



УКРАЇНА

(19) UA (11) 108462 (13) C2
(51) МПК (2015.01)

A61K 31/4015 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 39/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

- (21) Номер заявки: а 2014 11277
- (22) Дата подання заявки: 16.10.2014
- (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.04.2015
- (41) Публікація відомостей про заяву: 10.12.2014, Бюл.№ 23
- (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.04.2015, Бюл.№ 8
- (72) Винахідник(и):
Бєленічев Ігор Федорович (UA),
Нагорна Олена Олександрівна (UA),
Кучеренко Людмила Іванівна (UA),
Мазур Іван Антонович (UA),
Кучер Тетяна Володимирівна (UA)
- (73) Власник(и):
ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ
ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ "НАУКОВО-
ВИРОБНИЧЕ ОБ'ЄДНАННЯ
"ФАРМАТРОН",
вул. Червоної кінноти, 23, м. Запоріжжя,
69096 (UA)

- (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
UA 72687 А, 15.03.2005
Компендиум 2010 – лекарственные препараты/ Под ред. В.Н.Коваленко, А.П.Викторова. – К.: МОРИОН, 2010, Л-1519-Л-1520
Колесник Ю. М. Влияние тиотриазолина на интегративную функцию центральной нервной системы крыс при хронической алкогольной интоксикации / Ю. М. Колесник, И. С. Чекман, И. А. Мазур, И. Ф. Беленичев, Н. А. Горчакова, Л. И. Кучеренко, Н. В. Бухтиярова, А. В. Абрамов // Доклади Національної академії наук України . - 2012. - № 6. - С. 163-168
Беленичев И. Ф. Современные ноотропные препараты: классификация, механизм действия, перспективы применения / И. Ф. Беленичев, Д. А. Середа, Ю. К. Дейниченко, Н. В. Бухтиярова, С. В. Павлов, Л. И. Кучеренко // Запорож. мед. журн. - 2010. - 12, № 5. - С. 122-126
Беленичев И.Ф. Новые возможности лечения алкогольной болезни. Перспективы применения Цереброкурина® /Беленичев И.Ф., Павлов С.В., Соколик Е.П., Бухтиярова Н.В.// Международный неврологический журнал. - 2009. - № 1(23) - С. 166-180
Егоров О. М. Стан глутатіонової системи головного мозку пренатально алкоголізованих щурів на фоні курсового призначення цереброкурину й тіоцетаму / Егоров О. М., Бєленічев І. Ф., Соколик О. П.// Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2012. - №2(27). – С.31-36
Беленичев И. Ф. Нитрозирующий стресс в головном мозге пренатально алкоголизованных крыс: эффекты тиюцетама / И. Ф. Беленичев, Л. И. Кучеренко, А. Н. Егоров, И. А. Мазур, Н. В. Бухтиярова, Е. П. Соколик // Патологія . - 2012. - № 3. - С. 121
Егоров А. Н. Роль нитрозирующего стресса в механизмах нейродеструкции в условиях пренатальной алкогольной интоксикации и пути фармакокоррекции возникающих нарушений / А. Н. Егоров, И. Ф. Беленичев, Е. П. Соколик, Л. И. Кучеренко // Запорожский медицинский журнал . - 2012. - № 5. - С. 25-28
Беленичев И. Ф. Влияние тиюцетама на показатели энергетического метаболизма и сопряженного с ним ГАМК-шунта в головном мозге потомства, рожденного от алкогользависимых матерей / И. Ф. Беленичев, Е. О. Фильянский, С. В. Павлов, Н. В. Бухтиярова, Л. И. Кучеренко, А. Н. Егоров // Запорож. мед. журн. - 2010. - 12, № 5. - С. 127-130
Бєленічев І. Ф. Порушення оксидативного гомеостазу в головному мозку новонароджених, зумовлене пренатальною алкоголізацією: ефекти цереброкурину і тіоцетаму / І. Ф. Бєленічев, М. А. Егоров, О. П. Соколик // Медична і клінічна хімія. – 2011. – 13, №4. – С.13-15

UA 108462 C2

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ АЛКОГОЛЬНОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ

(57) Реферат:

Винахід належить до галузей медицини, фармакології, неврології та стосується способу лікування пацієнтів з хронічною алкогольною інтоксикацією, згідно з яким знижують апоптоз нейронів головного мозку і зменшують нітрозуючий стрес шляхом призначення комбінованого препарату тіоцетам в дозі 100 мг/кг на добу в перерахунку на пірацетам протягом 14 днів.

