(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202390428 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.07.04

(22) Дата подачи заявки
2021.07.26

(51) Int. Cl. ***A61K 31/198*** (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ИЛИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ, ИЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У ЧЕЛОВЕКА, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТАКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РАЗВИТИЯ ПЛОДА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, КАК ПРЕЭКЛАМПСИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ДИСТРЕСС ПЛОДА, ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА, СПОСОБ ПОВЫШЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ У ЧЕЛОВЕКА И УЛУЧШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СИНДРОМЕ АСТЕНИИ

(31) **a2020 04724; u2020 04792; u2020 04794; u2020 04795; u2020 04797; u2020 04800**
(32) **2020.07.24; 2020.07.27; 2020.07.27; 2020.07.27; 2020.07.27; 2020.07.27**
(33) **UA**
(86) **PCT/IB2021/056729**
(87) **WO 2022/018705 2022.01.27**

(71) Заявитель:
СИА ЭМТЕКО ХОЛДИНГ (LV)

(72) Изобретатель:
Гуменюк Мыкола Ивановыч (UA)

(57) Изобретение относится к области медицины, а именно к средствам для лечения заболеваний различной этиологии. Предлагаемая фармацевтическая композиция выполнена в лекарственной форме орального раствора и содержит активные компоненты, вспомогательные компоненты и воду, причем в качестве активных компонентов содержит левокарнитин и аргинина аспартат, в качестве вспомогательных компонентов содержит регулятор pH, представляющий собой подкислитель, подсластитель и консервант. Кроме того, предложен способ лечения хронической ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии напряжения, атеросклероза периферических сосудов, острых нарушений мозгового кровообращения и хронических нарушений мозгового кровообращения у человека, включающий назначение упомянутому человеку вышеприведенной фармацевтической композиции. Фармацевтическая композиция высокоэффективна и перспективна для внедрения в медицинскую практику в качестве средства для амбулаторного лечения заболеваний различной этиологии и их последствий. Кроме того, фармацевтическая композиция расширяет спектр препаратов для лечения заболеваний различной этиологии и улучшает качество жизни пациентов.

202390428 A1

202390428 A1

ОПИСАНИЕ

A61K 31/00

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА, ИЛИ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ НАПРЯЖЕНИЯ, ИЛИ АТЕРОСКЛЕРОЗА ПЕРЕФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ У ЧЕЛОВЕКА, СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, ХРОНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ, СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТАКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН И РАЗВИТИЯ ПЛОДА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ КАК ПРЕЭКЛАМПСИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ДИСТРЕСС ПЛОДА, ЗАДЕРЖКА ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ ПЛОДА, СПОСОБ ПОВЫЩЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ФИЗИЧЕСКИМ НАГРУЗКАМ У ЧЕЛОВЕКА И УЛУЧШЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЧЕЛОВЕКА ПРИ СИНДРОМЕ АСТЕНИИ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Техническое решение относится к области медицины, а именно к лекарственным средствам для профилактики и лечения заболеваний различной этиологии, в частности, заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения, атеросклероз периферических сосудов), острых нарушений мозгового кровообращения, хронических нарушений мозгового кровообращения, заболеваний беременных женщин и развития плода во время беременности женщин (преэклампсия беременных женщин, дистресс плода, задержка внутриутробного развития плода), а также для повышения у человека толерантности к физическим нагрузкам и для улучшения состояния человека при синдроме астении.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

К заболеваниям сердечно-сосудистой системы относятся такие заболевания как ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения и атеросклероз периферических сосудов.

Термином ишемическая болезнь сердца (сокращенно ИБС) принято отмечать группу сердечно-сосудистых заболеваний, в основе которых лежит поражение миокарда, обусловленное расстройствами коронарного кровообращения и возникающее вследствие 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, что обеспечивает при необходимости пятикратное увеличение коронарного кровотока. Ограничения кровоснабжения миокарда возникают из-за уменьшения просвета коронарной артерии более, чем на 50 %. Несоответствие коронарного кровотока метаболическим потребностям сердечной мышцы всегда сопровождается ишемией миокарда, что проявляется клинически приступом стенокардии, тяжелыми расстройствами сердечного ритма и проводимости, в некоторых случаях возникновением инфаркта миокарда, иногда наступает внезапная смерть.

По Приказу № 54 Минздрава Украины в 2001 году предполагается выделение следующих форм ИБС:

1. Внезапная коронарная смерть:

внезапная клиническая коронарная смерть с успешной реанимацией;

внезапная коронарная смерть (летальный исход).

2. Стенокардия:

стабильная стенокардия напряжения с определением функционального класса;

стабильная стенокардия напряжения, ангиографически интактные сосуды (коронарный синдром Х);

вазоспастическая стенокардия (ангиоспастическая, спонтанная, вариантная, Принцметала).

3. Нестабильная стенокардия:

первичная стенокардия;

прогрессивная 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-х суток);

острая коронарная недостаточность.

5. Осложнение инфаркта миокарда (с указанием времени возникновения):

острая сердечная недостаточность (классы I-IV по T. Killip);

нарушение сердечного ритма и проводимости;

разрыв сердца наружный (с гемоперикардом, без гемоперикарда) и внутренний (дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, разрыв сухожильной хорды, разрыв сосочковой мышцы);

тромбоэмболия разной 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. Безболезненная форма ИБС.

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

Коронарный атеросклероз выявляется у 95 % больных ИБС. Увеличивающаяся атеросклеротическая бляшка, кровоизлияние в основу бляшки с ее распадом, образованный тромб приводят к сужению просвета или полному нарушению проходимости, вследствие чего возникает органическая обструкция коронарной артерии.

Атеросклероз – распространенное заболевание сердечно-сосудистой системы. Этот патологический процесс лежит в основе частых причин смертности и инвалидности, таких как ишемическая болезнь сердца,

ишемический инсульт, хронические формы недостаточности кровоснабжения мозга, периферические тромбозы и т. д. Атеросклероз – системное заболевание и нередко приводит к одновременному поражению сосудов головного мозга, сердца, почек и конечностей. Часто первые признаки сосудистой недостаточности появляются в пожилом возрасте, но могут наблюдаться уже в среднем и даже молодом возрасте.

Атеросклероз – это хроническое заболевание сосудов эластичного и мышечно-эластического типа, то есть больших артерий. Основными патогенетическими событиями атеросклероза являются липидные, а точнее холестерин, инфильтрация интим и разрастание соединительной ткани во всей сосудистой стенке. По мнению ряда авторов, именно сывороточный холестерин является истинным фактором риска как атеросклероза вообще, так и его главного последствия – коронарной болезни сердца. На первых стадиях патологического процесса липидная инфильтрация имеет вид так называемой жировой полоски, не возвышающейся над поверхностью сосудистой стенки и не проявляющейся клинически. Но в дальнейшем происходит формирование атеромы и разрастание соединительной ткани, что ведет к формированию атеросклеротической бляшки, которая уменьшает просвет сосуда и может разрываться и покрываться язвами, вызывая тромбоэмболические осложнения. Закрытие просвета сосуда на 70 % и более считается гемодинамически значимым стенозом, при котором риск ишемических осложнений очень высок. При наличии большой атеросклеротической бляшки очень значителен риск нарушения целостности сосудистой стенки с дальнейшим развитием тромбоза.

Также эндотелий сосудов производит сосудорасширяющие вещества: простагландин, простациклин 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 существенное значение отводится нарушением в системе гемостаза - изменению функции тромбоцитов, повышению вязкости крови, угнетению фибринолиза, что может вызвать развитие внутрисосудистого тромбоза. Имеет значение недостаточно развитая сетка коллатерального коронарного кровоснабжения. Доказано, что гиперпродукция катехоламинов, которая бывает при стрессовых ситуациях, может быть причиной поражения миокарда. Следует обращать внимание на последствия функциональной физической перегрузки сердца.

Одним из основных лекарственных средств в лечении больных ИБС является аргинин. Аргинин (δ-гуанидин-α-аминовалериановая кислота) -

основная α-аминокислота, L-форма которой является полунезаменимой 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 подобен ЭРФ. Аргинин благодаря своим свойствам расширяет артериолы и периферические вены, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает венозный отток, а также расширяет легочные сосуды, что способствует снижению сопротивления в малом круге кровообращения и приводит к регрессии симптомов в случае отека 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 коронарное кровотечение в зоне ишемии.

Из уровня техники известно лекарственное средство для комплексной терапии ишемической болезни сердца – Тивортин, содержащее аргинин в форме такой соли как аргинина гидрохлорид, и воду для инъекций.

Недостатком известного лекарственного средства является то, что оно имеет такую лекарственную форму, как раствор для инфузий. Применение такого лекарственного средства возможно только при нахождении больного в условиях стационарного лечения, а введение лекарственного средства требует наличия в учреждении стационарного лечения квалифицированного опытного персонала.

Заболевание может иметь разные степени, может быть легкая степень или тяжелая степень, и в зависимости от степени заболевания человек может нуждаться в лечении либо в стационарных условиях в специализированных заведениях, либо может лечиться амбулаторно. В некоторых случаях, например, когда у человека относительно легкая степень стенокардии, нет смысла лечить человека стационарно, целесообразно проводить лечение человека именно амбулаторно.

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 ингибирует процесс образования

атеросклеротических бляшек в кровеносных сосудах и способствует рассасыванию уже образовавшихся бляшек.

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

Из уровня техники неизвестны лекарственные средства для лечения ИБС, содержащие одновременно аргинин и левокарнитин. В публикациях отмечается применение при терапии ИБС лекарственного средства, содержащего аргинин, и лекарственного средства, содержащего левокарнитин, но эти лекарственные средства применяют не вместе, прием лекарственных средств осуществляют с интервалом времени между приемами двух разных лекарственных средств.

К острым нарушениям мозгового кровообращения и хроническим нарушениям мозгового кровообращения относятся, в частности, острая форма или хроническая форма недостаточности мозгового кровообращения.

Острая форма или хроническая форма недостаточности мозгового кровообращения – результат процесса прогрессирующей недостаточности кровоснабжения головного мозга, которое приводит к развитию множественных мелкоочаговых некрозов мозговой ткани и постепенным нарушениям функций головного мозга. Основные причины, которые обусловливают возникновение и развитие хронической недостаточности мозгового кровообращения – артериальная гипертония и атеросклероз, в зависимости от чего выделяют гипертоническую и атеросклеротическую энцефалопатию.

Атеросклероз – хроническое заболевание артерий, возникающее вследствие нарушения липидного и белкового обмена и сопровождающееся отложением различных холестериновых фракций и белков в сосудах в виде бляшек, с последующим разрастанием на них соединительной ткани (склероз), и кальциноза (отложением кальция), приводящих к деформации сосудов и сужению просвета сосуда, иногда вплоть до обтурации (закупорки сосуда). Атеросклероз приводит к органному и/или общему расстройству кровообращения. В зависимости от степени атеросклероза и его локализации в сосудистой системе формируются некоторые клинические проявления, часть из которых выделяется в отдельные синдромы и даже нозологические формы. Факторы, приводящие к атеросклерозу, делят на эндогенные (наследственность, пол, возраст) и экзогенные (интоксикация, артериальная гипертензия, болезни обмена, переедание и т. п.). К такому нарушению могут привести следующие факторы:

- возраст;

- генетическая предрасположенность;

- питание с повышенным содержанием холестерина;

- малоподвижный образ жизни;

- избыточная масса тела;

- хронические заболевания, например артериальная гипертензия и сахарный диабет;

- частые психоэмоциональные перегрузки.

В патогенезе атеросклероза ведущая роль принадлежит нарушениям липидного обмена и белкового обмена. Важным фактором является качественный состав поступающего в организм жира и состав пищи. Этерификация холестерина ненасыщенными жирными кислотами (линолевой, линоленовой, арахидоновой), содержащимися в маслах или рыбьем жире, приводит к появлению труднорастворимых холестерин-эстеров, легко выпадающих из раствора крови. В последнее время в развитии атеросклероза важное значение придают изменению соотношения в крови различных компонентов системы так называемых липопротеидов (жиро-белковых комплексов, состоящих преимущественно из холестерин-белковых масс, т. е. жировых веществ, связанных с белками). Именно образовавшиеся жиро-белковые комплексы, возникающие и откладывающиеся в интиме сосудов, на ранних стадиях болезни можно увидеть с помощью световой микроскопии. Отложения в интиме аорты и больших артерий видны в виде пятен и полос.

Атеросклероз сосудов головного мозга (другое название церебральный атеросклероз) – патологический процесс, характеризующийся отложением бляшек (которые называют атеросклеротическими бляшками) на стенках крупных сосудов головного мозга, с последующим их разрастанием и замещением соединительной тканью. Происходит постепенное сужение просвета сосудов головного мозга и формирование недостаточности кровоснабжения. Чаще происходит поражение внутренней и наружной сонных артерий. Причина этого состояния кроется в нарушении липидного и белкового обмена. Атеросклеротические бляшки обнаруживаются уже у молодых людей в возрасте 20 лет, но наибольшую распространенность заболевания отмечают у лиц в зрелом возрасте – 50 и более лет, причем чаще у мужчин, чем у женщин. Высокая распространенность этого заболевания среди населения ассоциирует его даже с одним из проявлений старения организма.

Клинические признаки заболевания проявляются не сразу. Это происходит спустя долгое время после того, как начал откладываться холестерин. Симптомы появляются после сужения просвета артерий и капилляров головного мозга настолько, что объем крови, поступающей в органы снижается на 15 % и более.

Симптоматика атеросклероза сосудов головного мозга включает определенные симптомы, связанные с жалобами пациентов и при сильном проявлении значительно снижающие качество жизни человека: проблемы со сном – бессонница, тревожные сновидения, тяжелый подъем и проблемы с повторными засыпаниями; снижение чувствительности тела; головные боли, часто повторяющиеся; изменение походки и нарушение координации; проблемы со зрением, шум в ушах; эмоциональные изменения – появление раздражительности, депрессии, плаксивости, чувства тревоги; приливы жара и потливость лица; быстрая утомляемость, постоянная слабость и невнимательность; дрожь подбородка и конечностей; проблемы или нарушение памяти, проблемы с краткосрочной памятью.

Лечение при таком заболевании направлено на то, чтобы возобновились обменные процессы, а вредный холестерин больше не оседал на стенках сосудов. При этом также уделяется внимание тому, чтобы восстановить кровообращение и нормализовать питание тканей головного мозга. Лечение комплексное, и включает корректировку образа жизни и медикаментозную терапию. Корректировка образа жизни включает выбор диеты с ограничением поступления липидов в организм, отказ от вредных привычек, увеличение физической активности, избегание стрессов и снижение уровня психоэмоциональной нагрузки. Направленность медикаментозной терапии заключается в использовании гиполипидемических средств, антитромбоцитарных, гипотензивных и антиоксидантных средств, средств для улучшения микроциркуляции и симптоматической терапии. Медикаментозная терапия, как правило, осуществляется продолжительно и зависит от стадии заболевания.

В публикации под названием «Церебральный атеросклероз» на веб-странице с адресом https://diseases.medelement.com/disease/церебральный-атеросклероз/12935 описано, что для лечения атеросклероза сосудов головного мозга используют комплексную терапию, включающую применение лекарственных средств на основе статинов - ловастатина (суточная доза от 20 до 80 мг), правастатина (суточная доза от 20 до 80 мг), и применение антиагрегантов, например, ацетилсалициловой кислоты (суточная доза от 50 до 100 мг).

Ишемия – это временная дисфункция или стойкое повреждение ткани органа или всего органа вследствие местного снижения кровоснабжения, обусловленное сосудистым фактором (сужением или полной обтурацией просвета артерии). Последствия ишемии зависят от степени и скорости понижения характеристик кровотока, длительности ишемии, чувствительности тканей к гипоксии, общему состоянию организма. Наиболее чувствительны к ишемии органы центральной нервной системы и миокард, а также ткань почек. Ишемия отличается от гипоксии, являющейся состоянием кислородного голодания ткани органа вследствие нарушений наружного и внутреннего (тканевого, клеточного) дыхания. Ишемия

характеризуется относительной или абсолютной недостаточностью кровоснабжения, что проявляется как локальной тканевой гипоксией, так и нарушениями метаболизма вследствие недостаточного поступления питательных веществ. Ишемия является динамическим и, как правило, потенциально обратимым процессом. Достоверность ишемического некроза (инфаркта) ткани органа напрямую зависит от длительности и степени снижения локального кровотока.

Хроническая ишемия головного мозга — это медленно прогрессирующая дисфункция головного мозга, возникшая вследствие диффузного или мелкоочагового повреждения мозговой ткани в условиях длительно существующей недостаточности церебрального кровоснабжения. В клиническом протоколе «ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА», рекомендованном Экспертным советом РГП при РЭУ «Республиканский центр развития здравоохранения» Министерства здравоохранения и социального развития Республики Казахстан, лечение при хронической ишемии головного мозга предусматривает комбинированную терапию, включающую:

антиагреганты – лекарственные средства, снижающие способности крови сворачиваться и улучшающие реологические свойства крови за счет предотвращения агрегации эритроцитов и тромбоцитов;

антиоксиданты и антигипоксанты – лекарственные средства, связывающие свободные радикалы, замедляющие процессы окисления, повышающие устойчивость организма к кислородной недостаточности, влияющие на внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы косвенно, облегчая переход кислорода из крови в ткани, улучшая кровоснабжение.

В этом клиническом протоколе описано применение сульфата магния и ацетилсалициловой кислоты для лечения хронической ишемии головного мозга различной степени.

Преэклампсия беременных женщин (ранее именуемая токсикозом беременных) – это проявления развития или артериальной гипертензии после 20-й недели беременности у женщины, артериальное давление которой до сих пор было в норме, или усиление артериальной гипертензии, существовавшей до 20-й недели беременности, или развитие протеинурии, или и то и другое сразу, к которому еще могут прилагаться признаки повреждения других органов/систем организма беременных женщин. Это заболевание касается как матери, так и плода. Результатом заболевания может быть одновременное проявление повышенного сопротивления сосудов, повышение склонности тромбоцитов к агрегации, повышение активации коагуляционной системы, а также нарушение функции эндотелия. Причиной является нарушение функции или имплантации плаценты, что подтверждается скорым прекращением этого состояния после родов. В почках беременных женщин наступают функциональные и морфологические

изменения, снижается клубочковая фильтрация, могут появиться симптомы повреждения почек.

Способ лечения преэклампсии беременных женщин зависит от степени опасности для женщины и плода, срока беременности и степени развития плода. Чаще всего, применяют гипотензивные лекарственные средства и сульфат магния (статья DIAGNOSIS, EVALUATION AND MANAGEMENT OF HYPERTENSIVE DISORDERS IN PREGNANCY: BASIC CONCLUSIONS. Clinical Practical Guide of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada, 2014//Reproductive Endocrinology.-2014.-№ 4(18).-P.74-85.). В качестве гипотензивных лекарственных средств применяют лекарственные средства на основе нифедипина, гидролазина и лабеталола. При легком течении болезни при сроке беременности <34 недели возможно амбулаторное или стационарное лечение. Однако необходим тщательный мониторинг состояния беременной женщины и плода.

Согласно такому документу как «Клинический протокол по акушерской помощи «ДИСТРЕСС ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ВО ВРЕМЯ РОДОВ» № 900, утвержденный приказом Министерства здравоохранения Украины от 27.12.2006, все нарушения функционального состояния плода обозначают термином «дистресс плода». Этот термин стали использовать как общее название для всех функциональных нарушений состояния плода, ранее называвшихся терминами «хроническая гипоксия плода» и «острая гипоксия плода». Дистресс плода диагностируют по результатам наблюдения сердечной деятельности плода и фиксации нарушения сердечной деятельности плода, составления и анализа его биофизического профиля и наблюдения пуповинного кровотока и фиксации нарушений пуповинного кровотока. Установить причины нарушений сердечной деятельности плода, его биофизического профиля и пуповинного кровотока с помощью современных неинвазивных методов исследования бывает очень проблематично. В публикациях и литературе указывается, что дистресс плода характеризуется нарушением функционального состояния плода вследствие острого или повторяющегося ограничения доступа кислорода к плоду или к нарушению способности плода использовать кислород в клеточном метаболизме (метаболический ацидоз). В зависимости от скорости протекания дистресса плода его делят на:

• хронический дистресс плода, возникающий в результате постоянного действия патогенного фактора (анемия беременных, внутриутробная инфекция (ВУИ), гипертоническая болезнь беременной и т. п.);

• острый дистресс плода, возникающий вследствие острого нарушения маточно-плацентарного и плацентарно-плодового кровообращения (отслоение плаценты, пуповинные факторы, острая гипотензия матери (анафилактический шок), разрыв матки, тетания матки).

Этиологические факторы, которые могут привести к дистрессу плода, делятся на:

1) Преплацентарные, к которым относят состояния, приводящие к:

- нарушению транспорта кислорода к матке и плаценте;

- сердечно-сосудистой и легочной патологии матери;

- анемии беременных Hb<100 г/л;

- гипертонической болезни беременных, гипотонии беременных, преэклампсии с преобладанием гипертензивного компонента;

- переносу ранее воспалительных заболеваний эндометрия и абортов, как следствию возникновения патологических изменений в спиральных артериях и в зоне плацентарной площадки;

- диабетической ангиопатии (окклюзивным васкулярным нарушениям в зоне плацентарной площадки, микротромбам);

- переношенной беременности и преэклампсии (микротромбам, трофобластическим эмболам и периферическим вазоспазмам в зоне спиральных артерий).

2) Плацентарные:

- первичная плацентарная недостаточность (малая плацента, ангиомы плаценты и т. п.);

- преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты;

- гиперплазия плаценты вследствие инфекционно-токсического агента в поздние сроки.

3) Постплацентарные:

- пуповинные факторы (выпадение и сдавливание петель пупочного канатика, настоящий узел пупочного канатика, тугое обвитие пупочным канатиком);

- врожденные аномалии развития сердечно-сосудистой системы плода, врожденные нарушения нервной регуляции плода.

В публикациях отмечается, что по результатам наблюдений можно заключить, что в подавляющем большинстве случаев факторами дистресса плода являются плацентарные факторы, связанные с кровотоком.

В патенте Украины на полезную модель UA 44055 U (описание полезной модели к патенту опубликовано 10.09.2009) описан способ лечения антенатального дистресса плода, включающий применение антикоагулянтов вместе с лекарственным средством, содержащим полиненасыщенные жирные кислоты, 2 раза в сутки во время приема пищи в течение 29–30 суток.

Синдром задержки внутриутробного развития плода диагностируют у плода и новорожденных детей, имеющих недостаточную при рождении массу тела или низкую массу тела и рост для их гестационного возраста.

Многообразие причин обуславливает и гетерогенность патогенеза синдрома задержки внутриутробного развития плода. Задержка внутриутробного развития плода может возникать на разных сроках внутриутробной жизни. Так, малая масса при рождении у доношенного ребенка свидетельствует о том, что фактор, замедлявший темп его внутриутробного развития, действовал в течение последних 2-3 месяцев беременности, но если одновременно имеется дефицит длины тела (ниже 10-й перцентиля для данного срока беременности), то неблагоприятные условия для плода возникли во II триместре беременности. Первый вариант задержки внутриутробного развития плода называют гипотрофическим, второй гипопластическим. Наиболее частой причиной задержки внутриутробного развития плода по гипотрофическому типу является тяжелый токсикоз 2-й половины беременности, вследствие плацентарной недостаточности, а по гипопластическому типу – многоплодная беременность, семейная маловесомость при рождении, мать-подросток, незначительные дефициты питания без глубоких гиповитаминозов.

В литературе и публикациях отмечается, что наиболее частой причиной задержки внутриутробного развития плода является плацентарная недостаточность. Достоверно показана связь между уровнем плацентарной недостаточности у беременной и степенью задержки внутриутробного развития плода, и показано, что терапия плацентарной недостаточности уменьшает количество диагностированных у новорожденных синдромов задержки внутриутробного развития плода.

Для терапии беременных с целью профилактики задержки внутриутробного развития плода применяют общепринятые лечебно-профилактические мероприятия, включающие гормональную коррекцию, витаминотерапию, антиоксиданты, спазмолитики и антиагреганты, применение седативных лекарственных средств, лекарственных средств токолитического действия, вазоактивных лекарственных средств, и, по показаниям, антибактериальных и противовирусных лекарственных средств. В патенте США на изобретение US 8389483 B2 (описание изобретения к патенту опубликовано 05.03.2013) описан способ профилактики задержки внутриутробного развития плода из-за сосудистой недостаточности плацентарного происхождения, что предполагает внутривенное введение беременной 50–100 куб. болюса не менее 10–20% гипертонической глюкозы 2-3 раза в день.

Астения (другие названия - астеническое состояние, астенический синдром, астеническая реакция, астенодепрессивный синдром, астеноневротический синдром) - патологическое состояние, проявляющееся такими симптомами как повышенная утомляемость и истощение с крайне неустойчивым настроением, ослабление самообладания, нетерпимость, непоседливость, неспособность к продолжительному умственному и физическому напряжению, непереносимость громких звуков, яркого света,

резких запахов. Астеническое состояние может быть конституционно обусловлено (психопатия астенического типа), но может возникнуть при недостаточном питании, витаминной недостаточности, чрезмерной физической и психической нагрузке, при сосудистых, органических, эндокринных заболеваниях, а также в период реконвалесценции перенесенных инфекций, интоксикаций и травм. Для астенического состояния характерна аффективная лабильность, повышенная возбудимость, сменяющаяся бессилием (раздражительной слабостью), гиперестезия - обостренная чувствительность к звуковым, световым, тактильным раздражителям. Часто возникают головные боли и нарушения сна (повышенная сонливость днем и бессонница ночью), а также резкое изменение самочувствия, зависящее от изменения погоды. Для астенического состояния, развившегося вследствие различных органических заболеваний, характерны легкие нарушения памяти, преимущественно ухудшается запоминание текущих событий. Астенические расстройства развиваются медленно, нарастая в своей интенсивности. Иногда первыми проявлениями астенического состояния являются повышенная утомляемость и раздражительность, сочетающиеся с нетерпимостью и постоянным стремлением к деятельности, даже в обстановке, благоприятной для отдыха. В тяжелых случаях астенические расстройства могут сопровождаться пассивностью и адинамией. Клиническая картина астенического состояния имеет особенности и зависит от причин, вызвавших его. Астеническое состояние после соматических заболеваний приобретает характер эмоционально-гиперестетической слабости, при которой утомляемость и аффективная лабильность сочетается с непереносимостью эмоционального напряжения. После перенесенной черепно-мозговой травмы астеническое состояние проявляется раздражительной слабостью, головной болью, ментизмом (наплывом мыслей) и вегетативными нарушениями. При эндокринопатии астеническое состояние выражается повышенной утомляемостью, истощаемостью и вялостью. Астеническое состояние при шизофрении проявляется преимущественно психической истощенностью и несоответствием последней степени умственного напряжения. При атеросклерозе основными признаками астенического состояния является резко выраженная утомляемость, слабость с раздражительностью, снижением настроения и слезливостью. При артериальной гипертензии астеническое состояние приобретает характер «усталости, не знающей покоя». При прогрессивном параличе наблюдается сочетание повышенной утомляемости с легкой степенью оглушения (обнубиляция). Для коррекции астенических состояний в зависимости от их происхождения необходимо лечение, направленное на основное заболевание, полноценное питание и сон. По показаниям возможно применение актопротекторов, ноотропных лекарственных средств, психостимуляторов, адаптогенов, поливитаминных лекарственных средств.

У больных также наблюдают раздражающую слабость, выражающуюся повышенной возбудимостью и быстро наступающим за ней истощением, аффективную лабильность с преобладанием снижения настроения с чертами капризности и недовольства, а также слезливостью. Этот синдром является проявлением различных нарушений.

Астения возникает в результате истощения, заболеваний внутренних органов, инфекционных заболеваний, расстройств иммунной системы, анемии, эндокринных (гормональных) нарушений, интоксикаций, побочных эффектов лечения некоторыми медикаментами, эмоциональных, умственных и физических перенапряжений, при неправильно организованном труде, отдыхе, питании, а также при нервных и психических заболеваниях.

Известен способ лечения астенического синдрома (см. описание изобретения к патенту Российской Федерации RU 2463045 C1, опубл. 10.10.2012), в котором для лечения астенического синдрома у человека человеку назначают лекарственное средство, являющееся композицией, содержащей цитофлавин 2,0 мл и новокаин 5 мл путем интерстициальной инъекции в заднюю область шеи субокципитально. Недостатком известного способа лечения астенического синдрома является лекарственная форма лекарственного средства – интерстициальная инъекция. Потому что для введения лекарственного средства путем интерстициальной инъекции необходим квалифицированный медицинский персонал.

Современная спортивная наука требует разработки и использования адекватного фармакологического обеспечения для ускорения процессов адаптации к сверхинтенсивным физическим нагрузкам, стимуляции физической работоспособности, особенно в спорте высших достижений, профилактике перетренированности и спортивного травматизма. При большом обилии имеющихся средств фармакологической поддержки физической работоспособности нужна их систематизация и знание устройств влияния и главных точек приложения.

Фармакология спортивной медицины (или спортивная фармакология) является относительно новым, но очень активно прогрессирующим в последние годы направлением клинической и экспериментальной фармакологии. Целями спортивной фармакологии является разработка, изучение и практическое внедрение лекарственных средств и диетических добавок для повышения адаптации спортсменов к сверхинтенсивным физическим нагрузкам, а одна из основных задач этой дисциплины – выявление и коррекция факторов, лимитирующих физическую работоспособность спортсменов.

В настоящее время система подготовки в спорте, особенно высших достижений, характеризуется исключительно высокими тренировочными и соревновательными нагрузками, сопровождающимися высоким уровнем эмоционального стресса. Вполне естественно, что такие высокие нагрузки являются мощнейшим фактором мобилизации функциональных резервов

организма, стимуляции интенсивных адаптационных процессов, повышения выносливости, силы, скоростных способностей и, естественно, роста спортивных результатов. При этом важная роль в повышении физической работоспособности, предотвращении усталости и ускорении процессов восстановления после физических нагрузок принадлежит рациональному питанию.

Известен способ повышения работоспособности и физической выносливости человека (см. описание изобретения к патенту Российской Федерации RU 2642673 C1, опубл. 25.01.2018), который заключается в том, что человеку вводят композицию, содержащую витамин А, витамин Е, янтарную кислоту, сухой экстракт гуараны и шоколадную массу в определенном соотношении. Недостатком известного способа повышения физической выносливости человека является низкая эффективность указанной композиции в случае значительных физических нагрузок у человека, например, если человек испытывает физические нагрузки в спорте.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Первой задачей технического решения является создание фармацевтической композиции для лечения хронической ишемической болезни сердца, или стабильной стенокардии напряжения, или атеросклероза периферических сосудов у человека, для лечения острых нарушений мозгового кровообращения и хронических нарушений мозгового кровообращения у человека, для профилактики таких заболеваний беременных женщин и развития плода во время беременности как преэклампсия беременных женщин, дистресс плода и задержка внутриутробного развития плода, для лечения астении у человека, для повышения толерантности к физическим нагрузкам у человека, расширения арсенала и ассортимента лекарственных средств для лечения хронической ишемической болезни сердца, или стабильной стенокардии напряжения, или атеросклероза у человека, для лечения острых нарушений мозгового кровообращения и хронических нарушений мозгового кровообращения у человека, для профилактики таких заболеваний беременных женщин и развития плода во время беременности как преэклампсия беременных женщин, дистресс плода, задержка внутриутробного развития плода, для лечения астении у человека, для повышения толерантности к физическим нагрузкам у человека, повышение эффективности лечения хронической ишемической болезни сердца, или стабильной стенокардии напряжения, или атеросклероза периферических сосудов у человека, лечения острых нарушений мозгового кровообращения и хронических нарушений мозга человека, профилактики таких заболеваний беременных женщин и развития плода во время беременности как преэклампсия беременных женщин, дистресс плода и задержка внутриутробного развития плода, лечения

астении у человека, и повышения толерантности к физическим нагрузкам у человека.

Второй задачей технического решения является усовершенствование способа лечения хронической ишемической болезни сердца, или стабильной стенокардии напряжения, или атеросклероза периферических сосудов у человека, расширение арсенала и ассортимента лекарственных средств для лечения хронической ишемической болезни сердца, или стабильной стенокардии напряжения, или атеросклероза, повышение эффективности лечения хронической ишемической болезни сердца, или стабильной стенокардии напряжения, или атеросклероза периферических сосудов у человека.

Третьей задачей технического решения является усовершенствование способа лечения острых нарушений мозгового кровообращения и хронических нарушений мозгового кровообращения у человека, расширение арсенала и ассортимента лекарственных средств для лечения острых нарушений мозгового кровообращения и хронических нарушений мозгового кровообращения у человека, повышение эффективности лечения острых нарушений мозгового кровообращения и хронических нарушений мозгового кровообращения у человека.

Четвертой задачей технического решения является усовершенствование способа профилактики таких заболеваний беременных женщин и развития плода во время беременности как преэклампсия беременных женщин, дистресс плода и задержка внутриутробного развития плода, расширение арсенала и ассортимента лекарственных средств для профилактики таких заболеваний беременных женщин и развития плода во время беременности как преэклампсия беременных женщин, дистресс плода и задержка внутриутробного развития плода, повышение эффективности профилактики таких заболеваний беременных женщин и развитие плода во время беременности как преэклампсия беременных женщин, дистресс плода и задержка внутриутробного развития плода.

Пятой задачей технического решения является усовершенствование способа повышения толерантности к физическим нагрузкам у человека, испытывающего физические нагрузки, и улучшения состояния человека при синдроме астении, расширение арсенала и ассортимента лекарственных средств для повышения толерантности к физическим нагрузкам у человека и для улучшения состояния человека при синдроме астении, повышение эффективности медикаментозного воздействия на человека с целью улучшения толерантности к физическим нагрузкам у человека и улучшения состояния человека при синдроме астении.

Первая задача решается таким первым объектом технического решения как фармацевтическая композиция, которая в качестве активного компонента содержит соль аргинина, и содержит воду, выполнена в лекарственной форме орального раствора, дополнительно содержит

вспомогательные компоненты, дополнительно содержит как активный компонент левокарнитин, причем как соль аргинина содержит аргинина аспартат, как вспомогательные компоненты содержит регулятор pH, представляющий собой подкислитель, подсластитель и консервант, при следующем соотношении компонентов, в мг/мл:

аргинина аспартат	180-320
левокарнитин	50-150
регулятор pH, представляющий собой подкислитель	1,5-6,0
подсластитель	0,4-1,2
консервант	0,5-2,0
вода	до 1 мл

Кроме того, по одному из вариантов осуществления первого объекта технического решения, фармацевтическая композиция содержит аргинина аспартат, левокарнитин, регулятор pH, представляющий собой подкислитель, подсластитель, консервант, воду, при следующем соотношении компонентов, в мг/мл:

аргинина аспартат	240-300
левокарнитин	80-120
регулятор pH, представляющий собой подкислитель	2,5-4,5
подсластитель	0,6-1,0
консервант	1,0-1,5
вода	до 1 мл

Кроме того, по одному из вариантов осуществления первого объекта технического решения, фармацевтическая композиция содержит аргинина аспартат, левокарнитин, регулятор pH, представляющий собой подкислитель, подсластитель, консервант, воду, при следующем соотношении компонентов, в мг/мл:

аргинина аспартат	264
левокарнитин	100
регулятор pH, представляющий собой подкислитель	3
подсластитель	0,8
консервант	1

вода до 1 мл

Кроме того, по одному из вариантов осуществления первого объекта технического решения, фармацевтическая композиция как регулятор pH, представляющий собой подкислитель, содержит яблочную кислоту.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления первого объекта технического решения, фармацевтическая композиция как подсластитель содержит сахаринат натрия.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления первого объекта технического решения, фармацевтическая композиция как консервант содержит метилпарагидроксибензоат и/или пропилпарагидроксибензоат.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления первого объекта технического решения, фармацевтическая композиция как воду содержит воду для инъекций.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления первого объекта технического решения, фармацевтическая композиция имеет плотность 1,1 г/мл, pH раствора 5–6,5, динамическую вязкость при 20 оС 2,5 сП.

Вторая задача решается таким вторым объектом технического решения как способ лечения хронической ишемической болезни сердца, и/или стабильной стенокардии напряжения, и/или атеросклероза периферических сосудов у человека, страдающего хронической ишемической болезнью сердца, и/или стабильной стенокардией напряжения, и/или атеросклерозом периферических сосудов, включающий введение упомянутому человеку лекарственного средства, причем как лекарственное средство вводят фармацевтическую композицию по любому варианту осуществления, являющемуся первым объектом технического решения, в количестве, эффективном для лечения хронической ишемической болезни сердца, и/или стабильной стенокардии напряжения, и/или атеросклероза периферических сосудов.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления второго объекта технического решения, фармацевтическую композицию по любому варианту осуществления, являющемуся первым объектом технического решения, вводят в составе комплексной терапии хронической ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии напряжения и/или атеросклероза периферических сосудов.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления второго объекта технического решения, фармацевтическую композицию по любому варианту осуществления, являющемуся первым объектом технического решения, вводят в количестве, являющемся суточной дозой 20–40 мл.

Третья задача решается таким третьим объектом технического решения как способ лечения острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронических нарушений мозгового кровообращения у человека, страдающего острыми нарушениями мозгового кровообращения и/или хроническими нарушениями мозгового кровообращения, включающий введение упомянутому человеку лекарственного средства, причем как лекарственное средство вводят фармацевтическую композицию по любому варианту осуществления, являющемуся первым объектом технического решения, в количестве, эффективном для лечения острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронических нарушений мозгового кровообращения.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления третьего объекта технического решения, фармацевтическую композицию по любому варианту осуществления, являющемуся первым объектом технического решения, вводят в комплексной терапии острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронических нарушений мозгового кровообращения.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления третьего объекта технического решения, фармацевтическую композицию по любому варианту осуществления, являющемуся первым объектом технического решения, вводят в количестве, являющемся суточной дозой 20–40 мл.

Четвертая задача решается таким четвертым объектом технического решения как способ профилактики и лечения таких заболеваний беременных женщин и развития плода во время беременности как преэклампсия беременных женщин, дистресс плода и/или задержка внутриутробного развития плода, включающий введение беременной женщине лекарственного средства, причем как лекарственное средство вводят фармацевтическую композицию по любому варианту осуществления, являющемуся первым объектом технического решения, в количестве, эффективном для профилактики и лечения преэклампсии беременных женщин, дистресса плода и/или задержки внутриутробного развития плода.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления четвертого объекта технического решения, фармацевтическую композицию по любому варианту осуществления, являющемуся первым объектом технического решения, вводят в количестве, являющемся суточной дозой 20–40 мл.

Пятая задача решается таким пятым объектом технического решения как способ повышения толерантности к физическим нагрузкам у человека, испытывающего физические нагрузки, и/или улучшения состояния человека при синдроме астении, включающий введение человеку лекарственного средства, причем как лекарственное средство вводят фармацевтическую композицию по любому варианту осуществления, являющемуся первым объектом технического решения, в количестве, эффективном для повышения толерантности к физическим нагрузкам и/или улучшения состояния при синдроме астении.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления пятого объекта технического решения, человек испытывает физические нагрузки в спорте.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления пятого объекта технического решения, состоянием человека при синдроме астении является состояние, возникающее после перенесенного человеком заболевания.

Кроме того, по одному из вариантов осуществления четвертого объекта технического решения, фармацевтическую композицию по любому варианту осуществления, являющемуся первым объектом технического решения, вводят в количестве, являющемся суточной дозой 20–40 мл.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Такой компонент как подсластитель корректирует вкусовые свойства фармацевтической композиции. Благодаря наличию в составе фармацевтической композиции определенного соотношения яблочной кислоты и подсластителя достигается приятный для подавляющего большинства людей вкус. Предпочтительным вариантом является применение в качестве подсластителя такого вещества как сахаринат натрия (другое название – сахарин натрия), который примерно в 500 раз слаще сахара.

Такой компонент как консервант придает раствору фармацевтической композиции стабильность. В качестве консерванта может быть использован метилпарагидроксибензоат и/или пропилпарагидроксибензоат.

Содержимое вспомогательных веществ подобрано с учетом задачи достижения большой концентрации активных компонентов и задачи достижения стабильности раствора.

