

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202000253** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2021.02.26

(51) Int. Cl. *A61K 31/198* (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.09.23

(54) **ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ В ВИДЕ РАСТВОРА,
КОТОРАЯ СОДЕРЖИТ АРГИНИНА ГИДРОХЛОРИД И ЛЕВОКАРНИТИН, ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

(31) **u 2015 11330; a 2016 11435**

(72) Изобретатель:

(32) **2015.11.17; 2016.11.11**

Гуменюк Мыкола Иванович (UA)

(33) **UA**

(74) Представитель:

(62) **201800310; 2016.11.16**

Дунай Д.М. (BY)

(71) Заявитель:

**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР
"М.Т.К." (UA)**

(57) Изобретение относится к области медицины, а именно к средствам для лечения ишемической болезни сердца и ее последствий. Фармацевтическая композиция содержит аргинина гидрохлорид, левокарнитин и воду для инъекций. Техническим результатом является расширение арсенала и ассортимента фармацевтических препаратов для лечения ишемической болезни сердца и ее последствий, создание фармацевтического препарата, который более эффективен за счет синергизма действия активных компонентов.

A1

202000253

202000253

A1

ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ КОМПОЗИЦИИ В ВИДЕ РАСТВОРА, КОТОРАЯ СОДЕРЖИТ АРГИНИНА ГИДРОХЛОРИД И ЛЕВОКАРНИТИН, ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Область техники

Техническое решение относится к области медицины, а именно к средствам для лечения ишемической болезни сердца и ее последствий.

Предшествующий уровень техники

Термином ишемическая болезнь сердца (сокращенно ИБС) принято обозначать группу сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит поражение миокарда, которое обусловлено расстройствами коронарного кровообращения и возникает в результате нарушения равновесия между доставкой и метаболической потребностью сердечной мышцы в кислороде.

Потребность миокарда в кислороде определяется, прежде всего, частотой сердечных сокращений, сократительной функцией миокарда, размерами сердца и величиной артериального давления. Увеличение любого из этих показателей повышает потребность миокарда в кислороде. В нормальных условиях существует достаточный резерв дилатации коронарных артерий, обеспечивающий, в случае необходимости, пятикратное увеличение коронарного кровотока. Ограничение кровоснабжения миокарда возникает вследствие уменьшения просвета коронарной артерии более 50 %. Несоответствие коронарного кровотока метаболическим потребностям сердечной мышцы всегда сопровождается ишемией миокарда, клинически проявляется приступом стенокардии, тяжелыми расстройствами сердечного ритма и проводимости, в некоторых случаях возникновением инфаркта миокарда, иногда наступает внезапная смерть.

Согласно Приказу № 54 МОЗ Украины в 2001 году, предусматривается выделение таких форм ИБС:

1. Внезапная коронарная смерть:

- внезапная клиническая коронарная смерть с успешной реанимацией;
- внезапная коронарная смерть (летальный исход).

2. Стенокардия:

- стабильная стенокардия напряжения с указанием функционального класса (ФК);
- стабильная стенокардия напряжения, ангиографически интактные сосуды (коронарный синдром X);
- вазоспастическая стенокардия (ангиоспастическая, спонтанная, вариантная, Принцметала).

3. Нестабильная стенокардия:

- первичная стенокардия;
- прогрессирующая стенокардия;
- ранняя постинфарктная стенокардия (с 3-х до 28-х суток инфаркта миокарда).

4. Острый инфаркт миокарда:

- острый инфаркт миокарда с наличием патологического зубца Q;

- острый инфаркт миокарда без патологического зубца Q;
 - острый инфаркт миокарда (неопределенный);
 - рецидивирующий инфаркт миокарда (от 3-х до 28-х суток);
 - повторный инфаркт миокарда (после 28-го дня);
 - острая коронарная недостаточность;
5. Осложнения инфаркта миокарда (с указанием времени возникновения):
- острая сердечная недостаточность (классы по Т. Killip I-IV);
 - нарушение сердечного ритма и проводимости;
 - разрыв сердца внешний (с гемоперикардом, без гемоперикарда) и внутренний (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, разрыв сухожильной хорды, разрыв сосочковой мышцы);
 - тромбоэмболии различной локализации;
 - острая аневризма сердца;
 - синдром Дресслера;
 - постинфарктная стенокардия (после 3-х до 28-х суток).
6. Кардиосклероз.
- Очаговый кардиосклероз:
 - постинфарктный кардиосклероз (с указанием о перенесенном инфаркте миокарда, его локализации и времени развития);
 - хроническая аневризма сердца;
 - очаговый кардиосклероз (без указания о перенесенном инфаркте миокарда).
 - Диффузный кардиосклероз.
7. Безболевая форма ИБС.

Основным этиологическим фактором ИБС является атеросклероз коронарных артерий. Важными факторами, способствующими его развитию, являются: гиперлипидемия, артериальная гипертония, высококалорийное питание, ожирение, сахарный диабет, курение, гиподинамия, генетическая предрасположенность, возраст, мужской пол. Ишемия миокарда, которая связана с поражением коронарных артерий иного происхождения (ревматизм, септический эндокардит и т.д.), а также с гемодинамическими нарушениями некоронарного генеза (аортальные пороки сердца), к ИБС не принадлежит и рассматривается как вторичный синдром в рамках нозологических форм.

Коронарный атеросклероз проявляется у 95 % больных ИБС. Увеличивающаяся атеросклеротическая бляшка, кровоизлияние в основание бляшки с ее распадом, образование тромба приводят к сужению просвета или полному нарушению проходимости, в результате чего возникает органическая обструкция коронарной артерии.

Также эндотелий миокарда производит сосудорасширяющие вещества: простагландин, простаглицлин, и эндотелиальный расслабляющий фактор (сокращенно ЭРФ), оксид азота (NO), которые также являются антиагрегантами. У больных ИБС нарушается динамическое равновесие между эндотелиальными сосудорасширяющими и антиагрегантными факторами, с одной стороны, и сосудосуживающими и проагрегантными - с другой. Последние начинают

преобладать, что приводит к развитию коронароспазма и повышению агрегации тромбоцитов. В прогрессировании ИБС важная роль отводится нарушениям в системе гемостаза: изменения функции тромбоцитов, повышение вязкости крови, угнетение фибринолиза, что может вызвать развитие внутрисосудистого тромбоза. Имеет значение недостаточно развитая сеть коллатерального коронарного кровоснабжения. Доказано, что гиперпродукция катехоламинов, которая бывает в случае стрессовых ситуаций, может быть причиной поражения миокарда. Следует обращать внимание на последствия функциональной физической перегрузки сердца.

Одним из основных лекарственных средств для лечения больных ИБС является аргинин. Аргинин (δ -гуанидин- α -аминовалериановая кислота) - основная α -аминокислота, L-форма которой является полузаменимой аминокислотой.