Винахід належить до медицини, а саме до фармакології і неврології, і може бути використаним в корекції патологічних станів головного мозку, викликаних алкоголізмом.

На сьогоднішній день алкоголізм є актуальною соціальною і медичною проблемою, що вимагає пошуку нових шляхів рішення. Алкоголь - третій чинник в рейтингу ризиків смерті, другий - серед причин смертності населення працездатного віку і перший - серед молодих людей 25-40 років. Стан залежності являє собою складну область медицини, в якій тісно переплетені нейрохімічні, генетичні, психологічні, соціальні і культурні фактори. У структурі великого наркоманічного синдрому психічна (психологічна) залежність від психоактивних речовин (ПАР) відрізняється найбільшою тривалістю. Вона може супроводжувати явища фізичної залежності, що розвиваються після припинення дії ПАР, зберігатися тривалий час після ослаблення і зникнення синдрому фізичної залежності. Відомо, що систематичне вживання етанолу приводить до розвитку токсичної енцефалопатії. Найбільшою мірою уразливі для нейротоксичних речовин нейрони.

Відомо, що однією з ланок патогенезу хронічної алкогольної інтоксикації є гіперпродукція активних форм кисню і азоту біоенергетичними і нейрохімічними системами головного мозку. Надлишок цих молекул в умовах антиоксидантної недостатності приводить до розвитку нітрозуючого стресу - нітрозилуванню по S-, N-, O-елементах тиольних, фенольних, гідроксильних і аміногруп білкової частини ферментів, рецепторів, іонних каналів, мембранних фрагментів мітохондрій, необоротно окисляючи їх. Під дією інтермедіатів нітрозуючого стресу в клітині відбувається активація експресії редокс-чутливих генів, одні з яких необхідні для захисту клітин від токсичних ефектів алкогольної інтоксикації, а інші, при надлишку цитотоксичних дериватів оксиду азоту, ініціюють апоптичну загибель нейрональної клітини.

В даний час для лікування алкогольної енцефалопатії перевага віддається наступним препаратам: бензодіазепінам, антидепресантам, нейролептикам, антиконвульсантам. Великий інтерес в цьому відношенні представляють ноотропи. Проте недосконалість існуючих концепцій медикаментозної терапії морфо-функціональних порушень при хронічній алкогольній інтоксикації робить необхідним пошук і розробку нових, ефективніших способів фармакокорекції, направлених на гальмування апоптозу нейронів головного мозку і нітрозуючого стресу.

Відомий спосіб лікування алкоголізму, що полягає в прийомі фармакологічних препаратів 1-2 рази на день впродовж 2-3 днів. Хворому призначають 1-2 рази на день протягом 2-3 днів послідовно бензонал (0,2 г) з нікотиновою кислотою (0,1 г), з запиванням 200 мл перевареної охолодженої води, через 30-40 хвилин - розчин сечовини (10 г на 200 мл води), рибоксин (0,2 г) і аланін (1,0 г), ще через 30-40 хвилин - ацетилсаліцилову кислоту (0,5 г), пірацетам (0,4 г), піроксан (0,03 г) і цинаризин (0,05 г), з запиванням 200 мл перевареної охолодженої води. (Патент України № 72687 "Спосіб лікування алкоголізму", опубл. 15.03.2005, бюл. № 3). Цей спосіб ми приймаємо за прототип.

Спільною суттєвою ознакою прототипу і винаходу, що заявляється, є призначення фармакотерапії.

Проте при такому способі лікування не враховується наявність таких патологічних процесів, що мають місце при хронічній алкогольній інтоксикації, як нейроапоптоз і нітрозуючий стрес, і вони ніяк не коректуються. Це знижує ефективність терапії, що проводиться, оскільки вплив здійснюється не на всі ланки патогенезу. Окрім цього, при такому лікуванні когнітивно-мнестичні функції ЦНС поліпшуються недостатньо ефективно.

