,08975	5	4,5	5,53	p=0,24
	Візит 3	11	5,164	0,08359	5,2	4,7	5,7	
Калій, ммоль/л	Візит 1	11	4,345	0,1201	4,2	3,9	5,0	p=0,394
	Візит 3	11	4,418	0,07112	4,4	4,0	4,8	

Таблиця 41

Результати динамічної оцінки основних показників біохімічного аналізу крові в підгрупах важкоатлетів методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
Натрій, ммоль/л	Візит 1	11	141,6	0,5604	141	139	144	p=0,465
	Візит 3	11	140,6	0,9271	140	138	145	
а-амілаза, U/l	Візит 1	11	162,2	13,06	169,7	97,3	217,5	p=0,008
	Візит 3	11	175,5	11,84	189,6	116,8	220	
Аланін-аміно-трансфераза, U/l	Візит 1	11	22,79	1,61	22,1	15	33,4	p=0,52
	Візит 3	11	22,11	1,122	20,4	18,2	28,2	
Аспартат-аміно-трансфераза, U/l	Візит 1	11	29,62	1,684	31	18,3	36,2	p<0,001
	Візит 3	11	24,65*	1,362	24,8	17,4	30,8	
Холестерин, ммоль/л	Візит 1	11	3,843	0,09653	4,00	3,2	4,2	p=0,114
	Візит 3	11	3,778	0,09401	3,88	3,3	4,4	
Залізо сироватки, мкмоль/л	Візит 1	11	19,79	1,467	19	13,8	30,7	p>1,0
	Візит 3	11	19,79	1,467	19	13,8	30,7	
АЧТЧ, сек.	Візит 1	11	28,41	0,3976	28,5	26	30,2	p<0,001
	Візит 3	11	25,25*	0,2217	25,3	24,1	26,7	
основна підгрупа 2Б								
Загальний білок, г/л	Візит 1	11	72,4	0,8931	72,2	66,8	77	p=0,898
	Візит 3	11	72,33	0,4964	71,9	70,2	75,6	
Білірубін заг., мкмоль/л	Візит 1	11	14,08	1,11	14,4	8,5	19,5	p=0,601
	Візит 3	11	13,72	0,49	14,6	11,6	16,3	
Сечовина, ммоль/л	Візит 1	11	7,045	0,1461	7,1	6,0	7,6	p<0,001
	Візит 3	11	7,573	0,1096	7,4	7,1	8,1	
Креатинін	Візит 1	11	102,3	2,444	105,3	89,2	114,4	p=0,162

Продовження таблиці 41

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
ммоль/л	Візит 3	11	107,2	1,577	108,2	98,6	112,6	
Глюкоза, ммоль/л	Візит 1	11	5,005	0,121	5,0	4,54	5,9	p=0,273
	Візит 3	11	5,104	0,053	5,1	4,80	5,4	
Калій, ммоль/л	Візит 1	11	4,573	0,09253	4,5	4,2	5,2	p=0,061
	Візит 3	11	4,391	0,07562	4,4	4,0	4,8	
Натрій, ммоль/л	Візит 1	11	141,5	0,4545	142	138	143	p=0,7
	Візит 3	11	140,9	1,163	140	134	146	
а-амілаза, U/l	Візит 1	11	156,6	7,501	174,6	124	213,7	p=0,001
	Візит 3	11	174,7	7,132	174,6	138,6	208,6	
Аланін-аміно-трансфераза, U/l	Візит 1	11	17,3	1,465	27,3	17,3	34,5	p<0,001
	Візит 3	11	16,2	1,022	20,2	16,2	25,6	
Аспартат-аміно-трансфераза, U/l	Візит 1	11	24,1	1,073	34	24,1	37	p<0,001
	Візит 3	11	19,6	0,8443	25,4	19,6	28,1	
Холестерин, ммоль/л	Візит 1	11	4,018	0,1506	3,9	3,4	4,8	p=0,269
	Візит 3	11	4,091	0,1171	4	3,5	4,6	
Залізо сироватки, мкмоль/л	Візит 1	11	15,02	0,6054	0,6054	11,6	18,3	P>1,0
	Візит 3	11	15,02	0,6054	0,6054	11,6	18,3	
АЧТЧ, сек.	Візит 1	11	30,74	0,6584	30,8	27,1	34,3	p<0,001
	Візит 3	11	26,25	0,3312	25,8	25,1	28,7	

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
контрольна підгрупа 2К								
Загальний білок, г/л	Візит 1	11	69,75	0,9366	69,3	65,3	76,3	p=0,432
	Візит 3	11	68,36	3,035	71	38,6	75,3	
Білірубін заг., мкмоль/л	Візит 1	11	13,74	0,9837	13,1	9,2	19,8	p=0,262
	Візит 3	11	14,95	0,5912	15,2	11,3	17,4	
Сечовина, ммоль/л	Візит 1	11	6,764	0,1138	6,8	6	7,4	p<0,001
	Візит 3	11	8,345	0,1275	8,3	7,4	8,9	
Креатинін, ммоль/л	Візит 1	11	101,9	1,827	102,3	91	109,1	p<0,001
	Візит 3	11	112,8	0,9413	114,1	105,6	115,7	
Глюкоза, ммоль/л	Візит 1	11	5,34	0,1184	5,31	4,61	5,98	p=0,278
	Візит 3	11	5,25	0,0919	5,26	4,46	5,58	
Калій, ммоль/л	Візит 1	11	4,682	0,1256	4,6	4,1	5,4	p=0,077
	Візит 3	11	4,545	0,08242	4,4	4,2	5	
Натрій, ммоль/л	Візит 1	11	141,5	0,7181	142	137	144	p=0,899
	Візит 3	11	141,4	0,9842	140	136	146	
а-амілаза, У/л	Візит 1	11	175,1	11,09	189,5	97,6	208	p=0,022
	Візит 3	11	188,8	9,736	196,6	112,3	226,8	
Аланін-аміно-трансфераза, У/л	Візит 1	11	25,05	2,002	25,1	10,8	35,0	p<0,001
	Візит 3	11	33,27	1,458	33,2	23,6	38,3	
Аспартат-аміно-трансфераза, У/л	Візит 1	11	31,01	1,617	32,4	22,7	37,1	p=0,04
	Візит 3	11	35,27	1,347	36,3	24,2	40,2	
Холестерин, ммоль/л	Візит 1	11	3,868	0,1814	3,7	3	4,85	p=0,808
	Візит 3	11	3,836	0,1503	3,8	3,2	4,8	
Залізо сироватки, мкмоль/л	Візит 1	11	15,76	0,6788	15,3	13,3	20,4	P>1,0
	Візит 3	11	16,22	1,043	15,3	13,3	25,4	
АЧТЧ, сек.	Візит 1	11	33,57	0,7786	33,5	29,6	37,0	p=0,02
	Візит 3	11	27,45	0,5884	27,0	25,8	32,6	

*Висновок про достовірність відмінностей може бути зроблений при $p<0,05$

Отримані дані відносно безпеки застосування досліджуваних ЛЗ у важкоатлетів свідчать, що не виявлено негативних зрушень показників біохімічного гомеостазу в умовах напруженої м'язової діяльності.

5 Встановлені у край незначні підвищення активності маркерних ферментів підшлункової залози і печінки - α -амілази і АЛТ - знаходяться в межах помилки визначення і не є значимими.

Таким чином, отримані за допомогою методів описової статистики дані вказують на відсутність достовірних відмінностей найважливіших показників загального аналізу крові в основних і контрольних підгрупах як у легкоатлетів, так і у важкоатлетів. Така ж відсутність якої-небудь негативної динаміки відзначається відносно значень гематокриту, середнього об'єму еритроцитів, їх відносної і абсолютної насиченості гемоглобіном і міри анізоцитозу, а також і тромбоцитів. Це чітко вказує на відсутність негативної реакції з боку системи крові спортсменів при курсовому використанні як окремо аргініну аспартат, так і при поєднаному прийомі аргініну аспартату і левокарнітину.

15 Об'єктивне дослідження спортсменів робилося при ергогенному огляді спортсменів з виміром фізіологічних показників. При лікарському контролі оцінювалася частота серцевих скорочень, артеріальний тиск, стан шкіри і видимих слизових та ін. За час дослідження найважливіші показники гемодинаміки в основних і контрольних підгрупах у представників обох видів спорту залишалися стабільними (таблиця 42, 43).

20

Таблиця 42

Динамічна оцінка результатів основних показників гемодинаміки в підгрупах легкоатлетів
методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
основна підгрупа 1А								
ЧСС, уд./хв	Візит 1	12	58,67	1,84	59	47	73	p=0,74
	Візит 3	12	58,33	1,30	59	49	68	
АТ сист., мм рт.ст.	Візит 1	12	124,4	2,35	2,35	108	141	p=0,026
	Візит 3	12	122,1	1,84	1,84	112	135	
АТ діаст., мм рт.ст.	Візит 1	12	76,75	3,048	75,5	56	95	p=0,542
	Візит 3	12	75,58	2,065	77	62	86	
основна підгрупа 1Б								
ЧСС, уд./хв	Візит 1	12	57,83	2,774	58	45,0	78,0	p=0,377
	Візит 3	12	56,25	1,244	57	49,0	66,0	
АТ сист., мм рт.ст.	Візит 1	12	129,1	7,982	131	111	138	p=0,325
	Візит 3	12	121,7	6,541	122	112	130	
АТ діаст., мм рт.ст.	Візит 1	12	78,83	3,01	3,01	63,0	100,0	p=0,009
	Візит 3	12	70,00	1,74	1,73	60,0	80	
контрольна підгрупа 1К								
ЧСС, уд./хв	Візит 1	12	55,67	1,499	56,5	47,0	62	p=0,822
	Візит 3	12	55,92	0,9249	56,0	51,0	62	
АТ сист., мм рт.ст.	Візит 1	12	123	2,437	124	108	138	p=0,178
	Візит 3	12	124,7	2,203	125,5	110	135	
АТ діаст., мм рт.ст.	Візит 1	12	73,00	3,42	77,5	51,0	90	p=0,627
	Візит 3	12	73,67	2,545	75,0	54,0	84	

*Висновок про достовірність відмінностей може бути зроблений при $p < 0,05$

Таблиця 43

Динамічна оцінка результатів основних показників гемодинаміки в підгрупах важкоатлетів
методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
основна підгрупа 2А								
ЧСС, уд./хв	Візит 1	11	57,18	1,92	57	48	70	p=0,305
	Візит 3	11	58,55	0,78	59	54	62	
АТ сист., мм рт.ст.	Візит 1	11	125,9	1,194	125	120	132	p=0,037
	Візит 3	11	123,4	1,337	122	118	132	
АТ діаст., мм рт.ст.	Візит 1	11	83,36	1,41	85	74	90	p=0,023
	Візит 3	11	79,73	0,79	80	74	84	
основна підгрупа 2Б								
ЧСС, уд./хв	Візит 1	11	58,73	1,61	60	45	65	p=0,813
	Візит 3	11	59,27	0,86	60	54	64	
АТ сист., мм рт.ст.	Візит 1	11	126,4	2,54	128	105	137	p=0,365
	Візит 3	11	123,8	2,55	128	111	132	
АТ діаст., мм рт.ст.	Візит 1	11	82,91	2,40	80	70	100	p=0,21
	Візит 3	11	79,45	1,40	80	72	84	
контрольна підгрупа 2К								
ЧСС, уд./хв	Візит 1	11	60,82	0,59	62	58	64	p=0,138
	Візит 3	11	61,73	0,43	62	60	64	
АТ сист., мм рт.ст.	Візит 1	11	129,6	0,92	130	124	134	p=1,0
	Візит 3	11	129,6	0,80	128	126	134	

Динамічна оцінка результатів основних показників гемодинаміки в підгрупах важкоатлетів
методами описової статистики

Параметр	День дослідження	n	M	m	Медіана	Мін.	Макс.	P
АТ діаст., мм рт.ст.	Візит 1	11	79,64	1,96	82	64	90	p=0,876
	Візит 3	11	80,00	0,7135	80	76	84	

*Висновок про достовірність відмінностей може бути зроблений при $p < 0,05$

Треба відмітити, що цифри ЧСС є референтними для спортсменів, у яких брадикардія належить до пристосовних реакцій тренувального процесу і вказує на економізацію роботи серця. Як видно з таблиці. 42, 43 частота серцевих скорочень, систолічний і діастола-артеріальний тиск спортсменів основних і контрольних підгруп достовірний в динаміці дослідження не відрізнялися. Таким чином, не встановлено негативних зрушень основних параметрів функціонального стану серцево-судинної системи у представників обох видів спорту - легкоатлетів і важкоатлетів - при курсовому застосуванні аргініну аспартату, і аргініну аспартату і левокарнітину, що підтверджує високий профіль безпеки досліджуваних ЛЗ.

На підставі результатів проведеного дослідження можна зробити наступні висновки

1. Досліджувані ЛЗ є зручною формою для застосування спортсменами в умовах тренувальних зборів і змагань на етапах підготовки спортсменів, оскільки не вимагають розведення або іншого дозування, окрім вказаного виробником.

2. Застосування досліджуваного ЛЗ не приводить до негативних зрушень загального стану спортсменів за результатами фізикального обстеження, не викликає порушень функціонального стану серцево-судинної системи, основних лабораторних показників.

3. Застосування досліджуваного ЛЗ приводить до стимуляції фізичної працездатності у представників різних видів спорту, незалежно від специфіки переважаючого механізму енергозабезпечення (аеробний, анаеробний гліколітичний), що виражається в зростанні параметрів загальної і спеціальної фізичної працездатності.

4. Застосування досліджуваного ЛЗ супроводжується істотною тенденцією до поліпшення вираженості психофізіологічного стресу, який належить до найважливіших чинників погіршення результатів тренувальної діяльності і змагання.

5. Застосування досліджуваного ЛЗ приводить до істотного зниження проявів оксидативного стресу, а першу чергу, на рівні клітинних мембран, що допомагає уникнути розвитку подальших патобіохімічних зрушень, властивих завершальному етапу підготовки кваліфікованих спортсменів.

6. Досліджуване ЛЗ добре переноситься спортсменами, практично не викликає побічних реакцій і можуть бути рекомендовані як дозволені ергогенні засоби на етапах підготовки спортсменів - представників циклічних і силових видів в любительському спорті і в спорті вищих досягнень.

Для вивчення застосування ФК для лікування хронічної ішемічної хвороби серця або стабільної стенокардії напруги або атеросклерозу периферичних судин було проведено наступне дослідження.

Задачею дослідження було вивчення впливу ФК на толерантність до фізичного навантаження і якість життя у пацієнтів зі стабільною стенокардією напруги >II функціонального класу.

Задачі дослідження:

1. Вивчити вплив ФК при курсовому застосуванні у пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця:

- толерантність до фізичного навантаження.
- частоту виникнення нападів стенокардії;
- кількість пігулок нітрогліцерину, необхідних для купірування нападів стенокардії;
- якість життя;

Загальний дизайн дослідження.

Це дослідження було відкритим, рандомізованим, порівняльним дослідженням III фази в паралельних групах.

Після підписання інформоване згоди виконувалися процедури скринінгу (до 2 днів до рандомізації).

Після підтвердження відповідності критеріям відбору в дослідження, пацієнти розподілялися по групах лікування з використанням збалансованої блокової рандомізації в співвідношенні 1: 1 для застосування або ФК у поєднанні з базисною терапією, або тільки базисній терапії впродовж 21 дня. Завершальний візит проводився на 22 день.

5 Схема дизайну дослідження представлена в таблиці 44.

Таблиця 44

Схема дизайну дослідження

Скринінг	День - 2-0	Візит 0
Рандомізація	День 1	Візит 1
Прийом препарату	День 1-21	
	День 3±1 день	Візит 2
	День 7±1 день	Візит 3
	День 12	Візит 4 (телефонний візит)
Завершальний візит	День 22±2 день	Візит 5

Для оцінки ефективності і безпеки ФК був вибраний дизайн дослідження, що відповідає поставленим цілям: рандомізоване, порівняльне, в паралельних групах, багатоцентрове дослідження.

Для забезпечення мінімізації систематичної помилки відбору в дослідження вибраний рандомізований дизайн дослідження в паралельних групах.

Як первинний критерій ефективності терапії було вибрано зміну тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ТДТ) по протоколу R. Bruce по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом, який є відображенням фармакодинамічної дії препарату.

Як контроль вибрано застосування стандартної базової терапії, яка згідно з уніфікованим клінічним протоколом МЗ (2015) є оптимальною медикаментозною терапією.

Пацієнти основної групи, крім базисної терапії, отримували досліджувану фармацевтичну композицію 2 рази на день по 20 мл протягом 10 днів.

Кількість пацієнтів у дослідженнях: число рандомізованих в дослідження пацієнтів складає 110, ITT популяція складає 110, PP популяція: складає 91, популяція безпеки складає 110.

Діагноз і основні критерії для включення пацієнтів у дослідження.

В дослідження включалися чоловіки і жінки у віці від 45 до 75 років з діагнозом ішемічна хвороба серця (ІХС), які відповідали усім критеріям включення/неувімкнення і які підписали інформовану згоду на участь в дослідженні. Переважна кількість пацієнтів знаходилась в умовах амбулаторного режиму лікування і спостереження, менша кількість пацієнтів знаходилась в умовах стаціонару.