В гладкомышечных клетках сосудов, в том числе коронарных артерий, аргинин взаимодействует с SH-группами (нитратными рецепторами), образуя оксид азота (NO), который по структуре и действию сходен с ЭРФ. Аргинин, благодаря своим свойствам расширяет артериолы и периферические вены, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает венозный отток, а также расширяет легочные сосуды, способствует снижению сопротивления в малом круге кровообращения и приводит к регрессии симптомов при отеке легких, уменьшает конечное диастолическое давление и объем желудочков, благодаря чему уменьшается потребность миокарда в кислороде. Также аргинин расширяет коронарные артерии и предотвращает их спазм, уменьшает диастолическое напряжение стенки желудочков, в результате чего улучшается коронарный кровоток в зоне ишемии.

Из уровня техники известен способ для комплексной терапии ишемической болезни сердца - препарат Тивортин (веб-страница по адресу <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=23530>), который содержит аргинин в форме аргинина гидрохлорида и воду для инъекций.

Из открытых источников известно, что в кардиометаболической терапии широко используются вещества так называемого класса корректоров метаболизма - ингибиторы окисления свободных жирных кислот, которые влияют на активность ферментов, участвующих в биохимических реакциях.

Известным представителем указанных ингибиторов является левокарнитин (другое название L-карнитин). Левокарнитин облегчает поступление длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии клеток, таким образом, предоставляет субстрат для окисления и образования энергии, что значительно улучшает процесс восстановления клеток сердечной мышцы при инфаркте миокарда. Левокарнитин подавляет процесс образования атеросклеротических бляшек в кровеносных сосудах и способствует рассасыванию бляшек, которые уже образовались.

Тем самым благодаря своим свойствам левокарнитин уменьшает вклад в развитие ИБС таких вышеупомянутых факторов как: гиперлипидемия, высококалорийное питание, ожирение, сахарный диабет, курение, гиподинамия, возраст.

Из уровня техники неизвестны фармацевтические композиции для лечения ИБС, содержащие одновременно аргинин и левокарнитин. В публикациях отмечается применения препарата, содержащего аргинин, и препарата, содержащего левокарнитин при лечении ИБС - но эти препараты применяют не вместе, прием осуществляют с интервалом времени.

Раскрытие изобретения

Технической задачей является создание более эффективного фармацевтического препарата для лечения ишемической болезни сердца и ее последствий.

Техническим результатом является расширение арсенала и ассортимента фармацевтических препаратов для лечения ишемической болезни сердца и ее последствий, создание фармацевтического препарата, который более эффективен за счет синергизма действия активных компонентов.

Поставленная задача решается использованием фармацевтической композиции, которая содержит аргинина гидрохлорид, левокарнитин и воду для инъекций, при следующем соотношении компонентов, в мг/мл:

аргинина гидрохлорид	37-47
левокарнитин	16-24
вода для инъекций	до 1 мл

Преимущественно, фармацевтическая композиция по техническому решению может иметь следующий состав, в мг/мл:

аргинина гидрохлорид	42
левокарнитин	20
вода для инъекций	до 1 мл

Преимущественно, фармацевтическая композиция по техническому решению может использоваться для лечения ишемической болезни сердца, в частности, для лечения таких форм ишемической болезни сердца как стенокардия, стенокардия напряжения, спонтанная стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, нарушение сердечного ритма, сердечная недостаточность.

Аргинин в фармацевтике применяют в форме такой соли как аргинин гидрохлорид, в дальнейшем в тексте под термином «аргинин» будет пониматься именно такая форма аргинина как аргинин гидрохлорид.

Вариант (варианты) осуществления изобретения

Заявленная фармацевтическая композиция является прозрачным раствором, лекарственная форма для применения - раствор для инфузий. Способ изготовления заявленной фармацевтической композиции показан далее в примерах 1-16.

Пример 1

В реактор из нержавеющей стали наливают 90 литров воды для инъекций. Воду насыщают азотом до остаточного количества кислорода в воде не более 300 ppm. Затем в реактор загружают 1 кг аргинина гидрохлорида и перемешивают в течение определенного времени до получения прозрачного раствора. Затем в реактор загружают 0,5 кг левокарнитина и перемешивают в течение определенного времени до получения прозрачного раствора. Затем в реактор добавляют воду для

инъекций, доводя объем раствора до 100 литров. Полученный раствор насыщают азотом до остаточного количества кислорода не более 300 ppm, после чего раствор фильтруют через два последовательных мембранных фильтра. После фильтрации раствор разливают в стеклянные или полимерные контейнеры (бутылки).

Пример 2

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 1 кг и левокарнитина в количестве 1,5 кг.

Пример 3

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 1 кг и левокарнитина в количестве 3 кг.

Пример 4

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 1 кг и левокарнитина в количестве 5 кг.

Пример 5

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 3 кг и левокарнитина в количестве 0,5 кг.

Пример 6

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 3 кг и левокарнитина в количестве 1,5 кг.

Пример 7

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 3 кг и левокарнитина в количестве 3 кг.

Пример 8

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 3 кг и левокарнитина в количестве 5 кг.

Пример 9

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 6 кг и левокарнитина в количестве 0,5 кг.

Пример 10

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 6 кг и левокарнитина в количестве 1,5 кг.

Пример 11

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 6 кг и левокарнитина в количестве 3 кг.

Пример 12

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 6 кг и левокарнитина в количестве 5 кг.

Пример 13

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 10 кг и левокарнитина в количестве 0,5 кг.

Пример 14

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 10 кг и левокарнитина в количестве 1,5 кг.

Пример 15

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 10 кг и левокарнитина в количестве 3 кг.

Пример 16

Заявленную фармацевтическую композицию изготавливают аналогично способу, описанному в примере 1, при этом загружают аргинина гидрохлорида в количестве 10 кг и левокарнитина в количестве 5 кг.

Изготовление заявленной фармацевтической композиции возможно также другими способами.

Для изучения фармацевтической эффекта от применения заявленной фармацевтической композиции был проведен ряд исследований.

На первом этапе проводили доклинические исследования с целью изучения специфической активности заявленной фармацевтической композиции.

Доклинические исследования проводили на крысах с моделью питуитрин-изадринового инфаркта миокарда (сокращенно ИМ), которым вводили заявленную фармацевтическую композицию, а также другие препараты - препараты сравнения.

В процессе проведения доклинических исследований определялись следующие показатели состояния организма животных:

- уровень креатинфосфокиназы (сокращенно КФК);
- уровень миокардиального изофермента креатинкиназы (сокращенно МВ-КФК);
- уровень аденозинтрифосфорной кислоты (сокращенно АТФ);
- уровень малата;
- уровень лактата;
- уровень каталазы;
- уровень глутатионпероксидазы (сокращенно ГПО);
- уровень альдегидфенилгидразонов (сокращенно АФГ);
- уровень карбоксилфенилгидразонов (сокращенно КФГ);
- морфофункциональные характеристики кардиомиоцитов животных.

В качестве морфофункциональных характеристик кардиомиоцитов животных были определены такие показатели как:

- площадь ядер кардиомиоцитов;
- плотность ядер на 1 мм² площади миокарда;

- концентрация РНК в цитоплазме кардиомиоцитов;
- плотность ядер апоптотических и деструктивно измененных кардиомиоцитов на 1 мм² площади миокарда.