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

Фармацевтическая композиция согласно техническому решению представляет собой прозрачный раствор, лекарственная форма для применения – оральный раствор. Способ изготовления фармацевтической композиции согласно техническому решению показан ниже в Примерах 1-20.

Пример 1

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют путем смешивания в воде компонентов фармацевтической композиции.

В реактор из нержавеющей стали наливают 180 литров нагретой до 80 оС воды для инъекций. Затем в реактор загружают 0,08 кг метилпарагидроксибензоата и 0,02 кг пропилпарагидроксибензоата и перемешивают до полного растворения. Затем жидкость в реакторе охлаждают до температуры 40 °С. Затем в реактор добавляют 36 кг аргинина

аспартата, и интенсивно перемешивают в течение определенного времени до получения прозрачного раствора. Затем в реактор загружают 10 кг левокарнитина и интенсивно перемешивают в течение определенного времени до получения прозрачного раствора. Затем в реактор загружают 0,3 кг яблочной кислоты и перемешивают до полного растворения. Затем в реактор загружают 0,08 кг сахарината натрия и перемешивают до растворения компонентов и получения прозрачного раствора. Затем в реактор добавляют воду для инъекций, доводя объем раствора до 200 литров. Полученный раствор охлаждают, насыщают азотом до остаточного количества кислорода не более 300 ч/млн, после чего раствор фильтруют через мембранный фильтр. После фильтрации раствор разливают в стеклянные или полимерные контейнеры (бутылки).

Пример 2

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 75 °С, аргинина аспартат в количестве 36 кг и левокарнитин в количестве 15 кг, яблочную кислоту в количестве 0,6 кг, сахаринат натрия в количестве 0,13 кг, метилпарагидроксибензоат в количестве 0,1 кг и пропилпарагидроксибензоат в количестве 0,1 кг.

Пример 3

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 36 кг и левокарнитин в количестве 25 кг, яблочную кислоту в количестве 0,9 кг, сахаринат натрия в количестве 0,18 кг и пропилпарагидроксибензоат в количестве 0,3 кг.

Пример 4

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 75 °С, аргинина аспартат в количестве 36 кг и левокарнитин в количестве 30 кг, яблочную кислоту в количестве 1,2 кг, сахаринат натрия в количестве 0,24 кг, метилпарагидроксибензоат в количестве 0,1 кг и пропилпарагидроксибензоат в количестве 0,3 кг.

Пример 5

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 75 °С, аргинина аспартат в количестве 44 кг и левокарнитин в количестве 10 кг, яблочную кислоту в

количестве 0,4 кг, сахаринат натрия в количестве 0,09 кг и метилпарагидроксибензоат в количестве 0,1 кг.

Пример 6

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 44 кг и левокарнитин в количестве 15 кг, яблочную кислоту в количестве 0,7 кг, сахаринат натрия в количестве 0,12 кг и пропилпарагидроксибензоат в количестве 0,2 кг.

Пример 7

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 75 °С, аргинина аспартат в количестве 44 кг и левокарнитин в количестве 25 кг, яблочную кислоту в количестве 0,9 кг, сахаринат натрия в количестве 0,17 кг и метилпарагидроксибензоат в количестве 0,3 кг.

Пример 8

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 75 °С, аргинина аспартат в количестве 44 кг и левокарнитин в количестве 30 кг, яблочную кислоту в количестве 1,2 кг, сахаринат натрия в количестве 0,24 кг, метилпарагидроксибензоат в количестве 0,3 кг и пропилпарагидроксибензоат в количестве 0,1 кг.

Пример 9

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 53 кг и левокарнитин в количестве 10 кг, яблочную кислоту в количестве 0,5 кг, сахаринат натрия в количестве 0,1 кг и пропилпарагидроксибензоат в количестве 0,1 кг.

Пример 10

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 53 кг и левокарнитин в количестве 15 кг, яблочную кислоту в количестве 0,7 кг, сахаринат натрия в количестве 0,14 кг и метилпарагидроксибензоат в количестве 0,2 кг.

Пример 11

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 75 °С, аргинина аспартат в количестве 53 кг и левокарнитин в количестве 25 кг, яблочную кислоту в количестве 1,0 кг, сахаринат натрия в количестве 0,19 кг и пропилпарагидроксибензоат в количестве 0,3 кг.

Пример 12

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 53 кг и левокарнитин в количестве 30 кг, яблочную кислоту в количестве 1,2 кг, сахаринат натрия в количестве 0,24 кг и метилпарагидроксибензоат в количестве 0,4 кг.

Пример 13

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 75 °С, аргинина аспартат в количестве 58 кг и левокарнитин в количестве 10 кг, яблочную кислоту в количестве 0,6 кг, сахаринат натрия в количестве 0,12 кг и пропилпарагидроксибензоат в количестве 0,1 кг.

Пример 14

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 58 кг и левокарнитин в количестве 15 кг, яблочную кислоту в количестве 0,8 кг, сахаринат натрия в количестве 0,16 кг и метилпарагидроксибензоат в количестве 0,2 кг.

Пример 15

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 58 кг и левокарнитин в количестве 25 кг, яблочную кислоту в количестве 1,0 кг, сахаринат натрия в количестве 0,20 кг и пропилпарагидроксибензоат в количестве 0,3 кг.

Пример 16

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 58 кг и левокарнитин в количестве 30 кг, яблочную кислоту в

количестве 1,2 кг, сахаринат натрия в количестве 0,24 кг и метилпарагидроксибензоат в количестве 0,4 кг.

Пример 17

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 64 кг и левокарнитин в количестве 10 кг, яблочную кислоту в количестве 0,7 кг, сахаринат натрия в количестве 0,14 кг и пропилпарагидроксибензоат в количестве 0,1 кг.

Пример 18

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 64 кг и левокарнитин в количестве 15 кг, яблочную кислоту в количестве 0,9 кг, сахаринат натрия в количестве 0,18 кг и метилпарагидроксибензоат в количестве 0,2 кг.

Пример 19

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 64 кг и левокарнитин в количестве 25 кг, яблочную кислоту в количестве 1,1 кг, сахаринат натрия в количестве 0,22 кг и пропилпарагидроксибензоат в количестве 0,3 кг.

Пример 20

Фармацевтическую композицию согласно техническому решению изготовляют аналогично способу, описанному в Примере 1. При этом в реактор загружают воду для инъекций, нагретую до 80 °С, аргинина аспартат в количестве 64 кг и левокарнитин в количестве 30 кг, яблочную кислоту в количестве 1,2 кг, сахаринат натрия в количестве 0,24 кг и метилпарагидроксибензоат в количестве 0,4 кг.

Изготовление фармацевтической композиции согласно техническому решению возможно и иными способами.

Для изучения фармацевтического эффекта от применения предложенной фармацевтической композиции согласно техническому решению был проведен ряд исследований.

Для изучения таких свойств, как токсичность и терапевтический эффект при лечении различных заболеваний, был проведен ряд доклинических и клинических исследований. Далее в тексте представлен дизайн проведенных исследований и результаты проведенных исследований. Фармацевтическая композиция, являющаяся первым

объектом технического решения, в дальнейшем в тексте будет сокращенно называться ФК.

Для изучения токсичности ФК было проведено следующее исследование.

Целью исследования было изучение параметров острой токсичности ФК, раствора для орального применения, при внутрижелудочном введении крысам обоих полов (самцам и самкам).

В задачи исследования входило:

- определение класса острой токсичности ФК на крысах обоих полов при внутрижелудочном введении; и

- определение класса острой токсичности сухой смеси компонентов ФК на крысах обоих полов при внутрижелудочном введении.

При обнаружении летальности рассчитывалась LD_{50} сухой смеси компонентов ФК.

Методы исследования: токсикологические, лабораторные, патоморфологические и статистические.

Объектом исследования являлись: ФК, раствор для орального применения; плацебо (растворитель); сухая смесь компонентов ФК.

Исследование было проведено в соответствии с Методическими рекомендациями по экспериментальному (доклиническому) изучению новых лекарственных средств (2001 г.), Приказом № 944 Государственных Экспертных центров Министерства Здравоохранения Украины, и отвечало требованиям Good Laboratory Practice (GLP) – Надлежащей лабораторной практики (НЛП).

Исследуемые объекты:

1) ФК, раствор для орального применения. Состав: левокарнитин и L-аргинина аспартат в качестве активных компонентов (1 мл раствора содержал 100 мг левокарнитина и 264 мг аргинина аспартата); и яблочная кислота, сахаринат натрия, метилпарагидроксибензоат (Е218), пропилпарагидроксибензоат (Е216) и вода для инъекций в качестве вспомогательных веществ.

2) Плацебо (растворитель). Состав: кислота яблочная, сахаринат натрия, метилпарагидроксибензоат (Е218), пропилпарагидроксибензоат (Е216) и вода для инъекций.

3) Сухая смесь компонентов ФК, раствора для орального применения. Состав смеси приведен на 368,8 г, что соответствует 1000 мл ФК в виде раствора для орального применения. Активные компоненты: левокарнитин – 100 г, аргинина аспартата – 264 г; вспомогательные вещества: кислота

яблочная – 3,0 г, сахаринат натрия – 0,8 г, метилпарагидроксибензоат (Е218) – 0,8 г и пропилпарагидроксибензоат(Е216) – 0,2 г.

Акклиматизация и содержание животных.

Продолжительность акклиматизационного периода для животных составила 14 дней. В течение этого периода проводили ежедневный осмотр каждого животного (общее состояние и заболеваемость). Перед началом исследования животные, отвечающие критериям включения в исследование, были распределены по группам с помощью метода рандомизации по массе. Животные, которые не отвечали критериям включения в исследование, были исключены из эксперимента.

Животных содержали в отдельной комнате с контролируемыми параметрами микроклимата: температура воздуха +20–24 °С, влажность 45-65 %, световой режим «12 часов день/ночь», в стандартных пластиковых клетках по 6 голов в каждой. Уход за животными проводился в соответствии с Научно-методическими рекомендациями по содержанию лабораторных животных и работе с ними / Ю.М. Кожемякин, А.С. Хромов, М.А. Филоненко, Г.А. Сайфетдиновая. – К.: Авицена, 2002. – 156 с.

Животные имели свободный доступ к воде. Для питья использовали отстоянную водопроводную воду из стеклянных поилок. В качестве кормов использовали гранулированный полнорационный комбикорм ТМ «ГОРА» (соответствующий ТУ.У15.7-2123600159-001: 2007).

С животными обращались в соответствии с правилами «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей».

Наблюдение за животными:

На протяжении исследования каждое животное подвергалось ежедневному обзору, включавшему оценку общего поведения и состояния животных. Визуально выявляемые патологические образования подлежали пальпации.

Опыты по изучению острой токсичности проводили на нелинейных беспородных белых крысах обоих полов массой тела 200 ± 20 г, возраст животных составлял 13–15 недель. Всего в эксперименте было использовано 210 крыс. Всех животных разделили на группы по 12 особей (6 самцов, 6 самок). Каждому животному был присвоен индивидуальный номер. До начала эксперимента животных нумеровали сквозной нумерацией от 1 до 210. Группы были сформированы методом случайного отбора с использованием массы тела в качестве ведущего признака (разброс по начальной массе между и внутри групп не превышал 10 %). Дизайн исследования приведен в Таблице 1.

Таблица 1

Дизайн исследования

№	Группы животных	Доза тест-образца (ТО)	Количество рабочего раствора, мл/кг	Количество животных в группе	
				самцы	самки
Изучение острой токсичности ФК					
1.	Интактный контроль	—	-	6	6
2.	Отрицательный контроль (раствор)	40 мл/кг	-	6	6
3.	Тест-образец (ФК)	40 мл/кг	-	6	6
Изучение острой токсичности сухой смеси компонентов ФК					
4.	Тест-образец (сухая смесь компонентов, входящих в состав ФК), мг/кг	15000	100	6	6
5.		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
Изучение острой токсичности отдельных активных компонентов ФК					
11.	Левокарнитин, мг/кг	14000	20	6	6
12.		18000	20	6	6
13.		20000	20	6	6
14.		22000	20	6	6
15.	L-аргинин аспартата, мг/кг	25000	20	6	6
16.		30000	20	6	6
17.		32500	20	6	6
18.		35000	20	6	6

Животным опытных групп образцы вводили в объеме по 2 мл/100 г массы тела за одно введение с интервалом 2 часа между введениями. Сразу после введения за животными наблюдали на предмет проявления интоксикации (в случае их возникновения). Регистрировали характер дыхания, двигательной активности, наличие/отсутствие судорог, рвоты,

диареи, офтальмологических симптомов, сердечно-сосудистых симптомов, саливации, пилоэрекции, тонуса мышц. К еде животных допускали через 2 часа после последнего введения тест-образца (далее сокращено ТО), к воде доступ был свободен.

Наблюдения за животными вели 14 суток. Перед началом опыта и на 3, 7 и 14 сутки регистрировали массу тела животных. На основании процента гибели животных в каждой группе в зависимости от вводимой дозы рассчитывали средние летальные дозы LD_{50} с помощью метода Кербера (Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации)) / Под ред. Стефанова О.В. - Изд. дом. «Авицена», 2001. – 527 с.).

На 14-й день всех выживших животных выводили из эксперимента под ингаляционным наркозом. При вскрытии животных проводили макроскопическую оценку состояния внутренних органов. Определяли абсолютную массу сердца, печени, селезенки, легких, почек, надпочечников, семенников и тимуса. Коэффициенты массы (WF) – относительную массу органов, рассчитывали по формуле:

$$WF = \frac{m_{орган}}{M_{животное}} x100\ \%$$

Гистологическую структуру печени, почек, легких, миокарда, тимуса, селезенки, надпочечников, поджелудочной железы, пищевода, желудка, тонкой и прямой кишки, яичек и яичников крыс исследовали через 14 дней после внутрижелудочного введения 40 мл/кг раствора ФК и сравнивали с гистологической структурой аналогичных органов крыс, которым вводили плацебо (растворитель) в дозе 40 мл/кг (отрицательный контроль), и интактных животных.

Полученные при вскрытии образцы органов фиксировали в 10% растворе формалина, обезвоживали в спиртах растущей крепости и заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Просмотр микропрепаратов производили под микроскопом Granum. Фотографию микроскопических изображений осуществляли цифровой видеокамерой Granum ДСМ 310. Фотографии обрабатывали на компьютере Pentium 2,4 ГГц с мощностью программы Toup View.

Полученные первичные данные были обработаны с помощью общепринятых методов вариационной статистики с использованием параметрических критериев сравнения количественных показателей (дисперсионный анализ ANOVA, критерий Ньюмена-Кейлса) и непараметрических критериев (метод Крускала-Уоллиса, критерий Манна-Уитны), для сравнения качественных переменных. Для сравнения качественных переменных использовался критерий $\chi 2$. Перед использованием параметрических критериев производилась проверка

гипотезы на нормальность распределения случайных величин с использованием теста Левен.

Для множественных сравнений был принят уровень значимости $p<0,050$. При применении непараметрических методов сравнения использовали поправку Бонферроны, согласно которой уровень значимости составил $p<0,0250$. Для проведения математических расчетов был использован стандартный пакет статистических программ «Statistica 6.0».

Влияние ФК на выживаемость белых крыс:

ФК, раствор для орального применения, и плацебо (растворитель) вводили внутрижелудочно 2-кратно по 2 мл/100 г животного в течение одного дня с интервалом 2 часа. В сумме объем введенных ТО составил 40 мл/кг. Через 20–30 минут после первого введения ТО животные демонстрировали снижение двигательной активности, что, очевидно связано с большим объемом введенных растворов. Эти признаки исчезали через 1 час, и в дальнейшем состояние животных не отличалось от состояния животных в группе интактного контроля (ИК). Повторное введение растворов животным также вызывало аналогичные признаки, исчезавшие через 1 час.

Последующие наблюдения в течение 14 дней свидетельствовали о том, что все животные были активными, имели удовлетворительный аппетит, нормально реагировали на звуковые и световые раздражители. Процессы мочеиспускания и дефекации были в норме. Отсутствовали признаки нарушения дыхания. Судорог не наблюдали.

За весь период наблюдения ни в одной из экспериментальных групп не отмечалась гибель животных (Таблица 2).

Таблица 2

Результаты исследования летальности после внутрижелудочного введения ТО крысам обоих полов

Группы животных	Доза, мл/кг массы тела	Летальный эффект, количество погибших животных / общее количество животных в группе	
		самцы	самки
Интактный контроль	-	0/6	0/6
Отрицательный контроль (растворитель)	40	0/6	0/6
Раствор ФК	40	0/6	0/6

Согласно методическим рекомендациям важным показателем является масса тела животных, изменение которой характеризует выраженность токсического действия фармацевтической композиции. В

соответствии с полученными данными во всех опытных группах наблюдалась положительная динамика массы тела (Таблица 3). Прирост массы не отличался от прироста в группе интактного контроля (ИК) как у самцов, так и у самок крыс.

Таблица 3

Результаты воздействия ТО на динамику массы (г) тела крыс, n = 6 (M±m)

Время	pANOVA	Интактный контроль	Отрицательный контроль (растворитель), 40 мл/кг	Раствор ФК, 40 мл/кг
Самцы				
pANOVA		0,0047	0,0007	0,1899
Начальный	0,9770	201±6	199±6	200±6
3 день	0,6916	208±7 $p1^{N-K}$ = 0,4608	201±5 $p1^{N-K}$ = 0,8108	202±6 $p1^{N-K}$ = 0,8707
7 день	0,8723	217±7 $p1^{N-K}$ = 0,1996	213±4 $p1^{N-K}$ = 0,1532	213±8 $p1^{N-K}$ = 0,4458
14 день	0,2314	236±6 $p1^{N-K}$ = 0,0042	230±5 $p1^{N-K}$ = 0,0013	220±8 $p1^{N-K}$ = 0,2285
Самки				
pANOVA		0,0506	0,9418	0,0471
Начальный	0,9418	190±5	192±6	193±5
3 день	0,7859	198±6 $p1^{N-K}$ = 0,4470	193±5 $p1^{N-K}$ = 0,9929	198±6 $p1^{N-K}$ = 0,5916
7 день	0,1290	203±6 $p1^{N-K}$ = 0,3701	193±4 $p1^{N-K}$ = 0,9101	208±5 $p1^{N-K}$ = 0,2200
14 день	0,1072	218±10 $p1^{N-K}$ = 0,0381	196±6 $p1^{N-K}$ = 0,9392	218±8 $p1^{N-K}$ = 0,0482

Примечание: 1. pANOVA – уровень статистической значимости между экспериментальными группами или в каждой экспериментальной группе (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA)

2. $p1^{N-K}$ – уровень статистической значимости относительно результата (критерий Ньюмена-Кейлса)

3. n – количество животных в каждой группе

Анализ показателей коэффициентов массы внутренних органов животных свидетельствует об отсутствии токсического воздействия раствора ФК и плацебо при острой передозировке. Коэффициенты массы внутренних

органов находятся в пределах физиологической нормы и не отличаются статистически значимо от показателей животных из группы ИК (Таблицы 4, 5).

Таблица 4

Результаты воздействия ТО на коэффициенты массы (%) внутренних органов самцов крыс, n=6, M (Mmin÷Mmax)

Показатели	p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (растворитель), 40 мл/кг	Раствор ФК, 40 мл/кг
Печень	0,7508	3,57 (3,18 ÷ 3,84)	3,46 (2,84 ÷ 3,45)	3,48 (2,97 ÷ 3,87)
Почки	0,7508	0,60 (0,53 ÷ 0,65)	0,61 (0,63 ÷ 0,70)	0,62 (0,50 ÷ 0,66)
Сердце	0,3722	0,31 (0,27 ÷ 0,34)	0,31 (0,35 ÷ 0,37)	0,31 (0,35 ÷ 0,40)
Легкие	0,2359	0,55 (0,45 ÷ 0,63)	0,79 (0,63 ÷ 1,02)	0,74 (0,57 ÷ 1,05)
Селезенка	0,7777	0,42 (0,31 ÷ 0,61)	0,43 (0,35 ÷ 0,56)	0,43 (0,31 ÷ 0,55)
Надпочечные железы	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)
Семенники	0,1190	1,05 (0,94 ÷ 1,31)	1,13 (0,92 ÷ 1,38)	1,17 (1,05 ÷ 1,32)

Примечание: 1. p^{K-U} – уровень статистической значимости между экспериментальными группами (критерий Крускала-Уоллиса)

2. n – количество животных в каждой группе

Таблица 5

Результаты воздействия ТО на коэффициенты массы (%) внутренних органов самок крыс, n=6, M (Mmin÷Mmax)

Показатели	p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (растворитель), 40 мл/кг	Раствор ФК, 40 мл/кг
Печень	0,2501	3,43 (3,08 ÷ 3,92)	3,20 (2,84 ÷ 3,45)	3,48 (2,97 ÷ 3,87)
Почки	0,0387	0,62 (0,52 ÷ 0,67)	0,67 (0,63 ÷ 0,70) $p2^{M-U}$ = 0,0931	0,60 (0,50 ÷ 0,66) $p2^{M-U}$ = 0,4849
Сердце	0,1979	0,34 (0,35 ÷ 0,37)	0,36 (0,35 ÷ 0,37)	0,36 (0,32 ÷ 0,40)
Легкие	0,6758	0,78 (0,58 ÷ 0,86)	0,79 (0,63 ÷ 1,02)	0,74 (0,57 ÷ 1,05)
Селезенка	0,7378	0,49 (0,37 ÷ 0,66)	0,46 (0,31 ÷ 0,55)	0,44 (0,33 ÷ 0,57)

Надпочечные железы	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)

Примечание: 1. p^{K-U} – уровень статистической значимости между экспериментальными группами (критерий Крускала-Уоллиса)

2. $p2^{M-U}$ – уровень статистической значимости в отношении группы ИК (критерий Крускала-Уоллиса)

3. n – количество животных в каждой группе

Результаты макроскопического исследования:

У животных опытных групп (№ 1–3) состояние шерстного покрова и слизистых природных отверстий не отличалось от таких у крыс интактной группы и группы животных, которым вводили плацебо.

Фекальные массы сформированы, анус и вход во влагалище не загрязнены, яички размещены в мошонке, подвижны. При вскрытии у всех крыс размещение органов средостения, грудной и брюшной полостей соответствует нормальному. Тимус несколько варьирует по размеру и имеет серо-розовый цвет.

Сердце обычной конфигурации и размера с типичным расположением коронарных артерий и вен. Поверхность эпикарда без особенностей, миокард на разрезе плотный. Легкие заполняют всю плевральную полость, имеют бледно-розовый цвет, являются воздушными, без спаек между листьями плевры. Загрудинные лимфоузлы не увеличены. Брюшина прозрачная и гладкая. В брюшной полости постороннего содержимого не найдено. Печень равномерного красно-коричневого цвета, капсула не напряжена, края долей не закруглены. Поверхность органа гладкая. Поджелудочная железа без признаков кровоизлияний, склероза, жировых некрозов, бледно-розовато-желтоватого цвета, в виде слабо ветвящегося рыхлого тяжа, рассеяна вдоль желудочно-селезеночной связки. Селезенка полнокровная, красно-вишневого цвета.

Капсула почек легко снимается. На разрезе органа отчетливо видны плотные, с сохраненным рисунком, слои. Надпочечные железы без особенностей. Забрюшные лимфоузлы не увеличены. Слизистая железистого отдела желудка с характерным рельефом складок, нормального цвета, без геморрагий, отека, эрозионных повреждений. Слизистая тонкого и толстого кишечника обычна по цвету, содержимое соответствует отделам. Яички, придатки яичек, предстательная железа, семенные пузырьки у самцов крыс, рога матки и яичники у самок крыс без патологии. Мочевой пузырь невелик, стенка его тонкая.

Патоморфологическое исследование внутренних органов крыс:

При гистологическом исследовании установлено, что печень крыс через 14 дней после введения раствора ФК и плацебо (растворителя) в дозе 40 мл/кг не отличались по структуре от печени интактных животных.

Граница между печеночными дольками смазана, зоны портальных трактов (триад) узкие, радиальная направленность тяжей гепатоцитов сохранена.

Признаков, характерных для функционального напряжения, активации или угнетения гепатоцитов – изменений размеров и локализации ядер, численности ядрышек в ядре, состояния хроматиновой субстанции, не выявлено. Популяция двухъядерных гепатоцитов и состояние микроциркуляторного русла зрительно не изменены. Не отмечено повышение апоптоза, митотической активности, активации клеток Купфера.

Почки: По состоянию почечные клубочки и системы извитых и прямых канальцев у опытных и контрольных крыс были сравнимы. Почечные клубочки умеренно варьировали по размеру, плотность расположения их обычная. Просвет капсулы свободен. Ядерная насыщенность гломерулярных капилляров и четкость рисунка капиллярной сети умеренна. Эпителий проксимальной и дистальной части канальцев нефронов без изменений. Уровень распушенности апикальных отделов клеток сравним. Канальцы мозгового слоя обыкновенного вида.

Миокард сохранял обычную гистологическую структуру. Сердечно-мышечные волокна равномерно окрашены, достаточно плотно расположены. В кардиомиоцитах поперечно исчерченные миофибриллы, занимающие всю свободную от ядра саркоплазму, выражены умеренно. Ядра продолговато-округлой формы, нормохромны. Межпучковые пространства невелики. Сосуды венозного типа часто полнокровны. Стромальная клеточная реакция не видна.

В респираторном отделе легких опытных и контрольных крыс альвеолярный рисунок паренхимы четкий. Признаков альвеолярного отека, увеличения клеточной насыщенности межальвеолярных перегородок не отмечено. Лимфоцитарная реакция в строме альвеолярного дерева у всех крыс в пределах нормы. Эпителий бронхов и бронхиол интактен.

Гистологическая структура тимуса у опытных крыс практически не отличалась от таковой у контрольных животных. Доли хорошо сформированы, плотность расположения лимфоцитов в коре и медулле нормальная. Тимические тельца маленькие и малочисленные. У многих крыс в обеих группах отмечали умеренный рисунок «звездного неба».

В селезенке лимфоидные узелки обычны по размеру и численности. В них отчетливо видны периартериальная Т-зависимая и маргинальная В-зависимая зоны, а также герминативные центры. В красной пульпе определялись многочисленные эритроциты и ядерные формы клеток.

Надпочечники опытных крыс сохраняли свойственную им гистологическую структуру. Признаков изменений гистологических характеристик, свидетельствующих об изменении продукции минерало- и глюкокортикоидов, по сравнению с контрольными микропрепаратами не отмечено. В мозговом слое функциональное состояние нейроэндокриноцитов (хромаффинных клеток) умеренно варьирует в физиологически нормальных пределах, синусы полнокровны.

В поджелудочной железе отчетливо заметны экзо- и эндокринные части.

Экскреторные железистые клетки ацинусов с характерной двузональной окраской цитоплазмы, соотношение которой у опытных и контрольных крыс совпадает. Островковый аппарат представлен панкреатическими островками разного размера, равномерно и достаточно плотно заполненными инсулиноцитами.

В пищеводе всех исследованных крыс структура многослойного ороговевающего эпителия не нарушена. Не обнаружены признаки раздражения в строме слизистой и в подслизистом слое.

В слизистой исследованной области желудка (зона дна) после введения раствора ФК в дозе 40 мл/кг десквамативные процессы в покровном эпителии отсутствуют, ямочный эпителий обычный. Собственные железы желудка прямые, длинные, с типичным расположением главных, обкладочных и слизистых клеток.

В пустой кишке состояние ворсинок слизистой обычное. Эпителиальные клетки, выстилающие ворсинки и кишечные крипты, не изменены, бокалевидные клетки достаточны по численности, находятся на разной стадии выработки секрета.

Слизистая прямой кишки у всех экспериментальных крыс выстилает кубическим однослойным эпителием с четкой кутикулярной каймой, значительным вкраплением бокаловидных клеток. Ядра эпителиальных клеток расположены на одном уровне, кишечные крипты умеренно глубоки, зона митозов у них ограничена областью дна. Лимфоидная клеточная насыщенность стромы слизистой умеренная.

Семенники у всех самцов к моменту исследования без патологических изменений. Лента сперматогенного эпителия достаточно широка, содержит 3-5 рядов половых клеток, которые расположены правильными концентрическими слоями, в соответствии со стадиями полового цикла. Прослежены все этапы спермиогенеза и сперматогенеза. Клетки Сертоли и клетки Лейдига зрительно не изменены.

В яичниках самок крыс экспериментальных и контрольных групп отчетливо были видны яичные фолликулы разных этапов развития и желтые тела. Видимых на светооптическом уровне изменений в состоянии и

численности яичных фолликулов и желтых тел после введения ФК и плацебо (растворителя) в дозе 40 мл/кг не отмечено.

На основании полученных макро- и микроскопических данных можно заключить, что внутрижелудочное введение ФК и плацебо (растворителя) в дозе 40 мл/кг через 14 дней не приводило к заметным изменениям в гистологической структуре изученных внутренних органов крыс по сравнению с интактным контролем.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ФК и плацебо (растворитель) при внутрижелудочном введении в дозе 40 мл/кг лабораторным крысам (самцам и самкам) не вызывает гибели и не влияет на физиологические процессы животных.

По классификации токсичности веществ ФК относится к VI классу токсичности - относительно безопасным веществам, LD_{50} которых более 15 мл/кг. Поскольку точное значение LD_{50} готовой лекарственной формы ФК установить не удалось, определение параметров среднесмертельной дозы проводили по содержанию действующих веществ в фармацевтической композиции. Для этого принимали ряд доз сухой смеси компонентов ФК, которые вводили животным в одинаковом объеме (100 мл/кг). В связи с большим объемом полученные растворы вводили животным дробно 5 раз в течение суток в максимально допустимом объеме для крыс - за одно введение по 2 мл/100 г животного с интервалами между введениями по 2 часа. Через 10-20 минут после первого введения изучаемых доз у животных наблюдали снижение двигательной активности. Второе и третье введение у животных вызвало переполнение желудка, фекальные массы мягкие, не сформированные, после чего начинался понос и диарея. Четвертое и пятое введение оказывали усиливающее действие на общее состояние животных – открытая форма поноса, диарея, слизь, мокрый и грязный хвост. С увеличением дозы животные ослабевали быстрее. Наблюдали усиление выраженных токсических эффектов, что в итоге приводило к гибели животных. У самцов летальность наступала в диапазоне 30000–60000 мг/кг, у самок 40000–60000 мг/кг. Смертность у животных наблюдалась на 1-е сутки после введения ФК. Летальность животных представлена в Таблице 6.

Таблица 6

Исследование летальных эффектов сухой смеси компонентов ФК при внутрижелудочном введении крысам

№	Группы животных	Доза, мг/кг массы тела	Раствор, мг/кг массы тела	Количество погибших животных / количество животных в группе	
				самцы	самки
4.	Сухая смесь компонентов, входящих в	15000	100	0/6	0/6
5.		20000	100	0/6	0/6

6.	состав ФК	30000	100	2/6	0/6
7.		35000	100	-	0/6
8.		40000	100	5/6	5/6
9.		50000	100	6/6	6/6
10.		60000	100	6/6	6/6

Дальнейшее наблюдение за выжившими животными выявило постепенное восстановление у животных всех физиологических процессов. На 3–14 сутки животные были активными, имели удовлетворительный аппетит, нормально реагировали на звуковые и световые раздражители. Процессы мочеиспускания и дефекации были в норме. Нарушения дыхания и судорог не наблюдали.

Результаты воздействия сухой смеси компонентов ФК на массу тела животных представлены в Таблицах 7 и 8.

Таблица 7

Результаты воздействия сухой смеси компонентов ФК на динамику массы (г) тела самцов крыс, n=6, M±m

Время	Сухая смесь компонентов, входящих в состав ФК, мг/кг массы тела					
	15,000	20,000	30,000	40,000	50,000	60,000
Самцы						
pANOVA	0,2686	0,2326	0,3946	0,2523	-	-
Начальный	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	-	-

Примечание: 1. pANOVA – уровень статистической значимости в каждой экспериментальной группе (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA)

2. $p1^{N-K}$ – уровень статистической значимости относительно результата (критерий Ньюмена-Кейлса)

3. n – количество животных в каждой группе

Таблица 8

Результаты воздействия сухой смеси компонентов ФК на динамику массы (г) тела самок крыс, n=6, M±m

Время	Сухая смесь компонентов, входящих в состав ФК, мг/кг массы тела						
	15,000	20,000	30,000	35,000	40,000	50,000	60,000

pANOVA	0,8629	0,0050	0,3816	0,2465	0,6161	-	-
Начальный	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	203±8	195	-	-

Примечание: 1. pANOVA – уровень статистической значимости в каждой экспериментальной группе (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA)

2. $p1^{N-K}$ – уровень статистической значимости относительно результата (критерий Ньюмена-Кейлса)

3. n – количество животных в каждой группе

Результаты исследования показали, что введение ФК и плацебо (растворителя) в максимальной дозе 40 мл/кг не вызывает гибели животных, не приводит к статистически значимым изменениям относительной массы внутренних органов крыс обоих полов. Гистологические исследования подтверждают отсутствие токсического действия ФК и плацебо на внутренние органы при введении ФК в токсических дозах. При введении максимальных доз как сухой смеси компонентов ФК, так и отдельных компонентов ФК наблюдалась гибель животных, что позволило рассчитать средние летальные дозы. Средняя летальная доза сухой смеси компонентов ФК для самцов составила 33,333 мг/кг, для самок – 38,750 мг/кг. Средняя летальная доза аргинина аспартата для самцов крыс составила 29,792 мг/кг, для самок – 30,833 мг/кг, а средняя летальная доза левокарнитина для самцов и самок составила 17,833 мг/кг.

Введение сухой смеси компонентов ФК в больших дозах вызывало у животных расстройство функции ЖКТ, что в свою очередь приводило к обезвоживанию организма и потере массы. На третьи сутки масса животных снизилась во всех группах самцов и самок по сравнению с начальной. Через 7 дней масса животных восстанавливалась и к концу срока наблюдения превышала начальные значения.

Полученные результаты летальности позволили рассчитать средние летальные дозы LD_{50}. Для самцов LD_{50} составила 33,333 мг/кг, LD_{50} для самок – 38,750 мг/кг.

Таким образом, смесь компонентов ФК при внутрижелудочном введении лабораторным крысам (самцам и самкам) не вызывает гибели и не влияет на физиологические процессы животных. По классификации токсичности веществ смесь компонентов ФК относится к VI классу токсичности – относительно безопасные вещества, LD_{50} которых более 15 мг/кг.

Целью последующих исследований было изучение возможных токсических эффектов фармацевтической композиции в условиях повторного введения в течение 28 дней.

Методы исследования: общеклинические, лабораторные, физиологические, биохимические, патоморфологические и статистические.

Объектом исследования была ФК, раствор для орального применения, 1 мл которого содержит активные вещества - 100 мг левокарнитина и 264 мг аргинина аспартата, и вспомогательные вещества - кислоту яблочную, сахаринат натрия, метилпарагидроксибензоат (Е218), пропилпарагидроксибензоат (Е216) и воду для инъекций.

Это исследование проведено с целью выявить физиологические и структурные изменения, вызванные длительным введением ФК, раствора для орального применения, при внутрижелудочном введении (с изучением воздействия на ЖКТ) в опытах на крысах обоих полов и определить зависимость этих изменений от дозы.

В задачи исследования входило:

1) Изучение токсических эффектов ФК, раствора для орального применения, в дозах 2 и 20 мл/кг массы на крысах (самцы, самки).

2) Изучение влияния ФК на состояние ЖКТ в условиях длительного введения.

Исследование было проведено в соответствии с Методическими рекомендациями по экспериментальному (доклиническому) изучению новых лекарственных средств (2001 г.), Приказом № 944 Государственных Экспертных центров Министерства Здравоохранения Украины, и отвечало требованиям Good Laboratory Practice (GLP) – Надлежащей лабораторной практики (НЛП).

Опыты по изучению подострой токсичности проводили на 48 нелинейных беспородных белых крысах обоих полов с массой тела 170-210 г, а возраст животных составлял 3,5-4 мес. Всех животных разделили на 4 группы по 12 особей (6 самцов, 6 самок).

При экспериментальном исследовании на модели острой асфиксии у крыс установлено, что наибольшую и практически одинаковую по выраженности активность ФК проявляет в дозах 1 и 2 мл/кг массы тела. Для изучения токсических эффектов ФК была выбрана доза 2 мл/кг в качестве условнотерапевтической, определенная в экспериментальном исследовании и близкая к дозе, пересчитанной из дозы для человека, и доза 20 мл/кг, превышающая условнотерапевтическую в 10 раз. В соответствии с методическими рекомендациями по изучению токсичности при повторных введениях срок введения ФК составил 28 суток (Экспериментальное изучение токсического действия потенциальных лекарственных средств /

В.М. Коваленко, О.В. Стефанов, Ю.М. Максимов, І.М. Трахтенберг// Методические рекомендации. - Киев, 2000. - 74-97 с.).

Для более полной оценки токсического действия раствора ФК опыты проводили при внутрижелудочном введении. Исследуемый образец вводили крысам один раз в сутки. Для того чтобы оценить токсическое действие активных и вспомогательных веществ ФК, на отдельной группе животных был изучен растворитель (плацебо) – группа № 2 (6 самцов и 6 самок). Дизайн исследования представлен в Таблице 9.

Таблица 9

Распределение животных по группам при токсикологическом исследовании ФК

Экспериментальные группы		Доза, мл/кг массы тела	Количество животных	
			самцы	самки
1	Интактный контроль	-	1-6	7-12
2	Плацебо (растворитель)	20	13-18	19-24
3	Тест-образец	2	25-30	31-36
4	Тест-образец	20	37-42	43-48

В этом опыте изучали физиологические характеристики, морфологические и биохимические характеристики крови и мочи животных.

Физиологические методы исследования включали ежедневные наблюдения за поведением животных, общим состоянием, потреблением пищи и воды, регистрацию массы тела в динамике. Состояние электрофизиологической активности миокарда оценивали методом электрокардиографии, функциональное состояние центральной нервной системы (ЦНС) – в тесте «Открытое поле».

Массу тела животных оценивали в динамике: начальная и спустя 7, 14, 21 и 28 дней. Влияние исследуемого объекта на состояние центральной нервной системы (ЦНС) крыс определяли с использованием теста «Открытое поле» в конце срока введения (28 дней) по двигательной (количество сечений квадратов), ориентировочно-исследовательской (количество загляданий у норок, количество стоек) и эмоциональной активности (количество уринаций, дефекации, умываний). По интегральному показателю «Сумма активностей» оценивали в целом влияние на ЦНС.

Изучение влияния ФК на состояние сердечно-сосудистой системы (ССС) животных проводили в конце срока введения (28 день) с помощью электрокардиографа ЕК1Т-03 М2.

Электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали у животных во II стандартном отведении. При расшифровке электрокардиограмм учитывали

следующие показатели: RR – длительность полного сердечного цикла; длительность интервала PQ, распространение характеризующего время возбуждения по предсердию; длительность желудочкового комплекса QRS и электрической систолы желудочков – интервала Q-T; вольтаж зубцов P, T и R. Также рассчитывали частоту сердечных сокращений (60/RR, уд/мин, систолический показатель (СП, QT/RR %), отражающий сократительную функцию миокарда.

В периферической крови определяли концентрацию гемоглобина, количество эритроцитов и лейкоцитов, подсчитывали процентное соотношение разных форм лейкоцитов (палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов, моноцитов). Кровь у крыс отбирали из хвостовой вены в конце срока введения (28 день).

Концентрацию гемоглобина в крови определяли гемоглобиционным методом (набор фирмы "Филисит-диагностика", Украина). Эритроциты определяли колориметрическим методом. Лейкоциты определяли в камере Горяева. Лейкоцитарную формулу подсчитывали с помощью счетчика форменных элементов СЛ-01 общепринятым методом (Лабораторні дослідження в клініці / під ред. В.В. Меньшикова. - М.: Медицина, 1987. - 365 с.).