У дослідження включалися пацієнти, що відповідають усім вказаним критеріям:

30 1. Чоловіки і жінки у віці від 45-75 років з діагнозом ІХС: стабільна стенокардія напруги >II ФК, верифікованим коронарорентрикулографією, пробами навантажень або наявністю постінфарктного кардіосклерозу.

2. Позитивні результати тредмил-теста:

35 елевация сегмента ST (>1,0 мм); горизонтальна або косонизвідна депресія сегмента ST>1 мм через 0,06 с після точки j як мінімум в двох суміжних відведеннях в трьох послідовних комплексах

3. Готовність і здатність пацієнта виконати вимоги протоколу дослідження.

4. Пацієнти, схема лікування або стан яких залишатиметься прогнозовано стабільним впродовж усього періоду їх участі в дослідженні.

40 5. Негативний результат тесту на вагітність і згоду використати адекватні методи контрацепції упродовж усього дослідження (застосовно для жінок репродуктивного віку).

6. Наявність підписаної пацієнтом форми інформованої згоди на участь в дослідженні.

У цьому дослідженні як досліджувану терапію призначали ФК, розчин оральний, 1 мл розчину містить: 100 мг левокарнітину і 264 мг аргініну аспартату, допоміжні речовини: кислота яблучна, сахаринат натрію, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), вода для ін'єкцій. Спосіб застосування - всередину, до їди, по 2 небули 2 рази на добу, уранці і увечері, у поєднанні із застосуванням стандартної терапії.

Тривалість терапії складала 21 день.

У контрольній групі призначалася стандартна терапія.

Критерії оцінки ефективності та безпеки заявленої фармацевтичної композиції при її застосуванні у стандартній терапії.

Критерії ефективності заявленої фармацевтичної композиції були наступні.

5 Первинний критерій ефективності - це зміна тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ТДТ) по протоколу R. Bruce по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом.

Вторинні критерії ефективності:

10 1) збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ТДТ) по протоколу R. Bruce по закінченні 21-денного курсу лікування на 1 хвилину;

2) збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ТДТ) по протоколу R. Bruce по закінченні 21-денного курсу лікування на 2 хвилини;

15 3) динаміка пікового споживання кисню за результатами ТДТ по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом;

4) зміна потужності порогового навантаження при проведенні навантажувального тесту ТДТ по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом;

5) кількість нападів стенокардії за тиждень і їх динаміка;

20 6) кількість прийнятих доз (пігулок) нітрогліцерину за тиждень і їх динаміка; зменшення кількості прийнятих за тиждень пігулок нітрогліцерину для купірування нападів стенокардії по закінченні 21-денного курсу лікування;

7) зменшення кількості нападів стенокардії до закінчення курсу лікування на 50 % в порівнянні з початковим станом;

25 8) зменшення кількості споживаних пігулок (доз) нітрогліцерину для купірування нападів стенокардії до закінчення курсу лікування на 50 % в порівнянні з початковим станом;

9) зміна рівня потікзалежної вазодилатації по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом;

30 10) зміна дисперсії QTc, кількість аритмічних подій за результатами добового моніторингу ЕКГ по закінченні 21-денного курсу лікування.

11) оцінка якості життя по опитувачу HeartQoL і її динаміка по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом

Критерії безпеки запропонованої фармацевтичної композиції були наступні:

35 1) загальна частота побічних явищ;

2) частота серйозних побічних явищ;

3) частота побічних явищ, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату;

4) частота побічних явищ, які привели до вибування пацієнта з дослідження;

5) частота побічних явищ, раніше не описаних в інструкції по застосуванню досліджуваного препарату.

40 Статистичні методи, які використовувались під час проведення досліджень.

Аналіз даних проводився в наступних популяціях:

- популяція усіх включених пацієнтів (Intent-to-treat, ITT): усі рандомізовані пацієнти, які застосували хоч би одну дозу досліджуваного препарату/стандартної терапії.

45 - популяція пацієнтів по протоколу (per protocol, PP): усі рандомізовані пацієнти, які отримали повний курс лікування досліджуваними лікарськими засобами і не мали значимих відхилень від протоколу.

- популяція безпеки (safety): усі рандомізовані пацієнти, які застосували хоч би одну дозу досліджуваного препарату/стандартної терапії.

Основною популяцією для оцінки первинного критерію ефективності була популяція PP.

50 Додатково, первинний критерій ефективності був проаналізований в популяції ITT. Основною популяцією для оцінки вторинних критеріїв ефективності була популяція ITT. Додатково, вторинні критерії ефективності проаналізовані в популяції PP. Основною популяцією для оцінки безпеки була популяція безпеки. Демографічні дані, показники ефективності і безпеки представлені по групах лікування з використанням описової статистики:

55 Безперервні (кількісні) дані представлені за допомогою наступних параметрів:

- кількість спостережень (n);

- середнє (M);

- стандартне відхилення (З);

- 95 % довірчий інтервал для середнього (95 % ДІ);

60 - мінімальне значення (хв.);

- максимальне значення (макс.);
- медіана (Me);
- межквартильний діапазон (МКД).

Для змінних, представлених у вигляді якісних і порядкових показників, були розраховані абсолютні (n) і відносні (у %) частоти для кожної категорії, а також 95 % ДІ. На початку статистичного аналізу була виконана перевірка однорідності груп за основними початковими показниками (демографічні і антропометричні характеристики пацієнтів) для оцінки успішності проведеної рандомізації (оцінка збалансованості показників в групах). Для кількісних показників було виконано порівняння груп за допомогою t-критерію Ст'юдента для незалежних вибірок або критерію Манна-Уїтні залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних в групах за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі. Для категоріальних показників порівняння груп проводилося за допомогою критерію хі-квадрат Пірсона (χ^2). У разі, якщо у будь-якому з елементів таблиці зв'язаності очікувані частоти були менше 5, для порівняння застосовувався точний критерій Фішера. При застосуванні критерію хі-квадрат Пірсона у разі дихотомічних (бінарних) змінних використовувалася поправка Йетс (поправка на безперервність).

Згідно з уніфікованим клінічним протоколом МЗ(2015) є оптимальною медикаментозною терапією, і включає як мінімум один препарат, який впливає на симптоми стенокардії і препарати, які впливають на відвертання ускладнень захворювання.

- Препарати для короткострокового контролю симптомів включають: гліцерил тринітрат(нітрогліцерин короткої дії) у вигляді пігулок або спрею для припинення нападу стенокардії або для його попередження.

- Терапія для тривалого контролю симптомів і профілактики нападів для пацієнтів із стабільною стенокардією напруги включає: препарати 1 ряду: бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів, які знижують ЧСС в адекватних дозах з урахуванням побічних дій і наявних протипоказань. При недостатній ефективності терапії, рекомендується замінити бета-блокатор на блокатор кальцієвих каналів або призначити комбінацію бета-блокатора і дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів.

При недостатній ефективності терапії першого ряду для контролю симптомів стенокардії до терапії додати один або комбінацію препаратів другого ряду - нітрати пролонгованої дії, івабрадин в адекватних дозах.

Призначення препаратів для профілактики ускладнень(згідно з клінічним протоколом МЗ(2015)):

- препарати ацетилсаліцилової кислоти в дозі 75-150 мг/добу. При непереносимості ацетилсаліцилової кислоти призначають препарати клопідогрелю в дозі 75 мг в добу за відсутності протипоказань;

- статини, призначають усім пацієнтам зі встановленим діагнозом ИБС, незалежно від показників ліпідного профілю;

- пацієнтам із стабільною ИБС і цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією, хронічною серцевою недостатністю або безсимптомним порушенням функції лівого шлуночка призначають інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори до рецепторів ангіотензину.

За даними доклінічного дослідження визначення ефективної дози ФК, розчин оральний, при внутрішньошлунковому введенні на моделі гострої асфіксії у щурів найбільшу ефективність препарат проявив в дозах 1 і 2 мл/кг ваги. Виходячи з отриманих результатів, а також на підставі даних літератури, де з точки зору співвідношення фармакокінетик і фармакодинаміки, і безпеки оптимальна доза для перорального прийому аргініну складає 6 г на добу, було вирішено використати в клінічному дослідженні 40 мл ФКА як оптимальну добову дозу.

Аналіз первинного критерію ефективності заявленої фармацевтичної композиції був зроблений наступним чином.

Відповідно до задачі і завдань дослідження, нульова гіпотеза (H_0) була сформульована таким чином:

- нульова гіпотеза (H_0) полягає в тому, що ефективність терапії, що включає заявлену фармацевтичну композицію, поступатиметься ефективності стандартної терапії або рівною їй;

- альтернативна гіпотеза (H_a) полягає в тому, що ефективність терапії, що включає запропоновану фармацевтичну композицію, перевищуватиме ефективність стандартної терапії.

$$H_0: \varepsilon \leq \delta$$

$$H_a: \varepsilon > \delta$$

де $\delta \geq 0$ - величина клінічно значимих відмінностей, при якій можна вважати, що терапія, що включає досліджуваний препарат, перевершує по ефективності базову терапію;

ε - різниця середніх [Твізит5-Твізит 0]= μ (комплексна терапія)- μ (стандартна терапія), де μ - середнє арифметичне головної змінної для відповідної групи.

Для оцінки відмінностей по первинному критерію ефективності між групами був використаний t-критерій Стюдента, або U-критерій Манна-Уїтні залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних в групах за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі. Відмінність ефективності терапії аналізувалася з використанням двосторонніх довірчих інтервалів (ДІ). Розрахунок 95 % ДІ проводився на підставі t-розподілу. Відповідно до протоколу, висновок про ефективність комплексної терапії, що перевищує, в основній групі (включає заявлену фармацевтичну композицію) в порівнянні із стандартною терапією в контрольній групі був зроблений на підставі наявності позитивних статистично значимих відмінностей між групами по первинному критерію на користь основної групи. Позитивними вважалися такі результати, коли збільшення тривалості навантаження по тредмил-тесту в основній групі більше збільшення тривалості навантаження по тредмил-тесту для контрольної групи.

Динаміка в групах оцінена за допомогою парного t-критерію Стюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона в кожній групі залежно від результатів перевірки за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі нормальності розподілу різниць [Твізит 5-Твізит 0]. Було вобчислено відносне збільшення/зменшення первинного критерію ефективності. І оцінено за допомогою парного t-критерію Стюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона в кожній групі залежно від результатів перевірки за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі нормальності розподілу різниць [Твізит 5-Твізит 0]. Було обчислено відносне збільшення/зменшення первинного критерію ефективності.

Аналіз вторинних критеріїв ефективності заявленої фармацевтичної композиції було проведено наступним чином.

Для критерію - збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні теста навантаження (тредмил-тест, ТДТ) по протоколу R. Bruce по закінченні 21-денного курсу лікування на 1 хвилину. Для порівняння груп була створена дихотомічна змінна: збільшення тривалості навантаження до закінчення курсу лікування на 1 хвил. (збільшення є / збільшення немає), по якій приведені показники описової статистики в кожній групі (частота і частка в %). Порівняння між групами дослідження проведене за допомогою критерію ксіквадрат Пірсона (χ^2) (з поправкою Йетс у разі дихотомічних (бінарних) змінних) або двостороннього варіанта точного критерію Фішера (при очікуваних частотах менше 5).

Для критерію - збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні тіста навантаження (ТДТ) по протоколу R. Bruce по закінченні 21-денного курсу лікування на 2 хвилини. Для порівняння груп була створена дихотомічна змінна: збільшення тривалості навантаження до закінчення курсу лікування на 2 хвил. (збільшення є / збільшення немає), по якій приведені показники описової статистики в кожній групі (частота і частка в %). Порівняння між групами дослідження проведене за допомогою критерію ксіквадрат Пірсона (χ^2) (з поправкою Йетс у разі дихотомічних (бінарних) змінних) або двостороннього варіанта точного критерію Фішера (при очікуваних частотах менше 5).

Для критерію - динаміка пікового споживання кисню за результатами ТДТ по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом. Динаміка в групах представлена графічно і за допомогою описової статистики і оцінена за допомогою парного t-критерію Стюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона в кожній групі залежно від результатів перевірки за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі нормальності розподілу різниць [Твізит 5 - Твізит 0]. Було обчислено відносне збільшення/зменшення показника. Для оцінки відмінностей між групами був використаний t-критерій Стюдента або U-критерій Манна-Уїтні залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних в групах за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі.

Для критерію - зміна потужності порогового навантаження при проведенні навантаження ТДТ по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом. Динаміка в групах представлена графічно і за допомогою описової статистики і оцінена за допомогою парного t-критерію Стюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона в кожній групі залежно від результатів перевірки за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі нормальності розподілу різниць [Твізит 5 - Твізит 0]. Було вчислено відносне збільшення/зменшення показника. Для оцінки відмінностей між групами використаний t-критерій Стюдента, або U-критерій Манна-Уїтні залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних в групах за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі.

Для критерію - кількість нападів стенокардії за тиждень і їх динаміка. Динаміка в групах представлена графічно і за допомогою описової статистики. Для оцінки відмінностей різниць [Твізит 5 - Твізит 0] між групами був використаний t-критерій Стюдента, або U-критерій Манна-Уїтні залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних в групах за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі.

Для критерію - кількість прийнятих доз (пігулок) нітрогліцерину за тиждень і їх динаміка. Динаміка в групах представлена графічно і за допомогою описової статистики. Для оцінки відмінностей різниць [Твізит 5 - Твізит 0] між групами використаний t-критерій Стюдента, або U-критерій Манна-Уїтні залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних в групах за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі

Для критерію - зменшення кількості нападів стенокардії до закінчення курсу лікування на 50 % в порівнянні з початковим станом. Для порівняння груп була створена категоріальна змінна, за допомогою якої можна оцінити наявність/відсутність 50 % зменшення значення показника у кінці лікування (Твізит 5) в порівнянні з Твізит 0 (категорії: є зменшення на 50 % і більше/немає зменшення на 50 %), по якій приведені показники описової статистики в кожній групі (частота і частка в %). Порівняння між групами дослідження було проведено за допомогою критерію ксіквадрат Пірсона (χ^2) (з поправкою Йетс у разі дихотомічних (бінарних) змінних) або двостороннього варіанта точного критерію Фішера (при очікуваних частотах менше 5).

Для критерію - зменшення кількості споживаних пігулок (доз) нітрогліцерину для купірування нападів стенокардії до закінчення курсу лікування на 50 % в порівнянні з початковим станом. Для порівняння груп була створена категоріальна змінна, за допомогою якої можна оцінити наявність/відсутність 50 % зменшення значення показника у кінці лікування (Твізит 5) в порівнянні з Твізит 0 (категорії: є зменшення на 50 % і більше/немає зменшення на 50 %), по якій приведені показники описової статистики в кожній групі (частота і частка в %). Порівняння між групами дослідження проведено за допомогою критерію ксі-квадрат Пірсона (χ^2) (з поправкою Йетс у разі дихотомічних (бінарних) змінних) або двостороннього варіанта точного критерію Фішера (при очікуваних частотах менше 5).

Для критерію - зміна рівня потік-залежної вазодилатації по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом. Динаміка в групах представлена графічно і за допомогою описової статистики і оцінена за допомогою парного t-критерію Стюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона в кожній групі залежно від результатів перевірки за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі нормальності розподілу різниць [Твізит 5 - Твізит 0]. Було обчислено відносне збільшення/зменшення показника. Для оцінки відмінностей між групами використаний t критерій Стюдента, або U-критерій Манна-Уїтні залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних в групах за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі.

Для критерію - зміна дисперсії QTс, кількість аритмічних подій за результатами добового моніторування ЕКГ по закінченні 21-денного курсу лікування. Динаміка в групах представлена графічно і за допомогою описової статистики і оцінена за допомогою парного t-критерію Стюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона в кожній групі залежно від результатів перевірки за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі нормальності розподілу різниць [Твізит 5 - Твізит 0]. Було обчислено відносне збільшення/зменшення показника. Для оцінки відмінностей між групами використаний t-критерій Стюдента, або U-критерій Манна-Уїтні залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних в групах за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі.

Для критерію - оцінка якості життя по опитувачу HeartQol і її динаміка по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом. Динаміка в групах представлена графічно і за допомогою описової статистики і оцінена за допомогою парного t-критерію Стюдента або критерію знакових рангів Уїлкоксона в кожній групі залежно від результатів перевірки за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі нормальності розподілу різниць [Твізит 5 - Твізит 0]. Було вчислено відносне збільшення/зменшення показника. Для оцінки відмінностей між групами використаний t-критерій Стюдента, або U-критерій Манна-Уїтні залежно від результатів перевірки нормальності розподілу даних в групах за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі.

В усіх випадках був використаний двосторонній варіант відповідного критерію з рівнем значущості (α - вірогідність помилки I роду) 0,05. Для критерію Шапіро-Уїлкі використаний рівень значущості 0,01.

Аналіз безпеки запропонованої фармацевтичної композиції було проведено наступним чином.

Результати лабораторних досліджень (показники клінічного аналізу крові, загального аналізу сечі, біохімічне дослідження крові), результати виміру частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ) представлені по групах лікування з використанням описової статистики.