Для определения влияния содержания компонентов аргинина и левокарнитина в заявленной фармацевтической композиции на фармацевтический эффект были проведены исследования при различных концентрациях аргинина и левокарнитина в заявленной фармацевтической композиции. Концентрации аргинина и левокарнитина в заявленной фармацевтической композиции меняли от 10 до 100 мг/мл для аргинина и от 5 до 50 мг/мл для левокарнитина. Результаты исследований приведены в таблице 1.

По результатам проведенных исследований видно, что введение заявленной фармацевтической композиции с различным содержанием аргинина и левокарнитина приводило к снижению активности КФК и МВ-КФК в крови. Значительное снижение КФК и МВ-КФК в крови видно при увеличении концентрации аргинина/левокарнитина соответственно до уровня 42/20 мг/мл - дальнейшее увеличение концентрации аргинина и левокарнитина в заявленной фармацевтической композиции не приводит к значительному повышению фармацевтического эффекта.

Были проведены исследования по определению показателей энергетического обмена в миокарде животных с ИМ. В результате наблюдалось повышение уровня АТФ и снижение уровня лактата.

Также были проведены исследования, которые показывают снижение маркеров окислительного стресса альдегидфенилгидразонов и карбоксилфенилгидразонов, и повышение активности антиоксидантных ферментов - каталазы и глутатионпероксидазы. Наиболее выраженный фармацевтический эффект по вышеупомянутым показателям видно при увеличении концентрации аргинина/левокарнитина до уровня 42/20 мг/мл - дальнейшее увеличение концентрации аргинина и левокарнитина в заявленной фармацевтической композиции не приводит к значительному повышению фармацевтического эффекта.

Результаты гистологических исследований показали уменьшение изменения морфофункциональных показателей кардиомиоцитов под действием ишемии. В миокарде животных опытной группы регистрировали достоверное повышение плотности ядер кардиомиоцитов, что свидетельствовало об уменьшении гибели клеток и сохранении здоровой структуры миокарда. Наиболее показательные результаты видны при увеличении концентрации аргинина/левокарнитина до уровня 42/20 мг/мл - дальнейшее увеличение концентрации аргинина и левокарнитина в заявленной фармацевтической композиции не приводит к значительному повышению фармацевтического эффекта.

Таблица 1

Влияние концентраций аргинина и левокарнитина в заявленной фармацевтической композиции на показатели состояния организма животных

Показатели	Концентрация аргинина/левокарнитина, в мг/мл								
	10/5	20/10	30/12	37/16	42/20	47/24	50/27	70/35	100/50
КФК, МЕ/л	460,5± 20,1	457,3± 19,1	452,0± 22,0	444,3± 20,5	432,1± 23,1	430,3± 21,0	430,0± 20	428,9± 18,0	427,5± 19
МВ-КФК, МЕ/л	66,8± 5,5	59,3± 4,8	54,6±5	53,6± 4,7	41,1± 3,61	40,8± 4,7	40,1± 4,9	39,1± 5,0	38,1± 5,0
АТФ, мкмоль/г	1,63± 0,11	1,65± 0,12	1,67± 0,12	1,8± 0,15	2,10± 0,17	2,11± 0,12	2,12± 0,10	2,14± 0,12	2,17± 0,10
Малат, мкмоль/г	0,19± 0,02	0,25± 0,01	0,35± 0,02	0,45± 0,03	0,78± 0,05	0,79± 0,03	0,78± 0,05	0,80± 0,05	0,83± 0,04
Лактат, мкмоль/г	7,6± 0,52	6,5± 0,3	5,9± 0,41	6,3± 0,3	5,15± 0,21	5,14± 0,20	5,13± 0,19	5,11± 0,20	5,08± 0,22
Каталаза, мкат/мг	10,1± 0,77	10,4± 0,73	11,0± 0,9	11,5± 1,0	14,3± 1,12	14,5± 1,0	14,7± 1,2	14,9± 1,1	15,0± 1,2
ГПО, мкмоль/мг/мин.	67,9± 6,5	70,5± 7,1	76,4± 7,5	81,3± 8,1	93,7± 8,81	94,0± 8,2	94,1± 8,0	94,3± 8,3	95,0± 8,0
АФГ, у.е./г	29,2± 2,3	25,7± 2,0	21,4± 2,1	19,6± 1,8	18,1± 1,17	18,0± 1,8	17,8± 1,7	17,3± 1,6	16,5± 1,9
КФГ, у.е./г	09,0± 1,2	09,5± 1,6	11,2± 2,0	12,1± 1,8	14,31± 0,87	14,33± 1,4	14,35± 1,6	14,38± 1,9	14,41± 1,9
Площадь ядер кардиомиоцитов, мкм ²	07,8± 0,2	08,3± 0,21	08,5± 0,23	09,3± 0,3	12,7± 0,30	12,75± 0,3	12,78± 0,4	12,81± 0,3	12,82± 0,35
Плотность ядер на 1 мм ² площади миокарда	6650± 177	6876± 182	7000± 183	7076,4 ±176	7851,0 ±220,0	7851,5 ±150,5	7851,7 ±180,1	7852± 165	7852,2 ±172
Концентрация РНК в цитоплазме кардиомиоцитов, ЕОП	0,050± 0,002	0,055± 0,002	0,057± 0,002	0,060± 0,002	0,077± 0,002	0,078± 0,002	0,079± 0,001	0,081± 0,001	0,083± 0,002
Плотность ядер апоптотических и деструктивно измененных кардиомиоцитов на 1 мм ² площади миокарда	889,5± 11,0	700,1± 12,1	726,5± 11,3	735,3± 12,6	600,0± 13,0	559,8± 12,5	559,5± 12,0	559,1± 11,0	559,0± 12,3

Для сравнения фармацевтических эффектов от действия отдельно аргинина, отдельно левокарнитина, и аргинина и левокарнитина вместе, было проведено доклиническое исследование, которое проводили на крысах с моделью питуитрин-изадринного инфаркта миокарда (ИМ).

Для проведения этих исследований были использованы:

- препарат, который является заявленной фармацевтической композицией, содержащий 42 мг/мл аргинина и 20 мг/мл левокарнитина;
- первый препарат сравнения, содержащий аргинин в количестве 42 мг/мл;
- второй препарат сравнения, содержащий левокарнитин в количестве 20 мг/мл.

Животные были разделены на следующие группы:

- интактные животные (здоровые животные);
- ИМ (контроль), это животные с моделью питуитрин-изадринового инфаркта миокарда;
- ИМ+аргинин, это животные с моделью питуитрин-изадринового инфаркта миокарда, которым вводили первый препарат сравнения;
- ИМ+левокарнитин, это животные с моделью питуитрин-изадринового инфаркта миокарда, которым вводили второй препарат сравнения;
- ИМ+Техническое решение, это животные с моделью питуитрин-изадринового инфаркта миокарда, которым вводили заявленную фармацевтическую композицию.

Как известно, повышение активности креатинфосфокиназы (КК) и миокардиального изофермента КФК (КК-МВ) свидетельствуют об ишемическом повреждении миокарда.

Согласно проведенным биохимическим исследованиям было установлено, что введение животным с ИМ аргинина, левокарнитина и заявленной фармацевтической композиции приводило к снижению активности КК и КК-МВ в крови, причем в группе животных, получавших заявленную фармацевтическую композицию, отмечена менее выраженная гиперферментемия - результаты исследований приведены в таблице 2.

