



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **54335** (13) **U**
(51) **МПК**
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА КОРИСНУ МОДЕЛЬ

видається під
відповідальність
власника
патенту

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ РОЗЛАДІВ

1

2

(21) u201003940

(22) 06.04.2010

(24) 10.11.2010

(46) 10.11.2010, Бюл.№ 21, 2010 р.

(72) МАМЧУР ВІТАЛІЙ ЙОСИПОВИЧ, ЖИЛЮК
ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ, ЛЄВИХ АНТОН ЕДУА-
РДОВИЧ(73) МАМЧУР ВІТАЛІЙ ЙОСИПОВИЧ, ЖИЛЮК
ВОЛОДИМИР ІВАНОВИЧ, ЛЄВИХ АНТОН ЕДУА-
РДОВИЧ(57) 1. Фармацевтична композиція для лікування
захворювань центральної нервової системи, спри-
чинених порушеннями мозкового кровообігу, що
має ноотропну, антиагрегантну та церебропротек-
торну дію, яка **відрізняється** тим, що як активні
речовини використано терапевтично ефективну
кількість пірацетаму та терапевтично ефективну
кількість ацетилсаліцилової кислоти.2. Фармацевтична композиція за п. 1, яка **відрізн-
яється** тим, що вона призначена для профілак-

тики минулих порушень мозкового кровообігу та
ішемічних інсультів і лікування атеросклерозу су-
дин головного мозку, судинного паркінсонізму,
інших патологічних процесів з явищами хронічної
цереброваскулярної недостатності з порушенням
пам'яті, уваги, мови, запамороченням, при змінах
мозкового кровообігу, її застосовують при захво-
рюваннях нервової системи із зниженням інтелек-
туально-мнестичних функцій та порушеннями
емоційно-вольової сфери, у комплексній терапії
старечих деменцій, включаючи хворобу Альцгей-
мера.

3. Фармацевтична композиція за п. 1 або 2, яка
відрізняється тим, що виконана у вигляді твердої
лікарської форми.4. Фармацевтична композиція за п. 3, яка **відрізн-
яється** тим, що виконана у формі табле-
ток/капсул, що містять 400мг пірацетаму та 25мг
ацетилсаліцилової кислот.

Корисна модель відноситься до медицини й
фармації, зокрема, до лікарських засобів, які вико-
ристовуються для лікування та профілактики за-
хворювань ЦНС, перебіг яких характеризується
підвищеною тенденцією до тромбозів та супрово-
джуються порушеннями когнітивних функцій, а
саме - при атеросклерозі судин головного мозку,
судинному паркінсонізмі, інших патологічних про-
цесах з явищами хронічної церебрально-судинної
недостатності з порушенням пам'яті, уваги, мови,
запамороченням, при змінах мозкового кровообігу,
у комплексній терапії старечих деменцій, включа-
ючи хворобу Альцгеймера, при хронічному алко-
голізмі.

Васкулярні розлади - найбільш розповсюджені
патологічні стани в неврологічній та кардіологічній
практиці. В Україні на сьогоднішній час зареєстро-
вано понад 3 млн. хворих на судинні захворюван-
ня головного мозку, на протязі останніх 10 років
розповсюдженість даної патології збільшилася в 2
рази. З урахуванням прогресуючого старіння на-
селення планети ця проблема буде оставатися
актуальною і в майбутньому. Судинні ураження
головного мозку у світі займають 3-тє місце в стру-
ктурі загальної смертності, що складає 11,3% і
поступаються по частоті лише серцево-судинним
та онкологічним захворюванням.

Доведено, що ішемічні порушення мозкового
кровообігу приблизно у 90-95% випадків викликані

(13) **U**(11) **54335**(19) **UA**

атеросклерозом церебральних и прецеребральних (сонних и вертебральних) артерій, ураженням дрібних церебральних артерій внаслідок артеріальної гіпертонії, цукрового діабету чи кардіогенної емболії.

Проблема когнітивних⁴ порушень сьогодні звертає увагу лікарів різних спеціальностей - неврологів, психіатрів, геронтологів, нейропсихологів та ін. Велика розповсюдженість порушень пам'яті та інших когнітивних функцій в практичній діяльності лікаря зумовлена поступовим старінням населення. Тривалий час основна увага була акцентована на виражених когнітивних розладах, що досягли стадії деменції, коли серйозно порушується якість життя пацієнтів та оточуючих їх людей. На жаль, спроби терапевтичного втручання на цій стадії захворювання поки що не дають того ефекту, який би в певній мірі задовольняв як лікарів, так і пацієнтів. І в цей час ранній початок терапії на стадії «преддементних» порушень дозволяє загальмувати прогресування захворювання та відстрочити прояви вираженого когнітивного дефіциту.

Саме профілактика васкулярних захворювань ішемічного характеру є актуальною медико-соціальною проблемою і ґрунтується на ліквідації або пригніченні дії факторів ризику ішемічних цереброваскулярних розладів.

Терапевтична стратегія в лікуванні хронічної ішемії повинна бути направлена на попередження захворювання та включати корекцію артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, контроль рівня цукру в крові, лікування соматичних захворювань, вазоактивну та церебропротекторну терапію.