В основу винаходу поставлено задачу удосконалення способу лікування хронічної алкогольної інтоксикації шляхом фармакокорекції препаратом тіоцетам апоптозу нейронів головного мозку і зниження нітрозуючого стресу, які мають місце при хронічній алкогольній інтоксикації, і посилення дії, направленої на поліпшення когнітивно-мнестичних функцій, що забезпечить позитивну дію на патогенетичні механізми, на які у відомих схемах лікування дія не спрямовувалась, і це, у свою чергу, підвищить якість лікування пацієнтів з хронічною алкогольною інтоксикацією.

Поставлена задача вирішується тим, що в способі лікування пацієнтів з хронічною алкогольною інтоксикацією, яка полягає в проведенні фармакотерапії, новим є те, що знижують апоптоз нейронів головного мозку і зменшують нітрозуючий стрес шляхом призначення комбінованого препарату тіоцетам в дозі 100 мг/кг на добу в перерахунку на пірацетам протягом 14 днів.

Причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю суттєвих ознак і результатом, що досягається, полягає в наступному.

Тіоцетам - комбінований лікарський препарат групи цереброактивних лікарських засобів. Тіоцетам має широкий спектр фармакологічної активності, має виражену ноотропну,

протиішемичну, мембраностабілізуючу і антиоксидантну дію. Крім того, препарат покращує реологічні властивості крові і стимулює синтез деяких нейромедіаторів центральної нервової системи. До складу препарату входять два активні компоненти - тіотриазолін і пірацетам, які взаємно підсилюють фармакологічні ефекти один одного. Співвідношення активних компонентів в препараті складає 1:4 відповідно.

В процесі проведення експериментальних досліджень нами були виявлені нові, особливі властивості тіоцетаму, які дають можливість використовувати цей препарат в лікуванні хронічної алкогольної інтоксикації, впливаючи на певні ланки цього захворювання, а саме, на нітрозуючий стрес і нейроапоптоз.

Хоча раніше було відомо, що тіоцетам можна використовувати для усунення абстинентного синдрому, це не могло бути підставою для призначення цього препарату з метою корекції апоптозу нейронів головного мозку і зменшення нітрозуючого стресу, оскільки корекція абстинентного синдрому направлена на зменшення психосоматичного комплексу, що не має відношення до активації нітрозуючого стресу і нейроапоптозу, і належить до сфери психіатрії.

Для зменшення неврологічних і когнітивних порушень при алкогольній інтоксикації призначення тіоцетаму неочевидне, оскільки пускові механізми нейродеструкції при алкогольній інтоксикації відрізняються від таких при, наприклад, ішемії мозку.

Спосіб здійснюють таким чином.

Комбінований препарат тіоцетам, який містить тіотриазолін і пірацетам в співвідношенні 1:4 відповідно, призначають в дозі 100 мг/кг на добу в перерахунку на пірацетам протягом 14 днів. Препарат можна призначати в таблетках або у вигляді ін'єкцій.

Докази того, що тіоцетам має не відому раніше і не вивчену дію, яка дає можливість використовувати його в лікуванні алкогольної інтоксикації за певною, розробленою нами в результаті проведених експериментальних досліджень, схемою, а також докази його високої ефективності представлені в приведених нижче прикладах.

Приклад 1. Антиапоптична дія тіоцетаму

У досліджах використовували 40 білих безпородних щурів-самців з масою тіла 180-220 г і віком 4,5 місяців, які утримувались у віварії при вільному доступі до їжі (стандартний гранульований корм) і води, при природній зміні дня і ночі; тварини отримані з розплідника ДУ "Інститут фармакології і токсикології АМН України". Всі експериментальні процедури здійснювали відповідно до "Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях".

Хронічну алкогольну інтоксикацію (ХАІ) викликали щоденним внутрішньошлунковим введенням перші 10 днів 15 % розчину етанолу в дозі 4 г/кг, наступні 10 днів - 15 % розчину етанолу в дозі 6 г/кг, і подальші 10 днів щурам вводили 25 % розчин етанолу в дозі 4 г/кг. З 30 доби припиняли алкоголізацію і проводили експериментальну терапію препаратами, що вивчалися, і продовжували спостереження протягом 14 днів. Всі щури були розділені на 4 групи по 10 тварин в кожній:

1 група отримувала протягом 30 днів етанол, а з 31 по 44 добу - тіоцетам внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда в дозі 100 мг/кг (у перерахунку на пірацетам) у вигляді таблеткової маси (таблетки "Тіоцетам" виробництва корпорації "Артеріум", Україна);

2 група отримувала протягом 30 днів етанол, а з 31 по 44 добу - референс-препарат пірацетам внутрішньошлунково у вигляді таблеткової маси (таблетки "Пірацетам" виробництва корпорації "Артеріум", Україна) за допомогою металевго зонда в дозі 250 мг/кг в перерахунку на діючу речовину;

3 група отримувала протягом 30 днів етанол, а з 31 по 44 добу - фізіологічний розчин внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда (контроль);

4 група - інтакт (замість етанолу отримувала фізіологічний розчин).