Була виконана оцінка зміни зазначених вище показників в кожній групі по візитах і для різниці [Твізит 5 - Твізит 0]. Проведена оцінка значущості зміни динаміки аналізованих показників в кожній групі за допомогою t-критерію Стюдента для парних даних або критерію

знакових рангів Уїлкоксона залежно від результатів перевірки нормальності розподілу різниць [Твізит 5 - Твізит 0] за допомогою критерію Шапіро-Уїлкі. Кожен показник був перетворений в категоріальну змінну (норма / клінічно незначиме відхилення/клінічно значиме відхилення) для якої в кожній групі і для кожного візиту відповідно до схеми обстеження пацієнтів була

5 вичислена частота і доля у %.

Попередні, супутні захворювання і НЯ кодувалися за допомогою класифікатора MedDRA. Попередня і супутня терапія кодувалися за допомогою класифікатора АТС. По кожній кінцевій точці безпеки для кожної групи розраховані показники описової статистики (частота і частка у відсотках для кожної групи). Порівняння груп за кількістю пацієнтів з НЯ зроблене за допомогою

10 критерію кси-квадрат Пірсона (χ^2) (з поправкою Йетс у разі дихотомічних (бінарних) змінних) або двостороннього варіанта точного критерію Фішера (при очікуваних частотах менше 5).

Усього в дослідження було включено 110 пацієнтів. 110 пацієнтів було рандомізовано і 109 закінчили дослідження. Популяцію ІТТ склали 110 пацієнтів, популяція РР - 91 пацієнтів, в популяцію безпеки було включено 110 пацієнтів.

15 Тредмил тест(ТДТ) проводився під час візиту 0 і візиту 5 на тредмиле "VALIANT»(Lode BV, Нідерланди) або його аналога. Дослідження проводилося по модифікованому протоколу R. Вгусе. Розраховувалися наступні показники: толерантність до фізичного навантаження і функціональний клас стенокардії. Висока - I функціональний клас, при енергетичній місткості виконаного фізичного навантаження, більше 7,0 MET. Середня толерантність до ФН, II-III

20 функціональний клас(енергоємність II класу - 4,0-6,9 MET, III-2,0-3,9 MET). Низька толерантність - IV функціональний клас(метаболічна вартість навантаження менше 2,0 MET). Крім того, розраховувалися наступні показники: загальний час навантаження і пікове споживання кисню. Інтерпретацію ТДТ проводив лікар-кардіолог.

Облік кількості нападів стенокардії і кількості прийнятого нітрогліцерину.

25 Облік проводився на візиті 0 і візиті 5 за допомогою щоденників по реєстрації нападів стенокардії(Додаток 2 Протоколи клінічного дослідження). Інтерпретацію результатів проводив лікар-кардіолог.

Потікзалежна вазодилатація.

30 Тест потікзалежної вазодилатації проводився на візиті 0 і візиті 5 на ультразвуковому апараті Philips HD11XE або його аналогу лінійним датчиком частотою 3-12 Мгц. Сканування правої плечової артерії проводили на 2-10 см вище за ліктьовий згин, манжету тонометра накладали на передпліччя нижче місця локації артерії. У початковому стані вимірювали діаметр плечової артерії і швидкість кровотоку. Діаметр плечової артерії визначали як відстань між передньою і задньою стінками артерії на межі інтим судини у фазі звичайно-діастолі кровотоку,

35 яку визначали у момент появи зубця R на ЕКГ, синхронізованою з ультразвуковим зображенням. ПЗВД визначали на 60-ій секунді після 5 хвил. компресії плечової артерії тиском на 50 мм рт. ст. вище за рівень систолічного артеріального тиску хворої шляхом розрахунку відсотка зміни діаметра артерії, порівняно з початковим.

Добове моніторування ЕКГ.

40 Добове моніторування ЕКГ на системі Діакарда DC 03250 v2.1 або її аналога проводилося під час візиту 0 і візиту 5. Під час цього дослідження реєструвалися наступні показники: середня добова частота серцевих скорочень, максимальна і мінімальна ЧСС, число і характеристики шлуночкових і надшлуночкових порушень ритму, дисперсія інтервалу QTc, показники варіабельної серцевого ритму: SDNN, SDANN, RMSSD. Інтерпретацію результатів проводив

45 лікаря-кардіолог. Опитувач "Опитувач якості життя(HeartQoL)".

Опитувач якості життя HeartQoL видавався пацієнтові на візиті 0 і візиті 5. Інтерпретацію результатів проводив лікар-кардіолог.

Проводилася оцінка наступних параметрів безпеки:

50 - загальна частота побічних явищ;
- частота серйозних побічних явищ;
- частота побічних явищ, пов'язаних із застосуванням досліджуваного препарату;
- частота побічних явищ, які призвели до вибування пацієнта з дослідження;
- частота побічних явищ, раніше не описаних в інструкції по застосуванню досліджуваного

55 препарату. Безпека і переносимість 21-денного прийому ФК, розчин оральний, оцінювалася на підставі суб'єктивних симптомів і відчуттів, що повідомляються пацієнтом дослідникові і об'єктивних даних, отриманих в процесі лікування.

60 У аналізі безпеки препарату враховувалися дані фізикального обстеження, лабораторних і інструментальних обстежень. Оцінка безпеки проводилася упродовж усього дослідження.

Оцінка життєво важливих показників.

Визначення основних параметрів життєдіяльності (вимір ЧСС, ЧД, АТ, температури тіла) робилося до проведення фізикального огляду у спокої (після 15 хвилин відпочинку, не раніше чим за годину після паління сигарет і 2 години після їди). Частота серцевих скорочень (ЧСС) вимірювалася при аускультативній серця паралельно з визначенням частоти пульсу на променевій артерії (або на сонній артерії при слабкій пульсації на променевій артерії) впродовж хвилини в положенні сидючи, у разі дефіциту пульсу реєструвалися обидва параметри: ЧСС і частота пульсу. Частоту дихання (ЧД) вимірювали впродовж хвилини у спокої в положенні лежачи, відмічаючи дихальні рухи грудної клітки або черевної стінки, не привертаючи увагу пацієнта.

Зміна артеріального тиску робилася на плечовій артерії в положенні пацієнта лежачи по методу Короткова за допомогою сертифікованого сфігмоманометра або тонометра з використанням манжети довжини і ширини, підібраних по довжині і колу плеча пацієнта відповідно до рекомендацій по виміру АТ РМОАГ/ВНОК, 2010. Розмір манжети повинен був відповідати розміру руки: гумова частина манжети, що роздувається, повинна охоплювати не менше 80 % кола плеча; для дорослих осіб застосовувалася манжета шириною 12-13 см і завдовжки 30-35 см (середній розмір); але необхідно було мати в наявності велику і маленьку манжети для повних і худих рук відповідно. Стопчик ртуті або стрільця тонометра перед початком виміру повинні були знаходитися на нульовій відмітці. Для оцінки рівня АТ на кожній руці необхідно було виконати не менше двох вимірів з інтервалом не менше 1 хвил.; при різниці АТ > 5 мм рт. ст. робили однододатковий вимір; за кінцеве (реєстроване) значення бралася мінімальне з трьох вимірів.

Техніка виміру:

- швидко накачати повітря в манжету до рівня тиску, на 20 мм рт. ст. того, що перевищує САТ (по зникненню пульсу);

- АТ вимірюють з точністю до 2 мм рт. ст.;
- знижувати тиск в манжеті зі швидкістю приблизно 2 мм рт. ст. в 1 секунду;
- рівень тиску, при якому з'являється 1-й тон, відповідає САД (1 фаза тонів Короткова);
- рівень тиску, при якому відбувається зникнення тонів (5 фаза тонів Короткова) відповідає ДАТ; у дітей, підлітків і молодих людей відразу після фізичного навантаження, у вагітних і при деяких патологічних станах у дорослих, коли неможливо визначити 5 фазу, слід спробувати визначити 4 фазу тонів Короткова, яка характеризується значним послабленням тонів;

- якщо тони дуже слабкі, то слід підняти руку і виконати декілька стискаючих рухів кистю, потім вимір повторити, при цьому не слід сильно здавлювати артерію мембраною фонендоскопа;

- при первинному огляді пацієнта слід виміряти тиск на обох руках; надалі виміри проводять на тій руці, на якій АТ вище.

Лабораторні дослідження.

Забір крові для аналізу робився уранці натщесерце (10-12 годин після останнього прийому їжі) з ліктьової вени одноразовим стерильним шприцом з дотриманням умов асептики/антисептики. Для аналізів був необхідний забір приблизно 12 мл крові (1 столова ложка) на візиті 0 і візиті 5. Для загального аналізу сечі збиралася уранішня середня порція після адекватної гігієни промежини, сеча мала бути доставлена в лабораторію впродовж двох годин після збору.

Клінічний аналіз крові (вміст гемоглобіну, еритроцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула, ШОЕ), біохімічний аналіз крові (концентрація глюкози, лактату і пірувату в сироватці крові, концентрація сечовини і креатиніну, білірубину, АЛТ, АСТ, ЛДГ, ЩФ, КФК, загальна концентрація альбуміну), глюкоза крові з ліктьової вени і загальний аналіз сечі (колір, прозорість, відносна щільність, рН, глюкоза, білок, кетонів тіла) проводилися в лабораторії дослідницького центру.

Графік дослідження (Таблиця 9-2) показує етапи дослідження і процедури, які проводилися для кожного учасника дослідження.

Якщо пацієнт відвідав дослідницький центр поза запланованими візитами (незапланований візит), то це не впливало на порядок проведення запланованих візитів. Усі проведені обстеження під час незапланованого візиту документувалися в первинній документації і ІРК.

Таблиця 45

Розклад візитів і процедур

Етапи дослідження	Скринінг	Рандомізація	Прийом препарату			Завершальний візит
Візити	0	1	2	3	4*	5
Дні дослідження	-2-0	1	3	7	12±1	22±1
Демографічні і антропометричні дані анамнез: • стать, вік, зростання, вага; • супутні захворювання	•					
Вимір АТ, ЧСС, ЧД, t	•		•	•		•
Об'єктивний огляд	•		•	•		•
Реєстрація суб'єктивних скарг	•		•	•	•	•
Лабораторне обстеження: • загальний аналіз крові; • загальний аналіз сечі; • глюкоза крові; • біохімічний аналіз крові.	•					•
Тест сечі на вагітність (для жінок дітородного віку)	•					
Облік кількості нападів стенокардії і кількості прийнятого нітрогліцерину	•					•
Ехокардіографія	•					
Електрокардіографія	•					•
Тредмил тест	•					•
Добове моніторування ЕКГ	•					•
Визначення потікзалежної вазодилатації	•					•
Видача і заповнення опитувача якості життя(HeartQoI)	•					•
Оцінка критеріїв увімкнення/неувімкнення	•					
Оцінка критеріїв вимкнення	•		•	•	•	
Видача "Картка учасника клінічного дослідження"		•				
Видача препаратів		•		•		
Прийом ФК		•	•	•	•	
Реєстрація ПР/ПЯ		•	•	•	•	•
Телефонне опитування					•	

Результати досліджень

- 5 Зміна тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ТДТ) по протоколу R. Bruce по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом

Популяція РР.

- 10 Середня (±СВ) тривалість фізичного навантаження при проведенні тредмил-тесту на початковому рівні склала в основній групі 4,95±2,05 хвил., в контрольній групі 5,11±1,82 хвил. (статистично значимих відмінностей між групами немає, p=0,695).

- 15 Середня (±СВ) тривалість фізичного навантаження при проведенні тредмил-тесту після закінчення лікування склала в основній групі 5,82±2,15 хвил. (відмінності в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, p<0,001), в контрольній групі 5,39±2,02 хвил. (статистично значимих відмінностей в порівнянні з початковим рівнем немає, p=0,160) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, p=0,161).

Абсолютна середня різниця (±СВ) тривалості фізичного навантаження при проведенні тредмил-теста після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем склала в

основній групі $0,87 \pm 1,21$ (95 % ДІ 0,51; 1,23) хвил., в контрольній групі $0,28 \pm 1,30$ (95 % ДІ - 0,10; 0,67) (відмінності між групами) (відмінності між групами статистично значимі).

Відносна середня різниця (\pm СВ) тривалості фізичного навантаження при проведенні тредмил-тесту після закінчення курсу лікування в порівнянні з початковим рівнем склала в основній групі $23,89 \pm 39,27$ (95 % ДІ 12,10; 35,69) %, в контрольній групі $8,29 \pm 25,49$ (95 % ДІ 0,72; 15,85) % (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,001$).

Таким чином, можна зробити висновок, що в основній групі при аналізі в популяції РР тривалість фізичного навантаження статистично значимо збільшилася в порівнянні з контрольною групою, таким чином можна вважати доведеною гіпотезу про перевагу застосування ФКА у поєднанні з базовою стандартною терапією в порівнянні із застосуванням тільки базової терапії за первинним критерієм ефективності.

Популяція ІТТ.

Середня (\pm СВ) тривалість фізичного навантаження при проведенні тредмил-тесту на початковому рівні склала в основній групі $4,98 \pm 1,95$ хвил. в контрольній групі $5,20 \pm 1,74$ хвил. (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,506$).

Середня (\pm СВ) тривалість фізичного навантаження при проведенні тредмил-тесту після закінчення лікування склала в основній групі $5,95 \pm 2,08$ хвил. (відмінності в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, $p<0,001$), в контрольній групі $5,41 \pm 1,92$ хвил. (статистично значимих відмінностей в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,267$) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,053$).

Абсолютна середня різниця (\pm СВ) тривалості фізичного навантаження при проведенні тредмил-тесту після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем склала в основній групі $0,93 \pm 1,15$ (95 % ДІ 0,62; 1,25) хвил., в контрольній групі $0,21 \pm 1,22$ (95 % ДІ 0,12; 0,54) відмінностей між групами статистично значимі, $p<0,001$). Середня відмінність між групами склала 0,724 хвил. (95 % ДІ 0,272; 1,176) (відмінності між групами статистично значимі).

Відносна середня різниця (\pm СВ) тривалості фізичного навантаження при проведенні тредмил-тесту після закінчення курсу лікування в порівнянні з початковим рівнем склала в основній групі $24,32 \pm 36,64$ (95 % ДІ 14,31; 34,32) %, в контрольній групі $6,51 \pm 24,04$ (95 % ДІ 0,01; 13,01) % (відмінності між групами статистично значимі, $p<0,001$).

Таким чином, можна зробити висновок, що в основній групі при аналізі в популяції ІТТ тривалість фізичного навантаження статистично значимо збільшилася, в порівнянні з контрольною групою.

Збільшення тривалості фізичного навантаження при проведенні теста (ТДТ) навантаження по протоколу R.Bruse по закінченні 21-денного курсу лікування на 1 хвилину в порівнянні з початковим станом.

Популяція ІТТ.

Збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження на 1 хвилину при проведенні тредмил-тесту після закінчення курсу лікування було зареєстроване у 21/54 (38,89 %) пацієнта, в контрольній групі - у 8/55 (14,55 %) пацієнтів (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,008$). Середня відмінність склала 24,343 (95 % ДІ 7,752; 39,387) % (відмінності між групами статистично значимі).

Таким чином, можна зробити висновок, що в основній групі частина пацієнтів, у яких збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склало 1 хвилину, статистично значимо вище, ніж у контрольній групі.

Популяція РР.

Збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження на 1 хвилину при проведенні тредмил-тесту після закінчення курсу лікування було зареєстроване у 17/45 (37,78 %) пацієнтів, в контрольній групі - у 8/46 (17,39 %) пацієнтів (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,052$). Середня відмінність склала 20,386 (95 % ДІ 1,995; 37,177) % (відмінності між групами статистично незначимі).

Таким чином, можна зробити висновок, що в основній групі частина пацієнтів, у яких збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склало 1 хвилину, статистично не відрізняється від контрольної групи.

Збільшення тривалості фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту (ТДТ) навантаження по протоколу R.Bruse по закінченні 21-денного курсу лікування на 2 хвилини, в порівнянні з початковим станом.

Популяція ІТТ.

Збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження на 2 хвилини при проведенні тредміл-тесту після закінчення курсу лікування було зареєстроване у 8/54 (14,81 %) пацієнтів, в контрольній групі - у 3/55 (5,45 %) пацієнтів (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,191$). Середня відмінність склала 9,360 (95 % ДІ - 2,426; 21,678) % (відмінності між групами статистично незначимі).

Таким чином, можна зробити висновок, що частина пацієнтів, у яких збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склало 2 хвилини, статистично не відрізняються в основній і контрольній групі.

Популяція РР.

Збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження на 2 хвилини при проведенні тредміл-тесту після закінчення курсу лікування було зареєстроване у 6/45 (13,33 %) пацієнтів, в контрольній групі - у 3/46 (6,52 %) пацієнтів (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,315$). Середня відмінність склала 6,812 (95 % ДІ - 6,252; 20,350) % (відмінності між групами статистично незначимі).

Таким чином, можна зробити висновок, що частина пацієнтів, у яких збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження після закінчення курсу лікування в порівнянні з початковим рівнем склало 2 хвилини, статистично не відрізняються в основній і контрольній групі.

Динаміка пікового споживання кисню за результатами ТДТ по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом.

Популяція ІТТ.