Стратегія лікування хронічних ішемічних цереброваскулярних захворювань включає в себе:

- лікування основного захворювання, яке є фоном для виникнення судинної деменції;
- покращення церебральної гемодинаміки;
- покращення церебрального метаболізму мозку;
- покращення реологічних властивостей крові;
- профілактика тромбоемболії;
- корекція неврологічних порушень;
- корекція когнітивних порушень.

Необхідно відмітити, що правильно вибрана терапевтична тактика попередження розвитку судинних церебральних ускладнень або гальмування їх прогресування у хворих на цукровий діабет, атеросклероз чи артеріальну гіпертензію здатна забезпечити соціальну адаптацію цих пацієнтів та значно покращити якість їх життя.

З другої половини ХХ сторіччя підсилилася зацікавленість до проблеми порушень вищих психічних функцій. З кожним роком актуальність цієї проблеми зростає, що викликано рядом факторів:

- значним ростом поширеності цереброваскулярних захворювань, в структурі яких згідно епідеміологічних досліджень 67% займає дисциркуляторна енцефалопатія.
- зростанням числа осіб похилого віку з проявами у них нейродегенеративних змін.
- постійно зростаючим спектром екстремальних впливів та інших захворювань, що супроводжуються формуванням порушень основних когнітивних функцій навіть до розвитку деменції.

Для захисту головного мозку від екзогенних та ендогенних негативних факторів використовується цілий арсенал фармакологічних препаратів, які мають різні мішені в механізмах дії і володіють різними ефектами та об'єднаними під загальним терміном ноотропи [1].

Найважливішим в фармакопрофілактичному плані механізмами дії ноотропів є вплив:

1) на біосинтетичні процеси в мозковій тканині (стимуляція процесів біосинтезу білкових структур в різних регіонах ЦНС);

2) на енергетичні процеси в мозку (покращення під їх впливом процесів енергозабезпечення, тканинного дихання, накопичення макроергічних сполук);

3) на нейромедіаторні процеси в мозку (нормалізація порушеного при різноманітних негативних впливах балансу нейромедіаторів);

4) на кровопостачання мозку шляхом реалізації захисної дії на судинну стінку, гальмування реакції тромбоемболії, нормалізації в'язкості крові та ін. [2].

Сьогодні ноотропи є єдиною групою нейро- та психотропних засобів, які в рівній мірі ефективні в якості інструменту і фармакотерапії, і фармакопрофілактики. Їх унікальність заснована на поєднаному впливові на різні ланки функціонально-метаболических процесів в ЦНС і, разом з цим, на регульовані цими процесами психосоматичні та психоемоційні взаємовідносини та всю багатогранність вищих психічних функцій [2].

«Родоначальником» ноотропів, який і на сьогодні залишається «золотим стандартом», є пірацетам. Препарати пірацетаму і його комбінацій складають більше половини об'єму ринку ноотропів в грошовому вираженні, причому їх перелік продовжує розширюватися [2, 3, 4].

Пірацетам забезпечує захист тканини мозку від дефіциту кисню - гіпоксії, шляхом стимуляції альтернативних шляхів енергетичного обміну. Також даний препарат сприяє нейтралізації в мозку вільних радикалів, які ушкоджують нейрони та сприяють їх дегенерації та загибелі (саме цей механізм відіграє ключову роль в розвитку хвороби Паркінсона, хвороби Альцгеймера, цереброваскулярної патології тощо). Цей механізм лежить в основі нейропротекторного ефекту. Пірацетам стимулює процеси біосинтезу білка в нервових клітинах, нормалізує порушений при різних патологічних станах баланс нейромедіаторів в різних відділах ЦНС, синхронізує діяльність різних відділів мозку. Крім цього. Він здатний покращувати мозковий кровообіг, шляхом пригнічення тромбоемболії та зменшення в'язкості крові [2].

В клінічній практиці у пірацетаму виявлено цілий ряд позитивних моментів, а саме: покращення пам'яті, уваги, здатності до навчання; активація розумової та фізичної працездатності; ліквідація запаморочення; стабілізація психоемоційного статусу.

Пірацетам застосовують при хронічних порушеннях мозкового кровообігу, нейроциркуляторній дистонії, неврозах, хронічному стресі, вікових порушеннях вищих психічних функцій. Здатність пірацетаму покращувати реологічні властивості кро-

ві підтверджена багатьма дослідженнями. Однак виразний антитромботичний ефект спостерігався при застосуванні великих доз препарату, які значно перевищували середньотерапевтичні концентрації [6]. Раніше проведеними дослідженнями встановлено, що пірацетам за антитромбоцитарною активністю та профілактичною дією у відношенні до інсульту поступається ацетилсаліциловій кислоті, а рівень резистентності до його антиагрегантних властивостей значно перевищує цей показник для АСК [7]. Це потребує додаткового застосування у комплексній терапії препаратів, які пригнічують агрегацію тромбоцитів.