Воздействие исследуемого средства на функциональное состояние печени оценивали по ряду биохимических показателей крови. С помощью наборов «PLIVA – Lachema Diagnostica sro» (Чехия) ферментативно-фотометрическим методом в реакции с 2,4-динитрофенилгидразином измеряли активность аланин- и аспартатаминотрансферазы (АЛТ и АСТ). Холестерин, липопротеины высокой плотности (ЛПВП) и липопротеины низкой плотности (ЛПНП) измеряли с помощью ферментативного метода (Biosystems, Испания). С помощью наборов «Филисит-диагноста» (Украина) определяли уровень глюкозы глюкозооксидазным методом, общего белка – биуретовым методом, концентрацию креатинина – по реакции с пикриновой кислотой (методом, основанным на реакции Яффи); концентрацию мочевины – уреазным методом (Biosystems, Испания), концентрацию хлоридов – фотометрическим методом с помощью набора фирмы «Филисит-диагностика» (Украина).

Способность свертываемости крови определяли методом Альтгаузена. Известно, что время свертывания крови зависит от смещений протромбинового времени, содержания ионов кальция и фибриногена, колебаний фибринолитической активности, структурно-функциональных особенностей ряда других факторов про- и антикоагулянтного действия, а также форменных элементов крови.

Поэтому в плазме крови определяли протромбиновое время (ПВ), тромбиновое время (ТВ) и активное частичное тромбиновое время (АЧТВ) с помощью коагулографа и наборов фирмы РЕНАМ (Россия). Концентрацию фибриногена определяли методом Рутберга.

Для оценки секреторной функции канальцев почек использовали 2,5 % нагрузку водой. После внутрижелудочного введения воды (2,5 мл/100 г массы тела) крыс помещали на 3 часа в индивидуальные клетки для сбора мочи.

Количество выделившейся мочи (мл) рассчитывали на 100 г массы тела животных за 1 час. Определяли концентрацию мочевины, креатинина и хлоридов в пересчете на объем собранной мочи (мкмоль/3 часа). Реакцию мочи (pH) определяли с помощью диагностических полосок («PLIVA – Lachema Diagnostica sro», Чехия), плотность мочи – весовым методом.

Животных выводили из эксперимента под легким хлороформным наркозом и рассекали. Оценивали макроскопическое состояние внутренних органов и систем (сердце, легкие, печень, почки, селезенка, надпочечники, яички, тимус, семенники/яичники, пищевод, желудок, толстая и прямая кишка). Определяли абсолютную массу внутренних органов (сердце, легкие, печень, почки, селезенка, надпочечники, яички, тимус, семенники) для вычисления коэффициентов массы (WF) по формуле (1):

$$WF_{орган} = \frac{m_{орган}}{m_{животное}} x100\ \%.$$

Образцы тканей сердца, тимуса, легких, печени, селезенки, почек, надпочечников, поджелудочной железы, семенников/яичников подвергали гистологическому исследованию. Также было изучено влияние ТО на слизистую ЖКТ (пищевод, желудок, толстая и прямая кишка). В качестве нормы рассматривались аналогичные органы животных из группы интактного контроля.

Образцы тканей фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина и заливали в целоидин-парафин. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, обзор проводили под микроскопом Micros 400. Микрофотографирование микроскопических изображений проводили с помощью цифрового фотоаппарата Nicon Col Pix 4500. Фотографии обрабатывали на компьютере Pentium 2,4 ГГц с помощью Nicon View 5.

Для регистрируемых переменных приводили описательную статистику: для количественных показателей – размер выборки (n), среднее арифметическое, стандартная ошибка (m); для переменных, не подлежащих закону нормального распределения – размер выборки (n), среднее арифметическое, минимальное (Min) и максимальное значение (Max); для качественных показателей – частоту и долю в процентах. Для количественных показателей проводили проверку гипотезы о нормальном распределении данных в группах с помощью теста Левен. Если данные в группах по определенным показателям были нормально распределены, то опытные группы сравнивали с контрольной по этим показателям с помощью критерия Ньюмена-Кейлса ($p<0,050$) для независимых выборок. В случае ненормального распределения использовали критерий Крускала-Уоллиса

(аналог дисперсионного анализа для непараметрических данных) и критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферроны ($\rho<0,00167$).

После введения изучаемой фармацевтической композиции животные находились под постоянным наблюдением экспериментатора. У животных признаков интоксикации не отмечали. Они были активны, без признаков агрессии. Характер и поведение были индивидуальными для каждого животного. Процессы дефекации и мочеиспускания были в норме. Животные подходили к еде, принимали ее охотно.

При пальпации у всех опытных животных новообразований не обнаружено. Региональные лимфоузлы не увеличены, яички расположены в мошонке, подвижны, размер мошонки ограничен размером яичек. Гибель животных не была отмечена (Таблица 10).

Таблица 10

Выживаемость лабораторных крыс после внутрижелудочного введения ФК

Экспериментальные группы		Доза, мл/кг	Вызванный эффект, погибшие животные / количество животных	
			самцы	самки
1	Интактный контроль	-	0/6	0/6
2	Плацебо (растворитель)	20	0/6	0/6
3	Раствор ФК	2	0/6	0/6
4	Раствор ФК	20	0/6	0/6

Важным показателем токсического действия фармацевтических композиций является масса тела животных. Динамика массы тела белых крыс под влиянием ФК представлена в Таблице 11.

После 28 дней наблюдения в группе самцов, которым вводили раствор ФК в различных дозах, отмечен прирост массы тела крыс относительно начальной на 19 %, в интактной группе – 23 %, в группе ФК – на 24 %. Статистически значимые отличия с группой ИК отсутствуют.

В группах самок, которым вводили раствор ФК в дозах 2 и 20 мл/кг, также отмечен прирост массы тела относительно начальной на 14 % и 12 %, соответственно, в интактной группе - 15 %, в группе ФК - на 12 %.

Статистический анализ также не выявил достоверных отличий с группой ИК.

Таблица 11

Воздействие ФК при внутрижелудочном введении на массу тела крыс (г) (M±m)

Время	pANOVA	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Самцы					
$p_{динамика}$		0,0004	0,0058	0,0095	0,0063
Начальное состояние	pANOVA = 0,9942	184±6	185±8	187±7	186±7
7 дней	pANOVA = 0,9904	193±5 p1NK = 0,3582	195±7 p1NK = 0,4157	193±7 p1NK = 0,5841	193±7 p1NK = 0,4806
14 дней	pANOVA = 0,6827	200±5 p1NK = 0,1972	212±9 p1NK = 0,0894	205±8 p1NK = 0,2093	202±7 p1NK = 0,2246
21 дней	pANOVA = 0,7732	215±6 p1NK = 0,0099	223±9 p1NK = 0,0228	217±8 p1NK = 0,0401	212±6 p1NK = 0,0474
28 дней	pANOVA = 0,8867	227±9 p1NK = 0,0007	229±10 p1NK = 0,0097	223±8 p1NK = 0,0173	221±6 p1NK =0,0075
Самки					
$p_{динамика}$		0,0041	0,0027	0,0242	0,0001
Начальное состояние	pANOVA = 0,9905	193±4	191±4	192±5	191±3
7 дней	pANOVA = 0,8487	201±5 p1NK = 0,2394	197±4 p1NK = 0,3087	198±5 p1NK = 0,5058	196±3 p1NK = 0,1870
14 дней	pANOVA = 0,9797	206±5 p1NK = 0,1516	205±4 p1NK = 0,0467	204±6 p1NK = 0,3330	203±2 p1NK = 0,0064
21 дней	pANOVA = 0,9247	213±6 p1NK = 0,0280	211±5 p1NK = 0,0078	213±7 p1NK = 0,0831	209±2 p1NK = 0,0004
28 дней	pANOVA = 0,5777	221±5 p1NK = 0,0033	213±4 p1NK = 0,0059	219±7 p1NK = 0,0290	219±7 p1NK = 0,0001

Примечание: 1. pANOVA – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA)

2. $P_{динамика}$ – уровень статистической значимости различий внутри экспериментальной группы в динамике (дисперсионный анализ ANOVA)

3. p1NK – уровень статистической значимости различий при сравнении с начальными показателями (критерий Ньюмана-Кейлса)

4. n – количество животных в группе

Таким образом, у животных всех экспериментальных групп наблюдалась положительная динамика прироста массы тела. Статистически достоверные отклонения от соответствующих показателей интактного и отрицательного контроля отсутствовали как у самцов, так и у самок.

В Таблице 12 представлены данные о влиянии исследуемой фармацевтической композиции и ее растворителя на функциональное состояние ЦНС крыс.

При сравнении поведенческих реакций исследуемых групп самцов (Таблица 12) с показателями соответствующих групп ИК через 28 суток введения ТО в разных дозах отличия не имели достоверного характера.

Таблица 12

Влияние ФК на показатели функционального состояния ЦНС самцов крыс
M(Mmin÷Mmax), n=6

Показатель	p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Количество сечений	0,9560	11,50 (2÷21)	9,17 (5÷17)	7,50 (3÷12)	8,50 (3÷16)
Количество вертикальных стоек	0,2581	1,17 (0÷2)	1,50 (0÷4)	1,17 (0÷3)	0,33 (0÷1)
Количество обследованных отверстий	0,2746	7,33 (4÷11)	5,67 (2÷9)	4,16 (1÷8)	6,67 (2÷10)
Количество дефекаций	0,0334	1,33 (0÷3)	0,33 (0÷1) $p2^{M-U}$ = 0,2403	2,33 (1÷4) $p2^{M-U}$ = 0,2403	0,67 (0÷2) $p2^{M-U}$ = 0,3939
Количество уринаций	0,0521	0,33 (0÷2)	0,17 (0÷1)	1,17 (0÷3)	0,00 (0÷0)
Количество умываний	0,5538	0,00 (0÷0)	0,17 (0÷1)	0,17 (0÷1)	0,00 (0÷0)
Сумма показателей эмоциональной активности	0,0069	1,67 (0÷3)	0,67 (0÷2) $p2^{M-U}$ = 0,3095	3,67 (2÷6) $p2^{M-U}$ = 0,0649	0,67 (0÷2) $p2^{M-U}$ = 0,2403
Сумма всех активностей	0,7599	21,67 (11÷32)	17,00 (8÷30)	16,50 (8÷27)	16,17 (5÷25)

Примечание: 1. p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (критерий Крускала-Уоллиса)

2. $p2^{M-U}$ – уровень статистической значимости различий с группой ИК (критерий Манна-Уитни, $p<0,00167$)

3. n – количество животных в группе

Результаты действия ФК на функциональное состояние ЦНС самок крыс при длительном введении приведены в Таблице 13. Согласно полученным данным, у самок под действием ТО в дозе 2 и 20 мл/кг в течение 28 дней наблюдали статистически значимое уменьшение количества вертикальных стоек и незначительное снижение количества обследованных норок. Полученные данные свидетельствуют о некотором понижении исследовательской активности. Наиболее выраженное изменение было зафиксировано в группе животных, которым вводили ФК в дозе 20 мг/кг веса (Таблица 13). Однако на сумму активности выявленные изменения не повлияли, что позволяет заключить об отсутствии токсического действия ФК на самок крыс.

Таблица 13

Воздействие ФК на показатели функционального состояния ЦНС самок крыс M(Mmin÷Mmax), n=6

Показатель	p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Количество сечений	0,4236	18,67 (11÷24)	15,50 (6÷31)	12,50 (5÷23)	12,83 (5÷24)
Количество вертикальных стоек	0,0354	5,50 (2÷8)	3,17 (1÷7) $p2^{M-U}$ = 0,0931	2,67 (0÷5) $p2^{M-U}$ = 0,0649	1,33 (0÷5) $p2^{M-U}$ = 0,0152
Количество обследованных отверстий	0,0771	8,33 (2÷18)	5,83 (3÷8)	6,17 (3÷11)	3,17 (0÷7)
Количество дефекаций	0,3184	1,17 (0÷3)	2,17 (0÷6)	1,33 (0÷4)	3,33 (0÷6)
Количество уринаций	0,4224	0,83 (0÷2)	0,33 (0÷1)	0,17 (0÷1)	0,83 (0÷2)
Количество умываний	0,4329	0,00 (0÷0)	0,17 (0÷1)	0,33 (0÷1)	0,50 (0÷2)
Сумма показателей эмоциональной активности	0,2608	2,00 (0÷4)	2,67 (0÷7)	1,83 (0÷4)	4,67 (0÷7)

Сумма всех активностей	0,2124	34,50 (29÷42)	27,17 (15÷45)	23,17 (15÷37)	22,00 (13÷37)

Примечание: 1. p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (критерий Крускала-Уоллиса)

2. $p2^{M-U}$ – уровень статистической значимости различий с группой ИК (критерий Манна-Уитни, $p<0,00167$)

3. n – количество животных в группе

Таким образом, внутрижелудочное введение ФК и ее растворителя в течение 28 дней не оказывало нейротоксического действия на самцов и самок крыс.

Результаты исследования влияния раствора ФК на гематологические характеристики представлены в Таблицах 14 и 15.

Из данных, приведенных в Таблице 14, видно, что во всех опытных группах самцов крыс введение раствора ФК в двух дозах и ее растворителя вызвало умеренное длительное увеличение уровня эритроцитов и содержания гемоглобина по сравнению с группой ИК, однако показатели не выходили за пределы физиологической нормы. Это может свидетельствовать об эритропоэтическом действии ФК.

Лейкоцитарная формула у испытуемых животных не отличалась от таковой в группе ИК. Патологические сдвиги не отмечены.

Таблица 14

Влияние ФК на гематологические показатели самцов крыс, (M±m), M(Mmin÷Mmax), n=6

Показатель	pANOVA / p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Гемоглобин, г/л	p^{K-U} = 0,0020	137,30±3,35	148,52±2,23 $p1^{M-U}$ = 0,0260	154,38±1,51 $p1^{M-U}$ = 0,0022	145,10±0,88 $p1^{M-U}$ = 0,2403
Эритроциты, 10^{12}/л	p^{K-U} = 0,0023	4,96±0,02	5,27±0,04 $p1^{M-U}$ = 0,0029	5,22±0,05 $p1^{M-U}$ = 0,0078	5,08±0,08 $p1^{M-U}$ = 0,1307
Лейкоциты, 10^{9}/л	0,2306	17,50±1,28	15,92±1,34	19,63±1,54	19,29±1,33
Лейкоцитарная формула %					
Нейтрофилы палочкоядерные	p^{K-U} = 0,9164	0,33 (0÷1)	0,50 (0÷1)	0,33 (0÷1)	0,33 (0÷1)
Нейтрофилы сегментояде	p^{K-U} = 0,9073	10,83 (8÷13)	12,17 (7÷21)	13,33 (8÷23)	13,00 (8÷20)

рные					
Эозинофилы	p^{K-U} = 0,4854	2,50 (0÷6)	2,83 (1÷5)	3,67 (2÷6)	2,83 (0÷7)
Лимфоциты	p^{K-U} = 0,8119	83,83 (79÷89)	82,00 (74÷87)	80,50 (69÷86)	82,67 (72÷89)
Моноциты	p^{K-U} = 0,8377	2,50 (1÷4)	2,50 (1÷5)	2,17 (1÷4)	1,67 (0÷3)

Примечание: 1. pANOVA / p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA или критерий Крускала-Уоллиса)

2. $p1^{M-U}$ – уровень статистической значимости различий с группой ИК (критерий Манна-Уитни, $p<0,00167$)

3. n – количество животных в группе

Таблица 15

Влияние ФК на гематологические показатели самок крыс, (M±m), M(Mmin÷Mmax), n=6

Показатель	pANOVA / p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Гемоглобин, г/л	pANOVA = 0,9807	133,54±3,91	133,37±3,64	131,76±2,04	132,81±3,31
Эритроциты, 10^{12}/л	pANOVA = 0,1906	5,11±0,03	5,23±0,03	5,20±0,06	5,24±0,06
Лейкоциты, 10^{9}/л	pANOVA = 0,6366	16,83±1,22	17,54±0,85	16,04±2,21	18,63±1,10
Лейкоцитарная формула %					
Нейтрофилы палочкоядерные	p^{K-U} = 0,6426	0,17 (0÷1)	0,33 (0÷1)	0,67 (0÷2)	0,50 (0÷2)
Нейтрофилы сегментоядерные	p^{K-U} = 0,1094	11,00 (7÷16)	10,00 (6÷12)	10,33 (7÷14)	13,67 (10÷16)
Эозинофилы	p^{K-U} = 0,3408	1,33 (0÷4)	3,00 (1 ÷6)	3,00 (1÷6)	2,00 (0÷3)
Лимфоциты	p^{K-U} = 0,4163	85,17 (78÷89)	84,50 (80÷88)	83,50 (77÷91)	81,67 (79÷87)
Моноциты	p^{K-U} = 0,9746	2,33 (1÷3)	2,17 (0÷4)	2,50 (1÷4)	2,17 (0÷3)

Примечание: 1. pANOVA / p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA или критерий Крускала-Уоллиса)

2. n – количество животных в группе

Из данных, приведенных в Таблице 15, видно, что у самок всех опытных групп статистически значимых изменений уровня эритроцитов, лейкоцитов, а также содержания гемоглобина по отношению к контрольным показателям не установлено. Лейкоцитарная формула у испытуемых животных не отличалась от таковой в группе ИК. Патологические сдвиги не отмечены.

Определение потенциальной гепатотоксичности исследуемых объектов в дозах 2 и 20 мг/кг в течение длительного введения осуществляли по общепринятому спектру показателей, которые широко применяются в лабораторной практике и дают возможность составить представление о состоянии относительно обмена белков, липидов, углеводов, системы гемостаза, синтетической функции печени, а также оценить специфический энзимологический спектр.

Результаты исследований, приведенные в Таблицах 16 и 17, свидетельствуют об отсутствии негативного влияния ФК и плацебо на показатели функционального состояния печени.

Уровень общего белка в сыворотке крови на протяжении эксперимента не изменялся ни у самцов, ни у самок, что свидетельствует об отсутствии отрицательного влияния ТО на белоксинтетические процессы в печени. О сохранении на физиологическом уровне целостности гепатоцитов свидетельствуют нормальные уровни аминотрансфераз.

Таблица 16

Воздействие ФК на биохимические показатели сыворотки крови самцов крыс, (M±m), n=6

Показатель	pANOVA / p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Общий белок, г/л	p^{K-U} = 0,1033	69,14±1,54	69,92±1,59	68,75±3,34	74,74±0,91
АСТ, мккат/л	pANOVA = 0,7692	0,64±0,02	0,66±0,02	0,65±0,03	0,63±0,02
АЛТ, мккат/л	pANOVA = 0,2799	0,35±0,02	0,35±0,02	0,42±0,04	0,37±0,02

Примечание: 1. pANOVA / p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA или критерий Крускала-Уоллиса)

2. n – количество животных в группе

Таблица 17

Воздействие ФК на биохимические показатели сыворотки крови самок крыс, (M±m), n=6

Показатель	pANOVA / p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Общий белок, г/л	pANOVA = 0,1005	72,72±1,54	70,63±1,36	74,22±0,56	74,67±1,51
АСТ, мккат/л	p^{K-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

Примечание: 1. pANOVA / p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA или критерий Крускала-Уоллиса)

2. n – количество животных в группе

Для углубленной характеристики состояния общетрофических процессов исследовали показатели гемостаза с помощью общих (время свертывания) и специфических методов (АЧТВ). Также были исследованы протромбиновое время, тромбиновое время и уровень фибриногена, дающие дифференциальную картину возможных изменений в системе гемостаза при длительном применении ФК, что позволяет допустить тенденцию к гипер- или гипокоагуляции в целом.

Результаты приведены в Таблицах 18 и 19.

Установлено, что длительное введение раствора ФК в различных дозах не влияет на время свертывания и АЧТВ и у самцов, и у самок. Для выявления нарушений активности свертывающих факторов и для оценки функции печени были изучены протромбиновое и тромбиновое время. Они оставались в пределах физиологической нормы как у самцов, так и у самок, что свидетельствует об отсутствии влияния на активность тромбина. Уровень фибриногена в плазме крови колебался в рамках физиологических значений как у самцов, так и у самок.

Таблица 18

Воздействие ФК на показатели гемостаза у самцов крыс, (M±m), n=6

Показатель	pANOVA	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Время свертывания, с	pANOVA = 0,1016	154,67±17,52	96,17±14,69	118,33±18,78	87,83±25,17
АЧТВ, с	pANOVA = 0,0748	18,20±1,18	20,82±0,56	22,60±1,55	21,20±0,96
Протромбиновое время, с	pANOVA = 0,6034	16,10±0,37	16,53±0,90	17,35±0,62	16,53±0,64
Тромбиновое время, с	pANOVA = 0,0927	23,18±0,71	25,97±1,47	21,75±3,38	29,03±1,67
Фибриноген, г/л	pANOVA = 0,5593	2,26±0,40	2,29±0,57	1,78±0,15	1,67±0,30

Примечание: 1. pANOVA – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA)

2. n – количество животных в группе

Таблица 19

Воздействие ФК на показатели гемостаза у самок крыс, (M±m), n=6

Показатель	pANOVA	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Время свертывания, с	pANOVA = 0,4256	110,33±12,75	139,00±8,59	116,00±18,31	112,33±12,36
АЧТВ, с	p^{K-U} = 0,1808	21,55±1,27	22,63±1,96	24,12±2,12	25,73±0,33
Протромбиновое время, с	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
Тромбиновое время, с	pANOVA = 0,1848	25,88±1,63	29,02±2,79	33,50±4,39	33,76±1,65
Фибриноген, г/л	pANOVA = 0,5601	2,11±0,22	1,67±0,20	1,74±0,27	1,74±0,25

Примечание: 1. pANOVA / p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA или критерий Крускала-Уоллиса)

2. p2NK – уровень статистической значимости различий при сравнении с группой ИК (критерий Ньюмана-Кейлса)

3. n – количество животных в группе

Согласно полученным результатам (Таблица 18 и 19), у животных, которым внутрижелудочно вводили раствор ФК в дозах 2 и 20 мл/кг и плацебо в течение 28 дней, изменений со стороны показателей гемостаза не обнаружено. Все изученные показатели (время свертывания, АЧТВ, протромбиновое и тромбиновое время, фибриноген) у самцов и самок находились в интервале значений для групп интактного контроля.

Таким образом, можно заключить, что ежедневное внутрижелудочное введение ФК и плацебо не вызывает нарушений в системе свертывания.

В Таблицах 20 и 21 приведены результаты анализа характеристик углеводного и липидного обмена, которые также характеризуют функциональное состояние печени. По содержанию глюкозы в крови делали ориентировочное заключение о состоянии процессов, задействованных в метаболизме углеводов, а состояние липидного обмена оценивали по содержанию общего холестерина, ЛПВП и ЛПНП.

Таблица 20

Воздействие ФК на биохимические показатели липидного и углеводного обмена самцов крыс в сыворотке крови, n=6 (M±m)

Показатель	pANOVA	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Глюкоза, ммоль/л	pANOVA = 0,1761	4,34±0,32	4,32±0,08	4,32±0,08	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
ЛПВП, ммоль/л	p^{K-U} = 0,4295	1,29±0,02	1,18±0,06	1,28±0,10	1,24±0,14
ЛПНП, ммоль/л	pANOVA = 0,8046	0,63±0,17	0,55±0,15	0,56±0,05	0,75±0,21

Примечание: 1. pANOVA / p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA или критерий Крускала-Уоллиса)

2. n – количество животных в группе

Анализ данных (Таблицы 20 и 21) свидетельствует, что у самцов и самок крыс длительное введение раствора ФК в обеих дозах и плацебо не

вызывает изменений указанных показателей липидного и углеводного обмена. Значения находились в рамках границ показателей для группы ИК.

Таблица 21

Воздействие ФК на биохимические показатели липидного и углеводного обмена самок крыс в сыворотке крови (M±m), n=6

Показатель	pANOVA	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Глюкоза, ммоль/л	pANOVA = 0,2861	5,69±0,26	5,68±0,22	5,93±0,29	5,14±0,37
Холестерин, ммоль/л	pANOVA = 0,5209	2,87±0,28	2,46±0,29	2,81±0,18	2,42±0,30
ЛПВП, ммоль/л	pANOVA = 0,7233	1,42±0,09	1,28±0,12	1,38±0,02	1,31±0,12
ЛПНП, ммоль/л	pANOVA = 0,2761	0,83±0,25	0,51±0,14	0,60±0,13	0,35±0,13

Примечание: 1. pANOVA – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA)

2. n – количество животных в группе

Таким образом, исследуемая ФК и плацебо при внутрижелудочном применении не оказывают токсического воздействия на обмен веществ у крыс.

Результаты исследования функциональной активности почек на фоне введения исследуемых объектов, представлены в Таблицах 22 и 23.

Согласно полученным результатам, внутрижелудочное введение раствора ФК и плацебо крысам (самцам и самкам) в течение 28 дней не оказывало существенного влияния на выделительную функцию почек. Все изученные показатели не отличались достоверно от соответствующих для контрольных групп.

Таблица 22

Влияние ФК на показатели функционального состояния почек у самцов крыс (M±m), n=6

Показатель	pANOVA / p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг

Диурез, мл/100 г	pANOVA = 0,6175	2,21±0,16	2,42±0,42	2,12±0,23	2,60±0,25
pH мочи	pANOVA = 0,0678	6,33±0,21	7,00±0,25	7,33±0,21	6,67±0,33
Плотность мочи, мг/мл	pANOVA = 0,2615	1,012±0,002	1,014±0,001	1,010±0,002	1,010±0,001
Экскреция креатинина, мкмоль/3 часа	p^{K-U} = 0,8414	5,42±1,02	4,95±0,37	4,39±0,73	4,58±0,42
Креатинин в сыворотке, ммоль/л	pANOVA = 0,1172	0,124±0,007	0,127±0,004	0,134±0,002	0,117±0,003
Экскреция мочевины, мкмоль/3 часа	pANOVA = 0,3605	154,18±19,64	210,33±20,95	215,26±40,74	170,27±26,42
Мочевина в сыворотке, ммоль/л	p^{K-U} = 0,2145	6,10±0,32	6,90±0,44	7,45±0,70	7,49±0,47
Экскреция хлоридов, мкмоль/3 часа	pANOVA = 0,4777	10,33±2,48	9,18±2,72	10,37±1,93	14,13±2,09
Хлориды в сыворотке, ммоль/л	pANOVA = 0,6489	100,4±2,13	103,9±2,68	100,6±2,12	101,6±1,57

Примечание: 1. pANOVA / p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA или критерий Крускала-Уоллиса)

2. n – количество животных в группе

Таблица 23

Влияние ФК на показатели функционального состояния почек у самок крыс (M±m), n=6

Показатель	pANOVA / p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Диурез, мл/100 г	pANOVA = 0,8514	1,40±0,19	1,60±0,17	1,48±0,26	1,62±0,19
pH мочи	pANOVA = 0,5139	6,67±0,33	7,17±0,31	6,67±0,21	7,00±0,26

Плотность мочи, мг/мл	p^{K-U} = 0,3267	1,021±0,003	1,016±0,004	1,017±0,001	1,015±0,001
Экскреция креатинина, мкмоль/3 часа	pANOVA = 0,5677	3,02±0,44	2,27±0,61	3,09±0,89	2,03±0,50
Креатинин в сыворотке, ммоль/л	pANOVA = 0,1507	0,125±0,007	0,125±0,003	0,136±0,007	0,114±0,007
Экскреция мочевины, мкмоль/3 часа	pANOVA = 0,0628	276,51±49,37	135,03±21,09	220,85±32,14	186,33±32,17
Мочевина в сыворотке, ммоль/л	pANOVA = 0,0594	5,09±0,345	5,26±0,37	6,40±0,47	6,42±0,47
Экскреция хлоридов, мкмоль/3 часа	pANOVA = 0,9762	9,13±1,97	8,34±2,68	7,39±2,80	8,66±2,44
Хлориды в сыворотке, ммоль/л	pANOVA = 0,1740	96,90±0,88	99,01±1,15	96,67±1,15	99,06±0,56

Примечание: 1. pANOVA / p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA или критерий Крускала-Уоллиса)

2. n – количество животных в группе

Таким образом, приведенные в Таблицах 22 и 23 данные свидетельствуют о том, что ФК и плацебо при длительном введении (28 дней) не оказывают нефротоксического действия.

Данные о влиянии раствора ФК на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и параметры электрокардиограммы (ЭКГ) представлены в Таблицах 24 и 25. У всех животных сохранялся правильный синусовый ритм. Во II стандартном отведении постоянно присутствовал положительный зубец Р перед характерным желудочковым комплексом QRS.

Введение ФК и плацебо в течение 28 дней самцам крыс не приводило к значительным сдвигам показателей, характеризующих электрофизиологическую активность миокарда (Таблица 24).

Таблица 24

Влияние ФК на показатели ЭКГ у самцов крыс, (M±m), n=6

Показатель	pANOVA / p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг

ЧСС, уд/мин	pANOVA = 0,3261	383,17±17,24	426,17±14,01	422,00±26,71	397,67±12,22
СП %	p^{K-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	p^{K-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

Примечание: 1. pANOVA / p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA или критерий Крускала-Уоллиса)

2. n – количество животных в группе

Внутрижелудочное введение раствора ФК и плацебо в течение 28 дней самкам крыс (Таблица 25) также не приводило к сдвигам показателей, характеризующих электрофизиологическую активность миокарда.

Таблица 25

Влияние ФК на показатели ЭКГ у самок крыс, (M±m), n=6

Показатель	pANOVA / p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
ЧСС, уд/мин	pANOVA = 0,2134	453,33±16,80	458,83±16,08	452,50±13,95	413,67±18,01
СП %	pANOVA = 0,3048	45,33±1,67	45,83±1,6	46,50±2,03	42,33±1,02
PQ, с	pANOVA = 0,6972	0,043±0,001	0,043±0,001	0,044±0,001	0,044±0,001
QRS, с	pANOVA = 0,8937	0,015±0,001	0,015±0,001	0,015±0,000	0,014±0,001
QT, с	p^{K-U} = 0,4774	0,06±0,00	0,06±0,00	0,06±0,00	0,06±0,00
R, мВ	pANOVA = 0,2486	0,63±0,03	0,54±0,08	0,54±0,06	0,67±0,03
P, мВ	pANOVA = 0,7458	0,08±0,01	0,08±0,01	0,08±0,01	0,07±0,01

T, мВ	pANOVA = 0,6476	0,13±0,02	0,15±0,02	0,14±0,02	0,17±0,02

Примечание: 1. pANOVA / p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (дисперсионный анализ ANOVA или критерий Крускала-Уоллиса)

2. n – количество животных в группе

Таким образом, на основании полученных данных можно заключить, что раствор ФК при внутрижелудочном введении в течение 28 дней не вызывает существенных изменений ЭКГ ни у самцов, ни у самок.

Вскрытие животных показало, что размещение органов в брюшной и грудной полости анатомически правильно. Внешний вид шерстного покрова, слизистой природных отверстий крыс всех опытных групп (интактный контроль, отрицательный контроль (плацебо) 20 мл/кг, ФК 2 мл/кг и 20 мл/кг) были одинаковы.

Региональные лимфоузлы не увеличены. При ревизии полостей тела не обнаружено патологического содержимого и спаек. Цвет, консистенция органов и тканей, состояние серозных оболочек соответствует нормальному, не найдены признаки гипо- или гипертрофии органов, нарушений кровообращения, воспаления, опухолевого роста.

Для расчета коэффициентов массы определяли абсолютную массу внутренних органов. Результаты представлены в Таблице 26.

Таблица 26

Воздействие раствора ФК на коэффициенты массы внутренних органов у самцов и самок крыс M(Mmin÷Mmax), n=6

Показатель	p^{K-U}	Интактный контроль	Отрицательный контроль (плацебо), 20 мл/кг	Раствор ФК, 2 мл/кг	Раствор ФК, 20 мл/кг
Самцы					
Печень	p^{K-U} = 0,0644	2,83 (2,70÷2,93)	2,67 (2,51÷2,91)	2,58 (2,38÷2,77)	2,64 (2,40÷2,92)
Почки	p^{K-U} = 0,5492	0,68 (0,60÷0,74)	0,68 (0,64÷0,73)	0,67 (0,62÷0,74)	0,66 (0,62÷0,74)
Сердце	p^{K-U} = 0,0294	0,35 (0,32÷0,39)	0,35 (0,33÷0,39) $p2^{M-U}$ = 1,0628	0,31 (0,30÷0,32) $p2^{M-U}$ = 0,0694	0,33 (0,30÷0,37) $p2^{M-U}$ = 0,4849
Легкие	p^{K-U} = 0,4961	0,60 (0,55÷0,65)	0,62 (0,57÷0,65)	0,67 (0,57÷0,89)	0,60 (0,50÷0,70)
Селезенка	p^{K-U} = 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)
Надпочечные железы	p^{K-U} = 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	p^{K-U} = 0,2909	0,12 (0,06÷0,14)	0,9 (0,06÷0,12)	0,09 (0,05÷0,11)	0,10 (0,09÷0,14)
Семенники	p^{K-U} = 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)
Самки					
Печень	p^{K-U} = 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
Почки	p^{K-U} = 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
Сердце	p^{K-U} = 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)
Легкие	p^{K-U} = 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)
Селезенка	p^{K-U} = 0,8431	0,44 (0,28÷0,0)	0,44 (0,32÷0,53)	0,43 (0,33÷0,57)	0,40 (0,29÷0,49)
Надпочечные железы	p^{K-U} = 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	p^{K-U} = 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)

Примечание: 1. p^{K-U} – уровень статистической значимости различий между экспериментальными группами (критерий Крускала-Уоллиса)

2. $p2^{M-U}$ – уровень статистической значимости различий с группой ИК (критерий Манна-Уитни)

3. n – количество животных в группе

Установлено, что внутрижелудочное введение исследуемых объектов в течение 28 дней самцам крыс не вызвало статистически значимых изменений коэффициента массы (КМ) по сравнению с показателями у самцов крыс группы ИК.

Однако у самок наблюдали повышение КМ печени и почек в группах ИК и животных, которым вводили ФК в дозе 20 мг/кг.

Микроскопическое исследование внутренних органов всех крыс, получавших ФК в разных дозах, показало, что они имели обычное строение и не отличались от таковых у животных групп отрицательного и интактного контроля.

В миокарде левого и правого желудочков сердца не отмечено явлений отека или гиперемии. И в контрольных, и в экспериментальных группах у отдельных крыс встречались единичные мелкие очаговые лимфомакрофагальные инфильтраты, расположенные между кардиомиоцитами. Кардиомиоциты имели обычные размеры и окраску

цитоплазмы и ядер, в них хорошо прослеживалась поперечно исчерченные миофибриллы.

В легких контрольных крыс наблюдались умеренная гиперемия сосудов и капилляров, очаговый дистелектаз (частичный спад стенок альвеол при вскрытии грудной полости) и очаги эмфиземоподобного растяжения альвеол (агонального происхождения). Отмечалась умеренная активность лимфоидной ткани, которая ассоциируется с бронхами. Просветы альвеол легких были свободны. Введение ФК в дозах 2 мл/кг и 20 мл/кг не оказывало существенного влияния на структуру органа: отсутствовали признаки усиления гиперемии, дистрофического изменения пневмоцитов 1-го и 2-го порядков, некробиотических изменений в клетках, воспалительной реакции стромы, усиления активности перибронхиальной лимфоидной ткани.

В почках крыс группы отрицательного контроля и групп, получавших ФК в различных дозах, как и у крыс группы ИК, отсутствовали признаки нарушений в системе кровообращения, дистрофических и некробиотических изменений нефротелия канальцевого отдела нефрона, промежуточного воспаления. Клубочки нефрона имели обычное строение и клеточность, капилляры были умеренно полнокровны. У части крыс во всех группах в просвете канальцев некоторых участков мозгового слоя были отмечены мелкие микролиты солей кальция и слокализованные рядом мелкоочаговые круглоклеточные инфильтраты в строме, что, возможно, было связано с характером питания животных.

В печени дольчатость органа была выражена, балочное строение сохранено, печеночные балки располагались на небольшом расстоянии друг от друга.

Строма печени во всех группах была представлена тонкими прослоями портальной соединительной ткани с проходящими в них сосудами и желчными протоками. Гепатоциты имели обыкновенную форму с равномерно окрашенной цитоплазмой. Границы между клетками были хорошо выражены. Ядра гепатоцитов отчетливо виднелись и располагались преимущественно в центре клеток. Синусоидальные капилляры были узкими, слабо наполненными кровью как в центральных участках, так и на периферии частиц. У части крыс обоих полов разных групп встречались небольших размеров лимфоидно-клеточные скопления перипортально, мелкие очаги некроза гепатоцитов. По данным литературы возможной причиной подобных отклонений может быть местное повреждение, вызываемое токсичными веществами, поступающими из кишечника. Кроме этого, у самок крыс, получавших ФК в дозах 2 мл/кг (60 %) и 20 мл/кг (40 %), в перипортальных гепатоцитах была обнаружена умеренная (2 мл/кг) и слабая (20 мл/кг) мелкокапельная вакуолизация цитоплазмы без нарушения цельности клетки.

В ткани поджелудочной железы всех крыс строение ацинусов было обычным. В цитоплазме панкреатоцитов хорошо окрашивалась зимогенная зона, ядра клеток были крупными, четкими, расположенными у базальной

мембраны. Явлений слущивания эпителия выводных протоков не отмечено. Островки Лангерганса имели разный размер, капилляры у них были умеренно расширены, секреторные клетки не имели признаков дистрофии.

Доли тимуса и у крыс контрольных групп, и после введения ФК в разных дозах были умеренно велики, прослойки соединительной ткани между ними относительно тонкие, в долях хорошо прослеживалось разделение на корковую и мозговую зоны, клеточность зон обычная. Довольно часто у животных, получавших плацебо и ФК, была отмечена картина «звездного неба», расширение мозгового слоя и кистозное расширение с ороговением тимических телец. Эти изменения напоминают 1-2 стадию акцидентальной инволюции тимуса, которая развивается по ряду обстоятельств, в том числе в результате стресса. В данном случае многократные введения достаточно большого объема растворителя или ФК являлось для животных стрессовым фактором, в ответ на которое у них формировался ответный комплекс адаптационных реакций.

В селезенке у всех крыс размеры и количество фолликулов белой пульпы были обычными, их структура после введения растворителя или ФК не менялась относительно интактных. Красная пульпа была умеренно полнокровной, содержала макрофаги, мегакариоциты и лимфоциты.

В надпочечниках всех крыс размеры и соотношение поперечных сечений зон коркового вещества были обычными. Гистоархитектоника каждой из зон коры сохранена. Признаки изменения морфологических характеристик адренокортикоцитов, свидетельствующих о нарушении продукции минерало- и глюкокортикоидов, не замечено. Уровень липоидизации клеток клубочкового и сетчатого слоев соотносился у контрольных и опытных животных. Хромаффинные клетки мозгового слоя без особенностей.

В яичках у всех крыс самцов отсутствовали явления отека, гиперемии или инфильтрации, или атрофии. В свитых семенных канальцах были представлены все слои сперматогенного эпителия. Слущивания эпителия нет. Количество и расположение клеток Лейдига было обычным.

Аналогично, в яичниках крыс также не обнаружено гемодинамических нарушений. У всех крыс встречались фолликулы и желтые тела на всех стадиях развития, а также атретические фолликулы.

Таким образом, результаты гистологических исследований свидетельствуют о том, что ФК при длительном внутрижелудочном введении в дозах 2 мл/кг и 20 мл/кг, как и плацебо не вызывает у крыс каких-либо морфологических проявлений токсического действия в сердечной мышце, печени, почках, легких, надпочечниках, поджелудочной железе, селезенке и органах репродуктивной системы.

Отмеченный в тимусе - органе, выделяющемся из всех органов лимфоидной системы чрезмерной лабильностью своей морфологической

структуры, легко и быстро возникающими реактивными морфологическими изменениями в ответ на действия самых разнообразных факторов, ответный комплекс адаптационных реакций соответствует 1–2 стадиям акцидентальной трансформации. По данным литературы, эти стадии обратимы и исчезают после прекращения стрессового действия. Также у части самок крыс, получавших растворитель или ФК, умеренно/слабая вакуолизация гепатоцитов не носит дозозависимого характера и, очевидно, связана с характером корма, получаемого животными, и большей чувствительностью их по сравнению с самцами.

Результаты исследования показали, что исследуемый ФК при длительном введении в дозах 2 и 20 мл/кг не вызывает у животных признаков интоксикации, не оказывает влияния на общетрофические процессы, гематологические показатели, биохимические показатели крови и мочи. Не влияет на ЦНС и сердечно-сосудистую систему лабораторных животных.

Гистологические исследования подтверждают отсутствие токсического действия ФК на внутренние органы и системы лабораторных животных. Отдельные случаи в тимусе и печени не носят дозозависимого эффекта и указывают на обратимые процессы.