Середнє значення (± 3) пікового споживання кисню при проведенні тредміл-тесту на початковому рівні в основній групі склало $15,05 \pm 7,98$ мл/хвил./кг, в контрольній групі - $14,69 \pm 7,36$ мл/хвил./кг (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,995$).

Середнє значення (\pm СВ) пікового споживання кисню при проведенні тредміл-тесту після лікування в основній групі склало $17,22 \pm 9,54$ мл/хвил./кг (відмінності в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, $p<0,001$), в контрольній групі $15,18 \pm 7,48$ мл/хвил./кг (статистично значимих відмінностей в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,154$) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,228$).

Абсолютна середня різниця (\pm СВ) пікового споживання кисню після закінчення лікування, в порівнянні з вихідним рівнем, становила в основній групі $2,16 \pm 4,40$ (95 % ДІ 0,96; 3,36) мл/хв/кг, в контрольній групі $0,49 \pm 3,38$ (95 % ДІ -0,42; 1,41) мл/хв/кг (відмінності між групами статистично значущі, $p<0,001$).

Відносна середня різниця (\pm СВ) пікового споживання кисню після закінчення лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склала в основній групі $18,93 \pm 47,58$ (95 % ДІ 5,95; 31,92) %, в контрольній групі $7,25 \pm 34,03$ (95 % ДІ - 1,95; 16,45) % (відмінності між групами статистично значимі, $p<0,001$).

Таким чином, була виявлена статистично значима різниця у збільшенні пікового споживання кисню після закінчення лікування, в порівнянні з початковим рівнем між основною і контрольною групами як в абсолютних, так і відносних значеннях.

Популяція РР.

Середнє значення (\pm СВ) пікового споживання кисню при проведенні тредміл-тесту на початковому рівні в основній групі склало $14,32 \pm 8,60$ мл/хв./кг, в контрольній групі - $13,76 \pm 7,67$ мл/хв./кг (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,934$).

Середнє значення (± 3) пікового споживання кисню при проведенні тредміл-тесту після лікування в основній групі склало $16,05 \pm 9,87$ мл/хв./кг (відмінності в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, $p<0,001$), в контрольній групі $14,44 \pm 7,93$ мл/хв./кг (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем, немає, $p=0,066$) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,549$).

Абсолютна середня різниця (\pm СВ) пікового споживання кисню після закінчення лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склала в основній групі $1,72 \pm 4,48$ (95 % ДІ 0,38; 3,07) мл/хв/кг, в контрольній групі $0,69 \pm 3,63$ (95 % ДІ -0,39; 1,77) мл/хв/кг (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,002$).

Відносна середня різниця (\pm СВ) пікового споживання кисню після закінчення лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склала в основній групі $18,19 \pm 51,66$ (95 % ДІ 2,67; 33,72) %, в контрольній групі $9,16 \pm 36,87$ (95 % ДІ -1,79; 20,11) % (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,001$).

Таким чином, була виявлена статистично значима різниця у збільшенні пікового споживання кисню після закінчення лікування, в порівнянні з початковим рівнем, між основною і контрольною групами як в абсолютних, так і відносних значеннях.

5 Зміна потужності порогового навантаження при проведенні ТДТ тесту навантаження по закінченні 21-денного курсу лікування в порівнянні з початковим станом.

Популяція ІТТ.

Середнє значення (\pm СВ) потужності порогового навантаження при проведенні тредмил-тесту на початковому рівні склало в основній групі $6,34 \pm 2,18$ МЕТ, в контрольній групі $6,51 \pm 2,09$ МЕТ (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,936$).

10 Середнє значення (\pm СВ) потужності порогового навантаження при проведенні тредмил-тесту після закінчення лікування склало в основній групі $7,52 \pm 2,71$ МЕТ (відмінності в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, $p<0,001$), в контрольній групі $6,57 \pm 2,24$ МЕТ (статистично значимих відмінностей в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,440$) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,073$).

15 Абсолютна середня різниця (\pm СВ) потужності порогового навантаження при проведенні тредмил-тесту після закінчення лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склала в основній групі $1,15 \pm 1,85$ (95 % ДІ 0,64; 1,65) МЕТ, в контрольній групі $0,06 \pm 1,20$ (95 % ДІ -0,26; 0,38) МЕТ (відмінності між групами статистично значимі, $p<0,001$).

20 Відносна середня різниця (\pm СВ) потужності порогового навантаження при проведенні тредмил-тесту після закінчення лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склала в основній групі $20,53 \pm 32,80$ (95 % ДІ 11,58; 29,48)%, в контрольній групі $2,02 \pm 14,76$ (95 % ДІ -1,97; 6,01)% (відмінності між групами статистично значимі, $p<0,001$).

25 Таким чином, була виявлена статистично значима різниця у збільшенні потужності порогового навантаження після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем, між основною і контрольною групами як в абсолютних, так і у відносних значеннях.

Популяція РР.

Середнє значення (\pm СВ) потужності порогового навантаження при проведенні тредмил-тесту на вихідному рівні склало в основній групі $6,28 \pm 2,37$ МЕТ, в контрольній групі $6,45 \pm 2,26$ МЕТ (статистично значущих відмінностей між групами немає, $p=0,948$).

30 Середнє значення (\pm СВ) потужності порогового навантаження при проведенні тредмил-тесту після закінчення лікування склало в основній групі $7,19 \pm 2,78$ МЕТ (відмінності в порівнянні з вихідним рівнем статистично значущі, $p=0,006$), в контрольній групі $6,52 \pm 2,43$ МЕТ (статистично значущих відмінностей в порівнянні з вихідним рівнем немає, $p=0,440$) (статистично значущих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,311$).

35 Абсолютна середня різниця (\pm СВ) потужності порогового навантаження при проведенні тредмил-тесту після закінчення лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склала в основній групі $0,91 \pm 1,85$ (95 % ДІ 0,35; 1,47) МЕТ, в контрольній групі $0,07 \pm 1,31$ (95 % ДІ -0,32; 0,46) МЕТ (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,040$).

40 Відносна середня різниця (\pm СВ) потужності порогового навантаження при проведенні тредмил-тесту після закінчення лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склала в основній групі $17,60 \pm 34,19$ (95 % ДІ 7,33; 27,88 %), в контрольній групі $2,41 \pm 16,14$ (95 % ДІ -2,38; 7,20)% (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,044$).

45 Таким чином, була виявлена статистично значима різниця у збільшенні потужності порогового навантаження після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем, між основною і контрольною групами як в абсолютних, так і у відносних значеннях.

Кількість нападів стенокардії за тиждень і їх динаміка.

Популяція ІТТ.

50 Середнє число (\pm СВ) нападів стенокардії за останні 7 днів склало на початковому рівні в основній групі $1,49 \pm 2,54$ (медіана 0,00), в контрольній групі $1,24 \pm 1,54$ (медіана 0,00) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,969$).

55 Середнє число (\pm СВ) нападів стенокардії за останні 7 днів після закінчення курсу лікування склало в основній групі $1,02 \pm 1,95$ (медіана 0,00) (відмінності в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, $p=0,022$), в контрольній групі $1,80 \pm 2,45$ (медіана 1,00) (відмінності в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, $p=0,047$) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,072$).

Середня різниця (\pm СВ) числа нападів стенокардії за останні 7 днів після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склала в основній групі - $0,50 \pm 2,37$ (95 % ДІ -1, 15; 0,15), в контрольній групі $0,56 \pm 2,03$ (95 % ДІ 0,02-1,11) (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,003$).

Таким чином, можна зробити висновок, що спостерігалася статистично значима відмінність динаміки числа нападів стенокардії за тиждень після закінчення курсу лікування, тоді як середнє число нападів стенокардії в основній групі статистично значимо скоротилося, в контрольній групі число нападів статистично значимо збільшилося.

5 Популяція РР.

Середнє число (\pm СВ) нападів стенокардії за останні 7 днів склало на початковому рівні в основній групі $1,82 \pm 2,71$ (медіана 1,00), в контрольній групі $1,48 \pm 1,57$ (медіана 1,00) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,842$).

10 Середнє число (\pm СВ) нападів стенокардії за останні 7 днів після закінчення курсу лікування склало в основній групі $1,22 \pm 2,08$ (медіана 0,00) (відмінності в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, $p=0,022$), в контрольній групі $2,15 \pm 2,54$ (медіана 2,00) (відмінності в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, $p=0,047$) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,049$).

15 Середня різниця (\pm СВ) числа нападів стенокардії за останні 7 днів після закінчення курсу лікування в порівнянні з початковим рівнем склала в основній групі - $0,60 \pm 2,59$ (95 % ДІ -1,38; 0,18), в контрольній групі $0,67 \pm 2,20$ (95 % ДІ 0,02-1,33) (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,003$).

20 Таким чином, можна зробити висновок, що спостерігалася статистично значима відмінність динаміки числа нападів стенокардії за тиждень після закінчення курсу лікування, тоді як середнє число нападів стенокардії в основній групі статистично значимо скоротилося, в контрольній групі число нападів статистично значимо збільшилося.

Кількість прийнятих доз(пігулок) нітрогліцерину за тиждень і їх динаміка.

Популяція ІТТ.

25 Середнє число (\pm СВ) пігулок нітрогліцерину, прийнятих за останні 7 днів, склало на початковому рівні в основній групі $0,71 \pm 1,15$ (медіана 0,00), в контрольній групі $0,58 \pm 0,94$ (медіана 0,00) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,733$).

30 Середнє число (\pm СВ) пігулок нітрогліцерину, прийнятих за останні 7 днів, після закінчення курсу лікування склало в основній групі $0,39 \pm 0,74$ (медіана 0,00) (відмінності в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, $p=0,028$), в контрольній групі $0,93 \pm 1,97$ (медіана 0,00) (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем, немає, $p=0,127$) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,234$).

35 Середня різниця (\pm СВ) числа пігулок нітрогліцерину, прийнятих за останні 7 днів, після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склала в основній групі - $0,33 \pm 1,06$ (95 % ДІ -0,62; -0,04), в контрольній групі $0,35 \pm 1,61$ (95 % ДІ -0,09; 0,78) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,064$).

Таким чином, можна зробити висновок, що не виявлено статистично значимих відмінностей по числу прийнятих доз(пігулок) нітрогліцерину в динаміці після закінчення курсу між основною і контрольною групами, хоча в середньому число прийнятих пігулок статистично значимо скоротилося в основній групі і незначимо збільшилося в контрольній.

40 Популяція РР.

Середнє число (\pm СВ) пігулок нітрогліцерину, прийнятих за останні 7 днів, склало на початковому рівні в основній групі $0,87 \pm 1,22$ (медіана 0,00), в контрольній групі $0,70 \pm 0,99$ (медіана 0,00) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,635$).

45 Середнє число (\pm СВ) пігулок нітрогліцерину, прийнятих за останні 7 днів, після закінчення курсу лікування склало в основній групі $0,47 \pm 0,79$ (медіана 0,00) (відмінності в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, $p=0,028$), в контрольній групі $1,11 \pm 2,11$ (медіана 0,00) (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем, немає, $p=0,127$) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,206$).

50 Середня різниця (\pm СВ) числа пігулок нітрогліцерину, прийнятих за останні 7 днів, після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем, склала в основній групі - $0,40 \pm 1,16$ (95 % ДІ -0,75; 0,05), в контрольній групі $0,41 \pm 1,76$ (95 % ДІ -0,11; 0,94) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,054$).

55 Таким чином, можна зробити висновок, що не виявлено статистично значимих відмінностей по числу прийнятих доз(пігулок) нітрогліцерину в динаміці після закінчення курсу лікування між основною і контрольною групами, хоча в середньому число прийнятих пігулок статистично значимо скоротилося в основній групі і незначимо збільшилося в контрольній.

Зменшення кількості нападів стенокардії до закінчення курсу лікування на 50 %, в порівнянні з початковим станом.

Популяція ІТТ.

Число пацієнтів, у яких було зареєстровано зменшення числа нападів стенокардії до закінчення курсу лікування на 50 %, в порівнянні з початковим станом, склало в основній групі 13/55 (23,64 %), в контрольній групі - 7/55 (12,73 %) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,216$).

5 Таким чином, статистично значимих відмінностей між основною і контрольною групами по числу пацієнтів, у яких досягнуте зменшення числа нападів стенокардії на 50 % і більше до закінчення курсу лікування, не виявлено.

Популяція РР

10 Число пацієнтів, у яких було зареєстровано зменшення числа нападів стенокардії до закінчення курсу лікування на 50 %, в порівнянні з початковим станом, склало в основній групі 13/45 (28,89 %), в контрольній групі - 7/46 (15,22 %) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,186$).

15 Таким чином, статистично значимих відмінностей між основною і контрольною групами по числу пацієнтів, у яких досягнуте зменшення числа нападів стенокардії на 50 % і більше до закінчення курсу лікування, не виявлено.

Зменшення кількості споживаних пігулок (доз) нітрогліцерину для купірування нападів стенокардії до закінчення курсу лікування на 50 %, в порівнянні з початковим станом.

Популяція ІТТ.

20 Число пацієнтів, у яких було зареєстровано зменшення числа споживаних пігулок (доз) нітрогліцерину для купірування нападів стенокардії до закінчення курсу лікування на 50 %, в порівнянні з початковим станом, склало в основній групі 11/55 (20 %), в контрольній групі - 9/55 (16,36 %) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,805$).

25 Таким чином, статистично значимих відмінностей між основною і контрольною групами по числу пацієнтів, у яких досягнуте зменшення числа прийнятих доз нітрогліцерину для купірування нападів стенокардії на 50 % і більше до закінчення курсу лікування, не виявлено.

Популяція РР.

30 Число пацієнтів, у яких було зареєстровано зменшення числа споживаних пігулок(доз) нітрогліцерину для купірування нападів стенокардії до закінчення курсу лікування на 50 %, в порівнянні з початковим станом, склало в основній групі 11/45 (24,44 %), в контрольній групі - 9/46 (19,57 %) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,757$).

Таким чином, статистично значимих відмінностей між основною і контрольною групами по числу пацієнтів, у яких досягнуте зменшення числа прийнятих доз нітрогліцерину для купірування нападів стенокардії на 50 % і більше до закінчення курсу лікування, не виявлено.

35 Зміна рівня потікзалежної вазодилатації по закінченні 21-денного курсу лікування, в порівнянні з початковим станом.

Популяція ІТТ.

Середнє значення (\pm СВ) потікзалежної вазодилатації (ПЗВД) на початковому рівні в основній групі склало $19,03 \pm 25,85$ %, в контрольній групі $17,88 \pm 23,99$ % (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,552$).

40 По закінченні курсу лікування (Візит 5) середнє значення ПЗВД в основній групі склало $20,73 \pm 25,73$ % (відмінності, в порівнянні з початковим рівнем статистично значимі, $p<0,001$), в контрольній групі - $18,50 \pm 24,07$ % (відмінності, в порівнянні з початковим рівнем, статистично значимі, $p=0,016$) (відмінності між групами на Візиті 5 статистично значимі, $p=0,018$).

45 Середня різниця (\pm СВ) показників значень ПЗВД між візитами після закінчення лікування і на початковому рівні склала в основній групі $1,51 \pm 2,52$ (95 % ДІ 0,82; 2,20) %, в контрольній групі $0,62 \pm 2,52$ (95 % ДІ - 0,06; 1,30) % (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,002$).

Таким чином, в основній групі спостерігалось значиме збільшення ПЗВД після закінчення курсу лікування, при цьому середнє збільшення ПЗВД в основній групі було більше вираженим, ніж в контрольній.

50 Популяція РР.

Середнє значення (\pm СВ) потікзалежної вазодилатації (ПЗВД) на початковому рівні в основній групі склало $21,65 \pm 27,95$ %, в контрольній групі - $20,22 \pm 25,61$ % (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,732$).

55 По закінченні курсу лікування (Візит 5) середнє значення ПЗВД в основній групі склало $22,78 \pm 27,76$ % (відмінності, в порівнянні з початковим рівнем, статистично значимі, $p<0,001$), в контрольній групі - $20,80 \pm 25,73$ % (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем, немає, $p=0,098$) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,133$).

Середня різниця (\pm СВ) показників значень ПЗВД між візитами після закінчення лікування і на початковому рівні склала в основній групі $1,13 \pm 2,51$ (95 % ДІ 0,37; 1,88) %, в контрольній групі $0,58 \pm 2,74$ (95 % ДІ 0,23; 1,40) % (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,039$).

Таким чином, в основній групі спостерігалось статистично значиме збільшення середнього значення ПЗВД після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем, середнє збільшення ПЗВД в основній групі було також значиме більше вираженим, ніж в контрольній групі.

Зміна дисперсії QTс, кількість аритмічних подій за результатами добового моніторування ЕКГ по закінченні 21-денного курсу лікування.

Популяція ІТТ.

На початковому рівні (Візит 0) середнє значення дисперсії QT (\pm СВ) в основній групі склало $22,98 \pm 86,35$ сек., в контрольній групі - $11,81 \pm 59,21$ сек. (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,848$).

По закінченні курсу лікування (Візит 5) середнє значення дисперсії QT (\pm СВ) склало в основній групі $18,59 \pm 82,49$ сек. (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем, немає, $p=0,346$), в контрольній групі $12,43 \pm 57,79$ сек. (статистично значимих відмінностей в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,360$) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,267$).