Побічні ефекти при застосуванні пірацетаму відмічаються дуже рідко. Вони проявляються нервозністю, порушеннями сну. Як правило ці симптоми проявляються у хворих похилого віку на початку лікування, а також при прийомі препарату в дозах, які перевищують 2400мг. Зокрема з сторони серцево-судинної системи можуть відмічатися артеріальна гіпо- чи гіпертензія, загострення коронарної недостатності [3, 4, 5].

На сьогоднішній день для профілактики ішемічних станів міокарда та головного мозку, патогенетично обґрунтованим є необхідність застосування антитромботичної терапії. В групі антитромбоцитарних лікарських засобів «швидкого реагування» еталонним препаратом є ацетилсаліцилова кислота (АСК) - дезагрегант першого покоління, антитромбоцитарні властивості якого вперше були виявлені у 1950р [8, 9].

Ацетилсаліцилова кислота (АСК) є одним з найбільш ефективних нестероїдних протизапальних лікарських засобів (НПЗЛЗ) [10, 11]. В той же час важливою особливістю АСК є її здатність чинити антиагрегантну дію, пригнічувати спонтанну й індуковану агрегацію тромбоцитів. На сьогодні АСК у низьких дозах (75-150мг) однозначно рекомендується як препарат першого ряду для вторинної профілактики церебро- та кардіоваскулярних подій і смерті у пацієнтів високого ризику [12]. Сучасні міжнародні рекомендації з лікування та профілактики васкулярних захворювань ішемічного характеру у різних категорій пацієнтів високого ризику, класифікують застосування ацетилсаліцилової кислоти на рівні рекомендацій І класу (безумовно доведена корисність даного терапевтичного підходу) і рівня доказовості А (ефективність і безпечність препарату при даних клінічних станах доведена мінімум у двох багатоцентрових рандомізованих плацебо контрольованих дослідженнях).

Використання АСК може привести до виникнення ерозій і виразок слизових оболонок шлунково-кишкового тракту (у першу чергу шлунка й дванадцятипалої кишки), а також кровотеч. Ці побічні ефекти є дозозалежними і частота їх прояву значно зростає при використанні високих доз АСК. Однак навіть при використанні низьких доз АСК для антитромбоцитарної терапії порушення з боку шлунково-кишкового тракту залишаються одними з найпоширеніших побічних дій. Крім того застосування АСК може приводити до розвитку реакцій гіперчутливості (бронхоспазм, набряк, кропивниця та інші шкірні реакції), тромбоцитопенії, порушення функцій печінки й нирок.

На сьогоднішній день антитромбоцитарна терапія займає одне з ключових місць в профілактиці некардіоемболічних інсультів. При цьому варіанті ішемічного інсульту обов'язковим є постійний режим застосування антитромбоцитарних препаратів, серед яких ацетилсаліцилова кислота в дозах 50-325мг/добу є препаратом першої лінії [13].

Враховуючи широке застосування пірацетаму для лікування когнітивних порушень, що виникають внаслідок цереброваскулярної патології в патогенезі якої спостерігається підвищений ризик тромбоутворення, нами він прийнятий як прототип. В основу корисної моделі покладене завдання - розробити лікарський засіб із широким спектром фармакологічної дії та низькою частотою розвитку побічних ефектів, що перевершує активність прототипу, зокрема за антиагрегантними властивостями, які досягається при його використанні.

Вирішення поставленого завдання забезпечує комбінований ноотропний та антиагрегантний засіб, що містить в якості активної основи пірацетаму. За рахунок того, що активна основа додатково містить ацетилсаліцилову кислоту, даний засіб проявляє і виразні антиагрегантні властивості.

Сьогодні на фармацевтичному ринку присутня достатня кількість комбінованих лікарських препаратів, у складі яких пірацетам є одним з основних компонентів. Комбінування пірацетаму з різними лікарськими засобами як нейротропного, так і соматичного типу дії, з відмінними механізмами впливу у одній лікарській формі дозволяє підвищити ефективність лікування.

У Таблиці 1 наведені дані стосовно відомих комбінованих лікарських препаратів, які вміщують пірацетам, та використовуються для лікування проявів цереброваскулярних розладів.

Згідно представлених у таблиці 1 даних комбінованих лікарських засоби чинять недостатній вплив на процеси агрегації тромбоцитів, так як не містять у своєму складі лікарського засобу з групи антиагрегантів.

Метою корисної моделі, що заявляється, є створення фармацевтичного препарату, який являє собою комбінацію активних інгредієнтів, яка потенційно виявляла би високі церебропротекторні та ноотропні властивості з одночасним достатнім антиагрегантним ефектом у хворих з порушеннями когнітивних функцій спричинених цереброваскулярною патологією. Зазначеної вище мети можливо досягти у результаті поєднання ноотропного препарату пірацетаму з антиагрегантним засобом, яким є ацетилсаліцилова кислота.

Застосування запропонованого комбінованого лікарського препарату має переваги не тільки у відношенні посилення його фармакодинамічних ефектів в лікуванні даних порушень, але й дозволяє підвищити якість лікування та покращити "комплаєнс" (схильність пацієнта до дотримання рекомендацій лікаря) у разі одночасного призначення декількох лікарських засобів.

Сукупність ознак корисної моделі є суттєвою, оскільки відповідає очікуваному технічному результату. Наведені твердження інформують про те, що запропонований лікарський засіб відповідає критерію корисної моделі - «новизна».

