



УКРАЇНА

(19) UA (11) 44115 (13) U

(51) МПК (2009)

A61K 36/00

A61K 31/4196

A61K 9/48

A61P 9/00

A61P 7/02 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ
НА КОРИСНУ МОДЕЛЬвидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) КОМБІНОВАНИЙ ЗАСІБ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

1

2

(21) u200900341

(22) 19.01.2009

(24) 25.09.2009

(46) 25.09.2009, Бюл.№ 18, 2009 р.

(72) ТРУТАЄВ ІГОР ВІКТОРОВИЧ, КОВАЛЕВСЬКА
ІННА В'ЯЧЕСЛАВІВНА

(73) ТРУТАЄВ ІГОР ВІКТОРОВИЧ

(57) 1. Комбінований засіб для лікування і профілактики серцево-судинних захворювань, що містить дипіридамол, речовину антитромботичної дії та допоміжні речовини, який **відрізняється** тим, що додатково містить екстракти глоду та меліси, а

як речовину антитромботичної дії використовують тіотриазолін при такому співвідношенні компонентів, мг:

дипіридамол	25,0-200,0
тіотриазолін	50,0-100,0
екстракт глоду	25,0-50,0
екстракт меліси	25,0-50,0
допоміжні речовини	решта до 350,0.

2. Комбінований засіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що його використовують у формі капсул, таблеток.

Корисна модель відноситься до медицини та хіміко-фармацевтичної промисловості, зокрема, до створення, виробництва та використання комбінованих засобів для лікування і профілактики серцево-судинних захворювань.

Відомий лікарський засіб на основі плодів глоду у формі настоянки на 70% спиртї. Настоянку глоду застосовують при функціональних розладах діяльності серцево-судинної системи, а також як допоміжний лікарський засіб при легких формах порушень серцевого ритму: миготлива аритмія, пароксизмальна тахікардія.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.445.

Відомий лікарський засіб "Ново-Пассит" у формі таблеток. Одна таблетка містить комплексний екстракт з глоду, хмелю, звіробію, меліси, старощіву, бузини, валеріани - 157,5мг, гвайфенезину - 200мг. Препарат застосовують при неврастеніях, безсонні, головних болях, обумовлених нервовими та емоційними напруженнями, при функціональних захворюваннях шлунково-кишкового тракту, кліматичному синдромі, сверблячих дерматозах.

РЛС - Энциклопедия лекарств /Под ред. Ю.Ф. Крылова. - М: РЛС-2001, 2000. - С.629.

Відомий лікарський засіб у формі спиртового розчину, що містить кропиви собачої 15-25%, хмелю 15-25%, овса 20-30%, глоду 5-15%, меліси або м'яти 10-20%, коріандру 3-7%, буркуну 3-7%. Засіб забезпечує седативну дію.

Патент України №22666, кл. A61K35/78, A61P25/20. Оубл.

16.07.2001, бюл. "Промислова власність", 2001, №6.

Відомий лікарський засіб "Седавіт", що містить: кореневище та корені валеріани 33,84-41,36%, листя м'яти перцевої 33,84-41,36%, плоди глоду 33,84-41,36%, трава звіробію 16,92-20,68%, шишки хмелю 33,84-41,36%, піридоксину гідрохлорид 0,54-0,66%, нікотинамід 2,7-3,3%, сорбіт 90,0-110,0%, спирт етиловий 233,0-285,0%, вода - решта. Засіб забезпечує седативну дію.

Патент України №12228u, кл. A61K35/78. Оубл. 16.01.2006, бюл. "Промислова власність", 2006, №1.

Відома фармацевтична композиція Кардіотон на основі спиртово-водного екстракту з суміші лікарських рослин: плоди глоду 29,8-30,2г, трава кропиви собачої 19,8-20,2г, корені та кореневища валеріани 19,8-20,2г, плоди фенхелю 9,8-10,2г, листя м'яти 9,8-10,2г, квіти арніки 9,8-10,2г. Засіб

(19) UA (11) 44115 (13) U

застосовують для лікування захворювань серцево-судинної системи.

Патент України №13154u, кл. A61K36/00, A61P9/00. Опубл. 15.03.2006, бюл. "Промислова власність", 2006, №3.