Середня різниця (\pm СВ) показників дисперсії QT між візитами після закінчення лікування і на початковому рівні склала в основній групі - $4,81 (\pm 92,90)$ (95 % ДІ -30,16; 20,55) сек., в контрольній групі $0,62 (\pm 82,66)$ (95 % ДІ -21,72; 22,97) сек. (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,191$).

Таким чином, не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами терапії відносно зміни значення дисперсії QT після курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем.

На початковому рівні (Візит 0) середнє значення кількості шлуночкових порушень ритму в основній групі склало $490,85 \pm 1120,16$, в контрольній групі - $493,47 \pm 1100,80$ (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,976$).

По закінченні курсу лікування (Візит 5) середнє значення кількості шлуночкових порушень ритму в основній групі склало $442,63 \pm 1216,51$ (відмінності, в порівнянні з початковим рівнем, статистично значимі, $p=0,010$), в контрольній групі - $639,07 \pm 1355,16$ (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем, немає, $p=0,539$) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,143$).

Середня різниця (\pm СВ) кількості шлуночкових порушень ритму (\pm СВ) між візитами після закінчення лікування і на початковому рівні склала в основній групі - $57,31 (\pm 519,79)$ (95 % ДІ -199,19; 84,56), в контрольній групі $145,60 (\pm 1037,12)$ (95 % ДІ -134,77; 425,97) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,339$).

Таким чином, не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами терапії відносно зміни числа шлуночкових порушень ритму після курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем.

На початковому рівні (Візит 0) середнє значення кількості надшлуночкових порушень ритму в основній групі склало $94,24 \pm 215,73$, в контрольній групі - $226,47 \pm 497,55$ (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,983$).

По закінченні курсу лікування (Візит 5) середнє значення кількості надшлуночкових порушень ритму в основній групі склало $112,00 \pm 340,95$ (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем, немає, $p=0,053$), в контрольній групі - $170,42 \pm 370,20$ (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем, немає, $p=0,362$) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,709$).

Середня різниця (\pm СВ) кількості надшлуночкових порушень ритму (\pm СВ) між візитами після закінчення лікування і на початковому рівні склала в основній групі $16,11 (\pm 393,90)$ (95 % ДІ -91,40; 123,63), в контрольній групі - $56,05 (\pm 454,68)$ (95 % ДІ -178,97; 66,86) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,652$).

Таким чином, не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами терапії відносно зміни числа надшлуночкових порушень ритму після курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем.

На початковому рівні (Візит 0) середнє значення кількості змішаних порушень ритму в основній групі склало $0,25 \pm 1,89$, в контрольній групі - $14,24 \pm 94,36$ (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,174$).

По закінченні курсу лікування (Візит 5) середнє значення кількості змішаних порушень ритму в основній групі склало $0,30 \pm 2,18$ (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем, немає, $p=1,00$), в контрольній групі - $1,42 \pm 5,89$ (статистично значимих

відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем, немає, $p=0,675$) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,176$).

Середня різниця ($\pm CB$) кількості змішаних порушень ритму ($\pm CB$) між візитами після закінчення лікування і на початковому рівні склала в основній групі $0,04 (\pm 2,92)$ (95 % ДІ $-0,76; 0,83$), в контрольній групі - $12,82 (\pm 94,33)$ (95 % ДІ - $38,32; 12,68$) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=1,00$).

Таким чином, не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами терапії відносно зміни числа змішаних порушень ритму після курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем.

10 Популяція РР.

На початковому рівні (Візит 0) середнє значення дисперсії QT ($\pm CB$) в основній групі склало $27,99 \pm 94,92$ сек., в контрольній групі - $14,04 \pm 64,62$ сек. (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,790$).

15 По закінченні курсу лікування (Візит 5) середнє значення дисперсії QT (± 3) склало в основній групі $22,23 \pm 90,09$ сек. (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,728$), в контрольній групі - $14,78 \pm 63,03$ сек. (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,267$) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,417$).

20 Середня різниця ($\pm CB$) показників дисперсії QT між візитами після закінчення лікування і на початковому рівні склала в основній групі - $5,77 (\pm 101,93)$ (95 % ДІ $-36,39; 24,86$) сек., в контрольній групі $0,74 (\pm 90,55)$ (95 % ДІ - $26,15; 27,63$) сек. (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,306$).

Таким чином, не було виявлено статистично значимих відмінностей зміни значення дисперсії QT між групами терапії після закінчення лікування, в порівнянні з початковим рівнем.

25 На початковому рівні (Візит 0) середнє значення кількості шлуночкових порушень ритму в основній групі склало $534,91 \pm 1192,95$, в контрольній групі - $567,00 \pm 1188,23$ (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,971$).

30 По закінченні курсу лікування (Візит 5) середнє значення кількості шлуночкових порушень ритму в основній групі склало $481,29 \pm 1308,45$ (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,067$), в контрольній групі - $748,96 \pm 1457,15$ (статистично значимих відмінностей в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,788$) (відмінності між групами на Візиті 5 статистично значимі, $p=0,046$).

35 Середня різниця ($\pm CB$) кількості шлуночкових порушень ритму ($\pm CB$) між візитами після закінчення лікування і на початковому рівні склала в основній групі - $53,62 (\pm 565,42)$ (95 % ДІ - $223,49; 116,25$), в контрольній групі $181,96 (\pm 1131,43)$ (95 % ДІ $-154,04; 517,95$) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,450$).

40 Таким чином, не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами терапії відносно зміни числа шлуночкових порушень ритму після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем, хоча спостерігалися статистично значимі відмінності числа шлуночкових порушень ритму після закінчення курсу лікування (на Візиті 5).

На початковому рівні (Візит 0) середнє значення кількості надшлуночкових порушень ритму в основній групі склало $80,18 \pm 127,58$, в контрольній групі - $244,59 \pm 521,56$ (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,787$).

45 По закінченні курсу лікування (Візит 5) середнє значення кількості надшлуночкових порушень ритму в основній групі склало $129,76 \pm 371,42$ (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,097$), в контрольній групі - $173,37 \pm 387,24$ (статистично значимих відмінностей, в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,098$) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,915$).

50 Середня різниця ($\pm CB$) кількості надшлуночкових порушень ритму ($\pm CB$) між візитами після закінчення лікування і на початковому рівні склала в основній групі $49,58 (\pm 379,66)$ (95 % ДІ $-64,49; 163,64$), в контрольній групі $-71,22 (\pm 494,59)$ (95 % ДІ $-218,09; 75,66$) (статистично значущих відмінностей між групами немає, $p=0,849$).

55 Таким чином, не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами терапії відносно зміни числа надшлуночкових порушень ритму після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем.

На початковому рівні (Візит 0) середнє значення кількості змішаних порушень ритму в основній групі склало $0,31 \pm 2,09$, в контрольній групі - $17,02 \pm 103,13$ (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,181$).

60 По закінченні курсу лікування (Візит 5) середнє значення кількості змішаних порушень ритму в основній групі склало $0,36 \pm 2,39$ (статистично значущих відмінностей, в порівнянні з вихідним

рівнем немає, $p=1,00$), у контрольній групі - $1,70 \pm 0,41$ (статистично значущих відмінностей в порівнянні з вихідним рівнем немає, $p=0,675$) (статистично значущих відмінностей між групами немає, $p=0,175$).

5 Середня різниця (\pm СВ) кількості змішаних порушень ритму (\pm СВ) між візитами після закінчення лікування і на початковому рівні склала в основній групі $0,04 (\pm 0,20)$ (95 % ДІ-0,92; 1,01), в контрольній групі - $15,33 (\pm 103,14)$ (95 % ДІ-45,96; 15,30) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=1,00$).

10 Таким чином, не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами терапії відносно зміни числа змішаних порушень ритму після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем.

Оцінка якості життя за опитувальником HeartQoL і її динаміка після закінчення 21-денного курсу лікування, в порівнянні з вихідним станом.

Популяція ІТТ.

15 Середнє значення (\pm СВ) оцінки якості життя по опитувачу HeartQoL на початковому рівні в основній групі склало $1,62 \pm 1,53$ бала, в контрольній групі $1,62 \pm 0,55$ бала (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,212$).

20 Середнє значення (\pm СВ) оцінки якості життя по опитувачу HeartQoL після закінчення лікування в основній групі склало $1,84 \pm 0,84$ бала (відмінності, в порівнянні з початковим рівнем, статистично значимі, $p < 0,001$), в контрольній групі $1,62 \pm 0,59$ бала (статистично значимих відмінностей в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,683$) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,143$).

Середня різниця (\pm СВ) оцінки якості життя по опитувачу HeartQoL, в порівнянні з початковим рівнем, склала в основній групі $0,22 \pm 1,72$ бала (95 % ДІ-0,26; 0,69), в контрольній групі $0,01 \pm 0,22$ бала (95 % ДІ - 0,05; 0,07) (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,002$).

25 Таким чином, можна зробити висновок, що в основній групі відзначалося підвищення оцінки якості життя після закінчення курсу лікування, яке було більше вираженим, в порівнянні з контрольною групою.

Популяція РР.

30 Середнє значення (\pm СВ) оцінки якості життя по опитувачу HeartQoL на початковому рівні в основній групі склало $1,60 \pm 1,68$ бала, в контрольній групі $1,54 \pm 0,52$ бала (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,212$).

35 Середнє значення (\pm СВ) оцінки якості життя по опитувачу HeartQoL після закінчення лікування в основній групі склало $1,71 \pm 0,86$ бала (відмінності, в порівнянні з початковим рівнем, статистично значимі, $p=0,014$), в контрольній групі $1,53 \pm 0,58$ бала (статистично значимих відмінностей в порівнянні з початковим рівнем немає, $p=0,966$) (статистично значимих відмінностей між групами на Візиті 5 немає, $p=0,470$).

40 Середня різниця (\pm СВ) оцінки якості життя по опитувачу HeartQoL після закінчення курсу лікування склала в основній групі $0,12 \pm 1,87$ бала (95 % ДІ-0,45; 0,68), в контрольній групі $0,00 \pm 0,19$ бала (95 % ДІ - 0,06; 0,06) (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,0061$).

Таким чином, можна зробити висновок, що в основній групі відзначалося підвищення оцінки якості життя після закінчення курсу лікування, проте зміни не були статистично значимими, в порівнянні з контрольною групою.

Статистичні/аналітичні результати.

45 Попередні і супутні захворювання І в основній і в контрольній групі як супутньої патології найчастіше реєструвалися порушення з боку серцево-судинної системи: у 34/55 (61,82 %) і 32/55 (58,18 %) пацієнтів, відповідно (статистично значимих відмінностей між групами немає, $p=0,846$).

Попередня і супутня терапія.

50 Найчастіше в основній і контрольній групах як препарати супутньої терапії призначалися гіпоглікемічні препарати, окрім інсуліну, в основній групі на другому місці по частоті призначення - ацетилсаліцилова кислота.

Висновок про ефективність.

55 Згідно з результатами проведеного аналізу в результаті оцінки первинного критерію ефективності - зміна тривалості виконуваного фізичного навантаження при проведенні навантажувального тесту по протоколу R. Bruce по закінченні 21-денного курсу лікування, в порівнянні з початковим станом - в популяції по протоколу (основна популяція для аналізу первинного критерію ефективності) абсолютну зміну склало в основній групі $0,87 \pm 1,21$ (95 % ДІ 0,51; 1,23) хвил., в контрольній групі $0,28 \pm 1,30$ (95 % ДІ-0,10; 0,67) (відмінності між групами

статистично значимі, $p < 0,001$). Середня відмінність між групами склала 0,589 хвил. (95 % ДІ 0,067; 1,111) (відмінності між групами статистично значущі).

Аналогічні результати з досягненням статистично значимої різниці між групами на користь комбінованої терапії були отримані в популяції ІТТ.

Протоколом було встановлено, що висновок про ефективність терапії комплексної терапії (ФК і стандартна терапія), що перевищує, в основній групі в порівнянні із застосуванням тільки стандартної терапії буде зроблений на підставі наявності позитивних статистичних значимих відмінностей між групами по первинній змінній ефективності на користь основної групи. Це дозволяє зробити висновок про те, що терапія досліджуваною ФК, розчин оральний, на тлі стандартної терапії перевищує по ефективності застосування тільки стандартної терапії відносно тривалості виконуваного фізичного навантаження.

Додатково, статистично значущі відмінності були отримані при аналізі відносного збільшення часу фізичного навантаження, який склав в основній групі $23,89 \pm 39,27$ (95 % ДІ 12,10; 35,69)%, в контрольній групі $8,29 \pm 25,49$ (95 % ДІ 0,72; 15,85)% в популяції РР і в основній групі $24,32 \pm 36,64$ (95 % ДІ 14,31; 34,32)%, в контрольній групі $6,51 \pm 24,04$ (0,01; 13,01)%.

При оцінці додаткових параметрів ефективності було виявлено статистично значимо більше число пацієнтів, у яких збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження склало 1 хвилину по закінченні 21-денного курсу лікування, в групі комбінованої терапії, в порівнянні із стандартною терапією (38,89 % і 14,55 % пацієнтів, відповідно) в популяції ІТТ. У популяції по протоколу відмінності між групами (37,78 % і 17,39 %, відповідно) не досягли статистичної значущості.

Не було виявлено статистично значимих відмінностей між числом пацієнтів, у яких збільшення тривалості виконуваного фізичного навантаження склало 2 хвилини по закінченні 21-денного курсу лікування, між основною і контрольною групами ні в популяції РР (13,33 % і 6,52 % пацієнтів, відповідно), ні в популяції ІТТ (14,81 % і 5,45 % пацієнтів, відповідно).

Було виявлено статистично значима відмінність між групами терапії відносно збільшення пікового споживання кисню після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем: в популяції РР зміна склала в основній групі $1,72 \pm 4,48$ (95 % ДІ 0,38; 3,07) мл/хвил./кг, в контрольній групі $0,69 \pm 3,63$ (95 % ДІ -0,39; 1,77) мл/хвил./кг; в популяції ІТТ в основній групі $2,16 \pm 4,40$ (95 % ДІ 0,96; 3,36) мл/хвил./кг, в контрольній групі $0,49 \pm 3,38$ (95 % ДІ -0,42; 1,41) мл/хвил./кг. Аналогічно, статистично значимі відмінності між групами були виявлені при аналізі відносної зміни пікового споживання кисню: в основній групі $18,19 \pm 51,66$ (95 % ДІ 2,67; 33,72)%, в контрольній групі $9,16 \pm 36,87$ (95 % ДІ -1,79; 20,11)% (у популяції РР) і в основній групі $18,93 \pm 47,58$ (95 % ДІ 5,95; 31,92)%, в контрольній групі $7,25 \pm 34,03$ (95 % ДІ -1,95; 16,45)% (у популяції ІТТ).

Було виявлено статистично значима відмінність між групами терапії відносно збільшення потужності порогового навантаження після 21-денного курсу лікування: значення склало в основній групі $0,91 \pm 1,85$ (95 % ДІ 0,35; 1,47) MET, в контрольній групі $0,07 \pm 1,31$ (95 % ДІ -0,32; 0,46) MET (у популяції РР) і в основній групі $1,15 \pm 1,85$ (95 % ДІ 0,64; 1,65) MET, в контрольній групі $0,06 \pm 1,20$ (95 % ДІ -0,26; 0,38) MET (у популяції ІТТ). Аналогічно, статистично значимі відмінності між групами були виявлені при аналізі відносного збільшення потужності порогового навантаження: в основній групі $17,60 \pm 34,19$ (95 % ДІ 7,33; 27,88)%, в контрольній групі $2,41 \pm 16,14$ (95 % ДІ -2,38; 7,20)% (у популяції РР) і в основній групі $20,53 \pm 32,80$ (95 % ДІ 11,58; 29,48)%, в контрольній групі $2,02 \pm 14,76$ (95 % ДІ -1,97; 6,01)% (у популяції ІТТ).

Спостерігалася статистично значима відмінність динаміки числа нападів стенокардії в тиждень після закінчення курсу лікування в обох популяціях аналізу: тоді як середнє число нападів стенокардії в основній групі статистично значимо скоротилося (середня зміна склала - $0,60 \pm 2,59$ (95 % ДІ -1,38; 0,18) в популяції РР і - $0,50 \pm 2,37$ (95 % ДІ -1,15; 0,15) в популяції ІТТ), в контрольній групі число нападів статистично значимо збільшилося (середня зміна склала $0,67 \pm 2,20$ (95 % ДІ 0,02-1,33) в популяції РР і $0,56 \pm 2,03$ (95 % ДІ 0,02-1,11) в популяції ІТТ).

При цьому не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами терапії відносно числа пацієнтів, у яких число нападів стенокардії на тиждень скоротилося на 50 % після курсу лікування в порівнянні з початковим рівнем. Цей результат може бути пов'язаний з тим, що на початковому рівні середнє число нападів стенокардії на тиждень було відносно не велике.

Не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами терапії по числу прийнятих пігулок нітрогліцерину в тиждень ні в одній з популяцій аналізу.

Також не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами терапії по числу пацієнтів, у яких досягнуте зменшення числа пігулок нітрогліцерину, що приймаються, на тиждень на 50 % після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем.