Это свидетельствует о выраженном кардиопротекторном действии заявленной фармацевтической композиции, что превышает эффект аргинина и левокарнитина.

Таблица 2
Содержание биохимических маркеров ишемического повреждения миокарда в сыворотке крови

Показатели	Интактные животные	ИМ (Контроль)	ИМ + аргинин	ИМ + левокарнитин	ИМ + Техническое решение
КФК, МЕ/л	181,1±14,3	604,3±22,2	468,2±21,7*	580,5±19,0*	432,1±23,1*
МВ-КФК, МЕ/л	14,3±1,25	66,5±5,15	50,1±4,34*	60,1±3,6*	41,1±3,61*

* - изменения достоверны по отношению к животным контрольной группы (p<0,05).

Также заявленная фармацевтическая композиция более выражено улучшает показатели энергетического обмена в миокарде животных с ИМ. У животных, получавших заявленную фармацевтическую композицию наблюдалось достоверное повышение уровня АТФ на фоне повышения малата, что

свидетельствовало о нормализации работы цикла Кребса и снижение уровня лактата, что демонстрировало торможения гликолиза - результаты исследований приведены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели энергетического обмена в цитозольной фракции сердца животных

Показатели	Интактные животные	ИМ (Контроль)	ИМ + аргинин	ИМ + левокарнитин	ИМ + Техническое решение
АТФ, мкмоль/г	2,91±0,18	1,62±0,12	1,71±0,16	1,75±0,14	2,10±0,17*
Малат, мкмоль/г	0,67±0,02	0,19±0,02	0,21±0,07	0,39±0,05	0,78±0,05*
Лактат, мкмоль/г	2,11±0,18	7,57±0,53	7,80±0,78	6,55±0,90	5,15±0,21*

* - изменения достоверны по отношению к животным контрольной группы (p<0,05).

По силе воздействия на показатели NO/восстановленные тиолы, лидером также оказалась заявленная фармацевтическая композиция.

Анализ полученных данных, приведенных в таблице 4, демонстрирует антиоксидантное влияние аргинина, левокарнитина и заявленной фармацевтической композиции - видно снижение маркеров окислительного стресса АФГ и КФГ. Также в миокарде животных, получавших заявленную фармацевтическую композицию, выявлено достоверное повышение активности антиоксидантных ферментов - каталазы и ГПО, что придавало антиоксидантному действию заявленной фармацевтической композиции более выраженный характер по сравнению с аналогичным действием препаратов сравнения.

Таблица 4

Показатели про- и антиоксидантной системы в цитозольной фракции сердца животных

Показатели	Интактные животные	ИМ (Контроль)	ИМ + аргинин	ИМ + левокарнитин	ИМ + Техническое решение
Каталаза, мкат/мг	17,2±1,5	8,70±0,77	10,5±0,71	10,9±0,75	14,3±1,12*
ГПО, мкмоль/мг/мин.	154,2±11,2	73,7±6,83	80,4±7,55	81,8±7,80	93,7±8,81*
АФГ, у.е./г	10,2±1,21	35,7±2,11	29,7±2,16*	32,1±2,00*	18,1±1,17*
КФГ, у.е./г	6,52±0,71	19,7±1,71	17,0±1,12*	18,6±1,10*	14,31±0,87*

* - изменения достоверны по отношению к животным контрольной группы (p<0,05).

О мощном кардиопротекторном действии технического решения также свидетельствуют данные гистологического исследования. Было обнаружено, что введение животным с ИМ заявленной фармацевтической композиции приводит к уменьшению изменения морфофункциональных показателей кардиомиоцитов под

действием ишемии. В миокарде животных опытной группы регистрировали достоверное повышение плотности ядер кардиомиоцитов, что свидетельствовало об уменьшении гибели клеток и сохранения здоровой структуры миокарда - результаты исследований приведены в таблице 5.

Таблица 5

Морфофункциональная характеристика кардиомиоцитов животных

Показатели	Интактные животные	ИМ (Контроль)	ИМ + аргинин	ИМ + левокарнитин	ИМ + Техническое решение
Площадь ядер кардиомиоцитов, мкм ²	15,1± 0,40	11,2±0,27	11,7± 0,20	11,8±0,23	12,7±0,30*
Плотность ядер на 1 мм ² площади миокарда	8877,0± 320,0	6781,0± 177,0	7076,0± 211,0*	7246,0±209,0*	7851,0± 220,0*
Концентрация РНК в цитоплазме кардиомиоцитов, ЕОП	0,081± 0,002	0,062± 0,002	0,064± 0,002	0,066±0,002	0,077±0,002*
Плотность ядер апоптотических и деструктивно измененных кардиомиоцитов на 1 мм ² площади миокарда	133,0± 11,0	807,0±17,0	711,0± 11,0*	760 ,0±09,0*	600,0±13,0

* - изменения достоверны по отношению к животным контрольной группы (p<0,05).

Из данных таблицы 5 видно, что заявленная фармацевтическая композиция оказывает наибольшее кардиопротекторное действие, поскольку она параллельно с уменьшением гибели кардиомиоцитов повышает содержание РНК в цитоплазме кардиомиоцитов, что свидетельствует об усилении трансляции в клетке и активации репаративных процессов.

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что заявленная фармацевтическая композиция на основе аргинина и левокарнитина оказывает выраженное кардиопротекторное действие за счет активации антиоксидантной системы и оптимизации энергетического баланса клеток. Выраженное кардиопротекторное действие заявленной фармацевтической композиции проявляется в уменьшении биохимических показателей острой ишемии миокарда и сохранении здоровой гистоструктуры тканей сердца животных с моделью ИМ.

Анализ данных в таблице 2-5 показывает, что заявленная фармацевтическая композиция по сравнению с препаратами, содержащими отдельно только аргинин и левокарнитин, оказывает более выраженное защитное действие и имеет неожиданный технический результат - в результате анализа данных, полученных в ходе исследований можно говорить о проявлении заявленной фармацевтической композицией неожиданного синергического эффекта.

В фармакологии частный случай синергизма, при котором эффект от одновременного применения двух и более активных веществ превышает суммарный эффект применения каждого из этих веществ в отдельности, называют потенцированием. Как будет показано далее расчетами, использование в заявленной фармацевтической композиции вместе таких компонентов как аргинин и левокарнитин, дает эффект потенцирования, соответственно, фармацевтическая композиция по техническому решению обнаруживает непредсказуемый синергический эффект.