Відомий лікарський засіб Кардіофіт, що містить квітки глоду 0,6-0,8%, листя м'яти перцевої 0,6-0,8%, кореневище з корінням валеріани 0,9-1,1%, траву горицвіту весняного 0,6-0,8%, буркуну 0,6-0,8%, конвалії 0,6-0,8%, кропиви собачої 0,6-0,8%, чабрецю 0,6-0,8%, плоди аморфи кущової 0,6-0,8%, квітки бузини чорної 0,6-0,8%, листя кропиви 0,3-0,5%, листя омели білої свіже 0,5-0,6%, насіння кінського каштану звичайного 0,9-1,2% та кореневище з корінням солодки 0,6-0,8% у 40%-ному етиловому спирті. Препарат застосовують для лікування серцево-судинних захворювань.

Патент України №48986, кл. A61K35/78, A61P9/00. Опубл. 16.09.2002, бюл. "Промислова власність", 2002, №9.

Відомий засіб, що містить 6-8 частин 70% спиртового екстракту трави кропиви собачої, трави буркуну, кореневищ з корінням валеріани, трави меліси, трави вересу, трави звіробою, коріння цикорію, 0,100-0,150 частини настоянки м'яти, 0,2-0,6 частини екстракту хмелю рідкого, 0,5-1,5 частини екстракту глоду рідкого, 0,5-1,5 частини настоянки ехінацеї і 3-5 частин журавлинного сиропу. Засіб застосовують для профілактики і лікування нервових захворювань і захворювань серцево-судинної системи.

Патент Российской Федерации №2298413, кл. A61K36/734, A61K36/533, A61K36/48, A61K36/53, A61K36/38, A61K36/28, A61K36/534, A61K36/185, A61K36/45, A61K36/84, A61P25/00. Опубл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 10.05.2007.

Відома біологічно активна добавка "Сердечные". 1 таблетка містить настоянку глоду 0,03г, настоянку валеріани 0,01г, аспарагінат калію 0,005, аспарагінат магнію 0,005г і допоміжні речовини. Засіб застосовують для профілактики захворювань серцево-судинної системи.

Патент Российской Федерации №2192875, кл. A61K35/78, A61K9/20. Опубл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 20.11.2002.

Відома біологічно активна добавка "Фитогипертонит". 1 таблетка містить сухий концентрат настоянки глоду, кропиви собачої, трави меліси, плодів аронії чорноплідної і листя толокнянки, аспарагінат магнію, аспаргінат калію і допоміжні речовини. Засіб застосовують для профілактики і допоміжної терапії при гіпертонічній хворобі і ранніх стадіях ішемічної хвороби серця.

Патент Российской Федерации №2236858, кл. A61K35/78, A61K9/20, A61P9/10. Опубл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 27.09.2004.

Відомий лікарський засіб седативної та кардіологічної дії, 1 таблетка якого містить 60мг розчину ментолу у ментоловому ефірі ізовалеріанової кислоти, 50мг екстракту собачої кропиви, 50мг екстракту глоду та 25мг екстракту хмелю. Засіб застосовують для лікування захворювань, що пов'язані з розладами серцево-судинної та нервової

систем, зокрема, таких як гіпертонічна хвороба, неврози, неврастенії тощо.

Патент України №80604, кл. A61K31/223, A61K36/00, A61K36/734, A61P25/20, A61K31/05, A61K31/191. Опубл. 10.10.2007, бюл. "Промислова власність", 2007, №16.

Відомий кардіотонічний лікарський засіб Дигоксин, який є серцевим глікозидом з листя наперстянки шерстистої. Засіб у формі таблеток 0,25мг має позитивну інотропну дію, збільшує систолічний і ударний об'єм серця, подовжує рефрактерний період, уповільнює АВ-провідність і зменшує частоту серцевих скорочень. При перевищенні терапевтичних доз або у випадку підвищеної чутливості хворого до глікозидів препарат може викликати підвищену збудливість міокарда, що призводить до виникнення порушень серцевого ритму. Дигоксин призначають при хронічній застійній серцевій недостатності, пароксизмальній суправентрикулярній тахіаритмії (миготлива аритмія, мерехтіння передсердь, суправентрикулярна пароксизмальна тахікардія).

Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.360.

Відомий антиаритмічний лікарський засіб Новокаїнамід у формі таблеток, що містять 0,25г діючої речовини. Показаннями до застосування препарату Новокаїнамід є розлади серцевого ритму: пароксизми миготливої аритмії або мерехтіння передсердь, пароксизмальна шлуночкова тахікардія, шлуночкова екстрасистолія; операції на серці, великих судинах і легенях для попередження та лікування розладів серцевого ритму.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.372.

Відомий лікарський засіб Курантил (Berlin-Chemie AG, Німеччина) у формі таблеток, що містить дипіридамолу 25мг та допоміжні речовини. Засіб виявляє антиагрегаційну, а також помірну судинорозширювальну та антиангінальну дію. Препарат застосовують для профілактики та лікування тромбозів, у тому числі профілактика тромбоемболії після операції протезування клапанів серця, при хронічній коронарній недостатності.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. Т. 1. - Харьков: Торсинг, 1997. - С.474.

Відома фармацевтична композиція, що містить дипіридамолу або його фармацевтично прийнятну сіль, ацетилсаліцилову кислоту і як антагоніст ангіотензину II - телмісартан. Засіб застосовують для лікування і попередження судинних захворювань.

Заявка на патент Российской Федерации №2003124975, кл. A61K31/515, A61K31/616. Опубл. офиц. бюл. "Изобретения. Полезные модели" от 20.02.2005.

Відома фармацевтична композиція, що містить дипіридамолу, екстракт листя гінко білоба та допоміжні речовини. Композиція може бути у формі таблеток, капсул, м'яких капсул, гранул. Засіб застосовують для лікування ішемічних або атеросклерозних захворювань.

Патент №1569060, Китай, кл. A61K9/08; A61K9/10; A61K9/16; A61K9/20; A61K9/48; A61P9/10. Опубл. 26.01.2005.

Відома фармацевтична композиція, що містить дипіридамол, екстракт кореня шавлії та допоміжні речовини. Засіб застосовують для лікування серцево-судинних і церебрально-васкулярних хвороб.

Патент №1915294, Китай, кл. А61К36/537; А61К9/00; А61К31/519; А61Р7/02; А61Р9/10. Оpubл. 21.02.2007.

Відомий кардіопротекторний лікарський засіб Тіотриазолін на основі морфолініа 3-метил-1,2,4-триазоліл-5-тіоацетата. Фармакологічний ефект засобу зумовлений протиішемічними, антиоксидантними, мембраностабілізуючими, антитромботичними та імунотропними властивостями. Препарат застосовують як допоміжний засіб для лікування ішемічної хвороби серця: гострий велико- або дрібновогнищевий інфаркт міокарда, стенокардія напруження і спокою, постінфарктний кардіосклероз, порушення серцевого ритму.

Патент України №13444А, кл. А61К31/12. Оpubл. бюл. "Промислова власність", 1997, №1.

Відомий лікарський засіб Тіодарон, що містить тіотриазолін та аміодарон у співвідношенні 1:2. Препарат має антиоксидантну, антиаритмічну, мембраностабілізуючу, церебропротекторну дію.

Патент України №74982, кл. А61К31/41, А61К31/343, А61Р9/06. Оpubл. 15.02.2006, бюл. "Промислова власність", 2006, №2.

Найбільш близьким до заявляемого є лікарський засіб Агренокс (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Німеччина) у формі капсул з модифікованим вивільненням, що містить дипіридамолу 200мг і кислоти ацетилсаліцилової 25мг та допоміжні речовини. Агренокс показаний для зменшення ризику виникнення інсультів у пацієнтів, які перенесли транзиторну ішемічну атаку або ішемічний інсульт.

Інструкція по застосуванню препарату "Агренокс". Затверджена наказом МОЗ України від 15.12.2005р. №717, реєстраційне посвідчення №UA/4013/01/01.

До причин, що перешкоджають у прототипі та аналогах одержанню технічного результату, якого досягають у заявляемому засобі, слід віднести те, що якісний і кількісний склад їх компонентів не дозволяє у достатній мірі підвищити рівень та розширити спектр їх специфічної активності, знизити або виключити негативні побічні ефекти, внаслідок чого забезпечується комплексний вплив на серцево-судинну систему.