Відсутність еквівалентних засобів впливу на покращення когнітивних функцій з вираженням антитромботичним ефектом для досягнення очікуваного технічного результату дозволяє зробити висновок про відповідність лікарського засобу умові «винахідницький рівень».

Зазначеної мети було досягнуто за допомогою фармацевтичної композиції для лікування когнітивних порушень, що має водночас ноотропну, церебропротекторну та антиагрегантну дію, де в якості активних речовин використано терапевтично ефективну кількість пірацетаму та терапевтично ефективну кількість ацетилсаліцилової кислоти [3, 4, 5, 10, 11].

Фармацевтична композиція, що заявляється, призначена для профілактики транзиторних порушень мозкового кровообігу та ішемічних інсультів і лікування атеросклерозу судин головного мозку, судинного паркінсонізму, інших патологічних процесів з явищами хронічної цереброваскулярної недостатності з порушенням пам'яті, уваги, мови, запамороченням, при змінах мозкового кровообігу. Також її можна застосовувати при захворюваннях нервової системи із зниженням інтелектуально-мнестичних функцій та порушеннями емоційно-вольової сфери, а також у комплексній терапії старечих деменцій, включаючи хворобу Альцгеймера.

Фармацевтична композиція може бути виготовлена у вигляді твердої лікарської форми, зокрема у формі таблеток або капсул. До складу таблеток (капсул) може входити 400мг пірацетаму та 25мг ацетилсаліцилової кислоти.

Використання комбінації пірацетам + ацетилсаліцилова кислота приводить до посилення ноотропних властивостей пірацетаму при наявності чітко вираженого антиагрегантного ефекту. Результати досліджень показали, що на фоні введення досліджуваної комбінації спостерігалось зниження когнітивного дефіциту у тварин, спричиненого введенням атропіну, а також зменшувалися ступінь і швидкість індукованої агрегації тромбоцитів при використанні основних індукторів агрегації (колагену, аденозиндифосфату, арахідонової кислоти). Також було відзначено значне зниження ульцерогенних властивостей ацетилсаліцилової кислоти, обумовлених порушенням синтезу гастропротекторних простагландинів у слизовій оболонці шлунка. Комбінація пірацетаму та ацетилсаліцилової кислоти, передбачає використання компонентів у своїх середньотерапевтичних дозах (за ноотропною та антиагрегантною активністю).

Використання запропонованого комбінованого лікарського засобу, відповідно наведеному нижче опису, дозволить підвищити його нейропротективну активність, а також покращити якість лікування у порівнянні з монотерапією пірацетамом (таблиці 2, 3), що може бути обумовлене наявністю активності ацетилсаліцилової кислоти у відношенні пригнічення агрегації тромбоцитів. Для реалізації цього завдання мають значення зменшення утворення активних форм кисню й реактивація антиоксидантної системи, а також цитопротекторна дія, властива пірацетаму, що підтверджується

нашими даними по вивченню ульцерогенності (таблиця 4).

Суть корисної моделі пояснюється наведеним нижче описом запропонованого лікарського засобу й прикладами його використання при фіксованому співвідношенні активних компонентів і лікарського засобу, прийнятого в якості прототипу.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення заявленого препарату з досягненням вищевказаного технічного результату наведені нижче.

Для перевірки наявності вищевказаного технічного результату був поставлений експеримент з порівняльного вивчення антиамнестичної та антиагрегантної активності, а також ульцерогенної дії пірацетаму, ацетилсаліцилової кислоти, фіксованої комбінації пірацетаму та ацетилсаліцилової кислоти.

У результаті дослідження були встановлені особливості проявів антиамнестичної і ульцерогенної дії досліджуваних препаратів та їх вплив на агрегацію тромбоцитів. Препарати вводили внутрішньошлунково (per os) на 1% крохмальному слизу щодня протягом 7 днів у дозах, зазначених у таблицях.

Дослідження проводили на самцях білих щурів лінії Вістар масою 200-230г. Догляд, утримання та годування тварин здійснювали згідно нормативних документів в стандартних умовах віварію Дніпропетровської державної медичної академії та правил, прийнятих Європейською конвенцією по захисту хребетних тварин, які використовуються з науковою метою (Страсбург, 1986).

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програми статистичного аналізу StatPlus, AnalystSoft, версія 2006. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок ($\pm m$), достовірність різниці середніх арифметичних (p) за допомогою непараметричного - U -критерію Манна-Уїтні. Для дослідження показника амнезії, використаний точний критерій Фішера.

Для ілюстрації приводимо наступні приклади вивчення внутрішньошлунково (per os) уведених препаратів по корисній моделі.

Приклад 1

Вивчення дії пірацетаму та комбінації пірацетаму з ацетилсаліциловою кислотою за умов ретроградної амнезії викликаній введенням атропіну сульфату

Дослідження проводили на 24 білих щурах лінії Вістар чоловічої статі масою 200-230г і розподілених на 4 групи: I - інтактні щури (пасивний контроль), $n=6$; II - атропін у дозі 3мг/кг (активний контроль), $n=6$; III - атропін + пірацетам у дозі 400мг/кг, $n=6$; IV - атропін + пірацетам дозі 400мг/кг + АСК, 25мг/кг, $n=6$.