У основній групі спостерігалось статистично значиме збільшення середнього значення ПЗВД після закінчення курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем, середнє збільшення ПЗВД в основній групі було також значиме більше вираженим, ніж в контрольній групі: середня різниця значення ПЗВД склала в основній групі $1,13 \pm 2,51$ (95 % ДІ 0,37; 1,88)%, в контрольній групі $0,58 \pm 2,74$ (95 % ДІ -0,23; 1,40)%) в популяції РР і в основній групі $1,51 \pm 2,52$ (95 % ДІ 0,82; 2,20)%, в контрольній групі $0,62 \pm 2,52$ (95 % ДІ -0,06; 1,30)%) в популяції ІТТ.

Не було виявлено статистично значимих відмінностей між групами терапії відносно зміни значення дисперсії QT, зміни числа шлуночкових порушень ритму, зміни числа надшлуночкових порушень ритму і змішаних порушень ритму після курсу лікування, в порівнянні з початковим рівнем ні в одній з популяцій аналізу.

У основній групі при аналізі в популяції ІТТ відзначалося підвищення оцінки якості життя по опитувачу HeartQoL після закінчення курсу лікування, яке було більше вираженим, в порівнянні з контрольною групою: середня різниця оцінки якості життя в порівнянні з початковим рівнем склала в основній групі $0,22 \pm 1,72$ бала (95 % ДІ -0,26; 0,69), в контрольній групі $0,01 \pm 0,22$ бала (95 % ДІ -0,05; 0,07) (відмінності між групами статистично значимі, $p=0,002$). У популяції по протоколу також відзначалося підвищення оцінки якості життя після закінчення курсу лікування, проте зміни не були статистично значимими, в порівнянні з контрольною групою.

Результати проведеного дослідження дозволяють зробити висновок, що комбінована терапія із застосуванням заявленої фармацевтичної композиції на тлі стандартної терапії перевершує по ефективності застосування тільки стандартної терапії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, при цьому має прийнятний профіль безпеки, порівнянний із застосуванням тільки стандартної терапії.

Підсумовуючи дані клінічного дослідження можна зробити висновок, що фармацевтична композиція у формі орального розчину на основі двох активних речовин аргініну та левокарнітину, підвищує ефективність комплексної терапії ішемічної хвороби серця, поліпшує якість життя хворих за рахунок зниження частоти нападів стенокардії.

Для визначення можливості застосування ФК для лікування захворювань, пов'язаних із порушеннями мозкового кровообігу, зокрема, такого захворювання як Хронічне порушення мозкового кровообігу, та доцільності такого застосування, було проведено клінічні дослідження.

Задачею клінічного дослідження було вивчення ефективності ФК, яка містить у 1 мл розчину 100 мг левокарнітину та 264 мг аргініну аспартату, у складі комплексної терапії такого захворювання як хронічне порушення мозкового кровообігу (ХПМК).

Дизайн дослідження був наступним.

Дослідження проводилось на 75 пацієнтах обох статей у віці від 55 до 75 років, які було поділено на три групи по 25 пацієнтів у кожній групі. Усі пацієнти були з діагнозом: хронічне порушення мозкового кровообігу 1-2-й стадії.

Пацієнти були поділені на три групи - перша група називається основна група, друга група називається перша контрольна група, третя група називається друга контрольна група.

Групи були статистично однорідні за статтю та віком, а також по супутніх захворюваннях. Зокрема, у всіх обстежених пацієнтів в анамнезі була артеріальна гіпертензія, причому групи не відрізнялися за тривалістю цього захворювання, базового систолічного і діастолічного тиску, частотою серцевих скорочень. У всіх трьох групах приблизно рівне число хворих отримували гіпотензивну терапію. У всіх пацієнтів встановлено діагноз атеросклероз (кардіосклероз, ураження сонних артерій), з однаковою частотою зустрічалися ожиріння та порушення ліпідного спектра крові.

Пацієнтам основної групи було призначено:

- базисну терапію, яка включала статини, антиагреганти, антигіпертензивні лікарські засоби (за наявності супутньої гіпертонії);

- ФК, яка містить у 1 мл розчину 100 мг левокарнітину та 264 мг аргініну аспартату, внутрішньо по 10 мл тричі на день перед прийомом їжі, протягом 21 дня, ФК мала склад: 1 мл орального розчину містить 264 мг аргініну аспартату та 100 мг левокарнітину; допоміжні речовини - кислота яблучна, сахаринат натрію, метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), вода для ін'єкцій. Добова доза ФК складає 30 мл, добова доза аргініну аспартату складає 7,92 г, левокарнітину - 3 г.

Пацієнтам першої контрольної групи було призначено:

- базисну терапію, яка включала статини, антиагреганти, антигіпертензивні лікарські засоби (за наявності супутньої гіпертонії);

- розчин аргініну аспартату (препарат Тівортін аспартат) внутрішньо 10 мл 4 рази на день, протягом 21 дня. Склад препарату Тівортін аспартат - 1 мл орального розчину містить аргініну аспартату 200 мг; допоміжні речовини - сорбіт (Е 420), сахарин натрію (Е954),

метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), ароматизатор харчовий "Карамель", вода для ін'єкцій. Добова доза аргініну аспартату складає 8 г.

Пацієнтам другої контрольної групи було призначено:

- базисну терапію, яка включала статини, антиагреганти, антигіпертензивні лікарські засоби (за наявності супутньої гіпертонії);
- розчин левокарнітину у формі розчину для перорального застосування по 5 мл 3 рази на день, протягом 21 дня. Розчин левокарнітину для перорального застосування має наступний склад: 1 мл розчину містить левокарнітину 200 мг; допоміжні речовини - метилпарабен (Е 218), пропілпарабен (Е 216), цукроза, сорбіт (Е 420), ароматизатор "банан", вода очищена. Добова доза левокарнітину складає 3 г.

Схема дизайну дослідження представлена в таблиці 46.

Всім хворим проводилося соматичне і неврологічне обстеження, яке доповнювалося клінічним і біохімічним аналізом крові, доплерсудин головного мозку, електроенцефалограма (ЕЕГ), електрокардіограма (ЕКГ). Повне обстеження проводилося 2 рази - до лікування та по закінченні 21-денного курсу лікування. Використовувалися також ряд шкал: адаптована кількісна неврологічна шкала А.І. Федина, коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination, MMSE), Монреальська шкала оцінки когнітивних порушень (MoCA) і Госпітальна Шкала тривоги і депресії (NADS).

Таблиця 46

Схема дизайну дослідження

Візит	День лікування	Мета візиту	Прийом ФК
Візит 1-Скринінг	0	Повне обстеження пацієнта	
Візит 2	День 3±1 день	Контроль лікування	Прийом ФК
Візит 3	День 7±1 день	Контроль лікування	Прийом ФК
Візит 4 (телефонний візит)	День 14±1 день	Контроль лікування	Прийом ФК
Візит 5 Завершальний візит	День 22±1 день	Повне обстеження пацієнта	

20

Як свідчать результати, за період стаціонарного лікування у пацієнтів всіх трьох груп відзначена позитивна клінічна динаміка. Хворі пред'являли скарги, характерні для клінічних проявів ХПМК 1-2-й стадії. Після курсового лікування в усіх групах пацієнтів була виявлена позитивна динаміка у вигляді регресу більшості пропонованих до лікування скарг. У таблиці 47 наведені результати зміни скарг пацієнтів. Позитивна динаміка скарг спостерігалася у всіх групах. На момент завершення курсу лікування достовірно зменшилася частота скарг на слабкість, швидку втомлюваність, погіршення пам'яті, головний біль ($p < 0,05$). Суттєвою динамікою показників "шум в голові", "зміна настрою", "хиткість ходи" і "порушення сну" не було ($p > 0,05$). Істотна відмінність в динаміці скарг основних і контрольних груп хворих була на наступні скарги - загальна слабкість, зниження працездатності, погіршенні пам'яті, головний біль, запаморочення, хиткість ходи ($p < 0,05$). Динаміка інших скарг в основній і контрольних групах хворих істотно не відрізнялась ($P > 0,05$).

25

30

Таблиця 57

Частота скарг пацієнтів трьох груп до і після лікування, у %

Скарга	Основна група					Перша контрольна група (аргініну аспартат)					Друга контрольна група (левокарнітин)				
	до лікування		після лікування		Р	до лікування		після лікування		Р	до лікування		після лікування		Р
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Загальна слабкість	20	80	2	8	0,01*	21	84	3	15	0,01*	20	80	5	20	0,01*
Швидка втомлюваність	23	92	3	15	0,01*	22	88	5	20	0,01*	24	96	16	64	0,01*

Таблиця 57

Частота скарг пацієнтів трьох груп до і після лікування, у %

Скарга	Основна група					Перша контрольна група (аргініну аспартат)					Друга контрольна група (левокарнітин)				
	до лікування		після лікування		P	до лікування		після лікування		P	до лікування		після лікування		P
	N	%	N	%		N	%	N	%		N	%	N	%	
Погіршення пам'яті	25	100	3	15	0,01*	23	92	15	60	0,01*	24	96	5	20	0,01*
Шум в голові	15	60	7	30	0,6	17	68	10	40	0,75	16	64	8	32	0,6
Головний біль	25	100	5	20	0,01*	25	100	15	60	0,01*	24	96	12	48	0,01*
Хиткість ходи	12	48	4	17	0,1*	15	60	7	30	0,01*	14	56	6	24	0,01*
Зміна настрою	10	40	4	17	0,69	8	32	2	17	0,18	9	36	5	20	0,5
Порушення сну	15	60	6	24	0,6	16	64	8	32	0,2	13	52	8	32	0,2

Примітка. * - достовірне ($p < 0,05$) відмінність показників до і після лікування.

У ході дослідження було відзначено також ряд позитивних загальноклінічних змін: в основній групі спостереження швидше відбувався зворотний розвиток неврологічних симптомів, ніж у контрольних. Аналіз динаміки неврологічних розладів після курсу лікування на підставі адаптованої кількісної неврологічної шкали А.І. Федина показав позитивні зміни окремих неврологічних симптомів і синдромів у всіх трьох групах (таблиця 48). У таблиці 48 видно, що достовірні зміни показників спостерігалися в усіх групах за параметрами "загальноомозкові симптоми", "вегетативні розлади", "рухові порушення" і "загальний бал" ($p < 0,05$). У порівнянні з першою контрольною групою і другою контрольною групою в основній групі була більш виражена динаміка загальноомозкових і вегетативних симптомів, а також загального бала ($P < 0,05$). Загальне зниження бала неврологічних порушень в основній групі склало - 34 %, у першій контрольній групі - 15 %, у другій контрольній групі - 17 %.

Таблиця 48

Виразність неврологічних порушень у пацієнтів трьох груп за адаптованою кількісною неврологічною шкалою А.І. Федина до і після лікування

Неврологічні симптоми	Основна група			Перша контрольна група (аргініну аспартат)			Друга контрольна група (левокарнітин)		
	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P
Загальноомозкові симптоми	4,1+2,2	2,5+1,0*	0,01	3,7+2,3	3,1+1,7*	0,01	3,8+2,4	3,1+1,0*	0,01
Патологія черепних нервів	4,0+2,0	3,2+2,0	0,20	4,1+2,1	3,5+2,1	0,3	4,0+2,8	3,5+2,2	0,25
Рухові порушення	5,6+3,4	3,7+1,5*	0,01	5,5+2,9	4,8+1,7*	0,01	5,4+3,5	4,6+1,1*	0,01
Вегетативні розлади	1,7+0,5	0,8+0,2*	0,03	1,6+1,5	1,2+0,1*	0,01	1,5+0,8	1,1+0,7*	0,01
Загальний бал	15,4+6,5	10,2+3,2*	0,01	14,9+6,1	12,6+4,5*	0,01*	14,7+5,5	12,1+5,2*	0,01

Примітка. * - достовірне ($p < 0,05$) відмінність показників до і після лікування.

Дані нейропсихологічного обстеження пацієнтів за шкалою MMSE до і після лікування наведені в таблиці 49. Як видно з таблиці 49, в основній групі статистично достовірне

- поліпшення після лікування виявлено у загальному балі шкали MMSE та по підшкалах "увага і рахунок", "відтворення слів" та "мовні функції" ($p < 0,05$). У першій контрольній групі достовірне поліпшення після лікування виявлено по загальному балу та по тесту "мовні функції" ($p < 0,05$). У другій контрольній групі достовірне поліпшення після лікування виявлено по загальному балу та по тестах "увага і рахунок", "мовні функції" ($p < 0,05$). Таким чином загальне поліпшення по тесту "мовні функції" в основній групі склало - 25 %, у першій контрольній групі - 10 %, у другій контрольній групі - 11 %, а по загальному балу в основній групі склало - 12 %, у першій контрольній групі - 5 %, у другій контрольній групі - 5 %.

Таблиця 49

Порівняння пацієнтів трьох груп за шкалою MMSE до і після лікування

Підшкали	Основна група			Перша контрольна група (аргініну аспартат)			Друга контрольна група (левокарнітин)		
	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P
Орієнтування в часі	5,0+0,0	5,0+0,0	1	5,0+0,0	5,0+0,0	1	5,0+0,0	5,0+0,0	1
Орієнтування в місці	5,0+0,0	5,0+0,0	1	5,0+0,0	5,0+0,0	1	5,0+0,0	5,0+0,0	1
Негайна пам'ять	3,0+0,0	3,0+0,0	1	3,0+0,0	3,0+0,0	1	3,0+0,0	3,0+0,0	1
Увага і рахунок	3,8+0,6	4,9+0,6	0,01*	3,9+0,5	4,3+0,7	0,1	3,7+0,6	4,0+0,6	0,01*
Відтворення слів	2,6+2,3	2,9+0,5	0,01*	2,4+2,5	2,6+0,6	0,2	2,5+1,5	2,7+0,7	0,1
Мовні функції	7,0+0,6	8,8+0,5	0,01*	7,6+0,6	8,4+0,5	0,01*	7,9+0,6	8,8+0,5	0,01*
Загальний бал	26,4+2,7	29,6+1,8	0,01*	26,9+2,1	28,4+1,5	0,01*	27,1+2,5	28,5+1,2*	0,01*

Примітка. * - достовірне ($p < 0,05$) відмінність показників до і після лікування

10

У трьох групах хворих проведено визначення рівня когнітивних порушень за Монреальською шкалою оцінки когнітивних порушень (MoCA) до та після лікування (таблиця 50). Шкала оцінює ряд когнітивних функцій: короткочасна пам'ять, згадування, увага, робоча пам'ять, абстрактне мислення. На тлі лікування у пацієнтів усіх груп, у порівнянні з вихідним рівнем, покращився середній бал виконання завдань ($p < 0,05$). При цьому більш виражена динаміка виконання завдань була у пацієнтів основної групи ($p < 0,05$). У першій контрольній групі пацієнтів показник зменшився найменше. Таким чином загальне поліпшення по таблиці 50 в основній групі склало - 38 %, у першій контрольній групі - 12 %, у другій контрольній групі - 23 %.

15

Таблиця 50

Порівняння пацієнтів трьох груп за Монреальською шкалою оцінки когнітивних порушень до і після лікування

Швидкість виконання проб, с	Основна група			Перша контрольна група (аргініну аспартат)			Друга контрольна група (левокарнітин)		
	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P
Кількість балів	18,9+2,2	26,1+2,1	0,05	19,3+2,0	21,8+2,3	0,06	19,8+2,0	24,5+1,8	0,05

Примітка. Достовірне ($p < 0,05$) відмінність показників до і після лікування.

20

Порівняння тривоги та депресії до і після лікування, що фіксуються за Госпітальною Шкалою тривоги і депресії (NADS) в трьох групах хворих, наведено у таблиці 51. У пацієнтів всіх груп відзначалося зменшення рівня тривоги та рівня депресії ($p < 0,05$). Середня оцінка тривоги у всіх групах відповідає клінічно вираженим проявам. На тлі терапії загальний рівень тривоги

- 5 зменшився до субклінічного рівня. Зменшення оцінки рівня тривоги за Шкалою NADS в основній групі - 42 %, у першій контрольній групі - 19 %, у другій контрольній групі - 21 %. Середній рівень депресії був значно менше у всіх групах і відповідає субклінічно вираженим проявам. На тлі терапії тільки в основній групі відзначається нормалізація середнього показника загального рівня депресії. У контрольних групах він зменшився в межах субклінічного рівня. Зменшення оцінки рівня депресії в основній групі - 35 %, у першій контрольній групі - 13 %, у другій контрольній групі - 20 %.