В основу корисної моделі поставлено завдання створення комбінованого засобу для лікування і профілактики серцево-судинних захворювань з таким якісним і кількісним складом компонентів, який би забезпечив підвищення рівня та розширення спектра специфічної активності, знизив або виключив негативні побічні ефекти, внаслідок чого досягається комплексний вплив на серцево-судинну систему.

Поставлене завдання вирішується тим, що комбінований засіб для лікування і профілактики серцево-судинних захворювань, що містить дипіридамол, речовину антитромботичної дії та допоміжні речовини, згідно з корисною моделлю, додатково містить екстракти глоду та меліси, а як

речовину антитромботичної дії використовують тіотриазолін при такому співвідношенні компонентів, мг:

дипіридамол	25,0-200,0
тіотриазолін	50,0-100,0
екстракт глоду	25,0-50,0
екстракт меліси	25,0-50,0
допоміжні речовини	решта

Поставлене завдання вирішується також тим, що комбінований засіб, згідно з корисною моделлю, використовують у формі капсул, таблеток.

Технічний результат, якого досягають при здійсненні корисної моделі, полягає у створенні комбінованого засобу для лікування і профілактики серцево-судинних захворювань з таким якісним і кількісним складом компонентів, який би забезпечив підвищення рівня та розширення спектра специфічної активності, знизив або виключив негативні побічні ефекти, внаслідок чого досягається комплексний вплив на серцево-судинну систему.

Наводимо конкретні приклади здійснення корисної моделі.

Приклад 1

До змішувача завантажують відважені та просіяні компоненти: тіотриазолін, сухі екстракти глоду та меліси, целюлозу мікрокристалічну, крохмаль картопляний, кальцію стеарат і ретельно перемішують. Готують тритурат дипіридамолу з лактозою, який додають до змішувача, і знову ретельно перемішують до рівномірного розподілу компонентів маси протягом 10-20 хвилин. Одержану суміш капсулюють і непилують. Заявляемий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

дипіридамол	25,0
тіотриазолін	100,0
сухий екстракт глоду	50,0
сухий екстракт меліси	50,0
целюлоза мікрокристалічна	4,6
лактоза	12,0
кальцію стеарат	1,2
крохмаль картопляний	до 350,0

Приклад 2

Заявляемий засіб отримують аналогічно прикладу 1 з таким співвідношенням компонентів, мас. %:

дипіридамол	50,0
тіотриазолін	75,0
сухий екстракт глоду	25,0
сухий екстракт меліси	50,0
целюлоза мікрокристалічна	4,6
лактоза	18,0
кальцію стеарат	1,8
крохмаль картопляний	до 350,0

Приклад 3

Заявляемий засіб отримують аналогічно прикладу 1 з таким співвідношенням компонентів, мас. %:

дипіридамол	200,0
тіотриазолін	50,0
сухий екстракт глоду	25,0
сухий екстракт меліси	25,0
целюлоза мікрокристалічна	4,6
лактоза	24,0
кальцію стеарат	2,4
крохмаль картопляний	до 350,0

Приклад 4

До змішувача завантажують відважені та просіяні компоненти: тіотриазолін, дипіридамом, лактозу, сухі екстракти глоду та меліси, целюлозу мікрокристалічну, кальцію стеарат, крохмаль кукурудзяний і ретельно перемішують протягом до рівномірного розподілу компонентів таблеткової маси, після чого здійснюють таблетування одержаної маси методом прямого пресування. Заявляємий засіб має таке співвідношення компонентів, мг:

дипіридамом	25,0
тіотриазолін	100,0
сухий екстракт глоду	50,0
сухий екстракт меліси	50,0
целюлоза мікрокристалічна	4,6
лактоза	12,0
кальцію стеарат	1,2
крохмаль кукурудзяний	до 350,0

Приклад 5

Заявляємий засіб отримують аналогічно прикладу 4 з таким співвідношенням компонентів, мас. %:

дипіридамом	50,0
тіотриазолін	75,0
сухий екстракт глоду	25,0
сухий екстракт меліси	50,0
целюлоза мікрокристалічна	4,6
лактоза	18,0
кальцію стеарат	1,8
крохмаль кукурудзяний	до 350,0