Расчет фармацевтического эффекта для каждого из трех препаратов и определение того, присутствует ли эффект потенцирования, осуществлялся по следующей методике. Сначала рассчитывался максимально возможный фармацевтический эффект, который является разницей между значениями одного из показателей состояния организма у животных группы «интактные животные» и соответствующего показателя животных группы «ИМ (контроль)». Фармацевтический эффект для первого препарата сравнения определялся как разница между значениями одного из показателей состояния организма у животных группы «ИМ (контроль)» и соответствующего показателя животных группы «ИМ+аргинин», и выражался в процентах относительно значения максимально возможного фармацевтического эффекта. Фармацевтический эффект для второго препарата сравнения определялся как разница между значениями одного из показателей состояния организма у животных группы «ИМ (контроль)» и соответствующего показателя животных группы «ИМ+левокарнитин», и выражался в процентах относительно значения максимально возможного фармацевтического эффекта. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, определялся как разница между значениями одного из показателей состояния организма у животных группы «ИМ (контроль)» и соответствующего показателя животных группы «ИМ+Техническое решение», и выражался в процентах относительно значения максимально возможного фармацевтического эффекта. После этого делали расчет ожидаемого суммарного фармацевтического эффекта от применения вместе первого препарата сравнения и второго препарата сравнения путем суммирования фармацевтических эффектов первого препарата сравнения и второго препарата. Затем определяли разницу между фармацевтическим эффектом препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, и расчетным ожидаемым суммарным фармацевтическим эффектом от применения вместе первого препарата сравнения и второго препарата сравнения - в случае, если фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией превышает расчетный ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения вместе первого препарата сравнения и второго препарата сравнения, можно судить о наличии потенцирования действия аргинина и левокарнитина.

Например, согласно проведенным биохимическими исследованиями применение всех трех препаратов привело к снижению показателя активности КФК в крови. Максимально возможный фармацевтический эффект составляет 423.2. Фармацевтический эффект для препарата аргинина составляет 136,1, что составляет 32,16 % от 423.2, фармацевтический эффект для препарата

левокарнитина составляет 23,8, что составляет 5,6 % от 423,2. Соответственно, ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $32,16 \% + 5,6 \% = 37,76 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, составляет 172,2, что составляет 40,69 % от 423,2. Значение фармацевтического эффекта для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, превышает значение ожидаемого суммарного фармацевтического эффекта от применения двух препаратов сравнения на: $40,69 \% - 37,76 \% = 2,93 \%$.

Расчеты фармацевтического эффекта всех трех препаратов были проведены в отношении каждого определенного показателя состояния организма животных.

При применении каждого препарата наблюдалось снижение показателя активности МВ-КФК в крови. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата аргинина, составляет 31,42 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата левокарнитина составляет 12,26 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $31,42 \% + 12,26 \% = 43,68 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, составляет 48,66 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения по снижению активности МВ-КФК в крови на: $48,66 \% - 43,68 \% = 4,98 \%$.

При применении каждого препарата наблюдалось повышение уровня АТФ в крови. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата аргинина, составляет 6,98 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата левокарнитина составляет 10,08 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $6,98 \% + 10,08 \% = 17,05 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, составляет 37,21 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения по повышению показателей АТФ на: $37,21 \% - 17,05 \% = 20,16 \%$.

При применении каждого препарата наблюдалось повышение уровня малата в крови. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата аргинина, составляет 4,17 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата левокарнитина составляет 41,67 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $4,17 \% + 41,67 \% = 45,83 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, составляет примерно 100 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения по повышению показателей малата на $100 \% - 45,83 \% = 54,17 \%$.

При применении каждого препарата наблюдалось снижение уровня лактата в крови. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата аргинина, составляет 14,10 %, фармацевтический эффект, выраженный в

процентах для препарата левокарнитина составляет 18,68 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $14,10 \% + 18,68 \% = 32,78 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, составляет 44,32 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения по снижению показателей лактата на: $44,32 \% - 32,78 \% = 11,54 \%$.

При применении каждого препарата наблюдалось повышение активности каталазы в крови. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата аргинина, составляет 21,18 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата левокарнитина составляет 25,88 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $21,18 \% + 25,88 \% = 47,06 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, составляет 65,88 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения по повышению показателей активности каталазы в крови на: $65,88 \% - 47,06 \% = 18,82 \%$.

При применении каждого препарата наблюдалось повышение активности ГПО в крови. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата аргинина, составляет 8,32 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата левокарнитина составляет 10,06 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $8,32 \% + 10,06 \% = 18,39 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, составляет 24,84 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения по повышению показателей активности ГПО в крови на: $24,84 \% - 18,39 \% = 6,46 \%$.

При применении каждого препарата наблюдалось снижение уровня АФГ в крови. Фармацевтический эффект выражен в процентах для препарата аргинина составляет 23,53 %, фармацевтический эффект выражен в процентах для препарата левокарнитина составляет 14,12 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $23,53 \% + 14,12 \% = 37,65 \%$. Фармацевтический эффект для препарата является заявленной фармацевтической композицией, составляет 69,02 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения по снижению показателей АФГ в крови на: $69,02 \% - 37,65 \% = 31,37 \%$.

При применении каждого препарата наблюдалось снижение уровня КФГ в крови. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата аргинина, составляет 20,49 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата левокарнитина составляет 8,35 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $20,49 \% + 8,35 \% = 28,83 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, составляет 40,90 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от

применения двух препаратов сравнения по снижению показателей КФГ в крови на: $40,90 \% - 28,83 \% = 12,06 \%$.

При применении каждого препарата наблюдалось повышение плотности ядер кардиомиоцитов. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата аргинина, составляет $12,82 \%$, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата левокарнитина составляет $15,38 \%$. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $12,82 \% + 15,38 \% = 28,21 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, составляет $48,66 \%$, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения по повышению показателей площади ядер кардиомиоцитов на: $38,46 \% - 28,21 \% = 10,26 \%$.

При применении каждого препарата наблюдалось повышение плотности ядер на 1мм^2 площади миокарда. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата аргинина, составляет $14,07 \%$, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата левокарнитина составляет $22,19 \%$. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $14,07 \% + 22,19 \% = 36,26 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является фармацевтической композицией по техническому решению, составляет $51,05 \%$, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения повышения показателей плотности ядер на 1мм^2 площади миокарда на: $51,05 \% - 36,26 \% = 14,79 \%$.

При применении каждого препарата наблюдалось повышение содержания РНК в цитоплазме кардиомиоцитов. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата аргинина, составляет $10,53 \%$, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата левокарнитина составляет $21,05 \%$. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $10,53 \% + 21,05 \% = 31,58 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, составляет $78,95 \%$, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения по повышению показателей содержания РНК в цитоплазме кардиомиоцитов на: $78,95 \% - 31,58 \% = 47,37 \%$.

При применении каждого препарата наблюдалось уменьшение плотности ядер апоптотических и деструктивно измененных кардиомиоцитов. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата аргинина, составляет $14,24 \%$, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для препарата левокарнитина составляет $6,97 \%$. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения составляет $14,24 \% + 6,97 \% = 21,22 \%$. Фармацевтический эффект для препарата, который является заявленной фармацевтической композицией, составляет $30,71 \%$, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух препаратов сравнения по уменьшению показателей плотности ядер

апоптотических и деструктивно измененных кардиомиоцитов на: 30,71 % - 21,22 % = 9,50 %.

Таким образом, расчеты по каждому показателю состояния организма животных показывают эффект потенцирования одновременного действия аргинина и левокарнитина в заявленной фармацевтической композиции.