Длительное введение ФК не оказывает местнораздражающего действия на слизистую ЖКТ лабораторных животных.

В результате исследования токсичности ФК можно заключить о том, что длительное введение ФК в дозах 2 и 20 мл/кг не вызывает у животных признаков интоксикации, не оказывает влияния на общетрофические процессы, на гематологические показатели, на биохимические показатели крови и мочи, физиологическое состояние центральной нервной системы (ЦНС) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Отдельные колебания, отмеченные на протяжении всего периода исследования, находились в пределах физиологической нормы и носили адаптивный характер.

Гистологическое исследование внутренних органов в условиях подострой токсичности (28 дней) свидетельствуют об отсутствии у крыс признаков кардиотоксического, нефротоксического и гепатотоксического действия. Не нарушается морфофункциональное состояние легочной ткани и периферического органа иммунной системы - селезенки.

Внутрижелудочное введение ФК и плацебо лабораторным крысам не вызывает раздражающего действия на пищевод и желудок животных, что подтверждено гистологическими исследованиями.

Следующие исследования касаются определения эффективной дозы ФК в виде раствора для орального применения на модели острой асфиксии у крыс.

Гипоксия является универсальным патологическим процессом, сопровождающим и определяющим развитие разнообразной патологии:

ишемическую болезнь сердца, инфаркт миокарда, хроническую сердечную недостаточность, миокардиопатию, нарушение мозгового кровообращения, хронические обструктивные заболевания легких, астеническое состояние и другое.

В общем виде гипоксию можно определить как дисбаланс в клетке между потребностью и продукцией энергии в системе митохондриального окислительного фосфорилирования. Причины нарушения продукции энергии в клетке при гипоксических условиях разнообразны: нарушения внешнего дыхания, кровообращения в легких, транспортной функции кислорода крови, нарушения системного, регионарного кровообращения и микроциркуляции, снижение поступления кислорода в митохондрии при подавляющем большинстве патологических состояний. В результате развивается угнетение митохондриального окисления. В первую очередь угнетается активность NAD-зависимых оксидаз (дегидрогеназы) цикла Кребса при начальном сохранении активности FAD-зависимой сукцинатоксидазы, ингибируемой при более выраженной гипоксии. Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению соединенного с ним фосфорилирования и вызывает прогрессирующий дефицит аденозинтрифосфорной кислота (АТФ) – универсального источника энергии в клетке.

Дефицит энергии составляет суть любой формы гипоксии и обуславливает качественно однотипные метаболические и структурные нарушения в разных органах и тканях. Снижение концентрации АТФ в клетке приводит к ослаблению ее ингибирующего воздействия на один из ключевых ферментов гликолиза – фосфофруктокиназу. Гликолиз, активируемый при гипоксии, частично компенсирует дефицит АТФ, однако быстро вызывает накопление лактата и развитие ацидоза с последующим автоингибированием гликолиза.

Гипоксия приводит к комплексной модификации функций биологических мембран, затрагивающих как липидный бислой, так и мембранные ферменты. Повреждаются или модифицируются основные функции мембран: барьерная, рецепторная и каталитическая.

Целью данного доклинического исследования было определение влияния ФК на биоэлектрическую активность сердца (БЭАС) у крыс на модели острой асфиксии. Это важно для оценки выраженности органотропного антигипоксического воздействия на сердце при применении внутрь, для установления эффективных доз.

Доклиническое исследование ФК в виде раствора для орального применения было проведено с соблюдением требований Надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice (GLP)), согласно методическим рекомендациям (Стефанов, 2001) и Приказам Министерства Здравоохранения Украины № 944 от 14.12.2009 г. и № 95 от 16.02.2009 г.

Дизайн исследования:

Перед проведением эксперимента животные прошли акклиматизацию в течение 14 суток в тестовой комнате. Группы были сформированы методом рандомизации с использованием массы тела в качестве главного признака. Животных содержали в пластиковых клетках в комнате с контролируемыми параметрами микроклимата: температура воздуха 20–24 °С, влажность 55 ± 10 %, световой режим «12 часов день/ночь». Проветривание комнаты и стерилизацию воздуха с помощью кварцевой лампы проводили ежедневно. Животные имели свободный доступ к воде. Для питья использовали отстоянную водопроводную воду. Для кормления животных использовали гранулированные сбалансированные комбикорма (ТУ.У15.7-2123600159-001: 2007). Уход за животными проводили в соответствии со стандартными операционными процедурами.

Опыты проводили на половозрелых самцах крыс массой 180–220 г.

Исследование проведено на 5 группах животных:

1 группа (положительный контроль) – количество животных – 6.

2 группа (первый тест-образец) – количество животных – 6; животным вводили раствор, 1 мл которого содержал 100 мг левокарнитина и 264 мг аргинина аспартата, в дозе левокарнитин/аргинина аспартат 100/264 мг/кг массы тела, соответственно.

3 группа (второй тест-образец) – количество животных – 6; животным вводили ФК - раствор, 1 мл которого содержал 200 мг левокарнитина и 528 мг аргинина аспартата, в дозе левокарнитин/аргинина аспартат 200/528 мг/кг массы тела, соответственно.

4 группа (третий тест-образец) – количество животных – 6; животным вводили ФК - раствор, 1 мл которого содержал 300 мг левокарнитина и 792 мг аргинина аспартата, в дозе левокарнитин/аргинина аспартат 300/792 мг/кг массы тела, соответственно.

5 группа (четвертый тест-образец) – количество животных – 6; животным вводили ФК - раствор, 1 мл которого содержал 400 мг левокарнитина и 1056 мг аргинина аспартата, в дозе левокарнитин/аргинина аспартат 400/1056 мг/кг массы тела, соответственно.

Раствор вводили внутрижелудочно в течение 3 сут в дозах 1, 2, 3 и 4 мл/кг. Дозы для животных перечисляли из суточной дозы для человека (30 мл/сут по инструкции к применению в клинической практике) с помощью коэффициентов пересчета доз с учетом поверхности тела методом Улановой И.П. (Уланова И.П., Сидоров К.К., Халепо 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.). Учитывая, что ФК предназначена для орального применения в клинической практике, лабораторным животным

фармацевтическую композицию вводили внутрижелудочно с помощью шприца через металлический зонд.

Острую асфикцию моделировали по методу (Степанюк Н.Г. Сравнительная оценка антигипоксических свойств кордарона, бензофурокаина, винбороны и эмоксипина в эксперименте / Н.Г. Степанюк, В.В. Юшкова, В.Б. Мудрицкий [и др.] // Вестник Винницкого национального медицинского университета. – 2007. – № 11 (2/1) – С. 576–579., и Степанюк Г.И., Поиск эффективных антигипоксантов среди производных янтарной кислоты/ Г.И Степанюк, А.П.Драчук, С.А. Олейник, О.Г.Юшковская // Спортивная медицина. – 2010. – №4(17). – С.56-59.). На 4 сутки введения фармацевтической композиции наркотизированных животных иммобилизовали на препарировальном столе. Препарировали кожу, фасции и мышцы шеи с помощью ножниц и пинцетов. Накладывали электроды электрокардиографа, трахею пережимали хирургическим зажимом и регистрировали длительность безпульсовой электрической активности сердца (БЭАС) до последней систолы по ЭКГ.

Количественный материал обработан методами вариационной статистики (среднее значение, стандартная ошибка, медиана, верхняя и нижняя квартили) с использованием параметрических (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, критерий Ньюмена-Кейлса) и непараметрических методов анализа (критерий Крускала-Уоллиса и Манна-Уитни). Принят уровень значимости $p<0,05$. Для получения статистических выводов использовали стандартный пакет программ Statistica (версия 6).

Результаты определения влияния ФК, раствора для орального применения, на биоэлектрическую активность сердца (БЭАС) крыс при острой асфиксии приведены в Таблице 27.

Таблица 27

Воздействие ФК, раствора для орального применения, на длительность БЭАС крыс при острой асфиксии

Группы животных	Доза, мл/кг	Продолжительность жизни (Me (Q25; Q75)	P
Положительный контроль	—	11,1 (10,4; 11,4)	
Тест-образец	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

Примечание:

p – уровень статистической значимости при сравнении с группой положительного контроля, критерий Манна-Уитни

n – количество животных в группе

Согласно полученным данным, введение исследуемой фармацевтической композиции в дозах 1 и 2 мл/кг массы тела статистически значимо повышало продолжительность жизни животных на 31 % и 24 %, соответственно, (Таблица 27). Увеличение дозы тест-образца не приводило к повышению эффективности средства: длительность БЭАС у крыс, которым вводили ФК в дозах 3 и 4 мг/кг массы тела, оставалась на уровне положительного контроля. Следовательно, полученные данные свидетельствуют о том, что профилактическое введение ФК, раствора для орального применения, положительно влияет на БЭАС крыс.

Таким образом, при острой асфиксии, вызванной пережатием трахеи крыс, установлено, что ФК поддерживает БЭАС крыс, что отражается повышением продолжительности жизни животных при асфиксии. Этот кардиопротекторный эффект предположительно объясняется антигипоксическим действием ФК в миокарде и ведущей системе сердца. Несмотря на то, что в количественном выражении эффективность фармацевтической композиции в дозе 2 мл/кг массы тела была несколько ниже, чем в дозе 1 мл/кг массы тела, статистически значимых различий между группами не было. На основании полученных данных можно констатировать, что наибольшую, почти одинаковую активность ФК проявляет в дозах 1 и 2 мл/кг массы тела, которые целесообразно использовать для дальнейших исследований.

На основании результатов исследования можно заключить, что ФК в модели острой асфиксии положительно влияет на биоэлектрическую активность сердца крыс, удлиняя ее на 24–31 %. Наибольшую эффективность ФК проявляет в дозах 1 и 2 мл/кг массы тела.

Для изучения применения ФК для повышения толерантности к физическим нагрузкам у человека, испытывающего физические нагрузки, было проведено следующее исследование.

Исследование совместного использования аргинина аспартата и левокарнитина в виде ФК в форме раствора для орального применения по сравнению с использованием аргинина аспартата в виде раствора для орального применения для изучения стимуляции физической работоспособности у здоровых спортсменов в спорте высших достижений.

Целью исследования было изучение влияния совместного использования левокарнитина и аргинина аспартата в виде растворов для орального применения по сравнению с использованием аргинина аспартата в виде раствора для орального применения на физическую работоспособность и психологическое состояние квалифицированных спортсменов – представителей силовых и циклических видов спорта в ходе стандартного тренировочного процесса.

Задачи исследования:

изучить влияние совместного использования левокарнитина и аргинина аспартата в виде растворов для орального применения по сравнению с использованием аргинина аспартата в виде раствора для орального применения на работоспособность и психологический статус спортсменов;

оценить переносимость и возможные побочные эффекты исследуемых растворов;

сравнить результаты применения исследуемых растворов, полученные в двух основных и контрольных группах здоровых спортсменов, по параметрам воздействия на физическую работоспособность и психологическое состояние спортсменов.

Дизайн исследования:

Исследование было выполнено в соответствии с требованиями, предъявляемыми ГП «Государственным экспертным центром Министерства Здравоохранения Украины» к клиническим испытаниям лекарственных средств. Исследование проводилось как открытое, рандомизированное, сравнительное, параллельное в трех группах.

В исследование было включено 69 спортсменов. В период набора спортсменов были проведены клинико-лабораторное, психофизиологическое и педагогическое обследование каждого субъекта исследования. После обследования в испытания были включены спортсмены, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании и соответствовавшие критериям включения/невключения.

Испытуемые фармацевтические композиции:

аргинина аспартат в виде раствора для орального применения; Состав: 5 мл раствора содержат 1 г аргинина аспартата (аргинина - 0,57 г, аспарагиновой кислоты - 0,43 г) и вспомогательные вещества: сорбит (Е 420), сахарин натрия (Е 954), метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), ароматизатор пищевой «Карамель», вода очищенная;

левокарнитин в виде раствора для перорального введения; Состав: 5 мл раствора содержат 1 г левокарнитина и вспомогательные вещества: метилпарабен (Е 218), пропилпарабен (Е 216), сахароза, сорбит (Е 420), ароматизатор «Банан», вода очищенная.

Рандомизированное распределение спортсменов обеих групп (1 группа - 36 легкоатлетов и 2 группа - 33 тяжелоатлета) на подгруппы производили в соответствии со схемой рандомизации, представленной в виде таблицы, основу которой составляли случайные числа, сгенерированные с помощью

процедуры генерации равномерно распределенных случайных чисел встроенного Пакета анализа Microsoft Excel.

В исследовании участвовало 69 здоровых спортсменов, находящихся на общеподготовительном этапе подготовительного периода годового макроцикла при стандартном режиме тренировок и отвечающих критериям включения/невключения, описанным в настоящем протоколе. Все спортсмены, отвечавшие критериям включения, методом простой рандомизации распределялись в основные (46 спортсменов) и контрольные (23 спортсмена) подгруппы.

Спортсмены были рандомизированы после того, как от них было получено информированное согласие. Для распределения испытуемого в какую-либо подгруппу наблюдения/исследования ответственный исследователь сообщал по телефону идентифицирующую информацию о спортсмене (инициалы и возраст/год рождения) ментору исследования.

В ответ исследователь получал уведомление о подгруппе наблюдения/исследования для этого спортсмена. Исследователь вносил рандомизационный номер и идентифицирующую информацию, включенную в исследование спортсмена в журнал рандомизации.

Спортсмены (практически здоровые особи, все мужчины), включенные в исследование, были распределены для изучения эффективности применяемых фармацевтических композиций на основные (1А, 1Б, 2А, 2Б) и контрольные (1К и 2К) подгруппы в соотношении 1:1:1.

Спортсмены основных подгрупп 1А и 1Б в динамике тренировочного процесса получали исследуемую фармацевтическую композицию - аргинина аспартат, раствор для орального применения, в течение 21 дня.

Спортсмены основных подгрупп 2А и 2Б в динамике тренировочного процесса получали одновременно исследуемые фармацевтические композиции - аргинина аспартат, раствор для орального применения, и левокарнитин в течение 21 дня.

Спортсмены контрольных подгрупп 1К и 2К не получали в динамике тренировочного процесса никаких фармацевтических композиций.

Спортсменам основных подгрупп 1А и 2А назначали исследуемую фармацевтическую композицию - аргинина аспартат, раствор для орального применения, в суточной дозе 40 мл, разделенной на 2 приема по 20 мл сразу после еды, в течение 21 дня исследования в динамике тренировочного процесса.

Спортсменам основных подгрупп 1Б и 2Б назначали совместно исследуемую фармацевтическую композицию- аргинина аспартат, раствор для орального применения, и исследуемую фармацевтическую композицию - левокарнитин, раствор для орального применения, в суточной дозе 15 мл,

разделенной на 2 приема по 7,5 мл 2 раза в сутки после еды, в течение 21 дня исследования в динамике тренировочного процесса.

В процессе проведения исследования не разрешалось назначать нейрометаболические, ноотропные, адаптогенные, анаболические и кардиопротекторные лекарственные средства. В ходе проведения исследования спортсмены продолжали тренироваться в обычном режиме при соблюдении традиционного питания и здорового образа жизни (полный отказ от алкоголя и курения).

В период скрининга было проведено клиническое обследование:

измерение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД); пальпация и перкуссия органов брюшной полости через переднюю брюшную стенку, аускультацию сердца и легких, осмотр кожи и видимых слизистых оболочек;

оценка состояния опорно-двигательного аппарата; мочевыделительной системы.

Из лабораторных параметров определяли показатели гематологического гомеостаза и биохимического гомеостаза.

Для оценки исходных характеристик трудоспособности спортсменам проводили психофизиологические и педагогические исследования характеристик специальной физической трудоспособности.

В динамике исследования в 1-й и 2-й визит спортсменам проводили объективное обследование: измерение ЧСС, АД, аускультацию сердца и легких, осмотр кожи и видимых слизистых оболочек; оценку состояния опорно-двигательного аппарата и мочевыделительной системы.

После окончания курса приема исследуемых фармацевтических композиций (3-й, завершающий, визит), кроме объективного обследования, спортсменам повторно проводили исследование показателей гематологического гомеостаза и биохимического гомеостаза. Повторно определяли психофизиологические и педагогические параметры специальной физической работоспособности.

Все данные, относящиеся к назначению фармацевтических композиций, опросу и обследованию спортсменов, были внесены в индивидуальную регистрационную форму спортсмена.

Исследование включало следующие этапы: скрининг и период применения исследуемых фармацевтических композиций (21 день). Регистрацию данных наблюдения производили по следующей схеме (Таблица 28).

Таблица 28

Схема регистрации данных наблюдения при исследованиях

	Скрининг	Рандомизация	Прием ФК/лекарственных средств	Завершающий визит
Дни исследования	-1-0	1	1-21	22±1 день
Визиты (точки наблюдения)	0	1	2	3
Демографические данные и спортивный анамнез	X	—	—	—
Получение письменного информированного согласия	X	—	—	—
Разъяснение схемы приема исследуемых фармацевтических композиций*		X	X	—
Клиническое обследование	X	—	—	X
Регистрация субъективных жалоб	X	—	X	X
Лабораторное обследование: > гематологический анализ > исследование стандартных биохимических показателей крови > исследование прооксидантно-антиоксидантного баланса	X	—	—	X
Психодиагностика	X	—	—	X
Выдача фармацевтических композиций	—	X	X	—
Педагогические исследования специальной физической работоспособности	X	—	—	X
Выявление и регистрация побочных реакций			X	X
Оценка переносимости		—	X	X

Критерии включения спортсменов в исследование:

– квалифицированные спортсмены-мужчины в возрасте от 18 до 26 лет, представители разных групп видов спорта - циклические виды (легкоатлеты - бегуны на средние дистанции, 36 спортсменов) и силовые виды (тяжелоатлеты, 33 спортсмена), в динамике общеподготовительного этапа подготовительного периода годового макроцикла при стандартном тренировочном процессе, не имеющих на момент исследования проявлений каких-либо острых респираторных вирусных инфекций, а также не имеющих в анамнезе заболеваний кардиореспираторной, пищеварительной, выделительной систем с клиническими проявлениями, кроме функциональных сдвигов, обусловленных профессиональной деятельностью;

– информированное письменное согласие спортсмена на участие в исследовании;

– способность участника к адекватному сотрудничеству в процессе исследования.

Критерии невключения спортсменов в исследование:

– Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) на момент начала исследования;

– гиперчувствительность к компонентам исследуемых фармацевтических композиций;

– аллергические заболевания или острые состояния, связанные с приемом фармацевтических композиций в анамнезе;

– одновременное участие в любом другом клиническом испытании вещества (или подобного по механизму эргогенного действия) или любой исследуемой фармацевтической композиции в течение предыдущих 30 дней до включения в это исследование (любая фармацевтическая композиция, способная повлиять на оценку терапевтического эффекта; прием до включения в исследование любой фармацевтической композиции, применение которой недопустимо в течение 2 месяцев перед участием в исследовании);

– участие в соревнованиях на момент обследования;

– травма;

– хронические заболевания, в т. ч. сахарный диабет II типа;

– значимые изменения в общеклиническом и биохимическом анализе крови.

Условия выбывания спортсменов из исследования – для каждого конкретного спортсмена условиями прекращения приема фармацевтической композиции и выбывание из исследования могли являться:

– индивидуальная непереносимость исследуемой фармацевтической композиции ;

– возникновение у спортсмена в ходе исследования тяжелых и/или неожиданных побочных явлений;

– значительное ухудшение общего состояния в период исследования;

– несоблюдение исследуемого режима применения фармацевтической композиции (лекарственных средств);

– отказ спортсмена от участия в исследовании.

В случае преждевременного выбывания спортсмена из исследования исследователь не производил замену. Причины преждевременного выхода из исследования указывались в индивидуальной регистрационной форме.

Используемые методы исследования:

Для обследования спортсменов были использованы следующие методы:

регистрация демографических данных;

сбор спортивного анамнеза (вид спорта, дисциплина, этап (период) подготовки);

физикальное обследование;

лабораторная диагностика (стандартные гематологические и биохимические характеристики);

исследование прооксидантно-антиоксидантного баланса в мембранах эритроцитов;

психодиагностика;

исследование показателей специальной физической работоспособности в соответствии с видом спорта.

Демографические данные и спортивный анамнез:

- возраст, масса тела, рост;

- специализация и спортивная квалификация;

- этап (период) подготовки;

- наличие (отсутствие) тренировки накануне.

Клиническое обследование:

- измерение температуры t тела;

- измерение АД, ЧСС;

- физикальное обследование (перкуссия передней грудной стенки и аускультация сердца и аорты; пальпация органов брюшной полости; осмотр кожи и видимых слизистых оболочек; визуальная оценка состояния опорно-двигательного аппарата).

Регистрация субъективных жалоб:

- кашель, насморк;

- головные боли;

- общая слабость.

Степень выраженности признаков оценивалась в баллах по шкале:

- 0 – отсутствует;

- 1 – незначительная выраженность;

- 2 – умеренная выраженность;

- 3 – значительная выраженность.

Лабораторные исследования крови:

- гематологический анализ (уровень лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, эритроцитарные характеристики, включая среднее абсолютное содержание и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах, средний объем эритроцитов, анизоцитоз эритроцитов);

- биохимический анализ крови: содержание общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, калия, натрия, ионизированного кальция, активности маркерных ферментов АЛТ, АСТ, гамма-глютамилтранспептидазы (ГГТ), щелочной фосфатазы; АЧТВ; оценка прооксидантно-антиоксидантного равновесия на мембранном уровне («тени эритроцитов») с исследованием содержания малонового диальдегида и восстановленного глутатиона.

Психодиагностика включала оценку психологического статуса спортсменов (тип характера и выраженность психофизиологического стресса в баллах).

Общепринятые показатели специальной физической работоспособности в зависимости от специфики мышечной деятельности:

- у легкоатлетов (бегунов на средние дистанции): аэробная работоспособность, оцененная по тесту PWC170 и время прохождения смоделированных дистанций соревнований 800 и 1500 м;

- у тяжелоатлетов: оценка высоты прыжка с места и высоты поднятия штанги в рывке, а также времени выполнения упражнений.

В качестве главного критерия эффекта от применения фармацевтических композиций выступало увеличение показателей специальной физической работоспособности и улучшение психофизиологического статуса (выраженность психофизиологического стресса) спортсмена.

Оценка эффективности исследуемых фармацевтических композиций производилась исследователем на основании вышеупомянутого параметра по следующей шкале (Таблица 29).

Таблица 29

Описание категорий переменной общей эффективности лекарственных средств

Фармацевтическая композиция эффективна	Положительные изменения количественных значений педагогических показателей работоспособности спортсменов основных подгрупп: > у тяжелоатлетов: увеличение высоты прыжка с места со штангой и высоты подъема штанги в рывке, уменьшение времени выполнения упражнений; > у легкоатлетов: увеличение аэробной работоспособности по тесту PWC170 и уменьшение времени прохождения смоделированных дистанций соревнований 800 и 1500 м; > у всех представителей обоих видов спорта: снижение выраженности проявлений психофизиологического стресса по бальной шкале; понижение выраженности проявлений оксидативного стресса.
Фармацевтическая композиция неэффективна	Отсутствие положительных изменений количественных значений педагогических показателей физической работоспособности, отсутствие динамики выраженности психофизиологического стресса и оксидативного стресса.

Оценка эффективности фармацевтических композиций проводилась по факту положительной динамики исследованных показателей по сравнению с аналогичными параметрами в контрольных подгруппах спортсменов (без применения фармацевтических композиций).

Переносимость фармацевтических композиций оценивали на основании субъективных симптомов, сообщаемых спортсменом ощущений и объективных данных, полученных исследователем в процессе применения исследуемых фармацевтических композиций в динамике тренировочного процесса спортсменов. Учитывалась динамика лабораторных характеристик, а также частота возникновения и характер побочных реакций.

Формирование оценки переносимости производилось на основании:

1. Объективных данных, полученных исследователем в ходе проведения исследования. С этой целью во время каждого визита производился объективный осмотр спортсменов. При этом любое, клинически значимое, негативное проявление следует рассматривать как побочное явление, если оно не вызвано естественным течением

тренировочного процесса (или остро возникшего заболевания спортсмена в ходе исследования) или ожидаемым эффектом от применения фармацевтической композиции.

2. Данных лабораторного обследования, производимого до начала и после окончания курса приема исследуемых фармацевтических композиций :

- гематологический анализ (уровень лейкоцитов, тромбоцитов и эритроцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, эритроцитарные характеристики, включая среднее абсолютное содержание и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроцитах, средний объем эритроцитов, анизоцитоз эритроцитов);

- биохимический анализ крови: содержание общего белка, билирубина, мочевины, креатинина, глюкозы, калия, натрия, ионизированного кальция; активности маркерных ферментов печени АЛТ, АСТ, ГГТ, а также щелочной фосфатазы; АЧТВ; оценка прооксидантно-антиоксидантного равновесия (ПАР) на мембранном уровне («тени эритроцитов») с исследованием содержания малонового диальдегида и восстановленного глутатиона и подсчетом прооксидантно-антиоксидантного коэффициента (Кпа).

При этом любое клинически значимое негативное отклонение лабораторных показателей рассматривалось как побочная реакция, если оно не было вызвано естественным течением заболевания или ожидаемым эффектом от применения сопутствующей терапии.

3. Субъективных ощущений спортсмена. Во время каждого визита исследователем проводили опрос спортсмена, при котором учитывали наличие и степень выраженности как прогнозируемых, так и неожиданных побочных реакций.

Переносимость фармацевтических композиций оценивалась исследователем по следующей шкале (Таблица 30).

Таблица 30

Шкала переносимости фармацевтических композиций

Хорошая	При объективном осмотре в динамике не обнаруживаются какие-либо патологические изменения или клинически значимые отклонения. Данные лабораторного обследования достоверно не изменяются и не выходят за пределы нормы, спортсмен не отмечает возникновения побочных явлений.

Удовлетворительная	При объективном осмотре в динамике обнаруживаются незначительные изменения, которые носят преходящий характер и не требуют изменения схемы лечения и проведения дополнительных медицинских мероприятий; > и/или данные лабораторного обследования несколько отклоняются от пределов нормы; > и/или наблюдаются незначительные побочные явления, не причиняющие серьезных проблем спортсмену и не требующие отмены фармацевтической композиции.
Неудовлетворительная	При объективном осмотре в динамике выявляются патологические изменения, требующие отмены фармацевтической композиции и проведение дополнительных медицинских мероприятий; > и/или данные лабораторного обследования претерпевают клинически значимые негативные изменения, что влечет за собой необходимость дополнительного обследования и интерпретации данных; > и/или имеет место нежелательная побочная реакция, оказывающая значительное негативное влияние на состояние спортсмена, требующая отмены фармацевтической композиции и применения дополнительных медицинских мер.

Статистический анализ производился статистиком, назначенным спонсором, и самостоятельно исследователем. Анализ включал:

– описание спортсменов, включенных в исследование;

– число испытуемых, выбывших из исследования;

– число нежелательных/побочных явлений;

– анализ начальной однородности основных и контрольных подгрупп;

– анализ эффективности в каждой группе;

– сравнение эффективности между основными и контрольными подгруппами;

– оценку переносимости в каждой группе;

– оценку превышающей эффективности;

– статистические выводы.

Данные были обработаны с помощью программных пакетов Statistica 8.0 и MedStat с использованием параметрических и непараметрических методов статистического анализа.

Разница считалась статистически достоверной при $p<0,05$. Применялась двусторонняя критическая область для оценки результатов. Соответствие нормальному распределению проверяли с помощью тестов Шапиро-Уилки. Сравнение выборок производилось с использованием критерия Стьюдента для параметрических данных и критерия Уилкоксона – для непараметрических данных. Для множественных сравнений использовали дисперсионный анализ ANOVA и критерий Крускала-Уоллиса, для качественных показателей – тест Мараскуило-Лях-Гурианова. Для проведения корреляционного анализа применяли ранговую корреляцию и показатель корреляции Спирмена.

К моменту начала исследования были проведены исследования по установлению величин показателей специальной физической работоспособности и выраженности проявлений психофизиологического стресса. Аналогичный алгоритм исследования был реализован после окончания приема исследуемых фармацевтических композиций, в контрольных подгруппах – после окончания периода исследования без приема каких-либо фармацевтических композиций, в том числе, эргогенного характера.

Методы исследования специальной работоспособности были применены в зависимости от специфики мышечной деятельности. У тяжелоатлетов – это оценка высоты прыжка с места и высоты подъема штанги в рывке, а также времени выполнения упражнений. У легкоатлетов (бегунов на средние дистанции) – аэробная работоспособность, оцененная по тесту PWC170, и время прохождения смоделированных дистанций соревнований 800 и 1500 м.

Исследования аэробной работоспособности легкоатлетов проводили по тесту аэробной мощности PWC170 (от англ. Physical Working Capacity) при пульсе 170 уд/мин с использованием велоэргометра «Kettler E-3» («KETTLER», Германия). Для определения величины PWC170 использовали две нагрузки разной умеренной мощности (W1 и W2). На последней минуте этих нагрузок определяли ЧСС (f1 и f2, соответственно). Аэробная мощность в кгм/мин рассчитывалась следующим образом:

$$PWC170 = W1 + (W2 - W1) (170 - f1) / (f2 - f1),$$

где PWC170 – мощность физической нагрузки, при которой достигается ЧСС, равная 170 уд/мин; W и W2 – мощность первой и второй нагрузок в кгм/мин, соответственно; f1 и f2 – ЧСС в конце первой и второй нагрузок.

После первой нагрузки небольшой мощности спортсмен, сидя на велоэргометре, отдыхал в течение 3 мин, затем ему предлагали выполнить вторую, более интенсивную, нагрузку. Продолжительность первой и второй нагрузок составляла 5 мин. Вся процедура исследования занимала около 13

мин. Время прохождения легкоатлетами смоделированных дистанций соревнований 800 и 1500 м регистрировалось электронным хронометром.

Исследование показателей специальной физической работоспособности тяжелоатлетов осуществлялось с помощью модифицированного оборудования В.М. Абалакова, которое представляет собой штангу, соединенную с подвижной вертикальной линейкой, с измерением высоты (см) и времени (с) выполнений спортсменами контрольных упражнений (высота прыжка с места со штангой, подъема штанги в рывковой тяге). Измерения производились перед тренировкой без выполнения разминки в стандартных условиях.

Психологические исследования включали оценку типа темперамента с использованием личного опросника Г. Айзенка и модифицированную авторами оценку выраженности психофизиологического стресса на основании стандартного теста В. Иванченко. Кроме того, рассчитывали коэффициент психофизиологического стресса (Кпф). Расчет этого коэффициента применяют при прохождении спортсменом текущих исследований и определяют степень его готовности к соревнованиям. Кпф определяют по формуле как отношение суммы баллов выраженности психологического стресса к сумме баллов выраженности физиологического стресса.

$$Кпф = \frac{\sum п.}{\sum ф.}$$

Кпф – коэффициент психофизиологического стресса; ∑п. - сумма баллов по психологическому стрессу; ∑ф. - сумма баллов по вопросам физиологического стресса.

Анализ динамики показателей специальной физической работоспособности спортсменов, специализирующихся в циклических (легкая атлетика) и силовых (тяжелая атлетика) видах спорта в подгруппах наблюдения методами описательной статистики, представлен в Таблицах 31 и 32.

Таблица 31

Анализ динамики специальной физической работоспособности в подгруппах легкоатлетов методами описательной статистики

Показатель	Точка наблюдения	Статистические показатели					
		n	M	m	Медиана	min	max
подгруппа 1А основная							
PWC170, кгм*мин$^{-1}$	Визит 1	12	1289	55,03	1308,15	1120,4	1318,4
	Визит 3	12	1314	55,86	1333,35	1142,5	1351,5
Время прохождения дистанции 800 м, с	Визит 1	12	116,4	1,243	116,00	114,6	118,6
	Визит 3	12	114.7*	1,434	114,20	113,1	117,2

Время прохождения дистанции 1500 м, с	Визит 1	12	242,3	2,929	243,01	234,23	245
	Визит 3	12	240.9*	2,136	240,75	237,1	244,83
подгруппа 1Б основная							
PWC170, кгм*мин$^{-1}$	Визит 1	12	1322	7,946	1322,78	1298,4	1331,6
	Визит 3	12	1342*	7,856	1343,2	1321,5	1351,6
Время прохождения дистанции 800 м, с	Визит 1	12	116,3	0,799	116,2	115,3	117,8
	Визит 3	12	114.0*	1,101	114,1	112,1	115,6
Время прохождения дистанции 1500 м, с	Визит 1	12	243,1	1,71	243,345	238,62	244,62
	Визит 3	12	237.8*	8,522	240,41	211,16	241,8
подгруппа 1К основная							
PWC170, кгм*мин$^{-1}$	Визит 1	12	1332	7,687	1334,35	1316,5	1341,5
	Визит 3	12	1338*	8,149	1340,85	1321,8	1349,8
Время прохождения дистанции 800 м, с	Визит 1	12	115,3	0,744	115,35	114,3	116,5
	Визит 3	12	114,5	0,951	114,10	112,9	116
Время прохождения дистанции 1500 м, с	Визит 1	12	240,6	1,472	240,28	238,56	243,2
	Визит 3	12	239.9*	1,424	239,42	238,11	242,6

*Вывод о достоверности различий сделан при уровне значимости $p<0,05$

Таблица 32

Анализ динамики специальной физической работоспособности в подгруппах тяжеловесов методами описательной статистики

Показатель	Точка наблюдения	Статистические показатели					
		n	M	m	Медиана	min	max
подгруппа 2А основная							
Высота прыжка вверх с места, см	Визит 1	11	62,89	1,711	62,67	60,21	66,21
	Визит 3	11	72.08*	2,457	71,45	68,42	78,34
Время выполнения упражнения, мс	Визит 1	11	0,47	0,0127	0,47	0,45	0,49
	Визит 3	11	0,43*	0,0117	0,43	0,42	0,45
Высота подъема штанги в рывке, см	Визит 1	11	79,32	2,127	79,62	75,27	82,3
	Визит 3	11	83,15*	1,237	83,2	80,68	85,4
Время выполнения упражнения, мс	Визит 1	11	0,63	0,0135	0,63	0,62	0,66
	Визит 3	11	0,53*	0,0261	0,52	0,5	0,6
подгруппа 2Б основная							
Высота прыжка вверх с места, см	Визит 1	11	63,76	2,011	63,24	61,66	68,32
	Визит 3	11	71,32*	3,699	71,72	61,66	74,68
Время выполнения	Визит 1	11	0,45	0,02115	0,46	0,42	0,49

упражнения, мс	Визит 3	11	0,41*	0,0225	0,4	0,39	0,46
Высота подъема штанги в рывке, см	Визит 1	11	79,21	1,595	79,64	76,54	81,45
	Визит 3	11	83,46*	2,608	84,38	78,34	86,63
Время выполнения упражнения, мс	Визит 1	11	0,64	0,027	0,64	0,6	0,69
	Визит 3	11	0,57*	0,0441	0,58	0,51	0,64
подгруппа 2К основная							
Высота прыжка вверх с места, см	Визит 1	11	65,64	1,654	65,38	62,81	67,86
	Визит 3	11	67,17	2,487	67,06	63,17	72,21
Время выполнения упражнения, мс	Визит 1	11	0,49	0,007	0,49	0,48	0,50
	Визит 3	11	0,47*	0,016	0,47	0,44	0,49
Высота подъема штанги в рывке, см	Визит 1	11	71,7	4,112	72,43	66,25	78,32
	Визит 3	11	73,71*	4,854	74,1	68,14	83,56
Время выполнения упражнения, мс	Визит 1	11	0,69	0,016	0,69	0,66	0,72
	Визит 3	11	0,66*	0,0258	0,67	0,60	0,70

Полученные результаты позволяют заключить, что группы 1Б и 1К наиболее значимо различаются между собой. Группа 1А наиболее близка к группе 1Б, однако не так значительно относительно изменений исследуемых показателей. Группа 1К характеризуется динамикой противоположного направления изменений (или отсутствием таких) параметров работоспособности в отношении групп 1А и 1Б.

Из Таблиц 31 и 32 очевидно, что аргинина аспартат приводит к повышению параметров специальной работоспособности у представителей обоих видов спорта после окончания курсового приема фармацевтической композиции, чего практически не наблюдается в контрольных группах в условиях тренировок. Еще в большей степени эта направленность изменений работоспособности выражена при объединенном применении аргинина аспартата и левокарнитина. Следует отметить, что достаточно короткая продолжительность выбранного времени наблюдений (21 день), обусловленная сроками приема фармацевтической композиции в соответствии с инструкцией производителя, позволяет отвергнуть гипотезу о выраженности изучаемых изменений показателей физической работоспособности под собственно направленным влиянием тренировочного процесса.

Для оценки эффективности воздействия не только непосредственно на параметры специальной физической работоспособности, но и на опосредующие ее переменные показателей гомеостаза проведен анализ изменений параметров прооксидантно-антиоксидантного равновесия на

уровне мембранных сдвигов при использовании «теней» эритроцитов. Результаты анализа в группах и внутри подгрупп в динамике наблюдения представлены в Таблицах 33 и 34.

Таблица 33

Анализ динамики показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия (ПАР) в подгруппах легкоатлетов методами описательной статистики

Показатель	Точка наблюдения	Статистические показатели					
		n	M	m	Медиана	min	max
подгруппа 1А основная							
МДА, нмоль·10^6	Визит 1	12	3,380	0,2815	3,350	3,00	3,89
	Визит 3	12	2,962	0,0380	2,970	2,90	3,00
GSH, 10^{-12} ммоль-эр$^{-1}$	Визит 1	12	1,948	0,1814	1,965	1,45	2,14
	Визит 3	12	2,033	0,0873	2,005	1,93	2,2
Кпф	Визит 1	12	1,743	0,2857	1,655	1,51	2,51
	Визит 3	12	1,455*	0,0593	1,475	1,33	1,53
подгруппа 1Б основная							
МДА, нмоль·10^6	Визит 1	12	3,399	0,2856	3,405	2,99	3,88
	Визит 3	12	3,104*	0,2063	3,055	2,9	3,52
GSH, 10^{-12} ммоль-эр$^{-1}$	Визит 1	12	1,956	0,1090	1,915	1,85	2,14
	Визит 3	12	2,171	0,1691	2,175	1,95	2,5
Кпф	Визит 1	12	1,749	0,2183	1,71	1,48	2,35
	Визит 3	12	1,438*	0,121	1,45	1,28	1,6
подгруппа 1К основная							
МДА, нмоль·10^6	Визит 1	12	3,027	0,0706	3,015	2,92	3,12
	Визит 3	12	3,433*	0,3895	3,3	3,1	4,32
GSH, 10^{-12} ммоль-эр$^{-1}$	Визит 1	12	1,973	0,0648	1,955	1,85	2,1
	Визит 3	12	1,811	0,1666	1,84	1,44	2,02
Кпф	Визит 1	12	1,579	0,1137	1,55	1,45	1,86
	Визит 3	11	1,812*	0,3149	1,7	1,49	2,68

*Вывод о достоверности различий сделан при уровне значимости $p<0,05$

Таблица 34

Анализ динамики показателей прооксидантно-антиоксидантного равновесия (ПАР) в подгруппах тяжеловесов методами описательной статистики

Показатель	Точка	Статистические показатели

	наблюдения	n	M	m	Медиана	min	max
подгруппа 2А основная							
МДА, нмоль·10^6	Визит 1	11	3,144	0,0754	3,11	2,95	3,76
	Визит 3	11	3,345*	0,0815	3,35	3,06	3,89
GSH, 10^{-12} ммоль-эр$^{-1}$	Визит 1	11	1,804	0,0513	1,87	1,34	1,91
	Визит 3	11	2,265*	0,0753	2,31	1,76	2,57
Кпф	Визит 1	11	1,744	0,0481	1,70	1,57	2,01
	Визит 3	11	1,483*	0,0319	1,48	1,33	1,74
подгруппа 2Б основная							
МДА, нмоль·10^6	Визит 1	11	3,401	0,0856	3,35	2,98	3,85
	Визит 3	11	3,715*	0,0810	3,66	3,35	4,26
GSH, 10^{-12} ммоль-эр$^{-1}$	Визит 1	11	1,649	0,05853	1,56	1,35	1,92
	Визит 3	11	2,364*	0,08213	2,35	2,01	2,89
Кпф	Визит 1	11	2,079	0,07074	1,99	1,8	2,47
	Визит 3	11	1,573*	0,04881	1,61	1,21	1,81
подгруппа 2К основная							
МДА, нмоль·10^6	Визит 1	11	3,331	0,07312	3,32	3,1	3,86
	Визит 3	11	3,578*	0,09271	3,58	2,97	3,92
GSH, 10^{-12} ммоль·эр$^{-1}$	Визит 1	11	1,791	0,0539	1,76	1,51	2,12
	Визит 3	11	1,673*	0,0877	1,56	1,36	2,17
Кпф	Визит 1	11	1,855	0,0534	0,05	1,50	2,13
	Визит 3	11	2,181*	0,1133	0,11	1,41	2,68

*Вывод о достоверности различий сделан при уровне значимости $p<0,05$

Таким образом, одна из важнейших переменных, определяющих меру влияния на работоспособность спортсменов – выраженность окислительного стресса, соответствующая степени нарушений/улучшений параметров ПАР, прямо указывает на высокую эффективность изучаемых фармацевтических композиций в группах представителей разных видов спорта – легкой и тяжелой атлетики, поскольку снижается результирующий параметр выраженности нарушений ПАР в организме, в первую очередь, на мембранном уровне (Кпа). Снижение величины этого прооксидантно-антиоксидантного коэффициента четко указывает на нормализацию баланса окислительных, связанных с накоплением активных радикалов кислорода, и антиоксидантных, в первую очередь, неферментативных, факторов в организме спортсмена при использовании аргинина аспартата и особенно

комбинации аргинина аспартата и левокарнитина на фоне интенсивных и регулярных физических нагрузок.