Приклад 6

Заявляємий засіб отримують аналогічно прикладу 4 з таким співвідношенням компонентів, мас. %:

дипіридамом	200,0
тіотриазолін	50,0
сухий екстракт глоду	25,0
сухий екстракт меліси	25,0
целюлоза мікрокристалічна	4,6
лактоза	24,0
кальцію стеарат	2,4
крохмаль кукурудзяний	до 350,0

Ішемічна хвороба серця - одне з самих поширених захворювань і одна з основних причин втрати працездатності населення у розвинених країнах світу. У зв'язку з цим проблема ішемічної хвороби серця і, особливо, її лікування, займає провідне місце серед найважливіших медичних проблем XXI століття. Метою корисної моделі є розробка лікарського засобу, придатного для лікування захворювань серцево-судинної та нервової систем, зокрема, таких як ішемічна хвороба серця, вегето-судинна дистонія, гіпертонічна хвороба, енцефалопатії судинного генезу та інших. Ця мета була несподіваним чином досягнута об'єднанням у фармацевтичну композицію дипіридамолу, тіотриазоліну, екстрактів глоду і меліси.

Дипіридамом розширює коронарні судини, підвищує об'ємну швидкість коронарного кровотоку, поліпшує постачання міокарда киснем, підвищує його стійкість до гіпоксії. Він сприяє поліпшенню кровообігу в колатеральній судинній мережі при порушеннях такого в основних коронарних судинах. Засіб знижує загальний периферичний судин-

ний опір, незначною мірою знижує системний артеріальний тиск, поліпшує мозковий кровообіг. Дипіридамом - конкурентний інгібітор аденозин дезамінази - ензиму, який розщеплює аденозин, що сприяє підвищенню утворення аденозину, який бере участь в ауторегуляції коронарного кровотоку. Препарат гальмує агрегацію тромбоцитів і перешкоджає тромбоутворенню. Зазначений ефект, очевидно, обумовлений стимуляцією синтезу простагліну та інгібуванням біосинтезу тромбосанів. Вплив препарату на метаболізм арахідонової кислоти пов'язаний з підвищенням продуктування простагліну в судинній стінці. Антиагрегаційна активність дипіридамолу подібна до такої ж у ацетилсаліцилової кислоти.

Фармакологічний ефект тіотриазоліну зумовлений протиішемічними, антиоксидантними, мембраностабілізуючими, антитромботичними та імуномодуючими властивостями. Засіб виявляє антитромботичні властивості шляхом активації фібринолітичної системи.

Тіотриазолін запобігає загибелі гепатоцитів, знижує ступінь їх жирової інфільтрації і розповсюдження центролобулярних некрозів печінки, сприяє процесам регенерації гепатоцитів, нормалізує в них білковий, вуглеводний, ліпідний та пігментний обміни. Засіб збільшує кількість синтезу і виділення жовчі, нормалізує її хімічний склад.

Тіотриазолін посилює компенсаторну активацію анаеробного гліколізу, знижує пригнічення процесів окислення у циклі Кребса зі збереженням внутрішньоклітинного фонду АТФ. Препарат активує антиоксидантну систему і гальмує процеси окислення ліпідів в ішемізованих ділянках міокарда, зменшує чутливість міокарда до катехоламінів, запобігає прогресивному пригніченню скорочувальної функції серця, стабілізує і зменшує відповідно зони некрозу та ішемії міокарда.

Плоди глоду містять комплекс біологічно активних речовин: флавоноїди, холін, ацетилхолін, дубильні речовини, фітостерини, тритерпенові кислоти. Препарати глоду посилюють кровообіг у коронарних судинах серця та судинах головного мозку, підвищують чутливість міокарда до серцевих глікозидів, певною мірою посилюють скорочення серцевого м'яза та зменшують його збудливість, мають заспокійливу дію, нормалізують артеріальний тиск.