На 45 добу тварини виводилися з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг).

Антиапоптичну дію тіоцетаму оцінювали за зниженням щільності нейронів з ознаками апоптозу в CA-1 зоні гіпокампі за допомогою мікроскопа Axioskop (Zeiss, Germany), відеокамери COHU-4922 (USA) і системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (Kontron Elektronik, Germany), а також вміст антиапоптичного білка bcl-2, який визначався методом імуноблотингу в цитозольній фракції гомогенату кори головного мозку. В ході експерименту було встановлено, що в цитозольній фракції гомогенату головного мозку тварин після ХАІ розвивався дефіцит антиапоптичного білка bcl-2 (зниження концентрації на 88 %) (таблиця 1). Білок bcl-2 захищає нейрони від загибелі за типом апоптозу, викликаній активацією NOS, підвищенням NO-асоційованої нейротоксичності (поява надлишку токсичних дериватів NO).

Таблиця 1

Вплив тіоцетаму на вміст антиапоптичного білка bcl-2 і щільність апоптично змінених нейронів в Ca1-зоні гіпокампу у тварин з хронічною алкогольною інтоксикацією (ХАІ)

Групи тварин	Вміст bcl-2, умов. од./г білка	Щільність апоптично змінених нейронів на 1 мм ²
Інтактна n=10	7,61±0,32	27,3±14,3
Контрольна (ХАІ) n=10	0,91±0,07	181,6±38,1
ХАІ + Тіоцетам 100мг/кг** n=10	4,12±0,11*# (+352,7 %)	121,7±27,1*# (-33 %)
ХАІ + Пірацетам 250 мг/кг n=10	0,92±0,08 (0 %)	179,7±42,3 (0 %)

Примітка: * - $p \leq 0,05$ відносно контролю;

- $p \leq 0,05$ відносно групи, яка отримувала пірацетам

** - в перерахунку на пірацетам

Морфометричні дослідження виявили в СА-1 зоні гіпокампу тварин, що перенесли ХАІ, значну появу апоптично і деструктивно змінених нейронів (підвищення щільності кліток в 5,6 разів). Курсове введення Тіоцетаму протягом 14 діб тваринам після ХАІ призводило до достовірного зниження щільності апоптичних і деструктивно змінених нейронів СА-1 зони гіпокампу на 33 % і збільшення концентрації bcl-2 на 352,7 % в порівнянні з групою контролю і групою тварин, що отримували курсом Пірацетам (таблиця 1).

Приклад 2. Вплив тіоцетаму на активність нітрозуючого стресу в головному мозку щурів, підданих хронічній алкогольній інтоксикації

У досліджах використовували 40 білих безпородних щурів-самців з масою тіла 180-220 г і віком 4,5 місяців, які утримувались у віварії при вільному доступі до їжі (стандартний гранульований корм) і води, при природній зміні дня і ночі; тварини отримані з розплідника ДУ "Інститут фармакології і токсикології АМН України". Всі експериментальні процедури здійснювали відповідно до "Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях".

Хронічну алкогольну інтоксикацію (ХАІ) викликали щоденним внутрішньошлунковим введенням перші 10 днів 15 % розчину етанолу в дозі 4 г/кг, наступні 10 днів - 15 % розчину етанолу в дозі 6 г/кг, і подальші 10 днів щурам вводили 25 % розчин етанолу в дозі 4 г/кг. З 30 доби припиняли алкоголізацію і проводили експериментальну терапію препаратами, що вивчалися, і продовжували спостереження протягом 14 днів. Всі щури були розділені на 4 групи по 10 тварин в кожній:

1 група отримувала протягом 30 днів етанол, а з 31 по 44 добу - тіоцетам внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда в дозі 100 мг/кг (у перерахунку на пірацетам) у вигляді таблеткової маси (таблетки "Тіоцетам" виробництва корпорації "Артеріум", Україна);