Кроме параметров специальной физической работоспособности, дополнительными критериями эффективности применения исследуемых фармацевтических композиций служили данные по изменениям выраженности оксидативного стресса. Поскольку разницы предпочтительно были распределены нормально, то сравнение значений изучаемых параметров в каждой группе и внутри подгрупп для Визита 3 и Визита 1 выполнялось с помощью парного критерия Стьюдента (Таблица 35).

В результате проведенного статистического анализа полученных данных, показаны значимые положительные изменения показателей ПАР в основных подгруппах 1А, 1Б и 2А, 2Б в отличие от контрольных значений в соответствующих подгруппах легкоатлетов и тяжелоатлетов.

Таблица 35

Результаты сравнения с помощью парного критерия Стьюдента параметров ПАР для каждой подгруппы легкоатлетов и тяжелоатлетов

Показатель	Подгруппа	n	t-статистика	значение p (двухсторонее)	Статистически значимые отличия*
легкоатлеты					
МДА, нмоль·10^6	Основная 1А	11	5,24 (t-Стьюдента)	p<0,001	*
	Основная 1Б	11	2,39 (t-Стьюдента)	p = 0,036	*
	Контрольная 1К	11	3,65 (t-Стьюдента)	p = 0,004	*
GSH 10^{-12} ммоль-эр$^{-1}$	Основная 1А	11	20 (t-W)	p = 0,278	
	Основная 1Б	11	5 (t-W)	p = 0,005	*
	Контрольная 1К	11	3,41 (t-Стьюдента)	p = 0,006	*
Кпф	Основная 1А	11	78 (t-W)	p<0,001	*
	Основная 1Б	11	78 (t-W)	p<0,001	*
	Контрольная 1К	10	1 (t-W)	p = 0,002	*
тяжелоатлеты					
МДА, нмоль·10^6	Основная 2А	10	1 (t-W)	p = 0,002	*
	Основная 2В	10	5,38 (t-Стьюдента)	p<0,001	*
	Контрольная 1К	10	1,89 (t-Стьюдента)	p = 0,088	

GSH ммоль·эр$^{-1}$	Основная 2А	10	1 (t-W)	p = 0,002	*
	Основная 2В	10	7,02 (t-Стьюдента)	p<0,001	*
	Контрольная 1К	10	1,78 (t-Стьюдента)	p = 0,105	
Кпф	Основная 2А	10	4,54 (t-Стьюдента)	p = 0,001	*
	Основная 2В	10	5,25 (t-Стьюдента)	p<0,001	*
	Контрольная 1К	10	3,14 (t-Стьюдента)	p = 0,011	*

*Вывод о достоверности различий сделан при уровне значимости p<0,05

Что касается отсутствия достоверного прироста содержания в мембранах природного антиоксиданта GSH в основной подгруппе 1А у легкоатлетов, то следует отметить, что определяющим параметром воздействия на ПАР является снижение содержания малонового диальдегида (МДА), поскольку исследуемые фармацевтические композиции выступают как антиоксиданты, т.е. вещества, в первую очередь, ограничивающие выраженность прооксидантных реакций. Эти данные подтверждают эффективность воздействия аргинина аспартата (отдельно) и особенно в сочетании с левокарнитином на параметры окислительного стресса, что ограничивает формирование эргогенных свойств организма и, следовательно, специальной и общей физической работоспособности.

Анализ выраженности влияния исследуемых фармацевтических композицийна психофизиологический стресс в целом и его составляющие у представителей разных видов спорта – легкоатлетов и тяжелоатлетов – представлен в Таблицах 36 и 37.

Таблица 36

Анализ динамики значений выраженности психофизиологического стресса и его составляющих в подгруппах легкоатлетов методами описательной статистики

Показатель	Дни исследования	n	M	m	Медиана	Min	Max	P
основная подгруппа 1А								
Психологический стресс, баллы	Визит 1	12	21,36	0,6643	21	17	24	p<0,001
	Визит 3	12	19,82	0,5849	20	17	23	
Физиологический стресс, баллы	Визит 1	12	20,64	0,5920	20	18	24	p = 0,109
	Визит 3	12	19,73	0,4066	20	18	21	

Психофизиологический стресс, баллы	Визит 1	12	42,00	1,136	43	35	47	p<0,001
	Визит 3	12	39,55	0,9474	40	35	44	
основная подгруппа 1Б								
Психологический стресс, баллы	Визит 1	12	25,00	0,4606	131	22	28	p<0,001
	Визит 3	12	20,08	0,5568	122	16	23	
Физиологический стресс, баллы	Визит 1	12	23,67	0,466	23,5	21	26	p<0,001
	Визит 3	12	19,08	0,6332	19,0	16	23	
Психофизиологический стресс, баллы	Визит 1	12	48,67	0,6999	49,0	45	52	p<0,001
	Визит 3	12	39,17	1,0650	40,5	33	44	
контрольная подгруппа 1К								
Психологический стресс, баллы	Визит 1	12	19,33	0,8558	19,0	15	26	p<0,001
	Визит 3	12	21,00	0,9455	20,5	17	28	
Физиологический стресс, баллы	Визит 1	12	18,75	0,7295	19,0	14	23	p<0,007
	Визит 3	12	20,67	0,8646	20,5	16	25	
Психофизиологический стресс, баллы	Визит 1	12	38,08	1,379	39,0	37	44	p<0,001
	Визит 3	12	41,67	1,707	42,5	36	48	

*Вывод о достоверности различий сделан при уровне значимости p<0,05

Как видно из данных Таблицы 36, у легкоатлетов основных подгрупп 1А и 1Б наблюдаются достоверные изменения выраженности психофизиологического стресса и его составляющих в направлении уменьшения. В контрольной подгруппе 1К у спортсменов, не имевших никакой фармакологической поддержки в динамике тренировочного процесса, напротив, отмечается увеличение проявлений психофизиологического стресса и его составляющих, что вполне объяснимо с точки зрения нарастания психофизиологической напряженности к концу изученного мезоцикла подготовки.

Таблица 37 свидетельствует, что в целом в подгруппах 2А и 2Б отмечается хотя и не очень значительное, но достоверное понижение выраженности психофизиологического стресса и обеих его составляющих.

Таблица 37

Анализ динамики значений выраженности психофизиологического стресса и его составляющих в подгруппах тяжеловесов методами описательной статистики

Показатель	Дни исследования	n	M	m	Медиана	Min	Max	P
основная подгруппа 2А								
Психологический стресс, баллы	Визит 1	11	21,27	0,7873	22	17	25	p<0,001
	Визит 3	11	19,55	0,7551	20	16	23	
Физиологический стресс, баллы	Визит 1	11	21,36	0,9271	21	16	26	p = 0,002
	Визит 3	11	20,09	0,9672	20	15	25	
Психофизиологический стресс, баллы	Визит 1	11	42,64	1,620	42	34	51	p<0,001
	Визит 3	11	39,64	1,686	39	31	48	
основная подгруппа 2Б								
Психологический стресс, баллы	Визит 1	11	22,18	0,6851	22	19	26	p<0,001
	Визит 3	11	17,55	0,5934	17	15	22	
Физиологический стресс, баллы	Визит 1	11	22,64	0,6643	23	18	25	p<0,001
	Визит 3	11	17,73	0,4283	18	15	20	
Психофизиологический стресс, баллы	Визит 1	11	44,82	0,9421	44	40	50	p<0,001
	Визит 3	11	35,27	0,9448	35	31	42	
контрольная подгруппа 1К								
Психологический стресс, баллы	Визит 1	11	19,55	0,4545	19	18	23	p = 0,053
	Визит 3	11	21,00	0,7261	21	18	25	
Физиологический стресс, баллы	Визит 1	11	20,18	0,4635	20	18	24	p = 0,016
	Визит 3	11	21,91	0,8889	22	17	28	
Психофизиологический стресс, баллы	Визит 1	11	39,73	39,73	39	37	44	p = 0,014
	Визит 3	11	42,91	42,91	44	36	48	

*Вывод о достоверности различий сделан при уровне значимости p<0,05

Следует отметить, что снижение выраженности проявлений психофизиологического стресса значительно заметнее в основных подгруппах спортсменов – и легкоатлетов, и тяжелоатлетов, получавших комбинацию аргинина аспартата и левокарнитина. Если аргинина аспартат является мощным ангиопротектором и антиоксидантом, то левокарнитин присоединяет к этому свое нейропротекторное и энерготропное действие, что и обуславливает преобладающий эффект сочетания двух фармацевтических композиций относительно снижения выраженности психофизиологического стресса.

У спортсменов подгруппы 2К, не получающих фармацевтические композиции, выраженность психофизиологического стресса в динамике изучаемого мезоцикла подготовки продолжительностью 21 день увеличивалась, что в дальнейшем может стать фактором снижения не только физической работоспособности, но и результата самого соревнования.

Важным и у легкоатлетов, и у тяжелоатлетов является не только абсолютное снижение проявлений выраженности психофизиологического стресса, но и переход стресса из стадии «высокий» в стадию «средний», что увеличивает уровень психологической стабильности спортсмена, подготавливаемого к соревнованиям. Таким образом, снижение выраженности психофизиологического стресса под влиянием и аргинина аспартата отдельно, и в сочетании с левокарнитином, проявляет выраженный нейропротекторный эффект у квалифицированных спортсменов в условиях реального тренировочного процесса.

Эти понижения выраженности психофизиологического стресса создают предпосылки для обоснованного совместного применения аргинина аспартата и левокарнитина у спортсменов в качестве разрешенных средств стимуляции работоспособности.

Что касается типа темперамента, а также мотивационных составляющих, то они практически не оказывают влияния на физическую работоспособность и выраженность психофизиологического стресса, не меняются достоверно в динамике исследования, поэтому и не анализируются как определяющий эргогенный фактор.

Оценка эффективности применения исследуемых фармацевтических композиций базировалась на положении относительно прироста параметров физической работоспособности (а в дальнейшем, соответственно, результатов соревнований).

Поскольку переменная не носит дихотомического характера, оценка эффективности совместного применения аргинина аспартата и левокарнитина, проводилась в сравнении с результатами, полученными у спортсменов, которые в течение 21-дневного мезоцикла наблюдения получали только аргинина аспартат, и у спортсменов контрольной группы,

которые не получали фармацевтических композиций в динамике тренировочного процесса.

Исходя из результатов анализа данных, полученных при использовании исследуемых фармацевтических композиций у легкоатлетов, можно заключить, что общий показатель аэробной работоспособности PWC170 за период исследования при приеме аргинина аспартата отдельно и в сочетании с левокарнитином практически одинаков. Однако в обоих случаях значения показателя PWC170 превышают прирост значений в контрольной группе спортсменов. Время прохождения смоделированной дистанции соревнования 800 м достоверно уменьшается у спортсменов при приеме аргинина аспартата в отношении контрольных данных.

Еще более выраженное уменьшение времени прохождения этой дистанции отмечено при курсовом применении комбинации аргинина аспартата и левокарнитина.

Аналогичная динамика уменьшения относительно времени прохождения дистанции соревнования отмечается на 1500 м. Полученные данные позволяют сделать вывод об эффективности совместного курсового применения аргинина аспартата и левокарнитина, превышающей эффективность применения аргинина аспартат отдельно. В целом же следует отметить, что, согласно канонам спортивной науки, уменьшение времени прохождения дистанций 800 и 1550 м на 1,5–2,0 сек при регистрации времени электронным хронометром позволяет спортсмену-бегуну существенно повысить свой результат соревнования в целом.

Что же касается результатов оценки эффективности исследуемых фармацевтических композиций у тяжелоатлетов, то можно отметить, что абсолютное достоверное изменение изучаемых параметров работоспособности у тяжелоатлетов при использовании комбинации аргинина аспартата и левокарнитина по сравнению с данными у спортсменов при приеме аргинина аспартата отмечается только относительно прироста высоты прыжка со штангой в рывке. Другие значения изменения показателей физической работоспособности в группах спортсменов 2А и 2Б были равнозначны, что указывает на отсутствие повышенной эффективности одновременного курсового применения комбинации двух фармацевтических композиций по сравнению с приемом только аргинина аспартата. По отношению же к параметрам физической работоспособности тяжелоатлетов контрольной группы показан четкий достоверный прирост параметров высоты прыжка с места со штангой и высоты подъема штанги в рывке у спортсменов основных подгрупп при одновременном уменьшении времени выполнения упражнений, что указывает на улучшение специальной физической работоспособности представителей силовых видов спорта при наличии использованного фармакологического сопровождения.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о большей целесообразности отдельно курсового применения аргинина аспартата у

легкоатлетов и аргинина аспартата и левокарнитина у представителей силовых видов спорта.

Оценка безопасности и переносимости фармацевтических композиций проводилась на протяжении всего исследования на основании динамического клинического наблюдения за субъективными и объективными данными состояния спортсменов независимо от их связи с исследуемым препаратами. Оценка переносимости применения фармацевтических композиций сделана на основании субъективных ощущений спортсменов, результатов физического осмотра спортивным врачом с фиксацией ЧСС и АД и лабораторных данных.

Спортсмены хорошо переносили пероральное введение фармацевтических композиций. Эта форма наиболее удобна для применения в условиях тренировочных сборов и соревнований. Применение изучаемых фармацевтических композиций в курсовом режиме в динамике стандартного тренировочного процесса не оказало негативного влияния на количественный уровень основных констант гомеостаза, включая данные общеклинического анализа крови, и показателей, характеризующих состояние печени, углеводного, липидного и азотистого обмена. Данные лабораторных исследований представлены в Таблицах 38 и 39.

Таблица 38

Результаты динамической оценки показателей общего анализа крови в подгруппах легкоатлетов методами описательной статистики

Показатель	Дни исследования	n	M	m	Медиана	Min	Max	P
основная подгруппа 1А								
Лейкоциты, 10^9/л	Визит 1	12	5,55	0,12	5,45	5,0	6,4	p = 0,142
	Визит 3	12	5,79	0,1067	5,9	5,0	6,2	
Эритроциты, 10^{12}/л	Визит 1	12	4,72	0,08	4,7	4,3	5,1	p = 0,504
	Визит 3	12	4,75	0,06	4,8	4,3	5,1	
Гемоглобин, г/л	Визит 1	12	147,7	2,4	145,0	136,0	167,0	p = 0,481
	Визит 3	12	148,4	2,1	148,5	138,0	163,0	
основная подгруппа 1Б								
Лейкоциты, 10^9/л	Визит 1	12	5,82	0,10	5,8	5,3	6,4	p = 0,121
	Визит 3	12	5,55	0,13	5,6	4,7	6	
Эритроциты, 10^{12}/л	Визит 1	12	4,92	0,07	5,025	4,41	5,12	p = 0,077
	Визит 3	12	4,87	0,06	4,87	4,48	5,12	
Гемоглобин, г/л	Визит 1	12	151,4	2,75	154,0	138,0	165,2	p = 0,548
	Визит 3	12	150,0	1,92	148,5	138,0	161,0	

контрольная подгруппа 1К								
Лейкоциты, 10^9/л	Визит 1	12	4,88	0,10	4,38	5,74	4,83	p = 0,777
	Визит 3	12	4,918	0,05	4,5	5,05	5,02	
Эритроциты, 10^{12}/л	Визит 1	12	4,88	0,13	5,65	5	6,4	p = 0,4701
	Визит 3	12	4,91	0,17	5,5	4,6	6,6	
Гемоглобин, г/л	Визит 1	12	149,6	3,14	130	167	147	p = 0,15
	Визит 3	12	153,5	2,46	134	160	157	

* Вывод о достоверности изменений может быть сделан при p<0,05

Таблица 39

Результаты динамической оценки показателей общего анализа крови в подгруппах тяжеловесов методами описательной статистики

Показатель	Дни исследования	n	M	m	Медиана	Min	Max	P
основная подгруппа 2А								
Лейкоциты, 10^9/л	Визит 1	11	5,86	0,21	6,1	4,3	6,5	p = 0,100
	Визит 3	11	6,05	0,15	6,0	5,3	6,8	
Эритроциты, 10^{12}/л	Визит 1	11	4,89	0,069	5,0	4,36	5,04	p = 0,170
	Визит 3	11	4,979	0,079	4,98	4,44	5,3	
Гемоглобин, г/л	Визит 1	11	154,6	154,6	155	142	164	p = 0,078
	Визит 3	11	154,5	154,5	157	148	160	
основная подгруппа 2Б								
Лейкоциты, 10^9/л	Визит 1	11	5,51	0,21	5,6	4,5	6,4	p = 0,655
	Визит 3	11	5,54	0,17	5,6	4,7	6,2	
Эритроциты, 10^{12}/л	Визит 1	11	4,76	0,07	4,84	4,43	5,03	p = 0,023
	Визит 3	11	4,90	0,06	4,92	4,50	5,11	
Гемоглобин, г/л	Визит 1	11	144,4	1,6	144	139	158	p = 0,004
	Визит 3	11	147,4	1,5	148	142	158	
контрольная подгруппа 2К								
Лейкоциты, 10^9/л	Визит 1	11	5,42	0,21	5,5	4,3	6,4	p = 0,102
	Визит 3	11	5,54	0,19	5,7	4,6	6,6	
Эритроциты, 10^{12}/л	Визит 1	11	4,57	0,09	4,52	4,13	5,02	p = 0,170
	Визит 3	11	4,65	0,07	4,74	4,22	4,96	
Гемоглобин, г/л	Визит 1	11	141,9	3,26	138	131	161	p = 0,078
	Визит 3	11	145,8	2,38	146	135	158	

* Вывод о достоверности изменений может быть сделан при p<0,05

Таким образом, результаты статистического анализа свидетельствуют, что у представителей обоих видов спорта - легкоатлетов и тяжелоатлетов - курсовой прием исследуемых фармацевтических композиций, как отдельно аргинина аспартата, так и комбинации аргинина аспартата и левокарнитина, не оказывает достоверного негативного влияния на основные параметры гомеостастаза. Это указывает на высокий профиль безопасности фармацевтических композиций при использовании в динамике реальных интенсивных тренировочных нагрузок.

Ответ организма на любое фармакологическое действие обычно отражается также в результатах исследования биохимических показателей крови, отражающих состояние белкового, липидного, углеводного обмена, функциональное состояние печени и поджелудочной железы, почек и желчевыводящих путей. Результаты динамических исследований биохимических параметров в сыворотке крови легкоатлетов и тяжелоатлетов под влиянием изучаемых фармацевтических композиций представлены в Таблицах 40 и 41.

Таблица 40

Результаты динамической оценки основных показателей биохимического анализа крови в подгруппах легкоатлетов методами описательной статистики

Показатель	Дни исследования	n	M	m	Медиана	Min	Max	P
основная подгруппа 1А								
Общий белок, г/л	Визит 1	12	69,88	0,587	70,0	66,8	73	p = 0,312
	Визит 3	12	70,41	0,2737	70,6	68,5	71,8	
Общий билирубин, мкмоль/л	Визит 1	12	14,2	0,8959	14,4	8,6	18,4	p = 0,822
	Визит 3	12	13,97	0,8535	14,6	7,9	18,3	
Мочевина, ммоль/л	Визит 1	12	7,025	0,1045	7,1	6,4	7,6	p = 0,922
	Визит 3	12	7,012	0,1044	7,0	6,5	7,6	
Креатинин, ммоль/л	Визит 1	12	96,04	1,412	95,9	89,6	109,1	p = 0,012
	Визит 3	12	101,6*	1,529	100,7	90,5	109,7	
Глюкоза, ммоль/л	Визит 1	12	4,967	0,07945	4,9	4,55	5,4	p = 0,435
	Визит 3	12	5,014	0,06275	5,0	4,6	5,34	
Калий, ммоль/л	Визит 1	12	4,876	0,0698	4,9	4,3	5,1	p = 0,012
	Визит 3	12	4,577*	0,09908	4,5	4,0	5,1	
Натрий, ммоль/л	Визит 1	12	139,4	0,4994	140	135	142	p = 0,465
	Визит 3	12	140,8	0,716	140,5	138	145	
α-амилаза, МЕ/л	Визит 1	12	177,8	7,551	174,7	141,5	211,3	p = 0,408
	Визит 3	12	181,6	5,027	178,4	160	212,5	

Аланин-амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 1	12	30,83	2,08	30,8	17,3	40	p<0,001
	Визит 3	12	27,00	1,662	26,2	16,4	37,5	
Аспартат-амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 1	12	33,28	1,179	34,6	23,1	37	p<0,001
	Визит 3	12	25,97*	0,9724	25,5	20,9	32,1	
Холестерин, ммоль/л	Визит 1	12	3,544	0,07492	3,5	3,11	4,02	p = 0,110
	Визит 3	12	3,616	0,06169	3,6	3,26	4	
Железо в сыворотке, ммоль/л	Визит 1	12	18,99	1,008	19,2	13,5	25,1	p = 0,683
	Визит 3	12	19,15	1,017	19,1	13,2	25,1	
АЧТВ, с	Визит 1	12	29,63	0,5059	29,95	26,6	32,1	p<0,001
	Визит 3	12	26,25*	0,1867	26,15	24,9	27,5	
основная подгруппа 1Б								
Общий белок, г/л	Визит 1	12	69,71	0,8445	69,7	65,9	76,5	p = 0,661
	Визит 3	12	70,17	0,6377	69,85	67,1	75,3	
Общий билирубин, мкмоль/л	Визит 1	12	13,34	1,042	1,04	8,1	18,2	p = 0,593
	Визит 3	12	14,14	0,8561	0,86	10,2	19,2	
Мочевина, ммоль/л	Визит 1	12	7,05	0,0691	7,05	6,7	7,4	p = 0,363
	Визит 3	12	6,88	0,1553	6,90	6,1	8,1	
Креатинин, ммоль/л	Визит 1	12	98,78	1,777	1,78	89,7	112	p<0,001
	Визит 3	12	106,7*	0,5662	0,57	102,9	110,1	
Глюкоза, ммоль/л	Визит 1	12	5,018	0,08173	5,01	4,59	5,35	p = 0,876
	Визит 3	12	4,999	0,1029	4,93	4,53	5,67	
Калий, ммоль/л	Визит 1	12	4,93	0,05407	0,05407	4,5	5,2	p<0,001
	Визит 3	12	4,25*	0,1443	0,1443	3,6	5,1	
Натрий, ммоль/л	Визит 1	12	139,8	0,6835	139	137	145	p = 0,028
	Визит 3	12	142,2	0,5882	142	138	145	
α-амилаза, МЕ/л	Визит 1	12	187,1	13,01	187,6	124,6	288,6	p = 0,131
	Визит 3	12	169,0	10,04	178,5	108,9	231,4	
Аланин-амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 1	12	28,02	1,086	29,1	20,6	32,1	p = 0,038
	Визит 3	12	23,82*	1,201	23,35	16,6	29,9	
Аспартат-амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 1	12	33,7	33,7	35,5	24,8	37	p = 0,021
	Визит 3	12	29,29*	29,29	29,4	21,4	35,9	
Холестерин, ммоль/л	Визит 1	12	3,703	0,127	3,675	3,11	4,85	p = 0,382
	Визит 3	12	3,588	0,083	3,585	3,00	4,00	
Железо в сыворотке, ммоль/л	Визит 1	12	19,27	1,44	17,1	14,2	30,7	p = 0,432
	Визит 3	12	18,17	0,979	17,2	15,0	25,4	
АЧТВ, с	Визит 1	12	30,93	0,804	28,00	23,7	26,9	p<0,001
	Визит 3	12	25,90*	0,371	25,25	22,7	27,6	
контрольная подгруппа 1К								
Общий белок, г/л	Визит 1	12	69,67	0,5556	69,25	66,3	73	p = 0,641
	Визит 3	12	69,34	0,6199	69,00	66,1	74,2	

Общий билирубин, мкмоль/л	Визит 1	12	14,67	0,8499	14,5	8,10	18,3	p = 0,762
	Визит 3	12	14,33	0,6596	14,5	10,2	18,6	
Мочевина, ммоль/л	Визит 1	12	6,892	0,1288	6,9	6,2	7,6	p = 0,316
	Визит 3	12	7,075	0,0872	7,0	6,7	7,6	
Креатинин, ммоль/л	Визит 1	12	98,59	2,193	96,5	87,9	109,3	p = 0,569
	Визит 3	12	99,43	2,927	102,25	78	109,1	
Глюкоза, ммоль/л	Визит 1	12	5,139	0,1127	5,31	4,55	5,70	p = 0,045
	Визит 3	12	4,776	0,1344	4,795	4,22	5,88	
Калий, ммоль/л	Визит 1	12	5,003	0,05169	4,92	4,8	5,4	p = 0,005
	Визит 3	12	4,703*	0,06545	4,75	4,3	5,1	
Натрий, ммоль/л	Визит 1	12	140,4	0,7432	140,0	137,0	144	p = 0,01
	Визит 3	12	142,6	0,2289	143,0	141,0	144	
α-амилаза, МЕ/л	Визит 1	12	185,9	6,999	192,1	144,6	215,6	p = 0,255
	Визит 3	12	174,8	10,100	185,85	110,9	217,5	
Аланин-амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 1	12	27,56	1,953	28,65	17,8	37,5	p = 0,186
	Визит 3	12	22,82	2,698	22,10	22,3	36,4	
Аспартат-амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 1	12	32,78	0,969	33,05	27,2	37,0	p = 0,043
	Визит 3	12	29,25*	1,398	29,25	21,4	35,4	
Холестерин, ммоль/л	Визит 1	12	3,832	0,1233	3,8	3,15	4,60	p = 0,519
	Визит 3	12	3,634	0,1337	3,55	3,20	4,60	
Железо в сыворотке, ммоль/л	Визит 1	12	19,32	1,179	19,15	12,3	28,2	p = 0,969
	Визит 3	12	19,26	1,148	18,4	14,0	28,0	
АЧТВ, с	Визит 1	12	28,77	0,4171	28,45	27,0	31,7	p = 0,207
	Визит 3	12	30,05	0,8000	30,00	26,4	35,4	

* Вывод о достоверности изменений может быть сделан при p<0,05

Оценивая влияние на все изученные параметры биохимического гомеостаза легкоатлетов, следует отметить, что отрицательных изменений, обусловленных изучаемым курсовым приемом фармацевтических композиций, не отмечено. Следует отметить, что, напротив, в основных группах зарегистрировано уменьшение активности маркерных печеночных ферментов АСТ и АЛТ, что указывает на улучшение функционального состояния печени. Показано практически отсутствие влияния на уровень содержания креатинина и мочевины, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности указанных фармацевтических композиций, что важно при выборе средств фармакологической поддержки у спортсменов. Важно установленное в этом клиническом исследовании уменьшение АЧТВ, что отражает благоприятное влияние на агрегатное состояние крови и, косвенно, на скорость переноса кислорода.

Аргинина аспартат, и особенно его совместное применение с левокарнитином имеет очень важное значение для проявления эргогенного действия. Аргинина аспартат имеет выраженный антиоксидантный эффект, основанный на уменьшении проявлений оксидативного стресса за счет активизации функции антиоксидантных мембраноассоциированных ферментов, что показано в последних исследованиях.

Кроме того, недавно было установлено, что аргининсодержащие фармацевтические композиции снижают постнагрузочные повреждение сарколемы более чем в 2 раза, что сопровождается уменьшением потери содержания десмина в мышцах на 25 % и снижением регуляции мРНК μ-калпаина, что в конечном счете приводит к ускорению протекания процессов восстановления после тренировочного занятия.

Не установлены никакие значимые сдвиги в содержании не только основных электролитов калия и натрия, но и магния и неорганического фосфора, других, кроме холестерина, показателей обмена липидов (триглицериды), параметров обмена железа (насыщение трансферрина железом, общая железосочетающая способность).

Таблица 41

Результаты динамической оценки основных показателей биохимического анализа крови в подгруппах тяжеловесов методами описательной статистики

Показатель	Дни исследования	n	M	m	Медиана	Min	Max	P
основная подгруппа 2А								
Общий белок, г/л	Визит 1	11	69,55	0,6159	70	65,6	73	p = 0,39
	Визит 3	11	71,00	0,4262	70,9	69,4	74	
Общий билирубин, мкмоль/л	Визит 1	11	11,67	0,7424	10,9	9,3	16,8	p = 0,002
	Визит 3	11	13,05	0,7497	12,3	10,8	18,4	
Мочевина, ммоль/л	Визит 1	11	6,736	0,1193	6,8	6,2	7,2	p = 0,004
	Визит 3	11	7,418	0,1119	7,3	7	8,2	
Креатинин, ммоль/л	Визит 1	11	102,1	1,888	100,7	91,1	110	p = 0,023
	Визит 3	11	107,4	1,641	108,5	99,4	115	
Глюкоза, ммоль/л	Визит 1	11	5,089	0,08975	5	4,5	5,53	p = 0,24
	Визит 3	11	5,164	0,08359	5,2	4,7	5,7	
Калий, ммоль/л	Визит 1	11	4,345	0,1201	4,2	3,9	5,0	p = 0,394
	Визит 3	11	4,418	0,07112	4,4	4,0	4,8	
Натрий, ммоль/л	Визит 1	11	141,6	0,5604	141	139	144	p = 0,465
	Визит 3	11	140,6	0,9271	140	138	145	

α-амилаза, МЕ/л	Визит 1	11	162,2	13,06	169,7	97,3	217,5	p = 0,008
	Визит 3	11	175,5	11,84	189,6	116,8	220	
Аланин-амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 1	11	22,79	1,61	22,1	15	33,4	p = 0,52
	Визит 3	11	22,11	1,122	20,4	18,2	28,2	
Аспартат-амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 1	11	29,62	1,684	31	18,3	36,2	p<0,001
	Визит 3	11	24,65*	1,362	24,8	17,4	30,8	
Холестерин, ммоль/л	Визит 1	11	3,843	0,09653	4,00	3,2	4,2	p = 0,114
	Визит 3	11	3,778	0,09401	3,88	3,3	4,4	
Железо в сыворотке, ммоль/л	Визит 1	11	19,79	1,467	19	13,8	30,7	p>1,0
	Визит 3	11	19,79	1,467	19	13,8	30,7	
АЧТВ, с	Визит 1	11	28,41	0,3976	28,5	26	30,2	p<0,001
	Визит 3	11	25,25*	0,2217	25,3	24,1	26,7	
основная подгруппа 2Б								
Общий белок, г/л	Визит 1	11	72,4	0,8931	72,2	66,8	77	p = 0,898
	Визит 3	11	72,33	0,4964	71,9	70,2	75,6	
Общий билирубин, мкмоль/л	Визит 1	11	14,08	1,11	14,4	8,5	19,5	p = 0,601
	Визит 3	11	13,72	0,49	14,6	11,6	16,3	
Мочевина, ммоль/л	Визит 1	11	7,045	0,1461	7,1	6,0	7,6	p<0,001
	Визит 3	11	7,573	0,1096	7,4	7,1	8,1	
Креатинин, ммоль/л	Визит 1	11	102,3	2,444	105,3	89,2	114,4	p = 0,162
	Визит 3	11	107,2	1,577	108,2	98,6	112,6	
Глюкоза, ммоль/л	Визит 1	11	5,005	0,121	5,0	4,54	5,9	p = 0,273
	Визит 3	11	5,104	0,053	5,1	4,80	5,4	
Калий, ммоль/л	Визит 1	11	4,573	0,09253	4,5	4,2	5,2	p = 0,061
	Визит 3	11	4,391	0,07562	4,4	4,0	4,8	
Натрий, ммоль/л	Визит 1	11	141,5	0,4545	142	138	143	p = 0,7
	Визит 3	11	140,9	1,163	140	134	146	
α-амилаза, МЕ/л	Визит 1	11	156,6	7,501	174,6	124	213,7	p = 0,001
	Визит 3	11	174,7	7,132	174,6	138,6	208,6	
Аланин-амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 1	11	17,3	1,465	27,3	17,3	34,5	p<0,001
	Визит 3	11	16,2	1,022	20,2	16,2	25,6	
Аспартат-	Визит 1	11	24,1	1,073	34	24,1	37	p<0,001

амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 3	11	19,6	0,8443	25,4	19,6	28,1	
Холестерин, ммоль/л	Визит 1	11	4,018	0,1506	3,9	3,4	4,8	p = 0,269
	Визит 3	11	4,091	0,1171	4	3,5	4,6	
Железо в сыворотке, ммоль/л	Визит 1	11	15,02	0,6054	0,6054	11,6	18,3	P>1,0
	Визит 3	11	15,02	0,6054	0,6054	11,6	18,3	
АЧТВ, с	Визит 1	11	30,74	0,6584	30,8	27,1	34,3	p<0,001
	Визит 3	11	26,25	0,3312	25,8	25,1	28,7	
контрольная подгруппа 2К								
Общий белок, г/л	Визит 1	11	69,75	0,9366	69,3	65,3	76,3	p = 0,432
	Визит 3	11	68,36	3,035	71	38,6	75,3	
Общий билирубин, мкмоль/л	Визит 1	11	13,74	0,9837	13,1	9,2	19,8	p = 0,262
	Визит 3	11	14,95	0,5912	15,2	11,3	17,4	
Мочевина, ммоль/л	Визит 1	11	6,764	0,1138	6,8	6	7,4	p<0,001
	Визит 3	11	8,345	0,1275	8,3	7,4	8,9	
Креатинин, ммоль/л	Визит 1	11	101,9	1,827	102,3	91	109,1	p<0,001
	Визит 3	11	112,8	0,9413	114,1	105,6	115,7	
Глюкоза, ммоль/л	Визит 1	11	5,34	0,1184	5,31	4,61	5,98	p = 0,278
	Визит 3	11	5,25	0,0919	5,26	4,46	5,58	
Калий, ммоль/л	Визит 1	11	4,682	0,1256	4,6	4,1	5,4	p = 0,077
	Визит 3	11	4,545	0,08242	4,4	4,2	5	
Натрий, ммоль/л	Визит 1	11	141,5	0,7181	142	137	144	p = 0,899
	Визит 3	11	141,4	0,9842	140	136	146	
α-амилаза, МЕ/л	Визит 1	11	175,1	11,09	189,5	97,6	208	p = 0,022
	Визит 3	11	188,8	9,736	196,6	112,3	226,8	
Аланин-амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 1	11	25,05	2,002	25,1	10,8	35,0	p<0,001
	Визит 3	11	33,27	1,458	33,2	23,6	38,3	
Аспартат-амино-трансфераза, МЕ/л	Визит 1	11	31,01	1,617	32,4	22,7	37,1	p = 0,04
	Визит 3	11	35,27	1,347	36,3	24,2	40,2	
Холестерин, ммоль/л	Визит 1	11	3,868	0,1814	3,7	3	4,85	p = 0,808
	Визит 3	11	3,836	0,1503	3,8	3,2	4,8	
Железо в сыворотке, ммоль/л	Визит 1	11	15,76	0,6788	15,3	13,3	20,4	P>1,0
	Визит 3	11	16,22	1,043	15,3	13,3	25,4	
АЧТВ, с	Визит 1	11	33,57	0,7786	33,5	29,6	37,0	p = 0,02

	Визит 3	11	27,45	0,5884	27,0	25,8	32,6	

* Вывод о достоверности изменений может быть сделан при p<0,05

Полученные данные относительно безопасности применения исследуемых фармацевтических композиций у тяжелоатлетов свидетельствуют, что не выявлено негативных сдвигов показателей биохимического гомеостаза в условиях напряженной мышечной деятельности.

Установленные крайне незначительные повышения активности маркерных ферментов поджелудочной железы и печени – α-амилазы и АЛТ – находятся в пределах ошибки определения и не являются значимыми.

Таким образом, полученные с помощью методов описательной статистики данные указывают на отсутствие достоверных отличий важнейших показателей общего анализа крови в основных и контрольных подгруппах как у легкоатлетов, так и у тяжелоатлетов. Такое же отсутствие какой-либо отрицательной динамики отмечается в отношении значений гематокрита, среднего объема эритроцитов, их относительной и абсолютной насыщенности гемоглобином и степени анизоцитоза, а также и тромбоцитов. Это четко указывает на отсутствие отрицательной реакции со стороны системы крови спортсменов при курсовом использовании как отдельно аргинина аспартата, так и при совместном приеме аргинина аспартата и левокарнитина.

Объективное исследование спортсменов производилось при эргогенном осмотре спортсменов с измерением физиологических показателей. При врачебном контроле оценивалась частота сердечных сокращений, артериальное давление, состояние кожи и видимых слизистых и т.д. За время исследования важнейшие характеристики гемодинамики в главных и контрольных подгруппах у представителей обоих видов спорта оставались стабильными (Таблица 42, 43).

Таблица 42

Динамическая оценка результатов основных показателей гемодинамики в подгруппах легкоатлетов методами описательной статистики

Показатель	Дни исследования	n	M	m	Медиана	Min	Max	P
основная подгруппа 1А								
ЧСС, уд/мин	Визит 1	12	58,67	1,84	59	47	73	p = 0,74
	Визит 3	12	58,33	1,30	59	49	68	
АД сист., мм рт. ст.	Визит 1	12	124,4	2,35	2,35	108	141	p = 0,026
	Визит 3	12	122,1	1,84	1,84	112	135	

АД диаст., мм рт.ст.	Визит 1	12	76,75	3,048	75,5	56	95	p = 0,542
	Визит 3	12	75,58	2,065	77	62	86	
основная подгруппа 1Б								
ЧСС, уд/мин	Визит 1	12	57,83	2,774	58	45,0	78,0	p = 0,377
	Визит 3	12	56,25	1,244	57	49,0	66,0	
АД сист., мм рт. ст.	Визит 1	12	129,1	7,982	131	111	138	p = 0,325
	Визит 3	12	121,7	6,541	122	112	130	
АД диаст., мм рт.ст.	Визит 1	12	78,83	3,01	3,01	63,0	100,0	p = 0,009
	Визит 3	12	70,00	1,74	1,73	60,0	80	
контрольная подгруппа 1К								
ЧСС, уд/мин	Визит 1	12	55,67	1,499	56,5	47,0	62	p = 0,822
	Визит 3	12	55,92	0,9249	56,0	51,0	62	
АД сист., мм рт. ст.	Визит 1	12	123	2,437	124	108	138	p = 0,178
	Визит 3	12	124,7	2,203	125,5	110	135	
АД диаст., мм рт.ст.	Визит 1	12	73,00	3,42	77,5	51,0	90	p = 0,627
	Визит 3	12	73,67	2,545	75,0	54,0	84	

* Вывод о достоверности изменений может быть сделан при p<0,05

Таблица 43

Динамическая оценка результатов основных показателей гемодинамики в подгруппах тяжелоатлетов методами описательной статистики

Показатель	Дни исследования	n	M	m	Медиана	Min	Max	P
основная подгруппа 2А								
ЧСС, уд/мин	Визит 1	11	57,18	1,92	57	48	70	p = 0,305
	Визит 3	11	58,55	0,78	59	54	62	
АД сист., мм рт. ст.	Визит 1	11	125,9	1,194	125	120	132	p = 0,037
	Визит 3	11	123,4	1,337	122	118	132	
АД диаст., мм рт.ст.	Визит 1	11	83,36	1,41	85	74	90	p = 0,023
	Визит 3	11	79,73	0,79	80	74	84	
основная подгруппа 2Б								
ЧСС, уд/мин	Визит 1	11	58,73	1,61	60	45	65	p = 0,813
	Визит 3	11	59,27	0,86	60	54	64	
АД сист., мм рт. ст.	Визит 1	11	126,4	2,54	128	105	137	p = 0,365
	Визит 3	11	123,8	2,55	128	111	132	

АД диаст., мм рт.ст.	Визит 1	11	82,91	2,40	80	70	100	p = 0,21
	Визит 3	11	79,45	1,40	80	72	84	
контрольная подгруппа 2К								
ЧСС, уд/мин	Визит 1	11	60,82	0,59	62	58	64	p = 0,138
	Визит 3	11	61,73	0,43	62	60	64	
АД сист., мм рт. ст.	Визит 1	11	129,6	0,92	130	124	134	p = 1,0
	Визит 3	11	129,6	0,80	128	126	134	
АД диаст., мм рт.ст.	Визит 1	11	79,64	1,96	82	64	90	p = 0,876
	Визит 3	11	80,00	0,7135	80	76	84	

* Вывод о достоверности изменений может быть сделан при $p<0,05$

Следует отметить, что значения ЧСС референтны для спортсменов, у которых брадикардия относится к приспособительным реакциям тренировочного процесса и указывает на экономизацию работы сердца. Как видно из Таблиц 42 и 43 частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое артериальное давление спортсменов основных и контрольных подгрупп в динамике исследования достоверно не отличались. Таким образом, не установлены отрицательные сдвиги основных параметров функционального состояния сердечно-сосудистой системы у представителей обоих видов спорта – легкоатлетов и тяжелоатлетов – при курсовом применении аргинина аспартата, и аргинина аспартата и левокарнитина, что подтверждает высокий профиль безопасности исследуемых фармацевтических композиций.