На втором этапе для изучения эффективности заявленной фармацевтической композиции в комплексной терапии ишемической болезни сердца было проведено рандомизированное, открытое, сравнительное, параллельное в трех группах клиническое исследование на пациентах с острым коронарным синдромом (сокращенно ОКС) без стойких подъемов сегмента ST и нестабильной стенокардией.

Исследование проводилось на 90 пациентах (по 30 в каждой группе) обоего пола в возрасте от 25 до 75 лет, в которых была зарегистрирована четкая картина нестабильной стенокардии, или прошло менее 24 часов с момента возникновения симптоматики инфаркта миокарда.

Пациенты основной группы, кроме базисной терапии получали заявленную фармацевтическую внутривенно капельно 1 раз в день в течение 10 дней. Пациентам первой контрольной группы была назначена базисная терапия, которая включала нитроглицерин, аспирин и бета-адреноблокаторы и аргинин (в индивидуально назначенных дозах). Пациентам второй контрольной группы была назначена базисная терапия, которая включала нитроглицерин, аспирин и бета-адреноблокаторы и левокарнитин (в индивидуально назначенных дозах).

Оценка эффективности лечения проводилась на основании следующих критериев:

- отсутствие клинических и ЭКГ-параметров признаков ишемии миокарда;
- стабилизация состояния (отсутствие инфаркта миокарда, внезапной смерти).

Дополнительными критериями эффективности лечения ОКС были повышенный уровень тропонинов T, КФК или МВ-КФК; нестабильность гемодинамики в течение периода наблюдения с момента поступления в стационар; сниженная сократительная функция левого желудочка (менее 40 %).

Как свидетельствуют результаты, за период стационарного лечения у пациентов всех трех групп отмечена положительная клиническая динамика: исчезновение приступов стенокардии, снижение уровня артериального давления, повышение толерантности к физическим нагрузкам. Уже на третий день после введения заявленной фармацевтической композиции реже возникали рецидивы ангинозных болей (20,8 % случаев в основной группе и 32,0 % - в контрольных группах). При этом отмечалось снижение потребности в использовании наркотических анальгетиков с целью лечения рецидивирующего болевого синдрома (22,1 % в основной группе, и 36,2 % и 37 % соответственно во второй и третьей контрольных группах). Кроме того, на 3 сутки острого ИМ у больных основной группы регистрировали уменьшение числа случаев атриовентрикулярных блокад (4,2 % в основной группе и 12,6 % и 11,8 % во второй и третьей контрольных группах соответственно). При анализе всего госпитального периода установлено, что у больных, получавших заявленную фармацевтическую композицию, почти в 3 раза реже, чем в контрольных, наблюдались все случаи атриовентрикулярных

блокад. Частота регистрации желудочковой экстрасистолии снижалась на 7-е (на 36,2 %) и 10-е сутки (на 44,6 %) заболевания.

Для выявления некроза в миокарде определяли уровень сердечных тропонинов, а также определение массы МВ фракции КФК. Пик КФК у больных основной группы (заявленная фармацевтическая композиция) составил $3,16 \pm 0,09$ мккат/л, у больных контрольных групп - $3,21 \pm 0,12$ мккат/л и $3,33 \pm 0,10$ мккат/л; МВ-КФК - $0,24 \pm 0,02$, у больных контрольных групп $0,25 \pm 0,01$ мккат/л и $0,27 \pm 0,02$ мккат/л, что свидетельствует о несущественных отличиях объема изначально некротизированного миокарда. Введение заявленной фармацевтической композиции в первые часы на фоне традиционной терапии снизило время достижения пика активности КФК у больных основной группы и составило $13,5 \pm 0,6$ ч, у больных контрольных групп этот показатель достиг $17,1 \pm 0,8$ ч и $17,5 \pm 0,5$ ч соответственно; МВ-КФК - $9,9 \pm 0,4$ ч, и $13,9 \pm 0,6$ ч, $13,6 \pm 0,4$ ч соответственно.

При этом зона некротического поражения (рассчитанная по изменению активности МВ-КФК в сыворотке крови) была на 26,4 % меньше у больных основной группы по сравнению с контрольными - $45,4 \pm 2,1$ г/экв, и $61,6 \pm 2,9$ г/экв и $61,3 \pm 2,0$ г/экв, соответственно. Это было обусловлено сокращением времени нормализации активности КФК и МВ-КФК в сыворотке крови в среднем на 8,1 ч (основная группа), и 9,4 ч и 9,2 ч (контрольные группы), соответственно. По сравнению ранее наступление пика ферментов (КФК, МВ-КФК) свидетельствует о более быстром формировании зоны некроза, а сокращение сроков их вымывания - о предупреждении дальнейшего повреждения здоровых кардиомиоцитов у больных основной группы (смотреть таблицу 6).

Таблица 6

Результаты сравнения с помощью парного критерия Стьюдента биомаркеров для каждой группы пациентов

Параметр	Группа	df	t статистика	p значение	Статистически значимые различия*
МВ-КФК	Основная	46	190,439	0,000	Значимые
	Контрольная №1	47	169,518	0,000	Значимые
	Контрольная №2	48	170,000	0,000	Значимые
КФК	Основная	46	123,492	0,000	Значимые
	Контрольная №1	47	105,987	0,000	Значимые
	Контрольная №2	48	105,900	0,000	Значимые
Тропонин	Основная	46	19,065	0,000	Значимые
	Контрольная №1	47	4,494	0,000	Значимые
	Контрольная №2	48	5,000	0,000	Значимые

* Вывод сделан при уровне значимости 0,05

tкритич = 2,012 при f = 46

tкритич = 2,011 при f = 47

В ходе исследования был отмечен также ряд положительных общеклинических изменений: в основной группе наблюдения быстрее происходило обратное развитие болевого синдрома, чем у контрольных. Так, в первые 12 часов с момента развития интенсивного болевого синдрома достоверной разницы в его выраженности между группами не отмечалось. На третий день лечения по сравнению с 1-м днем в трех группах интенсивность болевого синдрома значительно уменьшилась. С 7-го дня терапии степень болевого синдрома более выражено снижалась в основной группе по сравнению с контрольными. До окончания срока наблюдения эта тенденция сохранялась. Уменьшение интенсивности и частоты ангинозных болей сопровождалось снижением потребности больных основной группы в нитратах.

Опросы больных в ходе исследования показали, что введение заявленной фармацевтической композиции, начиная с первых дней развития ОКС, положительно влияет на субъективные жалобы больных. По сравнению с контрольными группами у больных основной группы до 10-х суток было выявлено значительное снижение таких субъективных ощущений как чувство страха, внутреннее беспокойство, слабость, боль в области сердца или в других участках грудной клетки, ощущение нехватки воздуха. Таким образом, применение заявленной фармацевтической композиции на фоне традиционной терапии ОКС без подъема сегмента ST оказало положительное влияние на основные клинические показатели.

Что касается показателей эхокардиографии, их регистрировали до и через 10 дней с момента поступления в стационар. По данным эхокардиограммы (сокращенно ЭхоКГ) все три группы были в начале исследования статистически одинаковы.