Таблиця 51

Показники Госпітальної Шкали тривоги і депресії (NADS) до і після лікування у пацієнтів трьох груп

Показник, бал	Основна група			Перша контрольна група (аргініну аспартат)			Друга контрольна група (левокарнітин)		
	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P	до лікування	після лікування	P
Оцінка рівня тривоги	14,5±2,0	8,3±1,1	0,01*	13,8±1,5	11,1±1,1	0,01*	13,1±1,3	10,3±1,2	0,01*
Оцінка рівня депресії	10,8±1,4	7,0±1,1	0,01*	10,5±1,7	9,1±1,2	0,01*	10,4±1,6	8,4±1,9	0,01*

Примітка. Достовірне ($p < 0,05$) відмінність показників до і після лікування

- 10 Досліджувана ФК показала хороший рівень безпеки та переносимості. Не було виявлено побічних реакцій на тлі прийому ФК. Лікування переносилося добре. Прихильність до терапії була висока. Ніхто з пацієнтів не вийшов з дослідження
- 15 Хронічне порушення мозкового кровообігу - грозний прояв, який розвивається і в середньому, і в літньому віці. Цей стан не має яскраво виражених симптомів і розвивається поступово, тому часто виявляється із запізненням, коли вже почалася деградація особистості. Фармакотерапевтичний вплив при будь-якій формі хронічного порушення мозкового кровообігу має бути максимально комплексним і спрямованим на відновлення нормального кровотоку в ураженій ділянці та активізації енергетичних процесів головного мозку людини, поліпшення розумової діяльності, пам'яті, нормалізації кровопостачання і стійкості клітин мозку до кисневого голодування.
- 20 У проведеному дослідженні симптомокомплекс клінічних проявів ХПМК включав характерні для цього захворювання загальномозкові симптоми, вестибуло-кохлеарні розлади, пірамідну і корково-нуклеарну недостатність, вегетативні і координаторні порушення. Характерним для всіх пацієнтів була наявність когнітивних порушень, у частини хворих виявлялися психоемоційні розлади у вигляді тривоги, у декількох пацієнтів - депресії. У всіх досліджених пацієнтів спостерігалася астенична симптоматика.
- 25 Проведене дослідження виявило вплив всіх досліджуваних препаратів на лікування ХПМК. Однак найбільшу ефективність продемонструвала запропонована ФК.
- 30 Основна неврологічна симптоматика 1-ої та 2-ої стадій ХПМК, по суті, виражається в астеничному синдромі та у вигляді тривоги. Головний біль, запаморочення, загальна слабкість, підвищена втомлюваність, емоційна лабільність, порушення сну, зниження працездатності - весь цей набір скарг характерний для початкових стадій ХПМК. Лікування ФК максимально збільшувало працездатність і щоденну активність хворих, покращувало пам'ять, зменшувало головний біль та тривожність, в порівнянні з першою і другою контрольними групами прийому аргініну або левокарнітину.
- 35 Аналіз даних у таблиці 47-51 показує, що запропонована фармацевтична композиція у порівнянні із препаратами порівняння, що містять окремо тільки аргінін аспартат та левокарнітин, чинить більш виражену захисну дію та має неочікуваний технічний результат - в результаті аналізу даних, отриманих в ході досліджень можна говорити, що запропонована
- 40 фармацевтична композиція проявляє несподіваний синергічний ефект.
- У фармакології окремих випадок синергізму, при якому ефект від одночасного застосування двох і більше активних речовин перевищує сумарний ефект застосування кожної з цих речовин окремо, називають потенціюванням. Як буде показано далі розрахунками, використання в запропонованій фармацевтичній композиції разом таких компонентів як аргінін аспартат і

левокарнітин, дає ефект потенціювання, відповідно фармацевтична композиція виявляє непередбачуваний синергічний ефект.

Оцінка динаміки неврологічного статусу за шкалою А. І. Федіна продемонструвала, що прийом фармацевтичної композиції приводив до більшого поліпшення загальномоозкових і вегетативних симптомів, а також загального бала. Загальне зниження ступеня неврологічних порушень в основній групі склало - 34 %, у першій контрольній групі - 15 %, у другій контрольній групі - 17 %. Очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння становить $15 \% + 17 \% = 32 \%$. Фармацевтичний ефект для препарату, що є фармацевтичною композицією, становить 34 %, що перевищує очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння щодо зниження загального бала неврологічного статусу за шкалою А.І.Федіна: $34 \% - 32 \% = 2 \%$.

Більш ефективна дія фармацевтичної композиції в порівнянні з терапією в 1-й та 2-й контрольних групах чітко простежувалася в значному поліпшенні когнітивних функцій (на підставі результатів шкали MMSE). При цьому встановлені статистично достовірні відмінності після лікування у загальному балі шкали MMSE і по субшкалі "мовні функції". Загальне поліпшення нейропсихологічного обстеження пацієнтів по тесту "мовні функції" за шкалою MMSE в основній групі склало - 25 %, у першій контрольній групі - 10 %, у другій контрольній групі - 11 %. Очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння становить $10 \% + 11 \% = 21 \%$. Фармацевтичний ефект для препарату, що є фармацевтичною композицією, становить 25 %, що перевищує очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння по тесту "мовні функції" за шкалою MMSE: $25 \% - 21 \% = 4 \%$. Поліпшення по загальному балу в основній групі склало - 12 %, у першій контрольній - 5 %, у другій контрольній групі - 5 %. Очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння становить $5 \% + 5 \% = 10 \%$. Фармацевтичний ефект для препарату, що є фармацевтичною композицією, становить 12 %, що перевищує очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння по загальному балу за шкалою MMSE: $12 \% - 10 \% = 2 \%$.

Динаміка когнітивних порушень за Монреальською шкалою оцінки когнітивних порушень (MoCA) продемонструвала більш виражену динаміку у пацієнтів які проходили лікування фармацевтичною композицією, в порівнянні з мототерапією. Загальне поліпшення в основній групі склало - 38 %, у першій контрольній групі - 12 %, у другій контрольній групі - 23 %. Очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння становить $12 \% + 23 \% = 35 \%$. Фармацевтичний ефект для препарату, що є фармацевтичною композицією, становить 38 %, що перевищує очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння по покращенню динаміки когнітивних порушень за Монреальською шкалою: $38 \% - 35 \% = 3 \%$.

Динаміка тривоги та депресії за Госпітальною Шкалою тривоги і депресії (NADS) продемонструвала більш виражену динаміку у пацієнтів основної групи які проходили лікування фармацевтичною композицією, в порівнянні з мототерапією. Зменшення оцінки рівня тривоги за Шкалою NADS в основній групі - 42 %, у першій контрольній групі - 19 %, у другій контрольній групі - 21 %. Очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння становить $19 \% + 21 \% = 40 \%$. Фармацевтичний ефект для препарату, що є фармацевтичною композицією, становить 42 %, що перевищує очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння по зменшенню рівня тривоги за Шкалою NADS: $42 \% - 40 \% = 2 \%$. Зменшення оцінки рівня депресії за Шкалою NADS в основній групі - 35 %, у першій контрольній групі - 13 %, у другій контрольній групі - 20 %. Очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння становить $13 \% + 20 \% = 33 \%$. Фармацевтичний ефект для препарату, що є фармацевтичною композицією, становить 35 %, що перевищує очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння по зменшенню рівня депресії за Шкалою NADS: $35 \% - 33 \% = 2 \%$.

Подібні ефекти пов'язані з тим синергізмом дії аргініну аспартат та лівокарнітину в складі ФК. Левокарнітин підвищує швидкість окислення жирів в мітохондріях і грає одну з ключових ролей у метаболізмі організму: забезпечує транспорт довголанцюгових жирних кислот в мітохондріальний матрикс, контролює і модулює внутрішньоклітинний пул коензиму в клітці, бере участь в дезінтоксикації органічних кислот і ксенобіотиків. В тканинах мозку левокарнітин здійснює транспорт ацетильних залишків з мітохондрій в цитозоль, беручи участь таким чином у синтезі ацетилхоліну і ацетилкарнітину. Нейробіологічні ефекти ацетилкарнітину включають прямий вплив на енергетичний метаболізм і метаболізм фосфоліпідів, синаптичну морфологію і передачу численних нейротрансмітерів. Застосування аргініну аспартату, активного донора NO,

покращує ендотеліязалежну вазодилатацію, зменшує агрегацію тромбоцитів і зменшує ендотеліязалежну адгезію моноцитів. Це сприяє відновленню мозкового кровотоку, нормалізації гемодинаміки, зменшенню оксидантного стресу в осередку ураження і відповідно до зменшення неврологічного дефіциту.

5 Підсумовуючи дані клінічного досліджень можна зробити висновок, що фармацевтична композиція на основі двох діючих речовин аргініну аспартат та левокарнітину, підвищує ефективність комплексної терапії ХПМК-ФК в комплексному лікуванні ХПМК продемонструвало значно більшу ефективність терапії, ніж застосування аргініну аспартат або левокарнітину окремого кровообігу.

10 Для визначення можливості застосування ФК для лікування і профілактики захворювань вагітних жінок та розвитку плода під час вагітності жінок, зокрема таких захворювань як прееклампсія вагітних жінок, дистрес плода, затримка внутрішньоутробного розвитку плода, та доцільності такого застосування, було проведено доклінічні дослідження.

15 Задачею доклінічного дослідження було вивчення ефективності при застосуванні ФК, що є оральним розчином, який містить в 1 мл 264 мг аргініну аспартату і 100 мг левокарнітину; для лікування і профілактики таких захворювань як прееклампсія вагітних жінок, дистрес плода, затримка внутрішньоутробного розвитку плода.

Дизайн дослідження був наступним.

20 Згідно з директивою Міжнародного товариства з вивчення гіпертонії при вагітності, клінічні характеристики прееклампсії включають такі характеристики, як важка артеріальна гіпертензія після 20 тижня гестації, протеїнурія в поєднанні з набряками і змінами лабораторних показників або без них, а також ураження нирок, печінки і головного мозку. Доведено, що одним з ключовим факторів даної патології є інгібування синтезу вазодилатора оксиду азоту (NO). Потужний вазодилатор NO перетворюється з L-аргініну синтазою оксиду азоту (NOS).

25 Хронічне інгібування NOS з метиловим ефіром N-нітро-L-аргініну (L-NAME) у вагітних щурів призводить до дозозалежного розвитку гіпертонічної хвороби в поєднанні з протеїнурією, вазоконстрикцією нирок, тромбоцитопенією та смертністю серед матері та плода. Це підкреслює важливість цієї молекули при вагітності і є корисною доклінічною моделлю для оцінки ролі NO під час вагітності та розробки нових препаратів для профілактики та лікування прееклампсії. Зважаючи на це, було проведено дослідження ФК, фармакодинамічна дія якої пов'язана з наявністю у складі левокарнітину та аргініну аспартату, та їх дією на клінічні характеристики розвитку прееклампсії, підвищення синтезу оксиду азоту в ендотеліоцитах та стан плода.

30 Для порівняння фармацевтичних ефектів дії окремо аргініну аспартату, окремо левокарнітину та аргініну аспартату і левокарнітину разом (ФК), було проведено доклінічне дослідження, яке проводили на вагітних щурах із хронічним інгібуванням NOS з метиловим ефіром N-нітро-L-аргініну (L-NAME). Для проведення цих досліджень були використані:

- препарат, який є ФК, що містить в 1 мл 264 мг аргініну аспартату і 100 мг левокарнітину;
- перший препарат порівняння, який містить аргініну аспартату у кількості 264 мг/мл;
- 40 - другий препарат порівняння, який містить левокарнітин у кількості 200 мг/мл.

Дослідження проведено на 8-х групах тварин. Середня маса тіла невагітних щурів - 200±10 г. Обсяг і кількість досліджуваних препаратів вказані, орієнтуючись на вагу щурів 200г.

Група 1 - (інтактний контроль) - невагітні щури, які отримували фізіологічний розчин (n=10)

Група 2 - (негативний контроль) - вагітні щури, які отримували фізіологічний розчин (n=10)

45 Група 3 (позитивний контроль) - вагітні щури, яким вводився блокатор синтази оксиду азоту L-NAME (n=10)

Група 4 (група порівняння) - вагітні щури, яким внутрішньошлунково вводився референс-зразок №1 (арганін аспартат) 2 мл (528 мг та потім блокатор синтази оксиду азоту L-NAME (n=10)

50 Група 5 (група порівняння) - вагітні щури, яким внутрішньошлунково вводився референс-зразок №2 (левокарнітин) 2 мл (200 мг та потім блокатор синтази оксиду азоту L-NAME (n=10)

Група 6 (дослідна група/ФК) - вагітні щури, яким внутрішньошлунково вводився тест-зразок ФК 2 мл (528 мг в перерахунку на аргінін аспартату та 200 мг левокарнітину) та потім блокатор синтази оксиду азоту L-NAME (n=10)

55 Група 7 (дослідна група/ФК) - вагітні щури, яким внутрішньошлунково вводився тест-зразок ФК 1 мл (264 мг в перерахунку на аргінін аспартат та 100 мг левокарнітин) та потім блокатор синтази оксиду азоту L-NAME (n=10)

60 Моделювання вагітності, перед дослідженням, проводили шляхом контролю естрального циклу тварин та наступним заплідненням з ідентифікацією першого дня запліднення при наявності сперматозоїдів у вагінальному мазку тварини. Вагітні та незаймані нелінійні тварини,

розміщувались індивідуально у стандартних метаболічних клітках, що дозволяло збирати сечу та фіксувати споживання їжі та води протягом усього дослідження. З п'ятого дня вагітності лабораторним тваринам груп №4-7 починали вводити досліджуваний/контрольний препарат внутрішньошлунково за допомогою шприца через металевий зонд один раз на день. Введення продовжували до пологів. На чотирнадцятий день гестації (пологи з 21 по 22 день) імплантували один артеріальний та один венозний катетер. Через день групам № 3-7 розпочинали інфузію L-NAME, розчиненого в стерильному фізіологічному розчині, з розрахунку 0,5 мг в об'ємі 0,05 мл на 100 г маси тіла на годину через катетер, імплантований у порожнисту вену. Групам 1-2 вводили тільки фізіологічний розчин 2 мл з аналогічною швидкістю. Інфузії продовжували протягом 5 днів.

Патології розвитку плода оцінювали шляхом зважування новонароджених тварин та оцінки смертності серед новонароджених. Щодня, у фіксований час, проводилися заміри середнього артеріального тиску ненаркотизованих не обмежених у рухах тварин за допомогою електроманометра та трансдюсера тиску.

Збір зразків та аналіз. Масу тіла, споживання води та їжі, та об'єм сечі контролювали щодня. Зібрані протягом двадцяти чотирьох годин зразки сечі, центрифугували при 3000 G протягом 15 хвилин і закладали на зберігання в морозилку при - 20 °C до хімічного аналізу (зазвичай <2 тижні) на альбумін. Зразки крові відбирали в шприци незадовго до початку інфузії (для базових значень) з катетера, імплантованого в аорту, і через 4 дні для оцінки впливу L-NAME на такі лабораторні параметри: рівень натрію та нітритів, кількість тромбоцитів.

Гістологічний аналіз нирок Через 4 дні лікування, тварин наркотизували і обидві нирки видаляли, зважували, а ліву обробляли для мікроскопічного дослідження. Корональні відділи нирок фіксували в 10 % формаліні та заливали у парафінові блоки. Зрізи (товщиною 3 мкм) фарбували. Розрізи досліджували на засліпленій основі на предмет ураження клубочкової зони.

Статистичний аналіз. Результати представлені як середнє значення \pm SEM. Порівняння відповідних значень вагітних та незайманих щурів проводили за допомогою тесту Стюдента. Рівень вірогідності <0,05 був прийнятий як статистично значущий.

Результати.

Прееклампсія характеризується артеріальною гіпертензією, протеїнурією, а також ураженням нирок та печінки матері і як наслідок, можливими патологіями розвитку плода. Було встановлено відсутність значущої різниці у споживанні їжі між вагітними тваринами контролю (Група 2-3) та Групами 3-7. Незважаючи на майже однакове споживання їжі, маса тіла самок, які отримували L-NAME (Група 3), була меншою, ніж у контрольних вагітних тварин (Група 2), які отримували фізіологічний розчин, що, ймовірно, відображало значну затримку розвитку плода. У тварин, які отримували фармацевтичну композицію (Група 6 та 7) спостерігалось значуще підвищення маси тіла, що свідчило про нормалізацію роботи метаболічних процесів та, імовірніше за все, вплив на відновлення ваги плода (таблиця 52).

Таблиця 52

Ефект L-NAME хронічного інгібування NO синтази на масу тіла, споживання їжі та води, об'єм сечі та артеріальний тиск у вагітних та незайманих щурів

Показник	Група 1 (інтактний контроль)	Група 2 (негативний контроль)	Група 3 (L-NAME)	Група 4 (L-NAME+ аргінін)	Група 5 (L-NAME+ левокарнітин)	Група 6 (L-NAME+ ФК 528 мг)	Група 7 (L-NAME+ ФК 264 мг)
Середня маса тіла, гр	215 \pm 4,8	310 \pm 7,9	280 \pm 6,8*	287 \pm 7,1*#	285 \pm 6,4	295 \pm 3,2*#	292 \pm 2,8*#
Споживання їжі, гр/24 год.	16,7 \pm 1,4	22,9 \pm 2,1	24,1 \pm 2,4*	24,3 \pm 1,7	24,7 \pm 2,4	23,8 \pm 4,1*	24,2 \pm 3,4*
Споживання води, мл/24 год.	25 \pm 1,7	31,7 \pm 3,1	31,9 \pm 2,3	31,6 \pm 2,4	30,7 \pm 2,1	29,9 \pm 3,9	31 \pm 2,9
Об'єм сечі, мл/24 год.	10,5 \pm 0,9	15,1 \pm 0,4	12,9 \pm 0,3*	13,5 \pm 0,8*	13,1 \pm 0,3	14,2 \pm 0,2*#	13,9 \pm 0,5*#
CAT, мм.рт.ст.	102,6 \pm 2,8	113,5 \pm 3,1	145,5 \pm 7,3**	135,1 \pm 3,8***	139,5 \pm 7,8**	120,5 \pm 1,3***	125,8 \pm 2,8***

* - зміни є статистично значущі відносно тварин негативного контролю (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).
- зміни є статистично значущі відносно тварин позитивного контролю NAME (# $p < 0,05$, ## $p < 0,01$).