На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Исследуемые фармацевтические композиции являются удобной формой для применения спортсменами в условиях тренировочных сборов и соревнований на этапах подготовки спортсменов, поскольку не требуют разведения или иной дозировки, кроме указанной изготовителем.

2. Применение исследуемых фармацевтических композиций не приводит к негативным сдвигам общего состояния спортсменов по результатам физического обследования, не вызывает нарушений функционального состояния сердечно-сосудистой системы, основных лабораторных показателей.

3. Применение исследуемых фармацевтических композиций приводит к стимуляции физической работоспособности у представителей разных видов спорта, независимо от специфики преобладающего механизма энергообеспечения (аэробный, анаэробный гликолитический), что выражается в росте параметров общей и специальной физической работоспособности.

4. Применение исследуемых фармацевтических композиций сопровождается существенной тенденцией к улучшению выраженности психофизиологического стресса, принадлежащего важнейшим факторам ухудшения результатов тренировочной деятельности.

5. Применение исследуемых фармацевтических композиций приводит к существенному снижению проявлений оксидативного стресса, а в первую очередь на уровне клеточных мембран, что помогает избежать развития дальнейших патобиохимических сдвигов, присущих завершающему этапу подготовки квалифицированных спортсменов.

6. Исследуемые фармацевтические композиции хорошо переносятся спортсменами, практически не вызывают побочных реакций и могут быть рекомендованы как разрешенное эргогенное средство на этапах подготовки спортсменов – представителей циклических и силовых видов в любительском спорте и в спорте высших достижений.

Для изучения применения ФК для лечения хронической ишемической болезни сердца или стабильной стенокардии напряжения или атеросклероза периферических сосудов было проведено следующее исследование.

Целью исследования являлось изучение влияния ФК на толерантность к физической нагрузке и качество жизни у пациентов со стабильной стенокардией напряжения $\geq$ II функционального класса.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние ФК при курсовом применении у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца:

- толерантность к физической нагрузке;

- частоту возникновения приступов стенокардии;

- количество таблеток нитроглицерина, необходимых для купирования приступов стенокардии;

- качество жизни.

Общий дизайн исследования:

Это исследование было открытым, рандомизированным, сравнительным исследованием III фазы в параллельных группах.

После подписания информированного согласия выполнялись процедуры скрининга (2 дня до рандомизации).

После подтверждения соответствия критериям отбора в исследование пациенты распределялись по группам лечения с использованием сбалансированной блочной рандомизации в соотношении 1:1 для применения или ФК в сочетании с базисной терапией или только базисной терапии в течение 21 дня. Завершающий визит проводился на 22 день.

Схема дизайна исследования представлена в Таблице 44.

Таблица 44

Схема дизайна исследования

Скрининг	День 2-0	Визит 0
Рандомизация	День 1	Визит 1
Прием фармацевтических композиций	День 1-21	
	День 3±1 день	Визит 2
	День 7±1 день	Визит 3
	День 12	Визит 4 (телефонный визит)
Завершающий визит	День 22±2 день	Визит 5

Для оценки эффективности и безопасности ФК был выбран дизайн исследования, отвечающий поставленным целям: рандомизированное, сравнительное, в параллельных группах, многоцентровое исследование.

Для обеспечения минимизации систематической ошибки отбора в исследование выбран рандомизированный дизайн исследования в параллельных группах.

В качестве первичного критерия эффективности терапии было выбрано изменение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного тредмил-теста (ТрТ) по протоколу R. Bruce по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием, являющимся отражением фармакодинамического действия фармацевтической композиции.

В качестве контроля выбрано применение стандартной базовой терапии, которая согласно унифицированному клиническому протоколу Министертва Здравоохранения (2015) является оптимальной медикаментозной терапией.

Пациенты основной группы, кроме базисной терапии, получали исследуемую фармацевтическую композицию согласно техническому решению 2 раза в день по 20 мл в течение 10 дней.

Количество пациентов в исследованиях: число рандомизированных в исследовании пациентов составляло 110, популяция всех включенных пациентов (Intent-to-treat population, ITT) составляла 110, популяция пациентов по протоколу (per protocol, PP) составляла 91, популяция безопасности составляла 110.

Диагноз и основные критерии для включения пациентов в исследование:

В исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 45 до 75 лет с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), отвечавшие всем критериям включения/невключения и подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Большинство пациентов находилось в условиях амбулаторного режима лечения и наблюдения, меньшее количество пациентов находилось в условиях стационара.

В исследование включались пациенты, отвечающие всем указанным критериям:

1. Мужчины и женщины в возрасте 45–75 лет с диагнозом ИБС: стабильная стенокардия напряжения > II функционального класса, верифицированная коронаровентрикулографией, пробами нагрузок или наличием постинфарктного кардиосклероза.

2. Положительные результаты тредмил-теста: элевация сегмента ST (>1,0 мм); горизонтальная или косонисходящая депрессия сегмента ST >1 мм через 0,06 с после точки j как минимум в двух смежных отведениях в трех последовательных комплексах.

3. Готовность и способность пациента выполнить требования протокола исследования.

4. Пациенты, схема лечения или состояние которых будет оставаться прогнозируемо стабильным на протяжении всего периода их участия в исследовании.

5. Отрицательный результат теста на беременность и согласие использовать адекватные методы контрацепции на протяжении всего исследования (применимо для женщин репродуктивного возраста).

6. Наличие подписанной пациентом формы информированного согласия на участие в исследовании.

В этом исследовании в качестве исследуемой терапии назначалась ФК, оральный раствор. 1 мл раствора содержал: 100 мг левокарнитина и 264 мг аргинина аспартата, и вспомогательные вещества: кислоту яблочную, сахаринат натрия, метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е216) и воду для инъекций. Способ применения – внутрь, до еды, по 2 небулы 2 раза в сутки, утром и вечером, в сочетании с применением стандартной терапии.

Продолжительность терапии составляла 21 день.

В контрольной группе назначалась стандартная терапия.

Критерии оценки эффективности и безопасности заявленной фармацевтической композиции при ее применении в стандартной терапии:

Первичный критерий эффективности – изменение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста (ТрТ) по протоколу R. Bruce по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием.

Вторичные критерии эффективности:

1. Увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста (ТрТ) по протоколу R. Bruce по окончании 21-дневного курса лечения на 1 минуту;

2. Увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении погрузочного теста (ТрТ) по протоколу R. Bruce по окончании 21-дневного курса лечения на 2 минуты;

3. Динамика пикового потребления кислорода по результатам ТрТ по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием;

4. Изменение мощности пороговой нагрузки при проведении погрузочного теста ТрТ по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием;

5. Количество приступов стенокардии за неделю и их динамика;

6. Количество принимаемых доз (пилюль) нитроглицерина за неделю и их динамика; уменьшение количества принятых за неделю таблеток нитроглицерина для купирования приступов стенокардии по окончании 21-дневного курса лечения;

7. Уменьшение количества приступов стенокардии к окончанию курса лечения на 50 % по сравнению с исходным состоянием;

8. Уменьшение количества потребляемых таблеток (доз) нитроглицерина для купирования приступов стенокардии по окончании курса лечения на 50 % по сравнению с исходным состоянием;

9. Изменение уровня поток-зависимой вазодилатации по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием;

10. Изменение дисперсии QTc, количества аритмических событий по результатам суточного мониторирования ЭКГ по окончании 21-дневного курса лечения;

11. Оценка качества жизни по опроснику HeartQol и ее динамика по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием.

Критерии безопасности заявленной фармацевтической композиции были следующие:

1. Общая частота побочных явлений;

2. Частота серьезных побочных явлений;

3. Частота побочных явлений, связанных с применением исследуемой фармацевтической композиции;

4. Частота побочных явлений, приведших к выбыванию пациента из исследования;

5. Частота побочных явлений, ранее не описанных в инструкции по применению исследуемой фармацевтической композиции.

Статистические методы, которые использовались при проведении исследований:

Анализ данных проводился в следующих популяциях:

- популяция всех включенных пациентов (Intent-to-treat, ITT): все рандомизированные пациенты, которые получили хотя бы одну дозу исследуемой фармацевтической композиции/стандартной терапии;

- популяция пациентов по протоколу (per protocol, PP): все рандомизированные пациенты, получившие полный курс лечения исследуемыми фармацевтическими композициями и не имевшие значимых отклонений от протокола;

- популяция безопасности (safety): все рандомизированные пациенты, которые применяли хотя бы одну дозу исследуемой фармацевтической композиции/стандартной терапии;

Основной популяцией для оценки первоначального критерия эффективности являлась популяция PP. Дополнительно, первоначальный критерий эффективности был проанализирован в популяции ITT. Основной популяцией для оценки вторичных критериев эффективности являлась популяция ITT. Дополнительно, вторичные критерии эффективности проанализированы в популяции PP. Основной популяцией для оценки безопасности была популяция безопасности. Демографические данные, показатели эффективности и безопасности представлены по группам лечения с использованием описательной статистики:

Непрерывные (количественные) данные представлены с помощью следующих параметров:

- количество наблюдений (n);

- среднее (M);

- стандартное отклонение (СО);

- 95% доверительный интервал для среднего (95% ДИ);

- минимальное значение (мин);

- максимальное значение (макс);

- медиана (Me);

- межквартильный диапазон (МКД).

Для переменных, представленных в виде качественных и порядковых показателей были рассчитаны абсолютные (n) и относительные (в %) частоты для каждой категории, а также 95% ДИ. В начале статистического анализа была проведена проверка однородности групп по основным начальным показателям (демографические и антропометрические характеристики пациентов) для оценки успешности проведенной рандомизации (оценка сбалансированности показателей в группах). Для количественных показателей было выполнено сравнение групп с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок или критерия Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах с помощью критерия Шапиро-Уилки. Для категориальных показателей сравнение групп производилось с помощью критерия кси-квадрат Пирсона ($\chi 2$). В случае если в любом из элементов таблицы связанности ожидаемые частоты были меньше 5, для сравнения применялся точный критерий Фишера. При применении критерия кси-квадрат Пирсона при дихотомических (бинарных) переменных использовалась поправка Йетс (поправка на непрерывность).

Согласно унифицированному клиническому протоколу Министерства Здравоохранения (2015) оптимальная медикаментозная терапия включает как минимум одно лекарственное средство, которое влияет на симптомы стенокардии, и лекарственные средства, влияющие на предотвращение осложнений заболевания.

- Лекарственные средства для краткосрочного контроля симптомов включали: глицерилтринитрат (нитроглицерин короткого действия) в виде таблеток или спрея для прекращения приступа стенокардии или для его предупреждения.

- Терапия для длительного контроля симптомов и профилактики приступов для пациентов со стабильной стенокардией напряжения включала лекарственные средства 1 ряда - бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, снижающие ЧСС в адекватных дозах с учетом побочных действий и имеющихся противопоказаний. При недостаточной эффективности терапии рекомендовалось заменить бета-блокатор на блокатор кальциевых каналов или назначить комбинацию бета-блокатора и дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов.

При недостаточной эффективности терапии первого ряда для контроля симптомов стенокардии к терапии рекомендовалось добавить один или комбинацию лекарственных средств второго ряда – нитраты пролонгированного действия, ивабрадин в адекватных дозах.

Назначение лекарственных средств для профилактики осложнений (согласно клиническому протоколу Министерства Здравоохранения (2015)):

- лекарственные средства ацетилсалициловой кислоты в дозе 75–150 мг/сут. При непереносимости ацетилсалициловой кислоты назначали

лекарственные средства клопидогреля в дозе 75 мг/сут при отсутствии противопоказаний.

- Статины назначали всем пациентам с установленным диагнозом ИБС независимо от показателей липидного профиля.

- Пациентам со стабильной ИБС и сахарным диабетом, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью или бессимптомным нарушением функции левого желудочка назначали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы к рецепторам ангиотензина.

По данным доклинического исследования определения эффективной дозы ФК, раствора орального, при внутрижелудочном введении на модели острой асфиксии у крыс наибольшую эффективность фармацевтическая композиция проявила в дозах 1 и 2 мл/кг массы тела. Исходя из полученных результатов, а также на основании данных литературы, где с точки зрения соотношения фармакокинетики / фармакодинамики и безопасности оптимальная доза для орального приема аргинина составляет 6 г в сутки, было решено использовать в клиническом исследовании 40 мл ФК как оптимальную суточную дозу.

Анализ первоначального критерия эффективности заявленной фармацевтической композиции был сделан следующим образом.

Согласно целям и задачам исследования, нулевая гипотеза (Н0) была сформулирована следующим образом:

- нулевая гипотеза (Н0) состояла в том, что эффективность терапии, включающей заявленную фармацевтическую композицию, будет уступать эффективности стандартной терапии или равной ей;

- альтернативная гипотеза (Ha) состояла в том, что эффективность терапии, включающей заявленную фармацевтическую композицию, будет превышать эффективность стандартной терапии;

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

$$H_a: \varepsilon > \delta,$$

где $\delta \geq 0$ – величина клинически значимых различий, при которой можно считать, что терапия, включающая исследуемую фармацевтическую композицию, превосходит по эффективности базовую терапию;

ε – разница средних [Твизит5 – Твизит0] = μ (комплексная терапия) – μ (стандартная терапия), где μ – среднее арифметическое главной переменной для соответствующей группы.

Для оценки отличий по первичному критерию эффективности между группами был использован t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения

данных в группах с помощью критерия Шапиро-Уилки. Различие эффективности терапии анализировалось с использованием двусторонних доверительных интервалов (ДИ). Расчет 95% ДИ производился на основании t-распределения. Согласно протоколу, вывод о превышающей эффективности комплексной терапии в основной группе (включающей заявленную фармацевтическую композицию) по сравнению со стандартной терапией в контрольной группе был сделан на основании наличия положительных статистически значимых различий между группами по первичному критерию в пользу основной группы. Положительными считались такие результаты, когда увеличение продолжительности нагрузки по тредмил-тесту в основной группе больше увеличения продолжительности нагрузки по тредмил-тесту для контрольной группы.

Динамика в группах оценена с помощью парного t-критерия Стьюдента или критерия знаковых рангов Уилкоксона в каждой группе в зависимости от результатов проверки с помощью критерия Шапиро-Уилки нормальности распределения разниц [Твизит5 – Твизит0]. Было вычислено относительное увеличение/уменьшение первоначального критерия эффективности, и оценены парный t-критерий Стьюдента или критерий знаковых рангов Уилкоксона в каждой группе в зависимости от результатов проверки с помощью метода нормальности распределения разниц [Твизит5 – Твизит0] с использованием критерия Шапиро-Уилки.

Анализ вторичных критериев эффективности заявленной фармацевтической композиции был проведён следующим образом.

Для критерия – увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении теста нагрузки (тредмил-тест, ТрТ) по протоколу R. Bruce по окончании 21-дневного курса лечения на 1 минуту:

Для сравнения групп была создана дихотомическая переменная: увеличение продолжительности нагрузки до окончания курса лечения на 1 мин (увеличение есть/увеличения нет), по которой приведены показатели описательной статистики в каждой группе (частота и доля в %). Сравнение между группами исследования проведено с помощью критерия кси-квадрата Пирсона ($\chi 2$) (с поправкой Йетс при дихотомических (бинарных) переменных) или двустороннем варианте точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 5).

Для критерия – увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении теста нагрузки (ТрТ) по протоколу R. Bruce по окончании 21-дневного курса лечения на 2 минуты:

Для сравнения групп была создана дихотомическая переменная - увеличение продолжительности нагрузки до окончания курса лечения на 2 мин (увеличение есть/увеличения нет), по которой приведены показатели описательной статистики в каждой группе (частота и доля в %). Сравнение между группами исследования проведено с помощью критерия кси-квадрата

Пирсона (χ2) (с поправкой Йетс при дихотомических (бинарных) переменных) или двустороннем варианте точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 5).

Для критерия – динамика пикового потребления кислорода по результатам ТрТ по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с начальным состоянием:

Динамика в группах представлена графически и с помощью описательной статистики и оценена с помощью парного t-критерия Стьюдента или критерия знаковых рангов Уилкоксона в каждой группе в зависимости от результатов проверки с помощью метода нормальности распределения разниц [Твизит 5 – Твизит0] с использованием критерия Шапиро-Уилки. Было вычислено относительное увеличение/уменьшение показателя. Для оценки различий между группами был использован t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах с помощью критерия Шапиро-Уилки.

Для критерия – изменение мощности пороговой нагрузки при проведении нагрузки ТрТ по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с начальным состоянием:

Динамика в группах представлена графически и с помощью описательной статистики и оценена с помощью парного t-критерия Стьюдента или критерия знаковых рангов Уилкоксона в каждой группе в зависимости от результатов проверки с помощью метода нормальности распределения разниц [Твизит 5 – Твизит0] с использованием критерия Шапиро-Уилки. Было вычислено относительное увеличение/уменьшение показателя. Для оценки различий между группами был использован t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах с помощью критерия Шапиро-Уилки.

Для критерия – количество приступов стенокардии за неделю и их динамика:

Динамика в группах представлена графически и посредством описательной статистики. Для оценки различий разниц [Твизит5 – Твизит0] между группами был использован t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах с помощью критерия Шапиро-Уилки.

Для критерия – количество принимаемых доз (пилюль) нитроглицерина в неделю и их динамика:

Динамика в группах представлена графически и посредством описательной статистики. Для оценки различий разниц [Твизит5 – Твизит0] между группами использован t-критерий Стьюдента, или U-критерий Манна-

Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах с помощью критерия Шапиро-Уилки

Для критерия – уменьшение количества приступов стенокардии к окончанию курса лечения на 50 % по сравнению с исходным состоянием:

Для сравнения групп была создана категориальная переменная, с помощью которой можно оценить наличие/отсутствие 50% уменьшение значения показателя в конце лечения (Твизит 5) по сравнению с Твизит 0 (категории: есть уменьшение на 50 % и больше/нет уменьшения на 50 %). Для этой переменной приведены показатели описательной статистики в каждой группе (частота и доля в %). Сравнение между группами исследования было проведено с помощью критерия кси-квадрат Пирсона ($\chi 2$) (с поправкой Йетс в случае дихотомических (бинарных) переменных) или двустороннего варианта точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 5).

Для критерия – уменьшение количества потребляемых таблеток (доз) нитроглицерина для купирования приступов стенокардии на 50 % по окончанию курса лечения по сравнению с исходным состоянием:

Для сравнения групп была создана категориальная переменная, с помощью которой можно оценить наличие/отсутствие 50% уменьшение значения показателя в конце лечения (Твизит 5) по сравнению с Твизит 0 (категории: есть уменьшение на 50 % и больше/нет уменьшения на 50 %). Для этой переменной приведены показатели описательной статистики в каждой группе (частота и доля в %). Сравнение между группами исследования было проведено с помощью критерия кси-квадрат Пирсона ($\chi 2$) (с поправкой Йетс в случае дихотомических (бинарных) переменных) или двустороннего варианта точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 5).

Для критерия – изменение уровня поток-зависимой вазодилатации по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием:

Динамика в группах представлена графически и с помощью описательной статистики и оценена с помощью парного t-критерия Стьюдента или критерия знаковых рангов Уилкоксона в каждой группе в зависимости от результатов проверки с помощью метода нормальности распределения разниц [Твизит5 – Твизит0] с использованием критерия Шапиро-Уилки. Было вычислено относительное увеличение/уменьшение показателя. Для оценки различий между группами был использован t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах с помощью критерия Шапиро-Уилки.

Для критерия – изменение дисперсии QTc и количества аритмических событий по результатам суточного мониторирования ЭКГ по окончании 21-дневного курса лечения:

Динамика в группах представлена графически и с помощью описательной статистики и оценена с помощью парного t-критерия Стьюдента или критерия знаковых рангов Уилкоксона в каждой группе в зависимости от результатов проверки с помощью метода нормальности распределения разниц [Твизит5 – Твизит0] с использованием критерия Шапиро-Уилки. Было вычислено относительное увеличение/уменьшение показателя. Для оценки различий между группами был использован t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах с помощью критерия Шапиро-Уилки.

Для критерия – оценка качества жизни по опроснику HeartQol и ее динамика по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с начальным состоянием:

Динамика в группах представлена графически и с помощью описательной статистики и оценена с помощью парного t-критерия Стьюдента или критерия знаковых рангов Уилкоксона в каждой группе в зависимости от результатов проверки с помощью метода нормальности распределения разниц [Твизит5 – Твизит0] с использованием критерия Шапиро-Уилки. Было вычислено относительное увеличение/уменьшение показателя. Для оценки различий между группами был использован t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна-Уитни в зависимости от результатов проверки нормальности распределения данных в группах с помощью критерия Шапиро-Уилки.

Во всех случаях был использован двусторонний вариант соответствующего критерия с уровнем значимости (α – вероятность ошибки I рода) 0,05. Для критерия Шапиро-Уилки использован уровень значимости 0,01.

Анализ безопасности заявленной фармацевтической композиции был проведён следующим образом.

Результаты лабораторных исследований (показатели клинического анализа крови, общего анализа мочи, биохимическое исследование крови), результаты измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС) и артериального давления (АД) представлены по группам лечения с использованием описательной статистики.

Была выполнена оценка изменения указанных выше показателей в каждой группе по визитам и для разницы [Твизит5 – Твизит0]. Произведена оценка значимости изменения динамики анализируемых показателей в каждой группе с помощью t-критерия Стьюдента для парных данных или критерия знаковых рангов Уилкоксона в зависимости от результатов проверки нормальности распределения разниц [Твизит5 – Твизит0] с помощью критерия Шапиро-Уилки. Каждый показатель был преобразован в категориальную переменную (норма/клинически незначимое

отклонение/клинически значимое отклонение) для которой в каждой группе и для каждого визита в соответствии со схемой обследования пациентов была вычислена частота и доля в %.

Предшествующие сопутствующие заболевания и нежелательные явления (НЯ) кодировались с помощью классификатора MedDRA. Предварительная и сопутствующая терапия кодировались с помощью классификатора АТС. По каждой конечной точке безопасности для каждой группы рассчитаны характеристики описательной статистики (частота и доля в % для каждой группы). Сравнение групп по количеству пациентов с НЯ сделано с помощью критерия кси-квадрат Пирсона ($\chi 2$) (с поправкой Йетс в случае дихотомических (бинарных) переменных) или двустороннего варианта точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах менее 5).

Всего в исследование было включено 110 пациентов. 110 пациентов было рандомизировано и 109 окончили исследование. Популяцию ITT составили 110 пациентов, популяцию PP – 91 пациентов, а в популяцию безопасности было включено 110 пациентов.

Тредмил-тест (ТрТ) проводился во время визита 0 и визита 5 на беговой дорожке "VALIANT" (Lode BV, Нидерланды) или ее аналоге. Исследование проводилось по модифицированному протоколу R. Bruce. Рассчитывались следующие показатели: толерантность к физической нагрузке (ФН) и функциональный класс стенокардии. Высокая толерантность – I функциональный класс, при энергетической емкости выполненной физической нагрузки более 7,0 МЕТ. Средняя толерантность к ФН – II – III функциональный класс (энергоемкость II класса – 4,0-6,9 МЕТ, III класса – 2,0-3,9 МЕТ). Низкая толерантность – IV функциональный класс (метаболическая стоимость нагрузки менее 2,0 МЕТ). Кроме того, рассчитывались следующие показатели: общее время нагрузки и пиковое потребление кислорода. Интерпретацию ТрТпроводил врач-кардиолог.

Учет количества приступов стенокардии и количества принятого нитроглицерина:

Учет производился во время визита 0 и визита 5 с помощью дневников по регистрации приступов стенокардии. Интерпретацию результатов проводил врач-кардиолог.

Поток-зависимая вазодилатация:

Исследование поток-зависимой вазодилатации производилось во время визита 0 и визита 5 на ультразвуковом аппарате Philips HD11XE или его аналоге с линейным датчиком частотой 3–12 МГц. Сканирование правой плечевой артерии проводили на 2–10 см выше локтевого сгиба, манжету тонометра накладывали на предплечье ниже места локации артерии. В исходном состоянии измеряли диаметр плечевой артерии и скорость кровотока. Диаметр плечевой артерии определяли как расстояние между передней и задней стенками артерии на границе интим сосуда в фазе

обычной диастолы кровотока, которую определяли в момент появления зубца R на ЭКГ, синхронизированной с ультразвуковым изображением. ПЗВД определяли на 60-й секунде после 5 волн компрессии плечевой артерии давлением на 50 мм рт. ст. выше уровня систолического АД больного путем расчета процента изменения диаметра артерии по сравнению с начальным.

Суточный мониторинг ЭКГ:

Суточный мониторинг ЭКГ на системе Diacard DC 03250 v2.1 или ее аналоге проводили во время визита 0 и визита 5. Во время этого исследования регистрировались следующие показатели: средняя суточная частота сердечных сокращений, максимальная и минимальная ЧСС, количество и характеристики желудочковых и наджелудочковых нарушений, дисперсия интервала QTc, показатели вариабельного сердечного ритма: SDNN, SDANN, RMSSD. Интерпретацию результатов проводил врач-кардиолог.

Опросник «Опросник качества жизни (HeartQol)»:

Опросник качества жизни HeartQoL выдавался пациенту на визите 0 и визите 5. Интерпретацию результатов проводил врач-кардиолог.

Проводилась оценка следующих параметров безопасности:

- общая частота побочных явлений;

- частота серьезных побочных явлений;

- частота побочных явлений, связанных с применением исследуемой фармацевтической композиции;

- частота побочных явлений, приведших к выбыванию пациента из исследования;

- частота побочных явлений, ранее не описанных в инструкции по применению исследуемой фармацевтической композиции.

Безопасность и переносимость 21-дневного приема ФК, раствора орального, оценивали на основании субъективных симптомов и ощущений, сообщаемых пациентом исследователю, и объективным данным, полученным в процессе лечения.

В анализе безопасности продукта учитывались данные физикального обследования, лабораторных и инструментальных обследований. Оценка безопасности проводилась на протяжении всего исследования.

Оценка жизненно важных показателей:

Определение основных параметров жизнедеятельности (измерение ЧСС, ЧД, АД, температуры тела) производили до проведения физикального осмотра в покое (после 15 минут отдыха, не ранее чем через час после курения сигарет и 2 часов после еды). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряли при аускультации сердца параллельно с определением частоты

пульса на лучевой артерии (или на сонной артерии при слабой пульсации на лучевой артерии) в течение минуты в положении сидя. В случае дефицита пульса регистрировали оба параметра: ЧСС и частоту пульса. Частоту дыхания (ЧД) измеряли в течение минуты в состоянии покоя в положении лежа, отмечая дыхательные движения грудной клетки или брюшной стенки, не привлекая пациента.

Изменение артериального давления производили на плечевой артерии в положении пациента лежа по методу Короткова с помощью сертифицированного сфигмоманометра или тонометра с использованием манжеты длиной и шириной, подобранной по длине и окружности плеча пациента в соответствии с рекомендациями по измерению артериального давления (АД) Российского медицинского общества по артериальной гипертензии (РМОАГ)/Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), 2010. Размер манжеты должен соответствовать размеру руки. Резиновая часть раздуваемой манжеты должна охватывать не менее 80 % окружности плеча. Для взрослых лиц применялась манжета шириной 12-13 см и длиной 30-35 см (средний размер); но необходимо было иметь в наличии большую и меньшую манжету для полных и тощих рук, соответственно. Столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны были находиться на нулевой отметке. Для оценки уровня АД на каждой руке необходимо было выполнить не менее двух измерений с интервалом не менее 1 мин; при разности АД > 5 мм рт. ст. делали одно дополнительное измерение; за конечное (регистрированное) значение принималось минимальное из трех измерений.

Техника измерения:

- быстро накачать воздух в манжету до уровня давления, на 20 мм рт. ст. превышающего систолическое артериальное давление (САД) (по исчезновению пульса);

- измерить АД с точностью до 2 мм рт. ст;

- понизить давление в манжете со скоростью примерно 2 мм рт. ст. в 1 секунду;

- уровень давления, при котором появляется 1-й тон, соответствует САД (1 фаза тонов Короткова);

- уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5 фаза тонов Короткова) соответствует диастолическому артериальному давлению (ДАД); у детей, подростков и молодых людей сразу после физической нагрузки, у беременных и при некоторых патологических состояниях у взрослых, когда невозможно определить 5 фазу, следует попытаться определить 4 фазу тонов Короткова, характеризующуюся значительным ослаблением тонов;

- если тоны очень слабы, то следует поднять руку и выполнить несколько сжимающих движений кистью, затем повторить измерение, при этом не следует сильно сдавливать артерию мембраной фонендоскопа;

- при первичном осмотре пациента следует измерить давление на обеих руках; в дальнейшем замеры производят на той руке, на которой АД выше.

Лабораторные исследования:

Забор крови для анализа производили утром натощак (10–12 часов после последнего приема пищи) из локтевой вены одноразовым стерильным шприцем с соблюдением условий асептики/антисептики. Для анализов был необходим забор примерно 12 мл крови (1 столовая ложка) на визите 0 и визите 5. Для общего анализа мочи собиралась ранняя средняя порция после адекватной гигиены промежности. Моча должна была быть доставлена в лабораторию в течение двух часов после сбора.

Клинический анализ крови (содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лейкоцитарная формула, скорость оседания эритроцитов (СОЭ)), биохимический анализ крови (концентрация глюкозы, лактата и пирувата в сыворотке крови, концентрация мочевины и креатинина, билирубина, АЛТ, АСТ, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), общего альбумина), глюкоза крови из локтевой вены и общий анализ мочи (цвет, прозрачность, относительная плотность, pH, глюкоза, белок, кетоновые тела) проводили в лаборатории исследовательского центра.

График исследования (Таблица 45) показывает этапы исследования и процедуры, проводимые для каждого участника исследования.

Если пациент посетил исследовательский центр вне запланированных визитов (незапланированный визит), это не влияло на порядок проведения запланированных визитов. Все проведенные обследования во время незапланированного визита документировались в первичной документации и индивидуальной регистрационной карте (ИРК).

Таблица 45

Расписание визитов и процедур

Стадии исследования	Скрининг	Рандомизация	Прием фармацевтических композиций			Завершающий визит
Визиты	0	1	2	3	4*	5
Дни исследования	-2-0	1	3	7	12±1	22±1

Демографические и антропометрические данные, анамнез: пол, возраст, рост, вес; сопутствующие заболевания;	•					
Измерение АД, ЧСС, ЧД, t;	•		•	•		•
Объективный обзор	•		•	•		•
Регистрация субъективных жалоб	•		•	•	•	•
Лабораторное обследование: • общий анализ крови; • общий анализ мочи; • глюкоза крови; • биохимический анализ крови.	•					•
Тест мочи на беременность (для женщин детородного возраста)	•					
Учет количества приступов стенокардии и количества принятого нитроглицерина	•					•
Эхокардиография	•					
Электрокардиография	•					•
Тредмил-тест	•					•
Суточный мониторинг ЭКГ:	•					•
Определение поток-зависимой вазодилатации	•					•
Выдача и заполнение опросника качества жизни (HeartQol)	•					•
Оценка критериев включение/невключение	•					
Оценка критериев невключение	•		•	•	•	

Выдача «Карточка участника клинического исследования»		•				
Выдача фармацевтических композиций		•		•		
Прием ФК		•	•	•	•	
Регистрация ПР/ПЯ		•	•	•	•	•
Телефонный опрос					•	

Результаты исследований:

Изменение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста (ТрТ) по протоколу R. Bruce по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием:

Популяция PP

Средняя (±СО) продолжительность физической нагрузки при проведении тредмил-теста на начальном уровне составила в основной группе 4,95±2,05 мин, в контрольной группе 5,11±1,82 мин (статистически значимых отличий между группами нет, p= 0,695).

Средняя (±СО) продолжительность физической нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания лечения составила в основной группе 5,82±2,15 мин (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p<0,001), в контрольной группе 5,39±2,02 мин (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p= 0,160) (статистически значимых различий между группами на визите 5 нет, p=0,161).

Абсолютная средняя разница (±СО) продолжительности физической нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 0,87±1,21 мин (95% ДИ - 0,51; 1,23), в контрольной группе 0,28±1,30 мин (95% ДИ - 0,10; 0,67) (различия между группами статистически значимы, p<0,001). Среднее различие между группами составило 0,589 мин (95% ДИ - 0,067; 1,111) (различия между группами статистически значимы).

Относительная средняя разница (±СО) продолжительности физической нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 23,89±39,27 % (95% ДИ 12,10; 35,69), в контрольной группе 8,29±25,49 %

(95% ДИ 0,72; 15,85) (различия между группами статистически значимы, p=0,001).

Таким образом, можно заключить, что при анализе основной группы популяции PP длительность физической нагрузки статистически значимо увеличилась по сравнению с контрольной группой, таким образом можно считать доказанной гипотезу о преимуществе применения ФК в сочетании с базовой стандартной терапией по сравнению с применением только базовой терапии по первоначальному критерию эффективности.

Популяция ITT

Средняя (±СО) продолжительность физической нагрузки при проведении тредмил-теста на начальном уровне составила в основной группе 4,98±1,95 мин, в контрольной группе 5,20±1,74 мин (статистически значимых отличий между группами нет, p= 0,506).

Средняя (±СО) продолжительность физической нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания лечения составила в основной группе 5,95±2,08 мин (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p<0,001), в контрольной группе 5,41± 1,92 мин (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p= 0,267) (статистически значимых различий между группами на визите 5 нет, p=0,053).

Абсолютная средняя разница (±СО) продолжительности физической нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 0,93±1,15 мин (95% ДИ 0,62; 1,25), в контрольной группе 0,21±1,22 мин (95% ДИ 0,12; 0,54) (различия между группами статистически значимыми, p<0,001). Среднее различие между группами составило 0,724 мин (95% ДИ 0,272; 1,176) (различия между группами статистически значимы).

Относительная средняя разница (±СВ) продолжительности физической нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 24,32±36,64 % (95% ДИ 14,31; 34,32), в контрольной группе 6,51±24,04 % (95%ДИ 0,01; 13,01) (различия между группами статистически значимыми, p<0,001).

Таким образом, можно заключить, что при анализе основной группы популяции ITT продолжительность физической нагрузки статистически значимо увеличилась по сравнению с контрольной группой. Увеличение продолжительности физической нагрузки при проведении теста (ТрТ) по протоколу R.Bruce по окончании 21-дневного курса лечения на 1 минуту по сравнению с исходным состоянием:

Популяция ITT

Увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 1 минуту при проведении тредмил-теста после окончания курса лечения было зарегистрировано у 21/54 (38,89 %) пациента, в контрольной группе – у 8/55 (14,55 %) пациентов (различия между группами статистически значимые, p=0,008). Среднее различие составило 24,343 % (95% ДИ 7,752; 39,387) (различия между группами статистически значимы).

Таким образом, можно заключить, что в основной группе доля пациентов, у которых увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем составило 1 минуту, статистически значимо выше, чем в контрольной группе.

Увеличение продолжительности физической нагрузки при проведении теста нагрузки (ТрТ) по протоколу R.Bruce по окончании 21-дневного курса лечения на 2 минуту по сравнению с исходным состоянием:

Популяция ITT

Увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 2 минуты при проведении тредмил-теста после окончания курса лечения было зарегистрировано у 8/54 (14,81 %) пациентов, в контрольной группе – у 3/55 (5,45 %) пациентов (различия между группами статистически незначимые, p=0,191). Среднее различие составило 9,360 (95% ДИ 2,426; 21,678) (различия между группами статистически незначимы).

Таким образом, можно сделать вывод, что доли пациентов, у которых увеличение продолжительности выполняемых упражнений после лечения по сравнению с исходным значением составило 2 минуты, статистически не отличались в основной и контрольной группах.

Популяция PP

Увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки на 2 минуты при проведении тредмил-теста после окончания курса лечения было зарегистрировано у 6/45 (13,33 %) пациентов, в контрольной группе – у 3/46 (6,52 %) пациентов (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,315). Среднее различие составило 6,812 (95% ДИ - 6,252; 20,350) (различия между группами статистически не значимы).

Таким образом, можно заключить, что доли пациентов, у которых увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем составило 2 минуты, статистически не отличаются в основной и контрольной группе.

Динамика пикового потребления кислорода по результатам ТрТпо окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием:

Популяция ITT

Среднее значение (±СО) пикового потребления кислорода при проведении тредмил-теста на начальном уровне в основной группе составило 15,05±7,98 мл/мин/кг, в контрольной группе - 14,69±7,36 мл/мин/кг (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,995).

Среднее значение (±СО) пикового потребления кислорода при проведении тредмил-теста после лечения в основной группе составило 17,22±9,54 мл/мин/кг (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p<0,001), в контрольной группе 15,18±7,48 мл/мин/кг (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,154) (статистически значимых различий между группами на визите 5 нет, p=0,228).

Абсолютная средняя разница (±СО) пикового потребления кислорода после окончания лечения по сравнению с исходным уровнем составляла в основной группе 2,16±4,40 мл/мин/кг (95% ДИ 0,96; 3,36), в контрольной группе 0,49±3,38 мл/мин/кг (95% ДИ -0,42; 1,41) (различия между группами статистически значимы, p<0,001).

Относительная средняя разница (±СО) пикового потребления кислорода после окончания лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 18,93±47,58 % (95% ДИ 5,95; 31,92), в контрольной группе 7,25± 34,03 % (95% ДИ -1,95; 16,45) (различия между группами статистически значимы, p<0,001).

Таким образом, была обнаружена статистически значимая разница в увеличении пикового потребления кислорода по окончании лечения по сравнению с начальным уровнем между основной и контрольной группами, как в абсолютных, так и относительных значениях.

Популяция PP

Среднее значение (±СО) пикового потребления кислорода при проведении тредмил-теста на начальном уровне в основной группе составило 14,32±8,60 мл/мин/кг, в контрольной группе - 13,76±7,67 мл/мин/кг (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,934).

Среднее значение (±СО) пикового потребления кислорода при проведении тредмил-теста после лечения в основной группе составило 16,05±9,87 мл/мин/кг (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p<0,001), в контрольной группе - 14,44±7,93 мл/мин /кг (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,066) (статистически значимых различий между группами на визите 5 нет, p=0,549).

