

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и может быть использовано при лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Деятельность сердечной мышцы существенно зависит от обеспеченности витамином В-1, что, в первую очередь, связано с функционированием ряда тиаминдифосфат зависимых ферментов, занимающих ключевое положение в энергетическом метаболизме клеток. При инфаркте миокарда и ряде других сердечно-сосудистых заболеваний отмечается нарушение обмена тиамин, значительное снижение активности зависящих от него ферментов. Введение в больной организм витамина В<sub>1</sub> в виде тиаминхлорида или бромиды улучшает ситуацию [Хмелевский Ю.В., Розелов А.Я. Обмен витаминов при сердечно-сосудистых заболеваниях. — Киев, Здоров'я, 1976. - 145 с].

Однако в этих условиях часто значительно нарушены системы биотрансформации тиамин в его биологически активные формы - фосфорные эфиры, что снижает активность действия препаратов.

За прототип нами принят широко используемый в клинике препарат "Кокарбоксилаза", который представляет собой лекарственную биологически активную форму тиамин - тиаминдифосфат [Машковский М.Д., Лекарственные средства, ч. 1. М.: Медицина, 1977, с. 480].

Однако многочисленные исследования свидетельствуют о том, что тиаминдифосфат плохо проникает через клеточные мембраны, при этом происходит его частичное или полное дифосфорилирование. Таким образом, теряется смысл использования довольно дорогого и дефицитного препарата, который оказывается не намного эффективнее самого тиамин. Кроме того, специфическое биохимическое действие тиамин обусловлено и действием другого его фосфата-тиаминтрифосфата, для ферментативного синтеза которого необходим тиамин. Следовательно, возникает необходимость наряду с тиамин вводить в организм вещества, стимулирующие эндогенный синтез его биологически активных форм.

Задачей изобретения является создание препарата для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, позволяющего путем введения в него биологически активных соединений, интенсифицирующего эндогенный синтез тиаминдифосфата, улучшать состояние сердечно-сосудистой системы.

Для этого препарат для лечения и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, содержащий лекарственную форму тиамин, дополнительно содержит метионин, альфатокоферол ацетат и цинк в виде хлористой, сернокислой или уксуснокислой соли, а в качестве лекарственной формы тиамин содержит тиаминхлорид или бромид при следующем соотношении компонентов, мас. %:

<b>Тиаминхлорид</b>	
<b>или бромид</b>	<b>0,70-0,90</b>
<b>Альфатокоферол</b>	
<b>ацетат</b>	<b>2,25-2,75</b>
<b>Цинк в виде хлористой,</b>	
<b>сернокислой или уксусно-</b>	
<b>кислой соли</b>	<b>0,008-0,012</b>
<b>Метионин</b>	<b>Остальное</b>

Заявляемый препарат содержит четыре компонента, действующих синергично на узкие звенья клеточного метаболизма. Препарат активизирует клеточный обмен таким образом, что повышается эффективность использования не только двух витаминов (В<sub>1</sub> и Е), входящих в состав препарата, но и других эндогенных витаминов, содержащихся в тканях, а также повышает усвоение витаминов из продуктов питания за счет активации транспортных систем. Кроме того, при использовании заявляемого препарата снижается синтез и накопление жира, повышается уровень восстановленного глутатиона в тканях.

Эффективность препарата "Кардиовит" проверялась на двух модельных патологиях: гипоксическая гипоксия и инфаркт миокарда.

Были приготовлены 5 композиций заявляемого препарата. Для получения сравнительных данных испытывалось также действие "Кокарбоксилазы" (прототип) и витамина В<sub>1</sub> (тиаминхлорид - аналог). Состав композиций приведен в табл.1.

В первой серии экспериментов крысы весом 120-150 г делили на 7 групп по 8 животных:

Группа 1. Крысы содержались на диете вивария, в течение 7 дней до поднятия на высоту животным внутримышечно вводили в физрастворе препарат "Кокарбоксилаза".

Группа 2. Крысы содержались на диете вивария, в течение 7 дней до поднятия на высоту животным с помощью зонда рег ос вводили тиаминхлорид (витамин В<sub>1</sub>) и делали внутримышечно инъекцию физраствора.

Группы 3, 6. Крысы содержались на диете вивария, в течение 7 дней до поднятия на высоту животным с помощью зонда рег ос вводили "Кардиовит" композиции 3,6 с сернокислым цинком и делали внутримышечно инъекцию физраствора.