В динамике наблюдения не выявлено существенных изменений величины полости левого желудочка (конечный диастолический объем (сокращенно КДО) ЛЖ) в трех группах. В то же время, в основной группе в отличие от контрольных, отмечалось достоверное повышение фракции выброса (сокращенно ФВ) ЛЖ уже через 7 суток лечения. При оценке результатов динамического исследования ЭхоКГ в основной группе на фоне стандартной терапии выявлено, что раннее назначение заявленной фармацевтической композиции положительно влияет на кардиогемодинамику, уменьшая дилатацию полости ЛЖ, вследствие чего было выявлено уменьшение конечно-систолического объема (сокращенно КСО) ЛЖ к 10-м суткам наблюдения. В то же время, в контрольных группах отмечалась тенденция к увеличению конечного диастолического индекса на 7-е и 10-е сутки острого ИМ. Фракция выброса ЛЖ увеличивалась у больных всех групп, но ее прирост на десятый день острого ИМ был более значителен в основной группе: 9,3 %, и 6,1 % и 5,7 % в контрольных группах соответственно. Полученные ЭхоКГ данные позволяют сделать вывод о том, что применение заявленной фармацевтической композиции в составе базовой стандартной терапии достоверно и эффективно влияет на ремоделирование ЛЖ при ОКС без подъема сегмента ST.

Оценка общей эффективности препаратов была проведена с помощью интегральной переменной, которая включала стабилизацию состояния пациента, наличие осложнений, случаев повторного инфаркта миокарда и внезапной смерти.

У больных основной группы был зарегистрирован один Q-образующий ИМ и один ИМ без зубца Q в контрольных группах. Причины развития ИМ прямо не зависели от лечения и были вызваны продолжительностью и интенсивностью болевого синдрома до начала терапии, и несоблюдением больными предписанного им ограничения двигательного режима. В обоих случаях ИМ протекал без осложнений и развился в первые 12 часов с момента поступления в стационар. В общем числе наблюдений (90) один случай ИМ составляет 3,3 % по отношению к 30 больных основной группы, по два случая ИМ составляет 6,67 % по отношению к 30 больных каждой из контрольных групп. В одной из групп смертельных исходов от ОКС не наблюдалось. Результаты анализа данной переменной методами описательной статистики (частота и доля в %) приведены в таблице 7.

На основании результатов был сделан вывод, что по эффективности лечения группы статистически значимо отличались.

Таким образом, применение заявленной фармацевтической композиции в основной группе пациентов, кроме достоверно более ранней стабилизации симптоматики ОКС, позволяло достичь достоверного снижения ранней постинфарктной стенокардии и желудочковой тахикардии (фибрилляция желудочков/желудочковая тахикардия), которая угрожает жизни.

Вывод о повышении эффективности лечения с применением заявленной фармацевтической композиции было сделано с учетом доверительных интервалов. Результаты вычислений приведены в таблице 8.

Таким образом, в связи с тем, что нижняя граница 95 % доверительного интервала для разности долей больше пределов превышающей зоны эффективности, (0 %), то можно сделать вывод о том, что комплексная терапия с применением заявленной фармацевтической композиции превышает по эффективности базовую терапию в контрольных группах.

Таблица 7

Оценка эффективности лечения исследуемым и референтным препаратами

Оценка эффективности	Основная группа n=30		Контрольная группа №1 n=30		Контрольная группа №2 n=30	
	n	%	n	%	n	%
Постинфарктная стенокардия	1	3,3	2	6,67	1	3,33
Рецидив ИМ	1	3,3	2	6,67	2	6,67
Фибрилляция предсердий	1	3,3	2	6,67	2	6,67
Фибрилляция желудочков/желудочков ая тахикардия	1	3,3	3	10,0	4	13,33
Препарат эффективен	26	86,67	21	63,33	21	63,33
Препарат не эффективен	4	13,33	9	36,67	9	36,67

Таблица 8

Результаты анализа эффективности лечения

Статистический показатель	Значение
Вероятность ошибки первого рода (α)	0,025
Процентная точка стандартного нормального распределения для α	1,96
Граница зоны превышающей эффективности (%)	0,0
Доля положительных результатов для основной группы (%)	87,2
Размер основной группы	47
Доля положительных результатов для контрольной группы (%)	66,7
Размер контрольной группы	48
Разница долей (%)	20,5
Стандартная ошибка	8,37
Нижняя граница 95 % ДИ	4,1
Верхний предел 95 % ДИ	36,9

Суммируя данные доклинического и клинического исследований можно сделать вывод о том, что заявленная фармацевтическая композиция на основе 2 действующих веществ аргинина и левокарнитина, повышает эффективность комплексной терапии ишемической болезни сердца, совершенствует профилактику и лечение последствий ИБС, улучшает качество жизни больных за счет снижения частоты приступов стенокардии и улучшения показателей выживаемости.

Из приведенных результатов исследований видно, что:

1) Фармацевтическая композиция по заявленному техническому решению оказывает достоверно большее кардиопротекторное действие при ИМ при сравнении с препаратами, содержащими отдельно аргинин и левокарнитин, и по степени активности опережает препараты сравнения и показывает неожиданный эффект потенцирования действия аргинина и левокарнитина.

2) Фармацевтическая композиция по заявленному техническому решению оказывает больший противоишемический эффект при сравнении с препаратами, содержащими отдельно аргинин и левокарнитин, и по степени активности опережает препараты сравнения и показывает неожиданный эффект потенцирования действия аргинина и левокарнитина.

3) Фармацевтическая композиция по заявленному техническому решению оказывает больший антиоксидантный эффект при сравнении с препаратами, содержащими отдельно аргинин и левокарнитин, и по степени активности опережает препараты сравнения и показывает неожиданный эффект потенцирования действия аргинина и левокарнитина.

Приведенное выше свидетельствует о том, что заявленная фармацевтическая композиция по техническому решению является высокоэффективной и перспективной для внедрения в медицинскую практику в качестве средства для лечения ишемической болезни сердца и ее последствий.

Приведенные примеры осуществления технического решения лишь иллюстрируют его и никак не ограничивают.

ФОРМУЛА

1. Применение фармацевтической композиции в виде раствора, которая содержит аргинина гидрохлорид и левокарнитин, при следующем соотношении компонентов, в мг/мл:

аргинина гидрохлорид	37-47
левокарнитин	16-24

для лечения ишемической болезни сердца.