Препарати вводили внутрішньошлунково зазначеними дозами 1 раз на добу протягом 7 діб після вироблення умовної навички. Тваринам груп пасивного та активного контролю протягом дослідження у відповідному об'ємі внутрішньошлунково вводилася дистильована вода.

Принцип методу полягає в тім, що антиамнестичні властивості досліджували на щурах з вико-

ристанням методики умовного рефлексу пасивного уникнення. Амнезію виробленої навички викликали внутрішньочеревинним введенням атропіну (3мг/кг) безпосередньо після навчання та за 40 хвилин до тестування на 7 добу експерименту.

Для оцінки ефективності відтворення навички УРПУ вираховували коефіцієнт антиамнестичної дії препаратів (Аа) за наступною формулою:

$$Aa = \frac{\Delta LP_{\text{препарат}} - \Delta LP_{\text{амнезія}}}{\Delta LP_{\text{інтактні}} - \Delta LP_{\text{амнезія}}} \times 100\%$$

де LP - латентний період до заходу в темний відсік,

$$\Delta LP = LP_{\text{тестування}} - LP_{\text{вироблення рефлексу}}$$

Згідно отриманих даних внутрішньочеревинне введення атропіну призводило до порушення формування умовної навички пасивного уникнення у щурів (таблиця 2). Свідченням цього було виражене зменшення в 1,78 рази ($p < 0,05$) латентного періоду до заходу в темну камеру та амнезія навички у 100% ($p < 0,05$) тварин. Пірацетам в даних умовах проявляв виразні антиамнестичні властивості. Так, в даній групі спостерігалось достовірне збільшення латентного періоду в 3,9 рази ($p < 0,05$), по відношенню до показника в групі активного контролю. Відсоток тварин з атропін-індукованою амнезією навички у цих тварин склав 33% ($p < 0,01$), а коефіцієнт антиамнестичної дії 83,2%. Більш виразні антиамнестичні властивості були зафіксовані при сумісному застосуванні пірацетама з ацетилсаліциловою кислотою. Латентний період у даній групі тварин в 4,7 рази ($p < 0,01$) перевищив показники тварин активного контролю. В цей час відсоток амнезованих тварин при застосуванні цієї композиції склав 16,7% ($p < 0,01$), а коефіцієнт Аа - 104%.

Приклад 2

Вивчення дії пірацетама та комбінації пірацетама та ацетилсаліцилової кислоти на параметри індукованої агрегації тромбоцитів

Дослідження проводили на 18 білих щурах лінії Вістар чоловічої статі масою 200-230г і розподілених на 4 групи: I - інтактні щури (контроль), $n=6$; II - пірацетам у дозі 400мг/кг, $n=6$; III - пірацетам дозі 400мг/кг + АСК, 25мг/кг, $n=6$.

Препарати вводили внутрішньошлунково зазначеними дозами 1 раз на добу протягом 7 діб після вироблення умовної навички. Тваринам групи контролю протягом дослідження у відповідному об'ємі внутрішньошлунково вводилася дистильована вода.

Кров для дослідження індукованої агрегації тромбоцитів брали у наркотизованих щурів внутрішньосерцевою пункцією. Згортання попереджувалось 3,8% розчином цитрату натрію, що додавався до крові у співвідношенні 1:9. Для виключення контактної активації тромбоцитів у роботі використовувалась тільки пластмасовий посуд (кювети, пробірки). Спочатку кров центрифугували на малих оборотах (15 хвилин при 100g). При цьому відділяється плазма, багата тромбоцитами (ПБТ), яку відбирали в пластмасові пробірки. Потім кров, що залишилася, знову центрифугували, але вже на більш високих оборотах (15 хвилин при 2000g). Верхній шар, що утворюється після повторного центрифугування, є безтромбоцитарною

плазмою, яку також відбирали в пластмасові пробірки. ПБТ використовувалась для дослідження функціональної активності тромбоцитів (вивчення агрегації тромбоцитів), безтромбоцитарна плазма - для калібрування шкали оптичної густини приладу (світлопропускання безтромбоцитарної плазми приймалось за 100 % агрегації), і, при необхідності, для розведення багатотромбоцитарної плазми до стандартного вмісту клітин, який повинен становити $200-250 \times 10^9/\text{л}$. Припустимий строк зберігання ПБТ при кімнатній температурі або у водяній бані при 37°C не більше 3 годин після взяття проби крові, тому дослідження функціональної активності тромбоцитів проводили протягом цього часу.