Меліса містить дубильні речовини, до 0,3% ефірного масла з сильним лимонним запахом, до складу якого входить цитраль, цитронелаль, мирцен, гераніол, органічні кислоти (кавова, олеанолонова, урсолова), до 150мг% аскорбінової кислоти, каротин, слизи, смоли, мінеральні солі, цукру, гіркоти. Меліса має спазмолітичну, заспокійливу дію, зменшує напруження у гладкій м'язовій мускулатурі при аритміях, тахікардіях, кардіалгіях, вегетативному неврозі, сприяє зниженню тиску, зниженню нервового напруження, особливо при безсонні. Препарати меліси поліпшують апетит, стимулюють травлення, покращують обмін речовин.

Слід зазначити, що препарат-прототип Агренокс має більш вузький спектр фармакологічної дії у порівнянні з заявляємим засобом. Антитромбо-

тичний ефект комбінації ацетилсаліцилової кислоти та дипіридамолу, що входять до складу Агренокса, базується на дії різних біохімічних механізмів. Фармакологічна дія Агреноксу пов'язана також з антиангіральними властивостями дипіридамолу. У заявляемій композиції спостерігається синергічне посилення фармакологічних ефектів її компонентів: антитромботичного, антиангіального, антиоксидантного, антиаритмічного, кардіотонічного, спазмолітичного, заспокійливого, що дає можливість більш ефективно здійснювати лікування та профілактику захворювань серцево-судинної системи. Цей ефект є несподіваним, оскільки екстракти глоду та меліси мають лише незначний вплив, а тіотриазолін зовсім не впливає на розширення коронарних судин, і не можна було заздалегідь передбачити, що вказані речовини істотно поліпшать вплив відомого антиангіального засобу - дипіридамолу, що спільно виражається у позитивному впливі на кров'яний тиск, кровообіг.

Окрім того, ацетилсаліцилова кислота, що входить до складу препарату-прототипу Агренокс як антитромботичний компонент, може викликати дискомфорт у надчеревній ділянці, нудоту і блювання, виразку шлунка або дванадцятипалої кишки та ерозивні гастрити, що можуть спричинити серйозні шлунково-кишкові кровотечі. Тривалий прийом ацетилсаліцилової кислоти може спричинити приховану шлунково-кишкову кровотечу, яка може викликати залізодефіцитну анемію.

Комплексний підхід до лікування і профілактики серцево-судинної патології обумовлює призначення декількох лікарських препаратів з різних фармакологічних груп для досягнення ефективної терапії: гіпотензивні, кардіотонічні, протиішемічні, сечогінні, антиагрегантні, седативні. Проте, зокрема, літні люди можуть мати проблеми з прийманням декількох таблеток. Заявляемий засіб дозволяє значно зменшити введення в організм хворого кількості лікарських засобів та допоміжних речовин. Передозування останніх призводить до того, що до організму потрапляє багато речовин-баластів, які не мають терапевтичної цінності. Окрім того, досягається високий комплаєнс завдяки використанню рослинних компонентів у лікарсь-

кому засобі і відсутності боязні "отруєння" організму, при цьому вартість терапії прийнятна для більшості пацієнтів.

Слід відзначити відсутність етилового спирту у складі готової лікарської форми, що виключає потенційні побічні реакції і значно розширює контингент хворих, наприклад, пацієнти літнього і старечого віку, хворі виразковою хворобою шлунка, дванадцятипалої кишки і гастритом.

Рациональний підбір діючих та допоміжних речовин заявляемого препарату і експериментально знайдені оптимальні співвідношення між ними у зазначених межах забезпечують комплексний вплив на серцево-судинну систему і високий терапевтичний ефект, що перевершує за дією препарату порівняння. При кількості діючих речовин у заявляемому засобі менше заявляемих значень рівень специфічної фармакологічної активності не є достатнім. Застосування тіотриазоліну, дипіридамолу, екстрактів глоду і меліси більше заявляемих значень не призводить до значного підвищення рівня специфічної активності, може викликати негативні побічні ефекти, які характерні при передозуванні вказаними препаратами, а також призводить до порушень фармацевтичних властивостей лікарської форми.

Капсулювання та таблетування тіотриазоліну, дипіридамолу, екстрактів глоду і меліси забезпечує точність дозування, високу стабільність препарату, дозволяє приховати неприємний смак діючих речовин.

Ефективність фармацевтичної композиції була доведена експериментальними доклінічними дослідженнями заявляемого препарату Кардапан.