2. Применение фармацевтической композиции по пункту 1, отличающаяся тем, что к ишемической болезни сердца относят стенокардию, стенокардию напряжения, спонтанную стенокардию, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, нарушение сердечного ритма, сердечную недостаточность.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2016/056901

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/198; A61K 31/205; A61P 9/10 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: A61K 31/198; A61K 31/205; A61P 9/10 CPC: A61K 31/198; A61K 31/205 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	Konopleva L.F. L-Arginin pri ishemicheskoi bolezni serdtsa: issledovaniya prodolzhajutsia / L.F. Konopleva, E.V. Andreev // Therapia. - 2010. - T. 51, N° 10. - S. 64-68 (p. 65, right column, last paragraph)	1, 2, 4, 5 3
Y A	Semigolovskiy N.JU. Primenenie levokarnitina pri sindrome malogo vybroza u bolnykh ostrym infarktom miokarda / N.JU. Semigolovskiy // Rossiiskiy semeiny vrach. - 2013. - T. 17, Ns 1. - C. 45-49 (p. 45, right column, before last paragraph)	1, 2, 4, 5 3
Y A	US 8513245 B2 (CHANGZHOU HI-TECH DISTRICT MULTIPLE DIMENSION INDUSTRY TECHNOLOGY INSTITUTE CO., LTD. [CN]) 20 August 2013 (20.08.2013) (abstract, claims, examples 6-9)	1, 2, 4, 5 3
Y A	CN 103948581 A (AFFILIATED HOSPITAL MEDICAL COLLEGE QFNGDAO UNIV) 30 July 2014 (30.07.2014) (abstract, claims)	1, 2, 4, 5 3
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 22 March 2017 (22.03.2017)		Date of mailing of the international search report 05 April 2017 (05.04.2017)
Name and mailing address of the ISA/ RU		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2016/056901

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	Vakaljuk I.P. Rezultaty issledovania effektivnosti I perenosimosti preparata Tivorel® v kompleksnom lechenii patsientov s ostrym koronarnym sindromom bez podema segmenta ST i nestabilnoi stenokardiei / I.P. Vakaliuk // «Meditinskaia gazeta «Zdorove Ukrainy». - 2016, - N° 4, ~ S. 50-52 (p. 50, middle column, third paragraph)	1-5
P, A	Le Karnita [Internet-publikatsia], <URL: https://web.archive.org/web/20161013153238/http://elcompany.com.ua/le-karnita/ > (sokhraneno Way Back Machine 13.10.2016, retrieved on 13.02.2017) (see chapter Sostav)	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

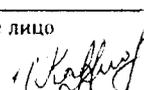
PCT/IB2016/056901

US 8513245 B2	20.08.2013	CN101336914 A	07.01.2009
		CN101336914 B	28.12.2011
		WO2009003356 A1	08.01.2009
		US2009012096 A1	08.01.2009
CN 103948581 A	30.07.2014	missing	

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/IB2016/056901

<p>A. КЛАССИФИКАЦИЯ ОБЪЕКТА ИЗОБРЕТЕНИЯ A61K 31/198; A61K 31/205; A61P 9/10</p>		
<p>В соответствии с Международной патентной классификацией (МПК) или национальной классификацией и МПК</p>		
<p>B. ОБЛАСТЬ ПОИСКА</p>		
<p>Минимум поисковой документации (система классификации и классификационные индексы) IPC: A61K 31/198; A61K 31/205; A61P 9/10 CPC: A61K 31/198; A61K 31/205</p>		
<p>Документация, по которой проводился поиск, иная, чем минимум документации, в случае, если она входит в область поиска</p>		
<p>Электронная база данных, принятая во внимание при проведении международного поиска (наименование базы данных и, если применимо, использованные ключевые слова)</p>		
<p>C. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ</p>		
Категория*	Ссылка на документ с указанием, если необходимо, релевантных отрывков	Номер релевантного пункта формулы
Y A	Коноплева Л.Ф. L-Аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжаются / Л.Ф. Коноплева, Е.В. Андреев // Therapia. – 2010. – Т. 51, № 10. – С. 64–68 (см. стр. 65, правая колонка, последний абзац)	1, 2, 4, 5 3
Y A	Семиголовский Н.Ю. Применение левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда / Н.Ю. Семиголовский // Российский семейный врач. – 2013. – Т. 17, № 1. – С. 45–49 (см. стр. 45, правая колонка, предпоследний абзац)	1, 2, 4, 5 3
Y A	US 8513245 B2 (CHANGZHOU HI-TECH DISTRICT MULTIPLE DIMENSION INDUSTRY TECHNOLOGY INSTITUTE CO., LTD. [CN]) 20 августа 2013 (20.08.2013) (см. реферат, формулу, примеры 6-9)	1, 2, 4, 5 3
Y A	CN 103948581 A (AFFILIATED HOSPITAL MEDICAL COLLEGE QINGDAO UNIV) 30 июля 2014 (30.07.2014) (см. реферат, формулу)	1, 2, 4, 5 3
<p><input checked="" type="checkbox"/> Другие документы перечислены в продолжении графы C. <input checked="" type="checkbox"/> См. приложение, касающееся патентного семейства.</p>		
<p>* Особые категории цитируемых документов:</p> <p>“А” документ, определяющий общий уровень техники и не рассматриваемый в качестве особо релевантного</p> <p>“Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или позднее</p> <p>“L” документ, который может вызвать сомнения касательно заявленного приоритета или цитируемый с целью установления даты публикации другого цитируемого документа, или по другой особой причине (как указано)</p> <p>“О” документ со ссылкой на устное раскрытие, использование, выставку или другие факты</p> <p>“Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но позднее даты заявленного приоритета</p> <p>“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или даты приоритета и не противоречащий заявке, но цитируемый для понимания принципов или теории, лежащих в основе изобретения</p> <p>“Х” документ особой релевантности; заявленное изобретение не может считаться новым или обладающим изобретательским уровнем, если документ взят отдельно</p> <p>“У” документ особой релевантности; заявленное изобретение не может считаться обладающим изобретательским уровнем в сочетании с одним или более документами, когда такое сочетание очевидно для специалиста в данной области техники</p> <p>“&” документ, являющийся членом того же патентного семейства</p>		
<p>Дата фактического завершения международного поиска 22 марта 2017 г. (22.03.2017)</p>		<p>Дата отправки отчета о международном поиске 05 апреля 2017 г. (05.04.2017)</p>
<p>Наименование и адрес МПО/УА ГП «Украинский институт интеллектуальной собственности» ул. Глазунова, 1, Киев-42, 01601, Украина Факс: +380 (44) 494-05-06</p>		<p>Уполномоченное лицо  И. КАРПЕЦ Телефон: +380 (44) 494-05-62</p>

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/IB2016/056901

С (продолжение). ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ		
Категория*	Ссылка на документ с указанием, если необходимо, релевантных отрывков	Номер релевантного пункта формулы
P, X	Вакалюк И.П. Результаты исследования эффективности и переносимости препарата Тиворель® в комплексном лечении пациентов с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST и нестабильной стенокардией / И.П. Вакалюк // «Медицинская газета «Здоровье Украины». – 2016, – № 4. – С. 50-52 (см. стр. 50, средняя колонка, третий абзац)	1-5
P, A	Ле Карнита [Интернет-публикация], <URL: https://web.archive.org/web/20161013153238/http://elcompany.com.ua/le-karnita/ > (сохранено Way Back Machine 13.10.2016, найдено 13.02.2017) (см. раздел Состав)	1-5

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ
Информация о членах патентного семейства

Номер международной заявки
PCT/LV2016/056901

Документ, указанный в отчете	Дата публикации	Члены патентного семейства	Дата публикации
US 8513245 B2	20.08.2013	CN101336914 A	07.01.2009
		CN101336914 B	28.12.2011
		WO2009003356 A1	08.01.2009
		US2009012096 A1	08.01.2009
CN 103948581 A	30.07.2014	отсутствуют	