Дослідження агрегаційної здатності тромбоцитів проводили за методикою G.V.Born на аналізаторі агрегації тромбоцитів «SOLAR AP 2110» (Білорусь), використовуючи в якості індукторів розчини аденозиндифосфату (АДФ) у кінцевих концентраціях 5 і 20мкМ (НБО «РЕНАМ», Росія), колагену 2мг/мл (ТОВ «Технологія-Стандарт», Росія). Визначали ступінь максимальної агрегації, час настання максимуму та швидкість агрегації за 30сек. Тромбоцити при дослідженні на агрегометрі AP 2110 перебувають в умовах, що наближаються до фізіологічних, у власному мікросвіті, при стандартній температурі 37°C і постійній швидкості перемішування, що моделює кровообіг, в інтактному середовищі (одноразові пластикові кювети). Мірою агрегаційного процесу є графічно реєстроване падіння оптичної густини плазми крові в результаті споживання тромбоцитів в агрегатах, що утворюються під впливом індукторів агрегації.

Після приготування всіх необхідних розчинів (ПБТ, безтромбоцитарна плазма, індуктори агрегації), вони витримувалися в термостаті при температурі 37°C протягом 3 хвилин. Потім на агрегометрі визначалась оптична густина безтромбоцитарної плазми (її світлопропускання у відносній шкалі приладу приймалось за 100% агрегації). Після цього в агрегометр ставилась кювета із ПБТ і вимірювалась кількість тромбоцитів у зразку плазми (при необхідності проводили корекцію вмісту кров'яних пластинок шляхом розведення ПБТ безтромбоцитарною плазмою) та її оптична густина (світлопропускання ПБТ у відносній шкалі приладу приймалось за 0 % агрегації). Після завершення калібрування агрегометра починали вивчення процесу агрегації тромбоцитів під впливом різних індукторів (АДФ, колаген, арахідонова кислота). У кювету до 450мкл ПБТ додавали 50мкл розчину індуктора агрегації й фіксували на агрегометрі час додавання. Після ініціації процесу агрегації спостерігали падіння оптичної густини досліджуваного зразка ПБТ, що реєструвалося приладом у вигляді збільшення показника «ступінь агрегації» від 0% і вище (максимум до 100%). При цьому на графіку «ступінь агрегації - час» визначалося 3 показники: рівень максимального підйому кривої (максимальний ступінь агрегації); відповідний їй час (час максимуму) і крутість підйому кривої (швидкість агрегації). Час дослідження кожного зразка становив 10 хвилин.

Результати дослідження впливу внутрішньошлункового введення пірацетама та комбінованого

засобу, що містить пірацетам та АСК у співвідношенні 16:1 на показники колаген- та АДФ індукованої агрегації тромбоцитів представлені у таблиці 3.

Дослідженнями антиагрегантних властивостей встановлено, що пірацетам (400мг/кг) практично не пригнічував індуковану колагеном та АДФ агрегацію тромбоцитів. При цьому у даній групі тварин спостерігалася помірна тенденція до підвищення здатності тромбоцитів до агрегації. В цей час сумісне застосування цього засобу з АСК супроводжувалося вираженим антиагрегантним ефектом. Так, ступінь і швидкість колаген-індукованої агрегації тромбоцитів у цій групі в порівнянні з контрольною групою зменшувалася на 43,6% і 54,6% ($p < 0,05$).

АДФ може використовуватися в якості індуктора агрегації в різних концентраціях. Так, використання його в більш високій концентрації (20мкмоль/л) викликає однофазну необоротну агрегацію, яка відбувається з такою силою і швидкістю, що перехід первинної у вторинну фазу агрегації розрізнити неможливо. Під впливом малої концентрації АДФ (5мкмоль/л) відбувається тільки первинна (оборотна) агрегація з наступною дезагрегацією. При використанні в якості індуктора розчину АДФ (20мкмоль/л) досліджувана комбінація (пірацетаму + АСК) спричинювали достовірне зниження максимального ступеня агрегації на 37,9% ($p < 0,05$). Швидкість агрегації також знижувалася на 45,2% ($P < 0,05$). Характерно, що при застосуванні даного засобу в подальшому після агрегації, спостерігалася помірна дезагрегація (рисунк 1). При використанні розчину АДФ у меншій концент-

рації (5мкмоль/л) комбінований препарат, що містить пірацетам і АСК спричиняв достовірне зниження ступеня й швидкості агрегації на 47,3% і 39% ($p < 0,05$).

Приклад 3

Вивчення ульцерогенної дії ацетилсаліцилової кислоти та її комбінації з пірацетамом

Дане дослідження проведене для з'ясування наявності цитопротекторних властивостей пірацетаму, які б могли зменшувати ульцерогенність ацетилсаліцилової кислоти при сумісному застосуванні цих засобів.

Принцип методу полягає в макроскопічному дослідженні слизової оболонки шлунків щурів, які отримували препарати на фоні голодування. Досліджувані речовини вводилися внутрішньошлунково один раз на добу починаючи на протязі 7 днів, у першій половині дня (до дачі їжі). На 7 день експерименту тварин декапітували, витягували шлунки, розсікали їх по малій кривизні та промивали у фізіологічному розчині для видалення вмісту. Оцінку ульцерогенного ефекту проводили візуально за кількістю виразкових дефектів, що відображалось в балах і виразковому індексі (ВІ).

Була використана 4-х бальна шкала для оцінки ступеня ураження слизової оболонки шлунка:

0 - відсутність змін;

1 - ерозія;

2 - одиничні виразки;

3 - множинні виразки;

4 - проривні виразки.