Абсолютная средняя разница (±СО) пикового потребления кислорода после окончания лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 1,72±4,48 мл/мин/кг (95% ДИ 0,38; 3,07), в контрольной

группе - 0,69±3,63 мл/мин/кг (95% ДИ - 0,39; 1,77) (различия между группами статистически значимы, p=0,002).

Относительная средняя разница (±СО) пикового потребления кислорода после окончания лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 18,19±51,66 % (95% ДИ 2,67; 33,72), в контрольной группе - 9,16± 36,87 % (95% ДИ - 1,79; 20,11) (различия между группами статистически значимы, p=0,001).

Таким образом, была обнаружена статистически значимая разница в увеличении пикового потребления кислорода по окончании лечения по сравнению с начальным уровнем между основной и контрольной группами, как в абсолютных, так и относительных значениях.

Изменение мощности пороговой нагрузки при проведении теста ТрТпо окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием:

Популяция ITT

Среднее значение (±СО) мощности пороговой нагрузки при проведении тредмил-теста на начальном уровне составило в основной группе 6,34±2,18 МЕТ, в контрольной группе - 6,51±2,09 МЕТ (статистически значимых отличий между группами нет, p =0,936).

Среднее значение (±СО) мощности пороговой нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания лечения составило в основной группе 7,52±2,71 МЕТ (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p<0,001), в контрольной группе - 6,57 ±2,24 МЕТ (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,440) (статистически значимых различий между группами на визите 5 нет, p=0,073).

Абсолютная средняя разница (±СО) мощности пороговой нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 1,15±1,85 МЕТ (95% ДИ 0,64; 1,65), в контрольной группе - 0,06±1,20 МЕТ (95% ДИ - 0,26; 0,38) (различия между группами были статистически значимыми, p<0,001).

Относительная средняя разница (±СО) мощности пороговой нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 20,53±32,80 % (95% ДИ 11,58; 29,48), в контрольной группе - 2,02±14,76 % (95% ДИ - 1,97; 6,01) (различия между группами статистически значимы, p<0,001).

Таким образом, была обнаружена статистически значимая разница в увеличении мощности пороговой нагрузки по окончании курса лечения по сравнению с начальным уровнем между основной и контрольной группой как в абсолютных, так и в относительных значениях.

Популяция PP

Среднее значение (±СО) мощности пороговой нагрузки при проведении тредмил-теста на исходном уровне составило в основной группе 6,28±2,37 МЕТ, в контрольной группе - 6,45±2,26 МЕТ (статистически значимых отличий между группами нет, p = 0,948).

Среднее значение (±СО) мощности пороговой нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания лечения составило в основной группе 7,19±2,78 МЕТ (различия по сравнению с исходным уровнем статистически значимы, p=0,006), в контрольной группе - 6,52 ±2,43 МЕТ (статистически значимых отличий по сравнению с исходным уровнем нет, p=0,440) (статистически значимых различий между группами на визите 5 нет, p=0,311).

Абсолютная средняя разница (±СО) мощности пороговой нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 0,91±1,85 МЕТ (95% ДИ 0,35; 1,47), в контрольной группе - 0,07±1,31 МЕТ (95% ДИ - 0,32; 0,46) (различия между группами статистически значимыми, p=0,040).

Относительная средняя разница (±CJ) мощности пороговой нагрузки при проведении тредмил-теста после окончания лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 17,60±34,19 % (95% ДИ 7,33; 27,88), в контрольной группе - 2,41±16,14 % (95% ДИ -2,38; 7,20) (различия между группами статистически значимыми, p=0,044).

Таким образом, была обнаружена статистически значимая разница в увеличении мощности пороговой нагрузки по окончании курса лечения по сравнению с начальным уровнем между основной и контрольной группой как в абсолютных, так и в относительных значениях.

Количество приступов стенокардии за неделю и их динамика:

Популяция ITT

Среднее число (±СО) приступов стенокардии за последние 7 дней составило на начальном уровне в основной группе 1,49±2,54 (медиана 0,00), в контрольной группе 1,24±1,54 (медиана 0,00) (статистически значимых различий между группами нет, p=0,969).

Среднее число (±СО) приступов стенокардии за последние 7 дней после окончания курса лечения составило в основной группе 1,02±1,95 (медиана 0,00) (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимые, p=0,022), в контрольной группе - 1,80±2,45 (медиана 1,00) (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p=0,047) (статистически значимых различий между группами на визите 5 нет, p=0,072).

Средняя разница (±СО) количества приступов стенокардии за последние 7 дней после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 0,50±2,37 (95% ДИ -1,15; 0,15), в

контрольной группе - 0,56±2,03 (95% ДИ 0,02; -1,11) (различия между группами статистически значимы, p=0,003).

Таким образом, можно заключить, что наблюдалось статистически значимое отличие динамики количества приступов стенокардии за неделю после окончания курса лечения: тогда как среднее количество приступов стенокардии в основной группе статистически значимо сократилось, в контрольной группе количество приступов статистически значимо увеличилось.

Популяция PP

Среднее количество (±СО) приступов стенокардии за последние 7 дней составило на начальном уровне в основной группе 1,82±2,71 (медиана 1,00), в контрольной группе - 1,48±1,57 (медиана 1,00) (статистически значимых различий между группами нет, p=0,842).

Среднее количество (±СО) приступов стенокардии за последние 7 дней после окончания курса лечения составило в основной группе 1,22±2,08 (медиана 0,00) (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимые, p=0,022), в контрольной группе - 2,15±2,54 (медиана 2,00) (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p=0,047) (статистически значимых различий между группами на визите 5 нет, p=0,049).

Средняя разница (±СО) количества приступов стенокардии за последние 7 дней после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 0,60±2,59 (95% ДИ -1,38; 0,18), в контрольной группе 0,67±2,20 (95% ДИ 0,02; -1,33) (различия между группами статистически значимы, p=0,003).

Таким образом, можно заключить, что наблюдалось статистически значимое отличие динамики количества приступов стенокардии за неделю после окончания курса лечения: тогда как среднее количество приступов стенокардии в основной группе статистически значимо сократилось, в контрольной группе количество приступов статистически значимо увеличилось.

Количество принимаемых доз (пилюль) нитроглицерина за неделю и их динамика:

Популяция ITT

Среднее количество (±СО) таблеток нитроглицерина, принятых за последние 7 дней, составило на начальном уровне в основной группе 0,71±1,15 (медиана 0,00), в контрольной группе 0,58±0,94 (медиана 0,00) (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,733).

Среднее количество (±СО) таблеток нитроглицерина, принятых за последние 7 дней, после окончания курса лечения составило в основной

группе 0,39±0,74 (медиана 0,00) (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p=0,028), в контрольной группе 0,93±1,97 (медиана 0,00) (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,127) (статистически значимых отличий между группами на Визите 5 нет, p=0,234).

Средняя разница (±СО) количества таблеток нитроглицерина, принятых за последние 7 дней, после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 0,33±1,06 (95% ДИ -0,62; -0,04), в контрольной группе 0,35±1,61 (95% ДИ - 0,09; 0,78) (статистически значимых различий между группами нет, p=0,064).

Таким образом, можно заключить, что не выявлено статистически значимых различий по количеству принятых доз (пилюль) нитроглицерина в динамике после окончания курса между основной и контрольной группой, хотя в среднем количество принятых таблеток статистически значимо сократилось в основной группе и незначительно увеличилось в контрольной.

Популяция PP

Среднее количество (±СО) таблеток нитроглицерина, принятых за последние 7 дней, составило на начальном уровне в основной группе 0,87±1,22 (медиана 0,00), в контрольной группе 0,70±0,99 (медиана 0,00) (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,635).

Среднее количество (±СО) таблеток нитроглицерина, принятых за последние 7 дней, после окончания курса лечения составило в основной группе 0,47±0,79 (медиана 0,00) (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p=0,028), в контрольной группе 1,11±2,11 (медиана 0,00) (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,127) (статистически значимых различий между группами на Визите 5 нет, p=0,206).

Средняя разница (±СО) количества таблеток нитроглицерина, принятых за последние 7 дней, после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 0,40±1,16 (95% ДИ -0,75; -0,05), в контрольной группе 0,41±1,76 (95% ДИ -0,11; 0,94) (статистически значимых различий между группами нет, p=0,054).

Таким образом, можно заключить, что не выявлено статистически значимых различий по количеству принятых доз (пилюль) нитроглицерина в динамике после окончания курса между основной и контрольной группой, хотя в среднем количество принятых таблеток статистически значимо сократилось в основной группе и незначительно увеличилось в контрольной.

Уменьшение количества приступов стенокардии к окончанию курса лечения на 50 % по сравнению с исходным состоянием:

Популяция ITT

Количество пациентов, у которых было зарегистрировано уменьшение количества приступов стенокардии по окончании курса лечения на 50 % по сравнению с исходным состоянием, составило в основной группе 13/55 (23,64 %), в контрольной группе – 7/55 (12,73 %) (статистически значимых различий между группами нет, p=0,216).

Таким образом, статистически значимых различий между основной и контрольной группами по количеству пациентов, у которых достигнуто уменьшение количества приступов стенокардии на 50 % и более до окончания курса лечения, не обнаружено.

Популяция PP

Количество пациентов, у которых было зарегистрировано уменьшение количества приступов стенокардии по окончании курса лечения на 50 % по сравнению с исходным состоянием, составило в основной группе 13/45 (28,89 %), в контрольной группе – 7/46 (15,22 %) (статистически значимых различий между группами нет, p=0,186).

Таким образом, статистически значимых различий между основной и контрольной группами по количеству пациентов, у которых достигнуто уменьшение числа приступов стенокардии на 50 % и более до окончания курса лечения, не обнаружено.

Уменьшение количества потребляемых таблеток (доз) нитроглицерина для купирования приступов стенокардии к окончанию курса лечения на 50 % по сравнению с исходным состоянием:

Популяция ITT

Количество пациентов, у которых было зарегистрировано уменьшение количества потребляемых таблеток (доз) нитроглицерина для купирования приступов стенокардии по окончании курса лечения на 50 % по сравнению с исходным состоянием, составило в основной группе 11/55 (20 %), в контрольной группе – 9/55 (16,36 %) (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,805).

Таким образом, статистически значимых различий между основной и контрольной группами по количеству пациентов, у которых достигнуто уменьшение количества принятых доз нитроглицерина для купирования приступов стенокардии на 50 % и более до окончания курса лечения, не обнаружено.

Популяция PP

Количество пациентов, у которых было зарегистрировано уменьшение количества потребляемых таблеток (доз) нитроглицерина для купирования приступов стенокардии по окончании курса лечения на 50 % по сравнению с исходным состоянием, составило в основной группе 11/45 (24,44 %), в

контрольной группе - 9/46 (19,57 %) (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,757).

Таким образом, статистически значимых различий между основной и контрольной группами по количеству пациентов, у которых достигнуто уменьшение количества принятых доз нитроглицерина для купирования приступов стенокардии на 50 % и более до окончания курса лечения, не обнаружено.

Изменение уровня поток-зависимой вазодилатации по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием:

Популяция ITT

Среднее значение (±СО) поток-зависимой вазодилатации (ПЗВД) на начальном уровне в основной группе составило 19,03±25,85 %, в контрольной группе - 17,88±23,99 % (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,552).

По окончании курса лечения (Визит 5) среднее значение ПЗВД в основной группе составило 20,73±25,73 % (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p<0,001), в контрольной группе - 18,50±24,07 % (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p=0,016) (различия между группами на визите 5 статистически значимы, p=0,018).

Средняя разница (±СО) показателей значений ПЗВД между визитами после окончания лечения и на начальном уровне составила в основной группе 1,51±2,52 % (95% ДИ 0,82; 2,20), в контрольной группе - 0,62± 2,52 % (95% ДИ -0,06; 1,30) (различия между группами статистически значимы, p=0,002).

Таким образом, в основной группе наблюдалось значительное увеличение ПЗВД после окончания курса лечения, при этом среднее увеличение ПЗВД в основной группе было более выраженным, чем в контрольной.

Популяция PP

Среднее значение (±СО) поток-зависимой вазодилатации на начальном уровне в основной группе составило 21,65±27,95 %, в контрольной группе - 20,22±25,61 % (статистически значимых отличий между группами нет, p = 0,732).

По окончании курса лечения (Визит 5) среднее значение ПЗВД в основной группе составило 22,78±27,76 % (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p<0,001), в контрольной группе - 20,80±25,73 % (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,098) (статистически значимых различий между группами на визите 5 нет, p=0,133).

Средняя разница (±СО) показателей значений ПЗВД между визитами после окончания лечения и на начальном уровне составила в основной группе 1,13±2,51 % (95% ДИ 0,37; 1,88), в контрольной группе 0,58± 2,74 % (95% ДИ -0,23; 1,40) (различия между группами статистически значимы, p=0,039).

Таким образом, в основной группе наблюдалось статистически значимое увеличение среднего значения ПЗВД после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем, среднее увеличение ПЗВД в основной группе было также значимо более выраженным, чем в контрольной группе.

Изменение вариабельности интервала QTc и количества аритмических событий по результатам суточного мониторирования ЭКГ по окончании 21-дневного режима лечения:

Популяция ITT

На начальном уровне (визит 0) среднее значение дисперсии QT (±СО) в основной группе составило 22,98±86,35 с, в контрольной группе - 11,81±59,21 с (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,848).

По окончании курса лечения (Визит 5) среднее значение дисперсии QT (±СО) составило в основной группе 18,59±82,49 с (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p= 0,346), в контрольной группе 12,43 ±57,79 с (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,360) (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,267).

Средняя разница (±СО) показателей дисперсии QT между визитами после окончания лечения и на начальном уровне составила в основной группе 4,81 (±92,90) с (95% ДИ -30,16; 20,55), в контрольной группе 0,62 (±82,66) с (95% ДИ -21,72; 22,97) (статистически значимых различий между группами нет, p=0,191).

Таким образом, не было выявлено статистически значимых отличий между группами терапии относительно изменения значения дисперсии QT после курса лечения по сравнению с начальным уровнем.

На начальном уровне (визит 0) среднее значение количества желудочковых нарушений ритма в основной группе составило 490,85±1120,16, в контрольной группе - 493,47±1100,80 (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,976).

По окончании курса лечения (визит 5) среднее значение количества желудочковых нарушений ритма в основной группе составило 442,63±1216,51 (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p=0,010), в контрольной группе - 639,07±1355,16 (статистически

значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p= 0,539) (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,143).

Средняя разница (±СО) количества желудочковых нарушений ритма между визитами после окончания лечения и на начальном уровне составила в основной группе 57,31 (±519,79) (95% ДИ - 199,19; 84,56), в контрольной группе 145,60 (±1037,12) (95% ДИ - 134,77; 425,97) (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,339).

Таким образом, не были выявлены статистически значимые различия между группами терапии относительно изменения количества желудочковых нарушений ритма после курса лечения по сравнению с начальным уровнем.

На начальном уровне (визит 0) среднее значение количества наджелудочковых нарушений ритма в основной группе составило 94,24±215,73, в контрольной группе - 226,47±497,55 (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,983).

По окончании курса лечения (визит 5) среднее значение количества наджелудочковых нарушений ритма в основной группе составило 112,00±340,95 (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,053), в контрольной группе – 170,42±370,20 (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p= 0,362) (статистически значимых различий между группами нет, p=0,709).

Средняя разница (±СО) количества наджелудочковых нарушений ритма между визитами после окончания лечения и на начальном уровне составила в основной группе 16,11 (±393,90) (95% ДИ -91,40; 123,63), в контрольной группе - 56,05 (±454,68) (95% ДИ -178,97; 66,86) (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,652).

Таким образом, не было выявлено статистически значимых отличий между группами терапии относительно изменения числа наджелудочковых нарушений ритма после курса лечения по сравнению с начальным уровнем.

На начальном уровне (визит 0) среднее значение количества смешанных нарушений ритма в основной группе составило 0,25±1,89, в контрольной группе - 14,24±94,36 (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,174).

По окончании курса лечения (визит 5) среднее значение количества смешанных нарушений ритма в основной группе составило 0,30±2,18 (статистически значимых различий по сравнению с начальным уровнем нет, p=1,00), в контрольной группе - 1,42 ±5,89 (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,675) (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,176).

Средняя разница (±СО) количества смешанных нарушений ритма между визитами после окончания лечения и на начальном уровне составила в основной группе 0,04 (±2,92) (95% ДИ -0,76; 0,83), в контрольной группе -

12,82 (±94,33) (95% ДИ -38,32; 12,68) (статистически значимых отличий между группами нет, p=1,00).

Таким образом, не были выявлены статистически значимые различия между группами терапии относительно изменения количества смешанных нарушений ритма после курса лечения по сравнению с начальным уровнем.

Популяция PP

На начальном уровне (визит 0) среднее значение дисперсии QT (±СО) в основной группе составило 27,99±94,92 с, в контрольной группе - 14,04±64,62 с (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,790).

По окончании курса лечения (визит 5) среднее значение дисперсии QT (±СО) составило в основной группе 22,23±90,09 с (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p= 0,728), в контрольной группе - 14,78±63,03 с (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,267) (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,417).

Средняя разница (±СО) показателей дисперсии QT между визитами после окончания лечения и на начальном уровне составила в основной группе 5,77 (±101,93) с (95% ДИ -36,39; 24,86), в контрольной группе 0,74 (±90,55) с (95% ДИ -26,15; 27,63) (статистически значимых различий между группами нет, p=0,306).

Таким образом, не было обнаружено статистически значимых отличий изменения значения дисперсии QT между группами терапии после окончания лечения по сравнению с начальным уровнем.

На начальном уровне (визит 0) среднее значение количества желудочковых нарушений ритма в основной группе составило 534,91±1192,95, в контрольной группе - 567,00±1188,23 (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,971).

По окончании курса лечения (визит 5) среднее значение количества желудочковых нарушений ритма в основной группе составило 481,29±1308,45 (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,067), в контрольной группе - 748,96±1457,15 (статистически значимых различий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,788) (различия между группами на визите 5 статистически значимы, p=0,046).

Средняя разница (±СО) количества желудочковых нарушений ритма между визитами после окончания лечения и на начальном уровне составила в основной группе 53,62 (±565,42) (95% ДИ -223,49; 116,25), в контрольной группе 181,96 (±1131,43) (95% ДИ -154,04; 517,95) (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,450).

Таким образом, не были выявлены статистически значимые различия между группами терапии относительно изменения количества желудочковых нарушений ритма после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем, хотя наблюдались статистически значимые отличия количества желудочковых нарушений ритма после окончания курса лечения (на визите 5).

На начальном уровне (визит 0) среднее значение количества наджелудочковых нарушений ритма в основной группе составило 80,18±127,58, в контрольной группе - 244,59±521,56 (статистически значимых различий между группами нет, p=0,787).

По окончании курса лечения (визит 5) среднее значение количества наджелудочковых нарушений ритма в основной группе составило 129,76±371,42 (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,097), в контрольной группе - 173,37±387,24 (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p= 0,098) (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,915).

Средняя разница (±СО) количества наджелудочковых нарушений ритма между визитами после окончания лечения и на начальном уровне составила в основной группе 49,58 (±379,66) (95% ДИ -64,49; 163,64), в контрольной группе - 71,22 (±494,59) (95% ДИ -218,09; 75,66) (статистически значимых различий между группами нет, p=0,849).

Таким образом, не было выявлено статистически значимых отличий между группами терапии относительно изменения числа наджелудочковых нарушений ритма после курса лечения по сравнению с начальным уровнем.

На начальном уровне (визит 0) среднее значение количества смешанных нарушений ритма в основной группе составило 0,31±2,09, в контрольной группе - 17,02±103,13 (статистически значимых различий между группами нет, p= 0,181).

По окончании курса лечения (визит 5) среднее значение количества смешанных нарушений ритма в основной группе составило 0,36±2,39 (статистически значимых отличий по сравнению с исходным уровнем нет, p = 1,00), в контрольной группе - 1,70 ±6,41 (статистически значимых различий по сравнению с исходным уровнем нет, p=0,675) (статистически значимых различий между группами нет, p=0,175).

Средняя разница (±СО) количества смешанных нарушений ритма между визитами после окончания лечения и на начальном уровне составила в основной группе 0,04 (±3,20) (95% ДИ -0,92; 1,01), в контрольной группе - 15,33 (±103,14) (95% ДИ -45,96; 15,30) (статистически значимых отличий между группами нет, p=1,00).

Таким образом, не были обнаружены статистически значимые различия между группами терапии относительно изменения количества

смешанных нарушений ритма после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем.

Оценка качества жизни по опроснику HeartQoL и ее динамика по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с исходным состоянием:

Популяция ITT

Среднее значение (±СО) оценки качества жизни по опроснику HeartQoL на начальном уровне в основной группе составило 1,62±1,53 баллов, в контрольной группе - 1,62±0,55 баллов (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,212).

Среднее значение (±СО) оценки качества жизни по опроснику HeartQoL после окончания лечения в основной группе составило 1,84±0,84 баллов (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p<0,001), в контрольной группе - 1,62±0,59 баллов (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,683) (статистически значимых различий между группами на визите 5 нет, p=0,143).

Средняя разница (±СО) оценки качества жизни по опроснику HeartQoL по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 0,22±1,72 баллов (95% ДИ -0,26; 0,69), в контрольной группе - 0,01± 0,22 баллов (95% ДИ -0,05; 0,07) (различия между группами статистически значимы, p=0,002).

Таким образом, можно заключить, что в основной группе отмечалось повышение оценки качества жизни после окончания курса лечения, которое было более выраженным по сравнению с контрольной группой.

Популяция PP

Среднее значение (±СО) оценки качества жизни по опроснику HeartQoL на начальном уровне в основной группе составило 1,60±1,68 баллов, в контрольной группе - 1,54±0,52 баллов (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,212).

Среднее значение (±СО) оценки качества жизни по опроснику HeartQoL после окончания лечения в основной группе составило 1,71±0,86 баллов (различия по сравнению с начальным уровнем статистически значимы, p=0,014), в контрольной группе - 1,53±0,58 баллов (статистически значимых отличий по сравнению с начальным уровнем нет, p=0,966) (статистически значимых различий между группами на визите 5 нет, p=0,470).

Средняя разница (±СО) оценки качества жизни по опроснику HeartQoL после окончания курса лечения составила в основной группе 0,12±1,87 баллов (95% ДИ -0,45; 0,68), в контрольной группе - 0,00±0,19 баллов (95% ДИ -0,06; 0,06) (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,061).

Таким образом, можно заключить, что в основной группе отмечалось повышение оценки качества жизни после окончания курса лечения, однако

изменения не были статистически значимыми по сравнению с контрольной группой.

Статистические/аналитические результаты

Предшествующие и сопутствующие заболевания И в основной и в контрольной группе в качестве сопутствующей патологии чаще всего регистрировались нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: у 34/55 (61,82 %) и 32/55 (58,18 %) пациентов, соответственно (статистически значимых отличий между группами нет, p=0,846).

Предварительная и сопутствующая терапия

Чаще всего в основной и контрольной группах в качестве лекарственных средств сопутствующей терапии назначались гипогликемические лекарственные средства. Кроме инсулина, в основной группе на втором месте по частоте назначения – ацетилсалициловая кислота.

Вывод об эффективности

Согласно результатам проведенного анализа в результате оценки первичного критерия эффективности – изменение продолжительности выполняемой физической нагрузки при проведении нагрузочного теста по протоколу R. Bruce по окончании 21-дневного курса лечения по сравнению с начальным состоянием – в популяции по протоколу (основная популяция для анализа первичного критерия эффективности) абсолютное изменение составило в основной группе 0,87±1,21 мин (95% ДИ 0,51; 1,23), в контрольной группе - 0,28±1,30 мин (95% ДИ -0,10; 0,67) (различия между группами статистически значимы, p<0,001). Среднее различие между группами составило 0,589 мин (95% ДИ -0,067; 1,111) (различия между группами статистически значимы).

Аналогичные результаты с достижением статистически значимого различия между группами в пользу комбинированной терапии были получены в популяции ITT.

Протоколом было установлено, что вывод об эффективности терапии комплексной терапии (ФК и стандартной терапии) в основной группе по сравнению с применением только стандартной терапии будет сделан на основании наличия положительных статистических значимых различий между группами по первичной переменной эффективности в пользу основной группы. Это позволяет сделать вывод о том, что терапия исследуемой ФК, орального раствора, на фоне стандартной терапии превышает по эффективности применения только стандартной терапии относительно длительности выполняемой физической нагрузки.

Дополнительно, статистически значимые отличия были получены при анализе относительного увеличения времени физической нагрузки, составившего в популяции PP в основной группе 23,89±39,27 % (95% ДИ

12,10; 35,69), в контрольной группе - 8,29±25,49 % (95% ДИ 0,72; 15,85), и в популяции ITT в основной группе 24,32±36,64 % (95% ДИ 14,31; 34,32), в контрольной группе - 6,51±24,04 % (0,01; 13,01).

При оценке дополнительных параметров эффективности было выявлено статистически значимое большее количество пациентов, у которых увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки составило 1 минуту по окончании 21-дневного курса лечения, в популяции ITT в группе комбинированной терапии по сравнению со стандартной терапией (38,89 % и 14,55 %, соответственно). В популяции по протоколу различия между группами (37,78 % и 17,39 %, соответственно) не достигли статистической значимости.

Не были выявлены статистически значимые различия между количеством пациентов, у которых увеличение продолжительности выполняемой физической нагрузки составило 2 минуты по окончании 21-дневного курса лечения, между основной и контрольной группами ни в популяции PP (13,33 % и 6,52 % пациентов, соответственно), ни в популяции ITT (14,81 % и 5,45 % пациентов, соответственно).

Было выявлено статистически значимое различие между группами терапии относительно увеличения пикового потребления кислорода после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем: в популяции PP изменение составило в основной группе 1,72±4,48 мл/мин/кг (95% ДИ 0,38; 3,07), в контрольной группе - 0,69±3,63 мл/мин/кг (95% ДИ -0,39; 1,77); в популяции ITT в основной группе - 2,16±4,40 мл/мин/кг (95% ДИ 0,96; 3,36), в контрольной группе - 0,49±3,38 мл/мин/кг (95% ДИ -0,42; 1,41). Аналогично, статистически значимые различия между группами были обнаружены при анализе относительного изменения пикового потребления кислорода: в основной группе 18,19±51,66 % (95% ДИ 2,67; 33,72), в контрольной группе 9,16±36,87 % (95% ДИ - 1,79; 20,11) (в популяции PP), и в основной группе 18,93±47,58 % (95% ДИ 5,95; 31,92), в контрольной группе 7,25±34,03 % (95% ДИ -1,95; 16,45) (в популяции ITT).

Было выявлено статистически значимое различие между группами терапии относительно увеличения мощности пороговой нагрузки после 21-дневного курса лечения: значение составило в основной группе 0,91±1,85 MET (95% ДИ 0,35; 1,47), в контрольной группе 0,07±1,31 (95% ДИ -0,32; 0,46) MET (в популяции PP), и в основной группе 1,15±1,85 MET (95% ДИ 0,64; 1,65), в контрольной группе 0,06±1,20 MET (95% ДИ -0,26; 0,38) (в популяции ITT). Аналогично, статистически значимые различия между группами были обнаружены при анализе относительного увеличения мощности пороговой нагрузки: в основной группе 17,60±34,19 % (95% ДИ 7,33; 27,88), в контрольной группе 2,41±16,14 % (95% ДИ -2,38; 7,20) (в популяции PP), и в основной группе 20,53±32,80 % (95% ДИ 11,58; 29,48), в контрольной группе 2,02±14,76 % (95% ДИ -1,97; 6,01) (в популяции ITT).

Наблюдалось статистически значимое отличие динамики числа приступов стенокардии в неделю после окончания курса лечения в обеих популяциях анализа: тогда как среднее количество приступов стенокардии в основной группе статистически значимо сократилось (среднее изменение составило -0,60±2,59 (95% ДИ -1,38 ;0,18) в популяции PP и -0,50±2,37 (95% ДИ -1,15; 0,15) в популяции ITT), в контрольной группе количество приступов статистически значимо увеличилось (среднее изменение составило 0,67±2,20 (95% ДИ 0,02; -1,33) в популяции PP и 0,56±2,03 (95% ДИ 0,02; -1,11) в популяции ITT).

При этом не было выявлено статистически значимых отличий между группами терапии в отношении количества пациентов, у которых количество приступов стенокардии в неделю сократилось на 50 % после курса лечения по сравнению с начальным уровнем. Этот результат может быть связан с тем, что на начальном уровне среднее количество приступов стенокардии в неделю было относительно невелико.

Не было выявлено статистически значимых отличий между группами терапии по количеству принятых таблеток нитроглицерина в неделю ни в одной из популяций анализа.

Также не было выявлено статистически значимых различий между группами терапии по количеству пациентов, у которых достигнуто уменьшение количества принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю на 50 % после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем.

В основной группе наблюдалось статистически значимое увеличение среднего значения ПЗВД после окончания курса лечения по сравнению с начальным уровнем. Среднее увеличение ПЗВД в основной группе было также значимо более выраженным, чем в контрольной группе: средняя разница значения ПЗВД составила в основной группе 1,13±2,51 % (95% ДИ 0,37; 1,88), в контрольной группе 0,58±2,74 % (95% ДИ -0,23; 1,40) в популяции PP, и в основной группе 1,51±2,52 % (95% ДИ 0,82; 2,20), в контрольной группе 0,62±2,52 % (95% ДИ -0,06; 1,30) в популяции ITT.

Не были выявлены статистически значимые различия между группами терапии относительно изменения значения дисперсии QT, изменения количества желудочковых нарушений ритма, изменения количества наджелудочковых нарушений ритма и смешанных нарушений ритма после курса лечения по сравнению с начальным уровнем ни в одной из популяций анализа.

В основной группе при анализе в популяции ITT отмечалось повышение оценки качества жизни по опроснику HeartQoL после окончания курса лечения, которое было более выраженным по сравнению с контрольной группой: средняя разница оценки качества жизни по сравнению с начальным уровнем составила в основной группе 0,22 ±1,72 баллов (95% ДИ -0,26; 0,69), в контрольной группе 0,01±0,22 баллов (95% ДИ -0,05; 0,07)

(различия между группами статистически значимы, p= 0,002). В популяции по протоколу также отмечалось повышение оценки качества жизни после окончания курса лечения, однако изменения не являлись статистически значимыми по сравнению с контрольной группой.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что комбинированная терапия с применением заявленной фармацевтической композиции на фоне стандартной терапии превосходит по эффективности применение только стандартной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца, при этом имеет приемлемый профиль безопасности, сравнимый с применением только стандартной терапии.

Подытоживая данные клинического исследования, можно сделать вывод, что фармацевтическая композиция согласно техническому решению в форме орального раствора на основе двух активных компонентов - аргинина и левокарнитина - повышает эффективность комплексной терапии ишемической болезни сердца и улучшает качество жизни больных за счет снижения частоты приступов стенокардии.

Для определения возможности применения ФК для лечения заболеваний, связанных с нарушениями мозгового кровообращения, в частности, такого заболевания как хроническое нарушение мозгового кровообращения, и целесообразности такого применения, были проведены клинические исследования.

Целью клинического исследования было изучение эффективности ФК, содержащей в 1 мл раствора 100 мг левокарнитина и 264 мг аргинина аспартата, в составе комплексной терапии такого заболевания как хроническое нарушение мозгового кровообращения (ХНМК).

Дизайн исследования был следующим.

Исследование проводилось на 75 пациентах обоих полов в возрасте от 55 до 75 лет, которые были разделены на три группы по 25 пациентов в каждой группе. Все пациенты имели диагноз хроническое нарушение мозгового кровообращения 1-2-й стадии.

Пациенты были поделены на три группы – первая группа называлась основной группой, вторая группа называлась первой контрольной группой, третья группа называлась второй контрольной группой.

Группы были статистически однородны по полу и возрасту, а также по сопутствующим заболеваниям. В частности, у всех обследованных пациентов в анамнезе была артериальная гипертензия, причем группы не отличались по длительности этого заболевания, базовому систолическому и диастолическому давлению, частоте сердечных сокращений. Во всех трех группах примерно равное число больных получали гипотензивную терапию. У всех пациентов установлен диагноз атеросклероз (кардиосклероз, поражение

сонных артерий). С одинаковой частотой встречались ожирение и нарушение липидного спектра крови.

Пациентам основной группы были назначены:

- базисная терапия, включавшая статины, антиагреганты, антигипертензивные лекарственные средства (при наличии сопутствующей гипертонии);

- ФК, содержащая в 1 мл раствора 100 мг левокарнитина и 264 мг аргинина аспартата, внутрь по 10 мл трижды в день перед приемом пищи, в течение 21 дня. ФК имела следующий состав: в 1 мл орального раствора 264 мг аргинина аспартата и 100 мг левокарнитирна; и вспомогательные вещества - кислота яблочная, сахаринат натрия, метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), вода для инъекций. Суточная доза ФК составляла 30 мл, суточная доза аспартата аргинина составляла 7,92 г, левокарнитина – 3 г.

Пациентам первой контрольной группы были назначены:

- базисная терапия, включавшая статины, антиагреганты, антигипертензивные лекарственные средства (при наличии сопутствующей гипертонии);

- раствор аргинина аспартата (лекарственное средство Тивортин аспартат) внутрь 10 мл 4 раза в день в течение 21 дня. Состав лекарственного средства Тивортин аспартат – 1 мл орального раствора содержал аргинина аспартата 200 мг и вспомогательрные вещества - сорбит (Е 420), сахарин натрия (Е954), метилпарагидроксибензоат (Е 218), пропилпарагидроксибензоат (Е 216), ароматизатор пищевой «Карамель», вода для инъекций. Суточная дозировка аргинина аспартата составляла 8 г.

Пациентам второй контрольной группы были назначены:

- базисная терапия, включавшая статины, антиагреганты, антигипертензивные лекарственные средства (при наличии сопутствующей гипертонии);

- раствор левокарнитина в форме раствора для орального применения по 5 мл 3 раза в день в течение 21 дня. Раствор левокарнитина для орального применения имел следующий состав: в 1 мл раствора левокарнитина 200 м и вспомогательные вещества - метилпарабен (Е 218), пропилпарабен (Е 216), сахароза, сорбит (Е 420), ароматизатор «Банан», вода очищенная. Суточная дозировка левокарнитина составляла 3 г.

Схема дизайна исследования представлена в Таблице 46.

Всем больным проводилось соматическое и неврологическое обследование, которое дополнялось клиническим и биохимическим анализом крови, доплером сосудов головного мозга, электроэнцефалограммой (ЭЭГ) и электрокардиограммой (ЭКГ). Полное

обследование проводилось 2 раза – до лечения и по окончании 21-дневного курса лечения. Использовался также ряд шкал: адаптированная количественная неврологическая шкала А.И. Федина, краткая шкала оценки психического статуса (Mini Mental State Examination, MMSE), Монреальская шкала оценки когнитивных нарушений (MoCA) и Госпитальная Шкала тревоги и депрессии (NADS).

Таблица 46

Схема дизайна исследования

Визит	День лечения	Цель визита	Прием ФК
Визит 1 – Скрининг	0	Полное обследование пациента	
Визит 2	День 3±1 день	Контроль лечения	Прием ФК
Визит 3	День 7±1 день	Контроль лечения	Прием ФК
Визит 4 (телефонный визит)	День 14±1 день	Контроль лечения	Прием ФК
Визит 5 – Завершающий визит	День 22±1 день	Полное обследование пациента	

Как свидетельствуют результаты, в период стационарного лечения у пациентов всех трех групп отмечена положительная клиническая динамика. Больные предъявляли жалобы, характерные для клинических проявлений ХНМК 1-2 стадии. После курсового лечения у всех групп пациентов была выявлена положительная динамика в виде регресса большинства предлагаемых к лечению жалоб. В Таблице 47 представлены результаты изменения жалоб пациентов. Положительная динамика жалоб наблюдается во всех группах. К моменту завершения курса лечения достоверно уменьшилась частота жалоб на слабость, быструю утомляемость, ухудшение памяти, головную боль ($p<0,05$). Существенной динамики показателей «шум в голове», «смена настроения», «шаткость походки» и «нарушения сна» не было ($p>0,05$). Существенным различием в динамике жалоб основной и контрольных групп больных были следующие жалобы – общая слабость, снижение работоспособности, ухудшении памяти, головная боль, головокружение, шаткость походки ($p<0,05$). Динамика других жалоб в основной и контрольных группах больных существенно не отличалась ($P>0,05$).

Таблица 57

Частота жалоб пациентов трех групп до и после лечения в %

Жалоба	Основная группа					Первая контрольная группа (аргинина аспартат)					Вторая контрольная группа (левокарнитин)				
	до лечения		после лечения			до лечения		после лечения			до лечения		после лечения		
	N	%	N	%	P	N	%	N	%	P	N	%	N	%	P
Общая слабость	20	80	2	8	0,01*	21	84	3	15	0,01*	20	80	5	20	0,01*
Быстрая утомляемость	23	92	3	15	0,01*	22	88	5	20	0,01*	24	96	16	64	0,01*
Ухудшение памяти	25	100	3	15	0,01*	23	92	15	60	0,01*	24	96	5	20	0,01*
Шум в голове	15	60	7	30	0,6	17	68	10	40	0,75	16	64	8	32	0,6
Головная боль	25	100	5	20	0,01*	25	100	15	60	0,01*	24	96	12	48	0,01*
Шаткость походки	12	48	4	17	0,1*	15	60	7	30	0,01*	14	56	6	24	0,01*
Изменение настроения	10	40	4	17	0,69	8	32	2	17	0,18	9	36	5	20	0,5
Нарушение сна	15	60	6	24	0,6	16	64	8	32	0,2	13	52	8	32	0,2

* Достоверное отличие показателей до и после лечения ($p<0,05$).

В ходе исследования был отмечен также ряд положительных общеклинических изменений: в основной группе наблюдения скорее происходило обратное развитие неврологических симптомов, чем у контрольных. Анализ динамики неврологических расстройств после курса лечения на основе адаптированной количественной неврологической шкалы А.И. Федина показал положительные конфигурации отдельных неврологических симптомов и синдромов во всех трех группах (Таблица 48). В Таблице 48 видно, что достоверные изменения показателей наблюдались во всех группах по параметрам «общемозговые симптомы», «вегетативные расстройства», «двигательные нарушения» и «общий балл» ($p<0,05$). По сравнению с первой контрольной группой и второй контрольной группой в основной группе была более выражена динамика общемозговых и вегетативных симптомов, а также общего балла ($P<0,05$). Общее снижение балла неврологических нарушений в основной группе составило – 34 %, в первой контрольной группе – 15 %, во второй контрольной группе – 17 %.

Таблица 48

Выразительность неврологических нарушений у пациентов трех групп по адаптированной количественной неврологической шкале А.И. Федина до и после лечения

Неврологические симптомы	Основная группа			Первая контрольная группа (аргинина аспартат)			Вторая контрольная группа (левокарнитин)		
	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P
Общие мозговые симптомы	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
Патология черепных нервов	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
Двигательные нарушения	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
Вегетативные расстройства	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
Общий балл	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

* Достоверное отличие показателей до и после лечения ($p<0,05$).

Данные нейропсихологического обследования пациентов по шкале MMSE до и после лечения приведены в Таблице 49. Как видно из Таблицы 49, в основной группе статистически достоверное улучшение после лечения выявлено в общем балле шкалы MMSE и по подшкалам «внимание и счет», «воспроизведение слов» и «языковые функции» ($p<0,05$). В первой контрольной группе достоверное улучшение после лечения выявлено по общему баллу и по тесту «языковые функции» ($p<0,05$). Во второй контрольной группе достоверное улучшение после лечения выявлено по общему баллу и по тестам «внимание и счет», «языковые функции» ($p<0,05$). Таким образом, общее улучшение по тесту «языковые функции» в основной группе составило – 25 %, в первой контрольной группе – 10 %, во второй контрольной группе – 11 %, а по общему баллу в основной группе составило – 12 %, в первой контрольной группе – 5 %, во второй контрольной группе – 5 %.