2 група отримувала протягом 30 днів етанол, а з 31 по 44 добу - референс-препарат Пірацетам внутрішньошлунково у вигляді таблеткової маси (таблетки "Пірацетам" виробництва корпорації "Артеріум", Україна) за допомогою металевго зонда в дозі 250 мг/кг в перерахунку на діючу речовину;

3 група отримувала протягом 30 днів етанол, а з 31 по 44 добу - фізіологічний розчин внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда (контроль);

4 група - інтакт (замість етанолу отримувала фізіологічний розчин).

На 45 добу тварини виводилися з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Вплив тіоцетаму на нітрозуючий стрес в головному мозку експериментальних тварин оцінювали за вмістом маркера цього патологічного процесу - нітротирозину в цитозольній і мітохондріальних фракціях гомогенату головного мозку. Цитозольну і мітохондріальні фракції головного мозку тварин виділяли методом диференціального центрифугування на центрифугі Sigma 3-30k (Німеччина). Вміст нітротирозину визначали за допомогою ELISA-набора NITROTYROSINE, який є твердофазним ензим-зв'язуючим імуносорбентним набором, що працює за принципом "сендвича".

- В результаті проведених досліджень було встановлено, що хронічна алкогольна інтоксикація (ХАІ) приводить до ініціації нітрозуючого стресу в мозку експериментальних тварин, про що свідчило підвищення нітротирозину в цитозолі і мітохондріях на 332 % і 361 % відповідно в групі контролю в порівнянні з групою здорових тварин (інтакт) (таблиця 2).
- 5 Експериментальна терапія, що проводилась протягом 14 діб тваринам після ХАІ, призводила до зниження рівня нітротирозину як в мітохондріях, так і цитозолі мозку тварин.

Таблиця 2

Вплив тіоцетаму на вміст маркера нітрозуючого стресу - нітротирозину в головному мозку тварин з ХАІ

Експериментальні групи	Нітротирозин в цитозольній фракції головного мозку, нмоль/г білка	Нітротирозин в мітохондріальній фракції головного мозку, нмоль/г білка
Інтактна n=10	27,1±0,35	7,2±0,6
Контрольна (ХАІ) n=10	117,2±4,8	33,2±1,7
ХАІ+тіоцетам 100 мг/кг** n=10	50,1±3,2*# (-57,2 %)	12,8±1,4*# (-61,5 %)
ХАІ+пірацетам 250 мг/кг n=10	105,0±10,5	30,4±3,1

Примітка: * - $p \leq 0,05$ відносно контролю;

- $p \leq 0,05$ відносно групи, яка отримувала пірацетам

** - в перерахунку на пірацетам

- 10 Як видно з таблиці 2, найбільша депресія цього маркера нітрозуючого стресу реєструвалася в групах, що отримували тіоцетам в дозі 100 мг/кг (57,2 % - цитозольна і 61,5 % - мітохондріальна фракції) в порівнянні з групою нелікованих тварин і з групою, якій вводили пірацетам.

Приклад 3. Вплив тіоцетаму на когнітивно-мнестическі порушення у щурів, підданих хронічній алкогольній інтоксикації

- 15 У досліджах використовували 40 білих безпородних щурів-самців з масою тіла 180-220 г і віком 4,5 місяці, які утримувались у віварії при вільному доступі до їжі (стандартний гранульований корм) і води, при природній зміні дня і ночі; тварини отримані з розплідника ДУ "Інститут фармакології і токсикології АМН України". Всі експериментальні процедури здійснювали відповідно до "Положення про використання тварин в біомедичних дослідженнях".