ВІ обчислювали за формулою:

$$ВІ = \frac{\sum \text{балів у групі} + \text{кіл} - \text{ть щурів з виразками} + \sum \text{кіл} - \text{ть виразок у групі}}{\text{кіл} - \text{ть тварин у групі}}$$

Результати досліджень представлені в таблиці 4.

Згідно отриманих даних сумісне застосування пірацетаму з АСК, значно знижує ульцерогенність останньої. Це підтверджується зниженням в 3,2 рази виразкового індексу в групі тварин, які отримували комбінований засіб у порівнянні з групою тварин, що отримували тільки АСК.

Отримані результати, аналіз ефективності запропонованої комбінації й препарату порівняння (прототипу) свідчать, що запропонована комбінація чинить виражену антиамнестичну та антиагрегантну дію, її використання дозволяє знизити частоту прояву небажаних ефектів проводжуваної фармакотерапії (використання ацетилсаліцилової кислоти у вигляді монотерапії).

Заявлений об'єкт - комбінація класичного антиагрегантного засобу ацетилсаліцилової кислоти й ноотропного препарату з церебропротекторними властивостями пірацетаму - в умовах експериментальної медицини сприяє виразному антиамнестичному ефекту та суттєвому пригніченню агрегації тромбоцитів.

Технічний результат, який досягається при використанні корисної моделі, визначається посиленням ефектів пірацетаму при використанні її комбінації з ацетилсаліциловою кислотою. Використання запропонованої комбінації в одній лікарській формі зменшує вартість лікування, а також

підвищує комплаєнс (схильність хворих до лікування) завдяки спрощенню введення й дотримання режиму приймання.

Таким чином, розроблене вирішення завдання відповідає винахідницькому рівню й відповідає умові «промислова придатність», що дозволяє кваліфікувати її як корисна модель України.

Перелік фігур креслення.

Таблиця 1

Перелік комбінованих лікарських засобів, що містять у своєму складі пірацетам.

Таблиця 2

Антиамнестична активність пірацетаму та АСК при сумісному застосуванні за умов атропін-індукованої амнезії навички у щурів в тесті УРПУ.

Таблиця 3

Показники агрегатограм (максимального ступеню та швидкості агрегації) при використанні в якості індукторів агрегації розчинів колагену (2мг/мл) та АДФ (5 і 20мкмоль/л).

Таблиця 4

Вплив досліджених препаратів на розвиток ушкоджень слизової оболонки шлунка у щурів.

Фіг.1. Показники агрегатограми щура, що отримував пірацетам 400мг/кг та АСК 25мг/кг, при використанні в якості індуктора АДФ - 20мкмоль/л.

Джерела посилання:

1. Усенко Л.В., Ризк Шади Ейд, Криштафор А.А. [и др.] // Профилактика и коррекция послео-

перационных когнитивных дисфункций у больных пожилого возраста (методические рекомендации). - Днепрпетровск, 2008. - 60с.

2. Бурчинский С.Г. Ноотропы-рацетамы: смена поколений // Семейна медицина. - 2008. - №1. - с.106-110.

3. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 15 издание / М.Д. Машковский // М: Медицина. - 2005. - Т.1. - с.113-115.

4. Компендиум 2005. Лекарственные препараты / Под. ред. Коваленко В.Н., Викторова А.П. - К.: Морион, 2005. - С.с-231.

5.Справочник лекарств РЛС // http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_510.htm

6. Stockmans F., Deberdt W., Nystrom A. [et all.] Inhibitory effect of piracetam on platelet-rich thrombus formation in an animal model //Thromb. Haemost. - 1998. - Vol. 79, № 1. - P. 222-227.

7. Grottemeyer K.H., Evers S., Fischer M., Husstedt I.W. Piracetam versus acetylsalicylic acid in secondary stroke prophylaxis. A double-blind, randomized, parallel group, 2 year follow-up study // J Neurol Sci. - 2000 - Vol.181, №1-2. - P.65-72.

8. Латфуллин И.А., Подольская А.А. Антитромботическая терапия ишемической болезни сердца: от быстродействующих антиагрегантов к оксиду азота и статинам. Реально ли? // Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. - 2006. - №3. - с.37-45.

9. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Пряникова Н.А. [и др.] Как правильно выбрать антиагрегант для вторичной профилактики ишемического инсульта // Consilium medicum Ukraina. - 2008. - Т.2, №11. - с.30-33.

10. Машковский М.Д. Лекарственные средства, 15 издание / М.Д. Машковский // М.: Медицина. - 2005. - Т.1. - с.164-166, 488.

11. Компендиум 2005. Лекарственные препараты / Под. ред. Коваленко В.Н., Викторова А.П. - К.: Морион, 2005. - с.135.

12. Руководство по кардиологии / Под. ред. Коваленко В.Н. - К.: Морион, 2008. - с.614.

13. Слободин Т.Н. Направления профилактики цереброваскулярных и нейродегенеративных заболеваний // Международный неврологический журнал. - 2009. - №5 (27). - с.73-76.