Таблица 49

Сравнение пациентов трех групп по шкале MMSE до и после лечения

Подшкалы	Основная группа			Первая контрольная группа (аргинина аспартат)			Вторая контрольная группа (левокарнитин)		
	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P
Ориентирова	5,0 ±	5,0 ±	1	5,0 ±	5,0 ±	1	5,0 ±	5,0 ±	1

ние во времени	0,0	0,0		0,0	0,0		0,0	0,0	
Ориентирование в пространстве	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
Кратковременная память	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
Внимание и счет	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*
Воспроизведение слов	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
Языковые функции	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*
Общий балл	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*

* Достоверное отличие показателей до и после лечения (p<0,05).

В трех группах больных проведено определение уровня когнитивных нарушений по Монреальской шкале оценки когнитивных нарушений (MoCA) до и после лечения (Таблица 50). Шкала оценивает ряд когнитивных функций: кратковременная память, упоминание, внимание, рабочая память, абстрактное мышление. На фоне лечения у пациентов всех групп по сравнению с исходным уровнем улучшился средний балл выполнения задач (p<0,05). При этом более выраженная динамика выполнения задач была у пациентов в основной группе (p<0,05). В первой контрольной группе пациентов показатель снизился меньше всего. Таким образом, общее улучшение по Таблице 50 в основной группе составило - 38 %, в первой контрольной группе - 12 %, во второй контрольной группе - 23 %.

Таблица 50

Сравнение пациентов трех групп по Монреальской шкале оценки когнитивных нарушений до и после лечения

Скорость выполнения проб, сек	Основная группа			Первая контрольная группа (аргинина аспартат)			Вторая контрольная группа (левокарнитин)		
	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P
Количество баллов	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

* Достоверное отличие показателей до и после лечения (p<0,05).

Сравнение тревоги и депрессии до и после лечения, фиксируемые по госпитальной шкале тревоги и депрессии (NADS) в трех группах больных, приведено в Таблице 51. У пациентов всех групп отмечалось уменьшение уровня тревоги и уровня депрессии (p<0,05). Средняя оценка тревоги во всех

группах соответствует клинически выраженным проявлениям. На фоне терапии общий уровень тревоги снизился до субклинического уровня. Уменьшение оценки уровня тревоги по Шкале NADS в основной группе – 42 %, в первой контрольной группе – 19 %, во второй контрольной группе – 21 %. Средний уровень депрессии был существенно меньше во всех группах и соответствует субклинически выраженным проявлениям. На фоне терапии только в основной группе отмечается нормализация среднего показателя общего уровня депрессии. В контрольных группах он уменьшился в пределах субклинического уровня. Уменьшение оценки уровня депрессии в основной группе – 35 %, в первой контрольной группе – 13 %, во второй контрольной группе – 20 %.

Таблица 51

Показатели госпитальной Шкалы тревоги и депрессии (NADS) до и после лечения у пациентов трех групп

Показатель, балл	Основная группа			Первая контрольная группа (аргинина аспартат)			Вторая контрольная группа (левокарнитин)		
	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P	до лечения	после лечения	P
Оценка уровня тревоги	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*
Оценка уровня депрессии	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*

* Достоверное отличие показателей до и после лечения ($p<0,05$).

Испытуемая ФК показала хороший уровень безопасности и переносимости. Не было обнаружено побочных реакций на фоне приема ФК. Лечение переносилось хорошо. Приверженность терапии была высока. Никто из пациентов не вышел из исследования.

Хроническое нарушение мозгового кровообращения – грозное проявление, развивающееся и в среднем, и в пожилом возрасте. Это состояние не имеет ярко выраженных симптомов и развивается постепенно, поэтому часто проявляется с опозданием, когда уже началась деградация личности. Фармакотерапевтическое воздействие при любой форме хронического нарушения мозгового кровообращения должно быть максимально комплексным и направленным на восстановление нормального кровотока в пораженном участке и активизацию энергетических процессов головного мозга человека, улучшение умственной деятельности, памяти, нормализацию кровоснабжения и устойчивость клеток мозга к кислородному голоданию.

В проведенном исследовании симптомокомплекс клинических проявлений ХНМК включал характерные для этого заболевания общемозговые симптомы, вестибуло-кохлеарные расстройства, пирамидную и корково-нуклеарную недостаточность, вегетативные и координаторные нарушения. Характерным для всех пациентов было наличие когнитивных нарушений, у части больных выявлялись психоэмоциональные расстройства в виде тревоги, у нескольких пациентов – депрессии. У всех исследованных пациентов наблюдалась астеническая симптоматика.

Проведенное исследование выявило влияние всех исследуемых лекарственных средств на лечение ХНМК. Однако наибольшую эффективность продемонстрировала ФК по техническому решению.

Основная неврологическая симптоматика 1-й и 2-й стадий ХНМК, по сути, выражается в астеническом синдроме и в виде тревоги. Головная боль, головокружение, общая слабость, повышенная утомляемость, эмоциональная лабильность, нарушение сна, снижение работоспособности – весь этот набор жалоб характерен для начальных стадий ХНМК. Лечение ФК максимально увеличивало работоспособность и ежедневную активность больных, улучшало память, уменьшало головную боль и тревожность по сравнению с первой и второй контрольными группами, принимавшими аргинин или левокарнитин.

Анализ данных в Таблице 47-51 показывает, что предложенная фармацевтическая композиция по сравнению с лекарственными средствами сравнения, содержащими отдельно только аргинина аспартат и левокарнитин, оказывает более выраженное защитное действие и имеет неожиданный технический результат. В результате анализа данных, полученных в ходе исследований можно говорить, что предложенная фармацевтическая композиция проявляет неожиданный синергический эффект.

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 предложенной фармацевтической композиции вместе таких компонентов как аргинина аспартата и левокарнитина, дает эффект потенцирования, соответственно, фармацевтическая композиция согласно техническому решению оказывает непредсказуемый синергический эффект.

Оценка динамики неврологического статуса по шкале А.И. Федина продемонстрировала, что прием фармацевтической композиции приводил к улучшению общемозговых и вегетативных симптомов, а также общего балла. Общее снижение степени неврологических нарушений в основной группе составило – 34 %, в первой контрольной группе – 15 %, во второй контрольной группе – 17 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения составляет

15 % + 17 % = 32 %. Фармацевтический эффект для лекарственного средства, являющегося фармацевтической композицией по техническому решению, составляет 34 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения по снижению общего балла неврологического статуса по шкале А.И. Федина: 34 % - 32 % = 2 %.

Более эффективное действие фармацевтической композиции по сравнению с терапией в 1-й и 2-й контрольных группах отчетливо прослеживалось в значительном улучшении когнитивных функций (на основании результатов шкалы MMSE). При этом установлены статистически достоверные отличия после лечения в общем балле шкалы MMSE и по субшкале «языковые функции». Общее улучшение нейропсихологического обследования пациентов по тесту «языковые функции» по шкале MMSE в основной группе составило – 25 %, в первой контрольной группе – 10 %, во второй контрольной группе – 11 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения составляет 10 % + 11 % = 21 %. Фармацевтический эффект для лекарственного средства, являющегося фармацевтической композицией по техническому решению, составляет 25 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения по тесту «языковые функции» по шкале MMSE: 25 % - 21 % = 4 %. Улучшение по общему баллу в основной группе составило – 12 %, в первой контрольной – 5 %, во второй контрольной группе – 5 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от двух лекарственных средств сравнения составляет 5 % + 5 % = 10 %. Фармацевтический эффект для лекарственного средства, являющегося фармацевтической композицией по техническому решению, составляет 12 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения по общему баллу по шкале MMSE: 12 % - 10 % = 2 %.

Динамика когнитивных нарушений по Монреальской шкале оценки когнитивных нарушений (MoCA) продемонстрировала более выраженную динамику у пациентов, проходивших лечение фармацевтической композицией по сравнению с мототерапией. Общее улучшение в основной группе составило – 38 %, в первой контрольной группе – 12 %, во второй контрольной группе – 23 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от двух лекарственных средств сравнения составляет 12 % + 23 % = 35 %. Фармацевтический эффект для лекарственного средства, являющегося фармацевтической композицией по техническому решению, составляет 38 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения по улучшению динамики когнитивных нарушений по Монреальской шкале: 38 % - 35 % = 3 %.

Динамика тревоги и депрессии по Госпитальной Шкале тревоги и депрессии (NADS) продемонстрировала более выраженную динамику у

пациентов основной группы, проходивших лечение фармацевтической композицией по сравнению с мототерапией. Уменьшение оценки уровня тревоги по Шкале NADS в основной группе – 42 %, в первой контрольной группе – 19 %, во второй контрольной группе – 21 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от двух лекарственных средств сравнения составляет 19 % + 21 % = 40 %. Фармацевтический эффект для лекарственного средства, являющегося фармацевтической композицией по техническому решению, составляет 42 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения по уменьшению уровня тревоги по шкале NADS: 42 % - 40 % = 2 %. Уменьшение оценки уровня депрессии по шкале NADS в основной группе – 35 %, в первой контрольной группе – 13 %, во второй контрольной группе – 20 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от двух лекарственных средств сравнения составляет 13 % + 20 % = 33 %. Фармацевтический эффект для лекарственного средства, являющегося фармацевтической композицией по техническому решению, составляет 35 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения по уменьшению уровня депрессии по шкале NADS: 35 % - 33 % = 2 %.

Подобные эффекты связаны с синергизмом действия аргинина аспартата и левокарнитина в составе ФК. Левокарнитин повышает скорость окисления жиров в митохондриях и играет одну из ключевых ролей в метаболизме организма: обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот в митохондриальный матрикс, контролирует и модулирует внутриклеточный пул коэнзима в клетке, участвует в дезинтоксикации органических кислот. В тканях мозга левокарнитин осуществляет транспорт ацетильных остатков из митохондрий в цитозоль, участвуя таким образом в синтезе ацетилхолина и ацетилкарнитина. Нейробиологические эффекты ацетилкарнитина включают прямое влияние на энергетический метаболизм и метаболизм фосфолипидов, синоптическую морфологию и передачу многочисленных нейротрансмиттеров. Применение аргинина аспартата, активного донора NO, улучшает эндотелийзависимую вазодилатацию, уменьшает агрегацию тромбоцитов и уменьшает эндотелийзависимую адгезию моноцитов. Это способствует восстановлению мозгового кровотока, нормализации гемодинамики, уменьшению оксидантного стресса в очаге поражения и соответственно уменьшению неврологического дефицита.

Подытоживая данные клинических исследований можно сделать вывод, что фармацевтическая композиция на основе двух действующих веществ - аргинина аспартата и левокарнитина - повышает эффективность комплексной терапии ХНМК. ФК в комплексном лечении ХНМК продемонстрировала значительно большую эффективность терапии, чем применение аргинина аспартата или левокарнитина отдельно.

Для определения возможности применения ФК для лечения и профилактики заболеваний беременных женщин и развития плода во время беременности женщин, в частности таких заболеваний как преэклампсия беременных женщин, дистресс плода, задержка внутриутробного развития плода, и целесообразности такого применения были проведены доклинические исследования.

Целью доклинического исследования было изучение эффективности применения ФК, являющейся оральным раствором, содержащим в 1 мл 264 мг аргинина аспартата и 100 мг левокарнитина, для лечения и профилактики таких заболеваний, как преэклампсия беременных женщин, дистресс плода и задержка внутриутробного развития плода.

Дизайн исследования был следующим.

Согласно директиве Международного общества по изучению гипертонии при беременности, клинические характеристики преэклампсии включают такие характеристики, как тяжелая артериальная гипертензия после 20 недели гестации, протеинурия в сочетании с отеками и изменениями лабораторных показателей или без них, а также поражение почек, печени и головного мозга. Доказано, что одним из ключевых факторов данной патологии является ингибирование синтеза вазодилататора оксида азота (NO). Мощный вазодилататор NO преобразуется из L-аргинина синтазой оксида азота (NOS). Хроническое ингибирование NOS метиловым эфиром N-нитро-L-аргинина (L-NAME) у беременных крыс приводит к дозозависимому развитию гипертонической болезни в сочетании с протеинурией, вазоконстрикцией почек, тромбоцитопенией и смертностью среди матери и плода. Это подчеркивает важность этой молекулы при беременности и является полезной доклинической моделью для оценки роли NO во время беременности и разработки новых лекарственных средств для профилактики и лечения преэклампсии. Ввиду этого было проведено исследование ФК, фармакодинамическое действие которой связано с наличием в составе левокарнитина и аргинина аспартата, и их действием на клинические характеристики развития преэклампсии, повышение синтеза оксида азота в эндотелиоцитах и состояние плода.

Для сравнения фармацевтических эффектов действия отдельно аргинина аспартата, отдельно левокарнитина и аргинина аспартата и левокарнитина вместе (ФК), было проведено доклиническое исследование на беременных крысах с хроническим ингибированием NOS метиловым эфиром N-нитро-L-аргинина (сокращенно L-NAME).

Для проведения этих исследований были использованы:

- лекарственное средство, являющийся ФК по техническому решению, содержащий в 1 мл 264 мг аргинина аспартата и 100 мг левокарнитина;

- первое лекарственное средство сравнения, содержащий аргинина аспартат в количестве 264 мг/мл;

- второе лекарственное средство сравнения, содержащий левокарнитин в количестве 200 мг/мл.

Исследование проведено на 8 группах животных. Средняя масса тела небеременных крыс составляла 200±10 г. Объем и количество исследуемых лекарственных средств указаны ориентируясь на массу тела крыс 200 г.

Группа 1 – (интактный контроль) – небеременные крысы, получавшие физраствор (n=10).

Группа 2 – (отрицательный контроль) – беременные крысы, получавшие физраствор (n=10).

Группа 3 – (положительный контроль) – беременные крысы, которым вводился блокатор синтазы оксида азота L-NAME (n=10).

Группа 4 – (группа сравнения) – беременные крысы, которым внутрижелудочно вводился референс-образец № 1 (арганин аспартат) 2 мл (528 мг) и затем блокатор синтазы оксида азота L-NAME (n=10).

Группа 5 – (группа сравнения) – беременные крысы, которым внутрижелудочно вводился референс-образец № 2 (левокарнитин) 2 мл (200 мг) и затем блокатор синтазы оксида азота L-NAME (n=10).

Группа 6 – (опытная группа/ФК) – беременные крысы, которым внутрижелудочно вводился тест-образец ФК 2 мл (528 мг в пересчете на аргинин аспартат и 200 мг левокарнитин) и затем блокатор синтазы оксида азота L-NAME (n =10).

Группа 7 – (опытная группа/ФК) – беременные крысы, которым внутрижелудочно вводился тест-образец ФК 1 мл (264 мг в пересчете на аргинин аспартат и 100 мг левокарнитина) и затем блокатор синтазы оксида азота L-NAME (n =10).

Моделирование беременности перед исследованием проводили путем контроля эстрального цикла животных и последующим оплодотворением с идентификацией первого дня оплодотворения при наличии сперматозоидов в вагинальном мазке животного. Беременные и девственные нелинейные животные размещались индивидуально в стандартных метаболических клетках, что позволяло собирать мочу и фиксировать потребление пищи и воды на протяжении всего исследования. С пятого дня беременности лабораторным животным групп № 4–7 начинали вводить исследуемое/контрольное лекарственное средство внутрижелудочно с помощью шприца через металлический зонд один раз в день. Введение продолжали до родов. На четырнадцатый день гестации (роды с 21 по 22 день) имплантировали один артериальный и один венозный катетер. Через день группам № 3–7 начинали инфузию L-NAME, растворенного в стерильном физиологическом растворе, из расчета 0,5 мг в объеме 0,05 мл на 100 г массы тела в час через катетер, имплантированный в полую вену.

Группам № 1–2 вводили только физраствор 2 мл с аналогичной скоростью. Инфузии продолжали в течение 5 дней.

Патологии развития плода оценивали путем взвешивания новорожденных и оценки смертности среди новорожденных. Ежедневно в фиксированное время проводились замеры среднего артериального давления ненаркотизированных не ограниченных в движениях животных с помощью электроманометра и трансдюсера давления.

Сбор образцов и анализ: Массу тела, потребление воды и пищи и объем мочи контролировали каждый день. Собранные в течение двадцати четырех часов образцы мочи центрифугировали при 3000 G в течение 15 минут и закладывали на хранение в морозилку при - 20 °C до химического анализа на альбумин (обычно <2 недели). Образцы крови (для базовых значений) отбирали в шприцы незадолго до начала инфузии из катетера, имплантированного в аорту, и через 4 дня для оценки влияния L-NAME на следующие лабораторные параметры: уровень натратов и нитритов, количество тромбоцитов.

Гистологический анализ почек: через 4 дня лечения животных наркотизировали и обе почки удаляли и взвешивали, а левую обрабатывали для микроскопического исследования. Корональные отделы почек фиксировали в 10% формалине и заливали парафиновые блоки. Срезы (толщиной 3 мкм) окрашивали. Разрезы исследовали на ослепленной основе на предмет поражения клубочковой зоны.

Статистический анализ: результаты представлены как среднее значение±SEM. Сравнение соответствующих значений беременных и девственных крыс проводили с помощью теста Стьюдента. Уровень вероятности <0,05 был принят как статистически значимый.

Результаты:

Преэклампсия характеризуется артериальной гипертензией, протеинурией, а также поражением почек и печени матери и, как следствие, возможными патологиями развития плода. Установлено отсутствие значимой разницы в потреблении пищи между беременными животными контроля (Группа 2-3) и Группами 3-7. Несмотря на почти одинаковое потребление пищи, масса тела самок, получавших L-NAME (Группа 3), была меньше, чем у контрольных беременных животных (Группа 2), получавших физраствор, что, вероятно, отражало значительную задержку развития плода. У животных, получавших фармацевтическую композицию согласно техническому решению (Группа 6 и 7) наблюдалось значительное повышение массы тела, что свидетельствовало о нормализации работы метаболических процессов и, вероятно, воздействии на восстановление массы тела плода (Таблица 52).

Таблица 52

Эффект L-NAME хронического ингибирования NO синтазы на массу тела, потребление пищи и воды, объем мочи и артериальное давление у беременных и девственных крыс

Показатель	Группа 1 (интактный контроль)	Группа 2 (отрицательный контроль)	Группа 3 (L-NAME)	Группа 4 (L-NAME+ аргинин)	Группа 5 (L-NAME+ левокарнитин)	Группа 6 (L-NAME+ ФК 528 мг)	Группа 7 (L-NAME+ ФК 264 мг)
Средняя масса тела, г	215±4,8	310±7,9	280±6,8*	287±7,1*#	285±6,4	295±3,2*#	292±2,8*#
Потребление пищи, г/24 ч	16,7±1,4	22,9±2,1	24,1±2,4*	24,3±1,7	24,3±1,7	23,8±4,1*	24,2±3,4*
Потребление воды, мл/24 ч	25±1,7	31,7±3,1	31,9±2,3	31,6±2,4	30,7±2,1	29,9±3,9	31±2,9
Объем мочи, мл/24 ч	10,5±0,9	15,1±0,4	12,9±0,3*	13,5±0,8*	13,1±0,3	14,2±0,2*#	13,9±0,5*#
САД, мм рт.ст.	102,6±2,8	113,5±3,1	145,5±7,3**	135,1±3,8**#	139,5±7,8**	120,5±1,3**#	125,8±2,8**##

* Изменения являются статистически значимыми по отношению к животным отрицательного контроля (* p<0,05, ** p<0,01).

Изменения являются статистически значимыми по отношению к животным положительного контроля NAME (# p<0,05, ## p<0,01).

Введение L-NAME (Группа 3) не влекло значительных изменений в потреблении воды у беременных крыс по сравнению с группой отрицательного контроля (Группа 2). Также не отмечалось значимого различия между группами контроля (Группа 2-3), группами лекарственных средств сравнения (Группа 4-5) и опытными группами животных (Группа 6-7). Интересно, что на фоне отсутствия разницы в потреблении воды беременными животными инфузия L-NAME значительно уменьшала суточное мочеотделение беременных животных (Группа 3) по сравнению с беременными животными, получавшими только физраствор (Группа 2) (Таблица 52), что может свидетельствовать о снижении кровоснабжения почек, вызванном вазоконстрикторным эффектом при снижении уровня оксида азота в крови при введении ингибитора L-NAME. У животных, получавших фармацевтическую композицию согласно техническому решению, наблюдалось статистически значимое восстановление среднего

объема мочи по отношению к Группе 3 и Группам сравнения (Группа 4 и 5), которым вводили L-NAME, что может свидетельствовать о нормализации работы почек, а также может быть обусловлено снижением АД за счет восстановления уровня оксида азота в крови.

Действительно, полученные данные среднего артериального давления свидетельствуют об антигипертензивном влиянии аргинина, левокарнитина и предложенной фармацевтической композиции в трех концентрациях. При этом действие предложенной фармацевтической композиции согласно техническому решению оказало более выраженное влияние по сравнению с аналогичным действием лекарственных средств сравнения (Таблица 52). Наиболее выраженный фармацевтический эффект по показателям объема мочи и среднего артериального давления виден при увеличении содержания аргинина/левокарнитина в соответствии с уровнем 528/200 мг.

Поражение почек является одним из основных прогностических маркеров при протекании преэклампсии. Состояние почек анализировалось путем гистологического анализа и уровня протеинурии (по показателю альбумина в моче). Торможение синтеза оксида азота может быть причиной гломерулярной капиллярной гипертензии, что приводит к склеротическому поражению клубочковой зоны почек. Введение L-NAME сопровождалось тяжелыми морфологическими изменениями клубочковой зоны у беременных животных. Клубочковые капиллярные просветы были сегментарно укупорены внутрилюминальными массами эозинофильного состава. Экстрагломерулярные просветы были заполнены белком. Кроме того, наблюдался легкий диффузный интерстициальный отек и разреженный интерстициальный инфильтрат лимфоцитов. В группах, получавших фармацевтическую композицию, данных изменений не наблюдалось в отличие от отдельного введения аргинина и левокарнитина, где патологические изменения были зафиксированы на лекарственных средствах.

Клубочковые белки промежуточного размера, такие как альбумин, отражают повреждения почечных канальцев, которые могут возникнуть при тяжелой преэклампсии. Так, было установлено, что среднесуточная экскреция альбумина с мочой резко увеличилась в группе положительного контроля (Группа 3), которым вводили только L-NAME (мг/24 ч) с 8,3±1,5 до 56,3±14,3 мг/24 ч ($p<0,005$). Было установлено, что введение животным в дополнение к L-NAME аргинина, левокарнитина и 2х дозировок предложенной фармацевтической композиции согласно техническому решению приводило к снижению уровня альбумина, причем в группе животных, получавших фармацевтическую композицию по техническому решению, отмечена наименее выраженная протеинурия, что подтверждает

синергетическое нефропротекторное влияние композиции по сравнению с отдельным введением аргинина и левокарнитина (Таблица 53).

Таблица 53

Влияние исследуемых лекарственных средств на уровень альбумина в моче при L-NAME хронического ингибирования NO синтетазы

Показатель	Группа 1 (интактный контроль)	Группа 2 (отрицательный контроль)	Группа 3 (L-NAME)	Группа 4 (L-NAME+ аргинин)	Группа 5 (L-NAME+ левокарнитин)	Группа 6 (L-NAME+ ФК 528 мг)	Группа 7 (L-NAME+ ФК 264 мг)
Альбумин, мг/24 ч	8,2±1,5	8,3±1,8	55,3±14,3***	40,9±17,3*#	52,2±17,3	27,9±8,4*#	29,8±7,1*#
Тромбоциты, 1000/мм^2	510,4±38,3	618±26,2	252,1±25,3*	362,5±28,3*	281,2±22,1	455,5±30,3*#	428,4±27,2*#

* Изменения достоверны по отношению к животным отрицательного контроля (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,005)

\# Изменения статистически значимые по отношению к животным положительный контроль NAME (* p<0,05, ** p<0,01)

Тромбоцитопения обычно ассоциируется с преэклампсическим состоянием из-за усиления агрегации и адгезии тромбоцитов к поврежденному эндотелию. Наблюдалось статистически значимое понижение тромбоцитов в результате инфузии L-NAME в группе положительного контроля (Группа 2). Снижение тромбоцитов свидетельствует о запуске так называемого HELLP синдрома, что обусловлено поражением сосудистого эндотелия в условиях преэклампсии. При введении аргинина (Группа 4), а также во всех дозировках ФК (Группы 6-7) отмечался стабильный уровень тромбоцитов, что свидетельствует о защитном влиянии на эндотелий сосудов (Таблица 53). При этом значительно более высокий защитный эффект отмечался в Группах 6-7 (Таблица 53).

Для исследования патологии развития плода изучали влияние тест- и референс-образцов на массу тела плода и процент смертности среди потомства. С возникновением преэклампсии возникают риски, связанные с уменьшением перфузии плода и уменьшением роста плода. О мощном эмбриопротекторном действии ФК свидетельствуют данные о массе и проценте смертности среди потомства. Инфузия L-NAME с 15 дня беременности привела к значительной задержке развития плода по

сравнению с контрольными группами животных, не влияя на продолжительность гестации. Было обнаружено, что профилактическое введение животным предложенной ФК приводит к статистически значимому увеличению показателей роста плода по сравнению с контрольными и референтными группами (Таблица 54).

Смертность потомства изучалась сразу после родов. Значительное количество плодов родилось мертвым в Группе 3, при введении только ингибитора L-NAME. Приблизительно 10,6 % всех плодов погибли в Группе 3 (Таблица 54). Установлено, что во всех дозировках ФК (Группы 6-7) отмечалось статистически значимое сохранение живых плодов, что свидетельствует о защитном влиянии ФК на ход беременности (Таблица 54).

Таблица 54

Влияние исследуемых лекарственных средств на массу плода при хроническом ингибированим NO синтазы L-NAME

Показатель	Группа 2 (отрицательный контроль)	Группа 3 (L-NAME)	Группа 4 (L-NAME+ аргинин)	Группа 5 (L-NAME+ левокарнитин)	Группа 6 (L-NAME+ ФК 528 мг)	Группа 7 (L-NAME+ ФК 264 мг)
Средняя масса плода, г	5,62±0,1	3,37±0,2*	4,0±0,4*	3,8±0,2*	4,9±0,3*	4,5±0,1
% умерших плодов	2,6	10,6	7,1*	8,2	4,0**#	4,5**#

* Изменения достоверны по отношению к животным отрицательного контроля (*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,005)

Изменения являются статистически значимыми по отношению к животным положительного контроля NAME (# p<0,05, ## p<0,01).

Из данных Таблицы 54 видно, что фармацевтическая композиция согласно техническому решению оказывает наибольшее эмбриопротекторное действие, поскольку она, параллельно с восстановлением массы тела плода, защищает потомство от смерти при преэклампсии, что можно связать со снижением среднего артериального давления, защитой работы почек и уменьшения провоспалительных процессов на стенках эндотелия путём восстановления уровня оксида азота.

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что предложенная фармацевтическая композиция согласно техническому решению на основе аргинина аспартата и левокарнитина оказывает выраженное эмбриопротекторное действие на организм плода и матери за счет активации

системы оксида азота и оптимизации энергетического баланса клеток. Выраженное защитное действие ФК согласно техническому решению для профилактики преэклампсических нарушений проявляется в восстановлении уровня оксида азота в крови и последующим восстановлением среднего артериального давления крови, нормализации функционирования почек и эмбриопротекторного действия на развитие плода.

Анализ данных в Таблицах 52-54 показывает, что предложенная фармацевтическая композиция согласно техническому решению по сравнению с лекарственными средствами, содержащими отдельно только аргинин аспартат и левокарнитин, оказывает более выраженное защитное действие и имеет неожиданный технический результат. В результате анализа данных, полученных в ходе исследований можно говорить о проявлении предложенной 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 предложенной ФК вместе таких компонентов как аргинин и левокарнитин, дает эффект потенцирования, соответственно, фармацевтическая композиция согласно техническому решению оказывает непредсказуемый синергический эффект.

Расчет фармацевтического эффекта для каждого из референтных и тестовых образцов и определения того, есть ли эффект потенцирования, производился по следующей методике. Первоначально рассчитывался максимально возможный фармацевтический эффект, являющийся разницей между значениями какого-либо показателя состояния организма у животных Группы 2 (отрицательный контроль) и животных Группы 3 (положительный контроль, L-NAME). Фармацевтический эффект для первого лекарственного средства сравнения определялся как разница между значениями одного из показателей состояния организма у животных Группы 3 (положительный контроль, L-NAME) и соответствующего показателя животных Группы 4 (L-NAME + аргинин), и выражался в процентах относительно максимально возможного значения фармацевтического эффекта. Фармацевтический эффект для второго лекарственного средства сравнения определялся как разница между значениями одного из показателей состояния организма у животных Группы 3 (положительный контроль, L-NAME) и соответствующего показателя животных Группы 5 (L-NAME + левокарнитин), и выражался в процентах относительно максимально возможного значения фармацевтического эффекта. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (210 мг в пересчете на аргинин), являющегося ФК по техническому

решению, определялся как разница между значениями одного из показателей состояния организма у животных Группы 3 (положительный контроль, L-NAME) и соответствующего показателя животных Группы 6 (NAME+ ФК 528 мг), и выражался в процентах относительно максимально возможного фармацевтического эффекта. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (264 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 2 по техническому решению, определялся как разница между значениями одного из показателей состояния организма у животных Группы 3 (положительный контроль, L-NAME) и соответствующего показателя животных Группы 7 (L-NAME + ФК 264 мг), и выражался в процентах относительно максимально возможного фармацевтического эффекта. После этого производили расчет ожидаемого суммарного фармацевтического эффекта от применения вместе первого лекарственного средства сравнения и второго лекарственного средства сравнения путем суммирования фармацевтических эффектов первого лекарственного средства сравнения и второго лекарственного средства сравнения. Затем определяли разницу между фармацевтическими эффектами для лекарственных средств, являющихся фармацевтическими композициями (№ 1, № 2) по техническому решению, и расчетным ожидаемым суммарным фармацевтическим эффектом от применения первого лекарственного средства сравнения и второго лекарственного средства сравнения. В случае, если фармацевтический эффект для лекарственного средства, который является фармацевтической композицией по техническому решению, превышает расчетный ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения вместе первого лекарственного средства сравнения и второго лекарственного средства сравнения, можно заключить наличие потенцирования действия аргинина и левокарнитина

Например, согласно проведенным исследованиям применение двух референс-образцов и трех тест-образцов привело к повышению показателя средней массы тела. Максимально возможный фармацевтический эффект составляет 30. Фармацевтический эффект для лекарственного средства аргинина составляет 7, что составляет 23 % от 30, фармацевтический эффект для лекарственного средства левокарнитина составляет 5, что составляет 16 % от 30. Соответственно, ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения 2 лекарственных средств 23 % + 16 % = 39 %.

Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (420 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 2 по техническому решению, составляет 12, что составляет 40 % от 30. Значение фармацевтического эффекта для тест-образца № 2, являющегося фармацевтической композицией согласно техническому решению превышает

значение ожидаемого суммарного фармацевтического эффекта от применения двух лекарственных средств сравнения на: 40 % - 39 % = 1 %.

Расчеты фармацевтического эффекта всех образцов были произведены по отношению к каждому определенному показателю состояния организма животных.

При применении каждого тест- и референс-образца наблюдалось повышение объема мочи у животных. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства аргинина, составляет 27 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства левокарнитина, составляет 9 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения составляет 27 % + 9 % = 36 %. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (528 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 1 по техническому решению, составляет 59 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения по повышению мочеотделения на: 59 % - 36 % = 13 %. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (264 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 2 по техническому решению, составляет 45 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения по повышению мочеотделения на: 45 % - 36 % = 9 %.

При применении каждого тест- и референс-образца наблюдалось снижение среднего артериального давления у животных. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства аргинина, составляет 32 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства левокарнитина, составляет 18,7 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения составляет 32 % + 18,7 % = 50,7 %. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (528 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 1 по техническому решению, составляет 78 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения по снижению среднего артериального давления на: 78 % – 50,7 % = 27,3 %. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (264 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 2 по техническому решению, составляет 61,5 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения по снижению среднего артериального давления на: 61,5 % – 50,7 % = 10,8 %.

При применении каждого тест- и референс-образца наблюдалось снижение уровня альбумина в моче животных. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства аргинина, составляет 30,6 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства левокарнитина, составляет 6,6 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от двух лекарственных средств сравнения составляет 30,6 % + 6,6 % = 37,2 %. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (528 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 1 по техническому решению, составляет 58 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения повышения уровня альбумина в моче на: 58 % – 37,2 % = 20,8 %. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (264 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 2 по техническому решению, составляет 54 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения повышения уровня альбумина в моче на: 54 % – 37,2 % = 16,8 %.

При применении каждого тест- и референс-образца наблюдалось повышение уровня тромбоцитов в крови животных. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства аргинина, составляет 30 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства левокарнитина, составляет 8 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от двух лекарственных средств сравнения составляет 30 % + 8 % = 38 %. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (528 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 1 по техническому решению, составляет 55 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения повышения уровня тромбоцитов на: 55 % - 38 % = 17 %. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (264 мг/кг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 2 по техническому решению, составляет 48 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения повышения уровня тромбоцитов на: 48 % – 38 % = 10 %.

При применении каждого тест- и референс-образца наблюдалось повышение средней массы плода. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства аргинина, составляет 28 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства левокарнитина, составляет 19 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от двух лекарственных средств сравнения составляет 28 % + 19 % = 47 %. Фармацевтический эффект для тест-образца

ФК (528 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 1 по техническому решению, составляет 68 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения повышения средней массы плода на: 68 % – 47 % = 21 %. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (264 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 2 по техническому решению, составляет 50 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения повышения средней массы плода на: 50 % – 47 % = 3 %.

При применении каждого тест- и референс-образца наблюдалось повышение выживаемости плодов. Фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства аргинина, составляет 44 %, фармацевтический эффект, выраженный в процентах для лекарственного средства левокарнитина, составляет 30 %. Ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения составляет 44 % + 30 % = 74 %. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (528 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 1 по техническому решению, составляет 82,5 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения повышения выживаемости плодов на: 82,5 % – 74 % = 8,5 %. Фармацевтический эффект для тест-образца ФК (264 мг в пересчете на аргинин), являющийся фармацевтической композицией № 2 по техническому решению, составляет 76 %, что превышает ожидаемый суммарный фармацевтический эффект от применения двух лекарственных средств сравнения повышения выживаемости плодов на: 76 % - 74 % = 2 %.

Таким образом, расчеты по каждому показателю состояния организма животных показывают эффект потенцирования одновременного действия аргинина и левокарнитина в фармацевтической композиции по техническому решению. Наиболее выраженный фармацевтический эффект по большинству определенных показателей наблюдается при введении большего объема ФК 2 мл (528 мг в пересчете на аргинин и 200 мг левокарнитина).

Приведенное выше свидетельствует о том, что фармацевтическая композиция по заявленному техническому решению высокоэффективна и перспективна для внедрения в медицинскую практику в качестве средства для амбулаторного лечения ишемической болезни сердца и ее последствий, в качестве средства как для лечения, так и для профилактики заболеваний беременных женщин и развития плода во время беременности женщин, позволяет расширить арсенал и ассортимент лекарственных средств для

лечения ИБС и для лечения и профилактики заболеваний беременных женщин и развития плода во время беременности женщин, улучшить качество жизни больных с ИБС за счет снижения частоты приступов стенокардии, уменьшить количество новорожденных с респираторным дистресс синдромом плода и синдромом задержки внутриутробного развития плода.

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

ФОРМУЛА

1. Фармацевтическая композиция, которая в качестве активного компонента содержит соль аргинина, и содержит воду, *отличающаяся тем, что* фармацевтическая композиция выполнена в лекарственной форме орального раствора, дополнительно содержит вспомогательные компоненты, дополнительно содержит как активный компонент левокарнитин, причем как соль аргинина содержит аргинина аспартат, как вспомогательные компоненты содержит регулятор pH, представляющий собой подкислитель, подсластитель и консервант, при следующем соотношении компонентов, в мг/мл:

аргинина аспартат	180-320
левокарнитин	50-150
регулятор pH, представляющий собой подкислитель	1,5-6,0
подсластитель	0,4-1,2
консервант	0,5-2,0
вода	до 1 мл

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, *отличающаяся тем, что* содержит аргинина аспартат, левокарнитин, регулятор pH, представляющий собой подкислитель, подсластитель, консервант, воду, при следующем соотношении компонентов, в мг/мл:

аргинина аспартат	240-300
левокарнитин	80-120
регулятор pH, представляющий собой подкислитель	2,5-4,5
подсластитель	0,6-1,0
консервант	1,0-1,5
вода	до 1 мл

3. Фармацевтическая композиция по п. 2, отличающаяся тем, что содержит аргинина аспартат, левокарнитин, регулятор pH, представляющий собой подкислитель, подсластитель, консервант, воду, при следующем соотношении компонентов, в мг/мл:

аргинина аспартат	264
левокарнитин	100
регулятор pH, представляющий собой подкислитель	3
подсластитель	0,8

консервант	1
вода	до 1 мл

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, отл*ичающаяся тем, что* как регулятор pH, представляющий собой подкислитель, содержит яблочную кислоту.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, *отличающаяся тем, что* как подсластитель содержит сахаринат натрия.

6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, *отличающаяся тем, что* как консервант содержит метилпарагидроксибензоат и/или пропилпарагидроксибензоат.

7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-6, *отличающаяся тем, что* как воду содержит воду для инъекций.

8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, *отличающаяся тем, что* имеет плотность 1,1 г/мл, pH раствора 5-6,5, динамическую вязкость при 20 °С 2,5 сП.

9. Способ лечения хронической ишемической болезни сердца, и/или стабильной стенокардии напряжения, и/или атеросклероза периферических сосудов у человека, страдающего хронической ишемической болезнью сердца, и/или стабильной стенокардией напряжения, и/или атеросклерозом периферических сосудов, включающий введение упомянутому человеку лекарственного средства, *отличающийся тем, что* указанному человеку вводят лекарственное средство, представляющее собой фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8 в количестве, эффективном для лечения хронической ишемической болезни сердца, и/или стабильной стенокардии напряжения, и/или атеросклероза периферических сосудов.

10. Способ по п. 9, *отличающийся тем, что* фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8 вводят в составе комплексной терапии хронической ишемической болезни сердца, стабильной стенокардии напряжения и/или атеросклероза периферических сосудов.

11. Способ по любому из пп. 9-10, *отличающийся тем, что* фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8 вводят в количестве, являющемся суточной дозой 20-40 мл.

12. Способ лечения острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронических нарушений мозгового кровообращения у человека, страдающего острыми нарушениями мозгового кровообращения и/или хроническими нарушениями мозгового кровообращения, включающий

введение упомянутому человеку лекарственного средства, отличающийся тем, что указанному человеку вводят лекарственное средство, представляющее собой фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8 в количестве, эффективном для лечения острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронических нарушений мозгового кровообращения.

13. Способ по п. 12, *отличающийся тем, что* фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8 вводят в комплексной терапии острых нарушений мозгового кровообращения и/или хронических нарушений мозгового кровообращения.

14. Способ по любому из пп. 12-13, *отличающийся тем, что* фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8 вводят в количестве, являющемся суточной дозой 20-40 мл.

15. Способ профилактики и лечения таких заболеваний беременных женщин и развития плода во время беременности как преэклампсия беременных женщин, дистресс плода и/или задержка внутриутробного развития плода, включающий введение беременной женщине лекарственного средства, *отличающийся тем, что* беременной женщине вводят лекарственное средство, представляющее собой фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8 в количестве, эффективном для профилактики и лечения преэклампсии беременных женщин, дистресса плода и/или задержки внутриутробного развития плода.

16. Способ по п. 15, *отличающийся тем, что* фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8 вводят в количестве, являющемся суточной дозой 20-40 мл.

17. Способ повышения толерантности к физическим нагрузкам у человека, испытывающего физические нагрузки, и/или улучшения состояния человека при синдроме астении, включающий введение человеку лекарственного средства, *отличающийся тем, что* человеку вводят лекарственное средство, представляющее собой фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8 в количестве, эффективном для повышения толерантности к физическим нагрузкам и/или улучшения состояния при синдроме астении.

18. Способ по п. 17, *отличающийся тем, что* человек испытывает физические нагрузки в спорте.

19. Способ по п. 17, *отличающийся тем, что* состоянием человека при синдроме астении является состояние, возникающее после перенесенного человеком заболевания.

20. Способ по любому из пп. 17-19, *отличающийся тем, что* фармацевтическую композицию по любому из пп. 1-8 вводят в количестве, являющемся суточной дозой 20-40 мл.