Специфічну кардіотонічну дію препарату Кардапан (1,5г/кг, внутрішньошлунково) вивчали на моделі підгострої серцевої недостатності гемодинамічного типу у щурів по методиці Beznak-Когана шляхом стенозу діафрагмального сегменту черевної аорти. Про вплив препарату Кардапан на стан серцево-судинної системи спостерігали за даними електрокардіограми (ЕКГ) і рівня артеріального тиску (АТ) порівняно з початковим фоном. Як препарат порівняння у цій серії дослідів використовували дигоксин (1,6мг/кг) (Таблиця 1).

Таблиця 1

Порівняльна оцінка впливу препарату Кардапан на роботу серця і рівень артеріального тиску у щурів з підгострою серцевою недостатністю (ПСН)

Показники	Початк. дані	ПСН	ПСН +Дигоксин	ПСН +Кардапан
ЧСС уд/хв	320±20,4	440±30,6*	420±0*	440±25,2*
Зубець R, мВ	4±0,68	2,7±0,43	2,5±0,42	2,63±0,13
Зубець T, мВ	1,84±0,26	2,54±0,26	1,7±0,25	2±0**
АТ, мм. рт. ст.	113,25±2,5	106,5±5,1	113±23,5	86,7±2,5*,**,*

* - $p < 0,05$ у порівнянні з початковим фоном

** - $p < 0,05$ у порівнянні з патологією

*** - $p < 0,05$ у порівнянні з дигоксином

ЧСС - частота серцевих скорочень

Встановлено, що одноразове введення препарату Кардапан на тлі модельної підгострої серцевої недостатності викликає тенденцію до посилен-

ня роботи серця, більш виражену у порівнянні з дигоксином, що проте практично не змінює ЧСС. При цьому статистично достовірно у порівнянні з

патологією знижується зубець Т, що відображає позитивний метаболічний вплив препарату Кардапан на міокард. У цих дослідках під впливом препарату Кардапан спостерігається також виражена гіпотензивна дія, що перевершує препарат порівняння дигоксин.

Специфічну антиаритмічну дію препарату Кардапан (1,5г/кг, внутрішньоочередно) вивчали на

моделі адреналінової аритмії (внутрішньоочередно введення розчину адреналіну гідротартрата 0,18% у дозі 0,5мг/кг) і на моделі хлоридкальцієвої аритмії (внутрішньоочередно введення 10% розчину хлориду кальцію в дозі 200мг/кг). Як препарат порівняння використовували новокаїнамід (20мг/кг, внутрішньоочередно) (Таблиця 2).

Таблиця 2

Вплив Кардапана і новокаїнаміда на серцевий ритм при адреналіновій аритмії

Умови досліджу	Наявність порушень серцевого ритму, %						
	Початк. фон	15секунд	30 секунд	45 секунд	60секунд	90 секунд	120секунд
Адреналін	0	66	83	100	100	83	83
Новокаїнамід+ Адреналін	0	66	33	33	33	33	0
Кардапан+ Адреналін	0	25	25	0	25	0	0

Таблиця 3

Зміна частоти серцевих скорочень у щурів при введенні Кардапана на тлі хлоридкальцієвої аритмії

Умови досліджу	ЧСС, уд/хв				
	Початк. фон	ЧСС на тлі CaCl_2	10хв	20хв	30хв
Новокаїнамід+ CaCl_2	340±25,2	400±25,2	340±25,2	340±25,2	340±25,2
Кардапан+ CaCl_2	380±10,2	460±10,2*	340±10,2**	280±10,2***	220±10,2***

* - $p < 0,05$ у порівнянні з вихідним фоном

** - $p < 0,05$ у порівнянні з патологією

Кардапан при одноразовому введенні проявляє антиаритмічну дію, є фармакологічно більш ефективним, ніж препарат порівняння новокаїнамід, як при адреналіновій, так і при хлоридкальцієвій аритмії.

Специфічну антиангінальну дію препарату Кардапан вивчали на моделі коронароспазму, який викликали внутрішньошлунковим введенням дигідроерготаміну в дозі 0,15мг/кг. Про антиангінальну активність препарату судили по величині підйому сегменту ST на ЕКГ (Таблиця 4).