Таблица 1

Перелік комбінованих лікарських засобів, що містять у своєму складі пірацетам

Назва препарату	Склад (активні речовини)	Недоліки
1. Фезам [®] , Actavis Group	Пірацетам (400мг) + цинаризин (25мг)	Не забезпечує достатній антиагрегантний ефект
2. Нейро-Норм [®] , Дарниця	Пірацетам (400мг) + цинаризин (25мг)	
3. Ноозам [®] , Фарма Старт	Пірацетам (400мг) + цинаризин (25мг)	
4.Омарон [®] , Ніжфарм	Пірацетам (400мг) + цинаризин (25мг)	
5. Олатропіл [®] , Олайнфарм	Гамма-аміномасляна кислота (125мг) + пірацетам (250мг)	
6. Тіоцетам [®] , Артеріум	Пірацетам (200мг) + тіотриазолін (50мг)	
7. Винпотропіл [®] , Канонфарма продакшн	Пірацетам (400мг) + вінпоцетин (5мг)	

Таблица 2

Антиамнестична активність пірацетаму та АСК при сумісному застосуванні за умов атропін-індукованої амнезії навички у щурів в тесті УРПУ

№ п/п	Умови експерименту	Латентний період, сек		%, амензованих	Кда, %
		До навчання	7 доба		
1.	Інтактні тварини (n=6)	13,5±1,80	151,7±23,69	33	
2.	Контроль (атропін 3мг/кг) (n=6)	15,2±3,35	33,8±5,96*	100*	
3.	Пірацетам 400мг/кг + атропін 3мг/кг (n=6)	13,7±2,25	131,8±30,50°	33	83,2
4.	Пірацетам 400мг/кг + АСК 25мг/кг + атропін 3мг/кг (n=6)	16,2±2,02	159,2±20,83°	16,7	104

* - $p < 0,05$ по відношенню до групи інтактних тварин,

° - $p < 0,05$ - по відношенню до показників зафіксованих у групі тварин з атропіновою амнезією,

К_{Аа} - коефіцієнт антиамнестичної активності.

Таблиця 3

Показники агрегатограмм (максимального ступеню та швидкості агрегації) при використанні в якості індукторів агрегації розчинів колагену (2мг/мл) та АДФ (5 і 20мкмоль/л)

Група тварин	Ступінь агрегації			Швидкість агрегації		
	Колаген	АДФ-5	АДФ-20	Колаген	АДФ-5	АДФ-20
Інтактні (контроль) (n=6)	60,7±4,97	46,7±2,71	56,4±3,18	43,0±3,56	48,9±4,37	48,7±2,81
Пірацетам 400мг/кг (n=6)	75,1±2,83	55,7±4,10	66,1±2,26	57,6±5,62	62,1±3,83	56,3±2,43
Пірацетам 400мг/кг + АСК 25мг/кг (n=6)	34,2±2,23*	24,6±2,31*	35,0±1,25	19,5±0,79*	29,8±4,31*	26,7±1,75*

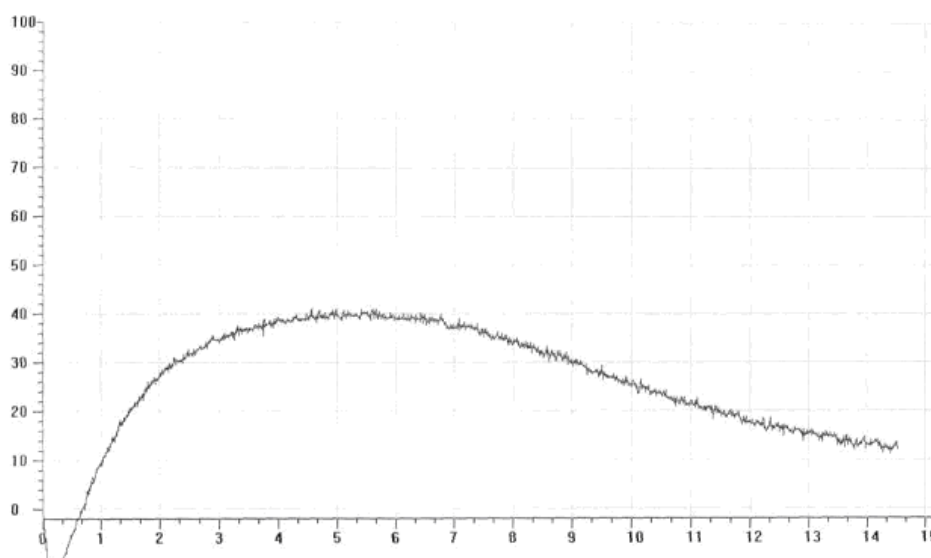
* - $p < 0,05$ по відношенню до контролю;

-- $p < 0,05$ по відношенню до групи тварин, що отримували пірацетам;

Таблиця 4

Вплив досліджених препаратів на розвиток ушкоджень слизової оболонки шлунка у щурів

№ п/п	Препарат	Виразковий індекс
1.	Інтактні (контроль) (n=6)	1,3
2.	Пірацетам 500мг/кг (n=6)	1,5
3.	Пірацетам 400мг/кг + АСК 25мг/кг (n=6)	3,8
4.	АСК 25мг/кг (n=6)	12,2



Фіг. 1