Введення L-NAME (Група 3) не чинило значущих змін на споживання води у вагітних щурів, в порівнянні з групою негативного контролю (Група 2). Також не відмічалось значущої різниці між групами контролю (Група 2-3) та групами препаратів порівняння (Група 4-5) і дослідними групами тварин (Група 6-7). Цікаво, що на фоні відсутності різниці у споживанні води вагітними тваринами інфузія L-NAME значно зменшувала добове сечовиділення вагітних тварин (Група 3), порівняно з вагітними тваринами, які отримували лише фізіологічний розчин (Група 2) (таблиця 52), що може свідчити про зниження кровопостачання нирок, викликане вазоконстрикторним ефектом при зниженні рівня оксиду азоту в крові за умов введення інгібітора L-NAME. У тварин, які отримували фармацевтичну композицію спостерігалось статистично значуще відновлення середнього об'єму сечі відносно Групи 3 та груп порівняння (Група 4 та 5), яким вводили L-NAME, що може свідчити про нормалізацію роботи нирок, а також може бути обумовлене зниженням артеріального тиску за рахунок відновлення рівня оксиду азоту в крові.

Дійсно, отримані дані середнього артеріального тиску (САТ) свідчать про антигіпертензивний вплив аргініну, левокарнітину та запропонованої фармацевтичної композиції у трьох концентраціях. При цьому дія запропонованої фармацевтичної композиції мала більш виражений вплив, порівняно з аналогічною дією препаратів порівняння (таблиця 52). Найбільш виражений фармацевтичний ефект за показниками об'єму сечі та середнього артеріального тиску видно при збільшенні вмісту аргініну/левокарнітину відповідно до рівня 528/200 мг.

Ураження нирок є одним з основних прогностичних маркерів при перебігу прееклампсії. Стан нирок аналізувався шляхом гістологічного аналізу та за рівнем протеїнурії (за показником альбуміну в сечі). Гальмування синтезу оксиду азоту може бути причиною гломерулярної капілярної гіпертензії, що призводить до склеротичного ураження клубочкової зони нирок. Введення L-NAME супроводжувалося важкими морфологічними змінами клубочкової зони у вагітних тварин. Клубочкові капілярні просвіти були сегментарно закупорені внутрішньолюмінальними масами еозинофільного складу. Екстрагломерулярні просвіти були заповнені білком. Крім того, спостерігали легкий дифузний інтерстиціальний набряк та розріджений інтерстиціальний інфільтрат лімфоцитів. У групах фармацевтичної композиції даних змін не спостерігали на відміну від окремого введення аргініну та левокарнітину, де патологічні зміни були зафіксовані на препаратах.

Клубочкові білки проміжного розміру, такі як альбумін, відображають пошкодження ниркових каналців, які можуть виникнути при важкій прееклампсії. Так, було встановлено, середньодобова екскреція альбуміну з сечею різко збільшилась у групі позитивного контролю (Група 3), яким вводили тільки L-NAME (у міліграмах за 24 години) з $8,3 \pm 1,5$ до $56,3 \pm 14,3$ мг/24 год. ($p < 0,005$). Було встановлено, що введення тваринам з L-NAME аргініну, левокарнітину та 2-ох дозувань запропонованої фармацевтичної композиції призводило до зниження рівня альбуміну, причому в групі тварин, які отримували фармацевтичну композицію, відзначена найменш виражена протеїнурія, що підтверджує синергетичний нефропротективний вплив композиції, у порівнянні з окремим введенням аргініну та левокарнітину (таблиця 53).

Таблиця 53

Вплив досліджуваних препаратів на рівень альбуміну в сечі за умов L-NAME хронічного інгібування NO синтетази

Показник	Група 1 (інтактний контроль)	Група 2 (негативний контроль)	Група 3 (L-NAME)	Група 4 (L-NAME+аргінін)	Група 5 (L-NAME+левокарнітин)	Група 6 (L-NAME+ФК 528 мг)	Група 7 (L-NAME+ФК 264 мг)
Альбумін, мг/24 год.	$8,2 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,8$	$55,3 \pm 14,3^{***}$	$40,9 \pm 17,3^{*#}$	$52,2 \pm 17,3$	$27,9 \pm 8,4^{*#}$	$29,8 \pm 7,1^{*#}$
Тромбоцити, 1000/мм ²	$510,4 \pm 38,3$	$618 \pm 26,2$	$252,1 \pm 25,3^{*}$	$362,5 \pm 28,3^{*}$	$281,2 \pm 22,1$	$455,5 \pm 30,3^{*#}$	$428,4 \pm 27,2^{*#}$

* - зміни достовірні відносно тварин негативного контролю (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$).
- зміни статистично значущі відносно тварин позитивного контролю NAME (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$).

Тромбоцитопенія, зазвичай асоціюється з прееклампсичним станом через посилення агрегації та адгезії тромбоцитів до ушкодженого ендотелію. Спостерігалось статистично значуще зниження тромбоцитів в результаті інфузії L-NAME у групі позитивного контролю (Група 2). Зниження тромбоцитів свідчить, про запуск так званого HELLP синдрому, що обумовлений ураженням судинного ендотелію в умовах прееклампсії. При введенні аргініну (Група 4), а також в усіх дозувань ФК (Групи 6-7) відмічався стабільний рівень тромбоцитів, що свідчить про захисний вплив на ендотелій судин (таблиця 53). При цьому значно вищий захисний ефект відмічався в Групах 6-7 (таблиця 53).

Для дослідження патології розвитку плода, вивчали вплив на тест- та референс зразків на вагу плода та відсоток смертності серед потомства. З виникненням прееклампсії виникають ризики, пов'язані зі зменшенням перфузії плода та зменшенням росту плода. Про потужну ембріопротекторну дію ФК свідчать дані про вагу та відсоток смертності серед потомства. Інфузія L-NAME з 15 дня вагітності спричинила значну затримку розвитку плода, порівняно з контрольними групами тварин, не впливаючи на тривалість гестації. Було виявлено, що профілактичне введення тваринам запропонованої ФК приводить до статистично значущого збільшення показників росту плода, в порівнянні з контрольними та референтними групами (таблиця 54).

Смертність потомства вивчалася відразу після пологів. Значна кількість плодів народилася мертвою у Групі 3, при введенні лише інгіботора L-NAME. Приблизно 10,6 % усіх плодів загинули у Групі 3, (таблиця 54). Встановлено, що в усіх дозуваннях ФК (Групи 6-7) відмічалось статистично значуще збереження живих плодів, що свідчить про захисний вплив ФК на перебіг вагітності (таблиця 54).

Таблиця 54

Вплив досліджуваних препаратів на масу плода за умов L-NAME хронічного інгібування NO синтази

Показник	Група 2 (негативний контроль)	Група 3 (позит. контр L-NAME)	Група 4 (L-NAME+аргінін)	Група 5 (L-NAME+лево-карнітин)	Група 6 (L-NAME+ФК 528 мг)	Група 7 (L-NAME+ФК 264 мг)
Середня маса плода, гр	5,62±0,1	3,37±0,2*	4,0±0,4*	3,8±0,2*	4,9±0,3*	4,5±0,1
% померлих плодів	2,6	10,6	7,1*	8,2	4,0***	4,5***

* - зміни достовірні відносно тварин негативного контролю (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,005$).
- зміни статистично значущі відносно тварин позитивного контролю NAME (# $p < 0,05$, ## $p < 0,01$).

З даних таблиці 54 видно, що фармацевтична композиція чинить найбільшу ембріопротекторну дію, оскільки вона паралельно з відновленням маси тіла плода захищає потомство від смерті за умов прееклампсії, що можна пов'язати зі зниженням середнього артеріального тиску, захистом роботи нирок та зменшенням прозапальних процесів на стінках ендотелію шляхом відновлення рівня оксиду азоту.

Із викладеного вище можна зробити висновок, що запропонована фармацевтична композиція на основі аргініну аспатату та левокарнітину чинить виражену ембріопротекторну дію на організм плода та матері за рахунок активації системи оксиду азоту та оптимізації енергетичного балансу клітин. Виражена захисна дія ФК для профілактики прееклампсичних порушень проявляється у відновленні рівня оксиду азоту в крові, та наступним відновленням середнього артеріального тиску крові, нормалізації функціонування нирок та ембріопротекторній дії на розвиток плода.

Аналіз даних у таблицях 52-54 показує, що запропонована фармацевтична композиція, у порівнянні із препаратами, що містять окремо тільки аргінін аспаратат та левокарнітин, чинить більш виражену захисну дію та має неочікуваний технічний результат - в результаті аналізу даних, отриманих в ході досліджень, можна говорити про прояв запропонованою

5 фармацевтичною композицією несподіваного синергічного ефекту.

У фармакології окремий випадок синергізму, при якому ефект від одночасного застосування двох і більше активних речовин перевищує сумарний ефект застосування кожної з цих речовин окремо, називають потенціюванням. Як буде показано далі розрахунками, використання в запропонованій ФК разом таких компонентів як аргінін і левокарнітин, дає ефект потенціювання,

10 відповідно фармацевтична композиція виявляє непередбачуваний синергічний ефект.

Розрахунок фармацевтичного ефекту для кожного із референтних та тестових зразків та визначення того, чи є ефект потенціювання, здійснювався за наступною методикою. Спочатку розраховувався максимально можливий фармацевтичний ефект, який є різницею між значеннями якого-небудь показника стану організму у тварин Групи 2 (негативний контроль) та тварин Групи 3 (позитивний контроль, L-NAME). Фармацевтичний ефект для першого препарату порівняння визначався як різниця між значеннями одного з показників стану організму у тварин Групи 3 (позитивний контроль, L-NAME) та відповідного показника тварин Групи 4 (L-NAME + аргінін), та виражався у відсотках відносно значення максимально можливого фармацевтичного ефекту. Фармацевтичний ефект для другого препарату порівняння визначався як різниця між значеннями одного з показників стану організму у тварин Групи 3 (позитивний контроль, L-NAME) та відповідного показника тварин Групи 5 (L-NAME + левокарнітин), та виражався у відсотках відносно значення максимально можливого фармацевтичного ефекту. Фармацевтичний ефект для Тест-зразка ФК (210 мг/ в перерахунку на аргінін), що є ФК ням, визначався як різниця між значеннями одного з показників стану організму у тварин групи Групи 3 (позитивний контроль, L-NAME) та відповідного показника тварин Групи 6 (NAME+ФК 528 мг), та виражався у відсотках відносно значення максимально можливого фармацевтичного ефекту. Фармацевтичний ефект для Тест-зразка ФК (264 мг в перерахунку на аргінін), що є фармацевтичною композицією №2, визначався як різниця між значеннями одного з показників стану організму у тварин групи Групи 3 (позитивний контроль, L-NAME) та відповідного показника тварин Групи 7 (L-NAME + ФК 264 мг), та виражався у відсотках відносно значення максимально можливого фармацевтичного ефекту. Після цього робили розрахунок очікуваного сумарного фармацевтичного ефекту від застосування разом першого препарату порівняння та другого препарату порівняння шляхом підсумовування фармацевтичних ефектів першого препарату порівняння та другого препарату. Потім визначали різницю між фармацевтичними ефектами для препаратів, що є фармацевтичними композиціями (№1, №2), та розрахунковим очікуваним сумарним фармацевтичним ефектом від застосування разом першого препарату порівняння та другого препарату порівняння - у випадку, якщо фармацевтичний ефект для препарату, що є фармацевтичною композицією, перевищує розрахунковий очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування разом першого препарату порівняння та другого препарату порівняння, можна робити висновок про наявність потенціювання дії аргініну та левокарнітину.

Наприклад, згідно з проведеними дослідженнями, застосування двох референс-зразків та трьох тест-зразків призвело до підвищення показника середня маса тіла. Максимально можливий фармацевтичний ефект складає 30. Фармацевтичний ефект для препарату аргініну становить 7, що складає 23 % від 30, фармацевтичний ефект для препарату левокарнітину становить 5, що складає 16 % від 30. Відповідно, очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння становить $23 \% + 16 \% = 39 \%$.

Фармацевтичний ефект для Тест-зразка ФК (528 мг в перерахунку на аргінін), що є фармацевтичною композицією №1, становить 15, що складає 50 % від 30. Значення фармацевтичного ефекту для Тест-зразка №1, що є фармацевтичною композицією, перевищує значення очікуваного сумарного фармацевтичного ефекту від застосування двох препаратів порівняння на: $50 \% - 39 \% = 11 \%$.

Фармацевтичний ефект для Тест-зразка ФК (420 мг в перерахунку на аргінін), що є фармацевтичною композицією №2, становить 12, що складає 40 % від 30. Значення фармацевтичного ефекту для Тест-зразка №2, що є фармацевтичною композицією, перевищує значення очікуваного сумарного фармацевтичного ефекту від застосування двох препаратів порівняння на: $40 \% - 39 \% = 1 \%$.

Розрахунки фармацевтичного ефекту всіх зразків були проведені відносно кожного визначеного показника стану організму тварин.

При застосуванні кожного тест- та референс-зразка спостерігалось підвищення виживаності плодів. Фармацевтичний ефект, виражений у відсотках для препарату аргініну, становить 44 %, фармацевтичний ефект, виражений у відсотках для препарату левокарнітину, становить 30 %. Очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння становить $44+30\%=74\%$. Фармацевтичний ефект для Тест-зразка ФК (528 мг в перерахунку на аргінін), що є фармацевтичною композицією №1, становить 82,5 %, що перевищує очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння щодо підвищення виживаності плодів на: $82,5-74\%=8,5\%$. Фармацевтичний ефект для Тест-зразка ФК (264 мг в перерахунку на аргінін), що є фармацевтичною композицією №2, становить 76 %, що перевищує очікуваний сумарний фармацевтичний ефект від застосування двох препаратів порівняння щодо підвищення виживаності плодів на: $76-74\%=2\%$.

Таким чином, розрахунки за кожним показником стану організму тварин показують ефект потенціювання одночасної дії аргініну та левокарнітину у фармацевтичній композиції. Найбільш виражений фармацевтичний ефект за більшістю визначених показників спостерігається при введених більшого обсягу ФК 2 мл (528 мг в перерахунку на аргінін та 200 мг левокарнітин).

Наведене вище свідчить про те, що фармацевтична композиція є високоефективною і перспективною для впровадження в медичну практику як засобу для амбулаторного лікування ішемічної хвороби серця та її наслідків як засіб для лікування, так і профілактики захворювань вагітних жінок та розвитку плода під час вагітності жінок, дозволяє розширити арсенал і асортимент лікарських засобів для лікування ІХС та для лікування і профілактики захворювань вагітних жінок та розвитку плода під час вагітності жінок, поліпшити якість життя хворих з ІХС за рахунок зниження частоти нападів стенокардії, зменшити кількість новонароджених із респіраторним дистрес-синдромом плода та синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода.

Наведені приклади здійснення запропонованої корисної моделі лише пояснюють її і ніяк не обмежують.

ФОРМУЛА КОРИСНОЇ МОДЕЛІ

1. Фармацевтична композиція, яка містить як активний компонент сіль аргініну та воду, яка **відрізняється** тим, що має таку лікарську форму як оральний розчин, як активний компонент містить левокарнітин, а як сіль аргініну містить аргініну аспартат, додатково містить допоміжні компоненти - коригент рН, який є підкислювачем, підсолоджувач і консервант, при наступному співвідношенні компонентів, мг/мл:

аргініну аспартат	180-320
левокарнітин	50-150
коригент рН, який є підкислювачем	1,5-6,0
підсолоджувач	0,4-1,2
консервант	0,5-2,0
вода	до 1 мл.

2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить аргініну аспартат, левокарнітин, коригент рН, який є підкислювачем, підсолоджувач, консервант, воду, при наступному співвідношенні компонентів, мг/мл:

аргініну аспартат	240-300
левокарнітин	80-120
коригент рН, який є підкислювачем	2,5-4,5
підсолоджувач	0,6-1,0
консервант	1,0-1,5
вода	до 1 мл.

3. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що містить аргініну аспартат, левокарнітин, коригент рН, який є підкислювачем, підсолоджувач, консервант, воду, при наступному співвідношенні компонентів, мг/мл:

аргініну аспартат	264
левокарнітин	100
коригент рН, який є підкислювачем	3
підсолоджувач	0,8
консервант	1

вода до 1 мл.

4. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що як коригент рН, який є підкислювачем, містить яблучну кислоту.
5. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що як підсолоджувач містить сахаринат натрію.
- 5 6. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що як консервант містить метилпарагідроксибензоат або пропілпарагідроксибензоат або суміш метилпарагідроксибензоату та пропілпарагідроксибензоату.
7. Фармацевтична композиція за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що як воду містить воду для ін'єкцій.
- 10 8. Фармацевтична композиція за будь-яким із пунктів 1-3, яка **відрізняється** тим, що має щільність 1,1 г/мл, рН розчину 5-6,5, динамічну в'язкість при 20 °С 2,5 сП.