Таблиця 4

Вплив Кардапану на ішемію міокарду у щурів

Умови досліджу	ST, мВ		
	Початк. фон	Через 20 хв	Через 30 хв
Дигідроерготамін	0,27±0,13	0,53±0,04*	0,77±0,20*
Дигідроерготамін + Кардапан	0,27±0,17	0,27±0,15	0,27±0,13

* - $p < 0,05$ у порівнянні з вихідним фоном

Попереднє введення досліджуваного препарату (за 30 хвилин до дигідроерготаміну) попереджає підйом сегменту ST, значення якого зберігається на рівні вихідного фону, що свідчить про наявність у препараті Кардапан антиангінального ефекту.

Дію препарату Кардапан на згортачу систему крові визначали по протромбіновому часу і часу утворення конгломератів з тромбоцитів порівняно з препаратом дипіридамом. Встановлено, що Кардапан уповільнює згортання крові, про що свідчить наявність вираженого подовження протромбіново-

го часу і виразної тенденції до уповільнення часу утворення агрегатів.

Про антирадикальну і антиоксидантну дію препарату Кардапан судили за вмістом у сироватці крові у дослідних щурів з адреналіновою і хлоридкальцієвою аритмією продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) - дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА), і ферментативних чинників антиоксидантної системи (АОС) - супероксиддисмутази (СОД) і каталази в крові (Таблиця 5).

Таблиця 5

Показники прооксидантної і антиоксидантної систем крові щурів при введенні препарату Кардапан на тлі адреналінової та хлоридкальцієвою аритмії

Умови досліджу	ПОЛ		АОС	
	МДА мкмоль/л	ДК мкмоль/л	Каталаза мкат/л	СОД мкг/мл
Адреналінова аритмія				
Контроль	1,7±0,3	27,0±2,2	1,1±0,5	26,9±1,9
Аритмія	10,2±0,67*	74,3±3,69*	5,42±0,58*	44,3±0,69*
Аритмія + Новокаїнамід	7,51±0,38**	50,79±0,99***	3,55±0,5*	33,87±0,9***
Аритмія + Кардапан	7,5±0,5**	51,9±1,11***	7,32±0,35***	50,45±0,77***
Хлоридкальцієва аритмія				
Контроль	1,7±0,3	27,0±2,2	1,1±0,5	26,9±1,9
Аритмія	3,89±0,33*	39,05±2,05*	3,05±0,26*	30,4±1,56
Аритмія + Новокаїнамід	4,54±0,38*	34,24±2,36	3,09±0,12*	35,44±2,08*
Аритмія + Кардапан	3,78±0,37*	32,51±1,56	4,54±0,48***	38,66±1,42***

* - $p < 0,05$ у порівнянні з контролем

** - $p < 0,05$ у порівнянні з патологією

*** - $p < 0,05$ у порівнянні з новокаїнамідом

В умовах використаних модельних аритмій Кардапан виявляє антиоксидантну дію, підвищуючи рівень активності антиоксидантних ферментів або зберігаючи їх активність підвищеною. При цьому ДК і МДА знижуються, але не у всіх постановках дослідів досягають контрольного рівня. За визначеним ефектом Кардапан перевершує новокаїнамід.

Вплив препарату Кардапан на ЦНС оцінювався у "відкритому полі". Встановлено, що застосування препарату Кардапан протягом 30 і 60 днів знижувало більшість показників емоційно-поведінкових реакцій щурів у "відкритому полі". При цьому горизонтальна і вертикальна рухова активність, а також дефекації пригнічені, грумінг, хоч і зростає від 30 до 60 дня застосування, проте значно нижче у порівнянні з контролем. Відмічені

під впливом препарату Кардапан зміни в ЦНС відображають пригнічення більшості емоційно-поведінкових реакцій у щурів, що може свідчити про наявність у препараті Кардапан седативної дії.

Таким чином, доклінічні дослідження підтвердили, що заявляємий лікарський засіб має широкий спектр і високий рівень специфічної фармакологічної активності, зручний і простий у застосуванні, не викликає побічних явищ, внаслідок чого досягається комплексний вплив на серцево-судинну систему, що цілком підтверджує виконання поставленого у корисної моделі завдання - створення високоефективного комбінованого засобу для лікування і профілактики серцево-судинних захворювань.