- 20 Хронічну алкогольну інтоксикацію (ХАІ) викликали щоденним внутрішньошлунковим введенням перші 10 днів 15 % розчину етанолу в дозі 4 г/кг, наступні 10 днів - 15 % розчину етанолу в дозі 6 г/кг, і подальші 10 днів щурам вводили 25 % розчин етанолу в дозі 4 г/кг. З 30 доби припиняли алкоголізацію і проводили експериментальну терапію препаратами, що вивчалися, і продовжували спостереження протягом 14 днів. Всі щури були розділені на 4 групи
- 25 по 10 тварин в кожній:

1 група отримувала протягом 30 днів етанол, а з 31 по 44 добу - тіоцетам внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда в дозі 100 мг/кг (у перерахунку на пірацетам) у вигляді таблеткової маси (таблетки "Тіоцетам" виробництва корпорації "Артеріум", Україна);

- 30 2 група отримувала протягом 30 днів етанол, а з 31 по 44 добу - референс-препарат пірацетам внутрішньошлунково у вигляді таблеткової маси (таблетки "Пірацетам" виробництва корпорації "Артеріум", Україна) за допомогою металевго зонда в дозі 250 мг/кг в перерахунку на діючу речовину;

- 3 група отримувала протягом 30 днів етанол, а з 31 по 44 добу - фізіологічний розчин внутрішньошлунково за допомогою металевго зонда (контроль);

4 група - інтакт (замість етанолу отримувала фізіологічний розчин).

На 44 добу у тварин оцінювали когнітивно-мнестичні функції ЦНС по збереженню у щурів аверсивного стимулу в тесті умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ). Тварин навчали в двокамерній установці, що складається з двох відсіків, - світлого і темного. Щура поміщали в темний відсік, фіксували латентний час заходу в темний відсік, де щур отримував удар струмом і вибігав у світлий відсік. Відтворення УРПУ перевіряли через 24 години. Про збереження когнітивно-мнестичних функцій ЦНС судили по зміні латентного часу заходу щура в темний відсік у порівнянні з контролем.

Після 30-денної алкоголізації у щурів спостерігалось зменшення латентного періоду заходу в темний відсік, що характеризує притамовування когнітивно-мнестичних функцій ЦНС (таблиця 3).

Таблиця 3

Вплив тіоцетаму на тест умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) на 44 добу експерименту, час в секундах

Експериментальні групи	Латентний період в тесті УРПУ до навчання, сек.	Латентний період в тесті УРПУ через 24 години після навчання, сек.	Кількість навчених тварин, %
Інтактна n=10	9,88±1,08	172,2±2,76	100
Контрольна (ХАІ) n=10	7,11±0,35	36,1±3,14	30
ХАІ+тіоцетам 100 мг/кг* n=10	4,3±0,61	117,7±4,12*# (+226 %)	100
ХАІ+пірацетам 250 мг/кг n=10	4,1±0,40	65,3±7,11* (+81 %)	50

Примітка: * - $p \leq 0,05$ відносно контролю;

- $p \leq 0,05$ відносно групи, яка отримувала пірацетам

** - в перерахунку на пірацетам

Після проведеного лікування в групі тварин, які отримували тіоцетам, спостерігається значне збільшення латентного періоду заходу в темний відсік (на 226 % достовірно вище відносно контролю). Пірацетам показав збільшення латентного періоду на 81 %. По даному показнику поліпшення когнітивно-мнестичних функцій ЦНС тіоцетам достовірно перевершував пірацетам.

Таким чином, в результаті проведених нами експериментальних досліджень були виявлені нові, раніше не відомі, властивості тіоцетаму, а саме, здатність коректувати апоптично змінені нейрони, усувати нітрозуючий стрес і значно ефективніше покращувати когнітивно-мнестичні функції при хронічній алкогольній інтоксикації в порівнянні з референс-препаратом. Така ефективність тіоцетаму саме при алкогольній хронічній інтоксикації і в запропонованому нами дозуванні 100 мг/кг на добу впродовж 14 днів не є очевидною, оскільки при деяких патологічних станах вона може виявлятися, при деяких - препарат в цьому відношенні не буде ефективним. Це було неочевидно для фахівця і вимагало проведення експериментальних досліджень, які підтвердили припущення про таку активність препарату. На підставі вищевикладеного ми можемо вважати, що наш спосіб є новим, має винахідницький рівень і може бути з високою ефективністю використаний в лікуванні пацієнтів з хронічною алкогольною інтоксикацією.

ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

Спосіб лікування пацієнтів з хронічною алкогольною інтоксикацією шляхом проведення фармакотерапії, який **відрізняється** тим, що знижують апоптоз нейронів головного мозку і зменшують нітрозуючий стрес шляхом призначення комбінованого препарату тіоцетам в дозі 100 мг/кг на добу в перерахунку на пірацетам протягом 14 днів.

Комп'ютерна верстка В. Мацело

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601