Группы 4, 5, 7. Крысы содержались на диете вивария, в течение 7 дней до поднятия на высоту животным с помощью зонда рег ос вводили "Кардиовит" композиции 4, 5, 7 с уксуснокислым цинком и делали внутримышечно инъекцию физраствора.

Анализировали содержание фосфатов тиамин в сердечной мышце после введения животным препарата в течение 7 дней и поднятия их на условную высоту 9 тыс.м над уровнем моря для вызывания гипоксии, а также срок выживания животных в условиях гипоксии (поднятие на условную высоту 11 тыс.м над уровнем моря, давление 230 мм рт.ст.). При определении активности ферментов в качестве контроля служили аналогичные показатели для животных, содержащихся в нормальных условиях вивария. Данные испытаний приведены в табл.2.

Как свидетельствуют приведенные в табл.2 данные, введенные животным перед поднятием на высоту композиции, указанной в примере 7, дает наилучший эффект почти по всем показателям: в этих условиях наблюдается наиболее высокое относительное содержание фосфатов, тиамин, что существенно для

участия биологически активных форм тиамин в регуляции метаболических процессов, наиболее высокая антиокислительная активность ткани сердечной мышцы, что отражает активацию процессов детоксикации липоперекисей. В этой же группе животных наблюдается наиболее высокая активация системы биосинтеза белков, о чем свидетельствует наиболее высокое значение отношения РНК/ДНК.

Данные табл.2 свидетельствуют также, что при соотношении компонентов в пределах, указанных в формуле изобретения, композиции дают хороший эффект. При содержании компонентов в количествах выше указанных пределов эффективность композиции больше не увеличивается, а при содержании компонентов в количествах ниже указанных пределов эффективность композиции значительно уменьшается.

Получены также гистохимические данные, свидетельствующие о влиянии профилактического введения крысам "Кардиовита" на энергетический обмен в кардиомицитах. Профилактическое введение препарата приводит к уменьшению вызванных гипоксией изменений энергетического обмена в кардиомицитах всех отделов сердца.

Во второй серии экспериментов у крыс вызывали адреналиновый миокардит и после развития явных признаков инфаркта

(данные гистологических анализов) животных делили на 6 групп по 9 особей и в течение 7 дней лечили препаратом "Кардиовит".

Анализировали содержание фосфатов тиамин, активность транскетолазы и отношение РНК/ДНК. Последние два показателя отражают интенсивность протекания процессов регенерации в мышце (табл.3).

Из табл.3 видно, что композиции "Кардиовита" действуют более эффективно, чем "Кокарбоксилаза". Об этом свидетельствуют, в частности, данные по фосфорилированию тиамин. В этих условиях наблюдается наиболее значительная активация процессов регенерации ткани сердечной мышцы, о чем свидетельствует наиболее высокая активность транскетолазы и наиболее высокое значение отношения РНК/ДНК.

Проведенные испытания подтвердили, что заявляемый препарат "Кардиовит", интенсифицируя эндогенный синтез тиамин-дифосфата, улучшает состояние сердечно-сосудистой системы.

Таблица 1

№ композиции	Состав композиции, вес. %					
	Кокарбоксилаза	Метионин	Витамин В <sub>1</sub>	Витамин Е	Цинк серно-кислый	Цинк уксусно-кислый
1	100	—	—	—	—	—
2	—	—	100	—	—	—
3	—	97,596	0,60	1,80	—	0,004
4	—	95,58	1,20	3,20	0,020	—
5	—	96,992	0,75	2,25	0,008	—
6	—	96,388	0,85	2,75	—	0,012
7	—	96,69	0,80	2,50	0,010	—

Таблица 2

Испытание препарата "Кардиовит" на модели гипоксической гипоксии

№ композиции	Состав композиции, мас. %						Исследуемые параметры			
	Кокарбоксилаза	Метионин	Витамин В <sub>1</sub>	Витамин Е	Цинк серно-кислый	Цинк уксусно-кислый	Содержание фосфатов тиамин, МКГ на 1 г ткани	АОА (%) тор-можения	Отношение РНК/ДНК	Время выживания, мин
1	100	—	—	—	—	—	1,54	42,0	13,9	32,0
2	—	—	100	—	—	—	1,74	29,8	13,0	32,0

№ компози-ции	Состав композиции, мас. %						Исследуемые параметры			
	Кокар-бокси-лаза	Метио-нин	Вита-мин В <sub>1</sub>	Вита-мин Е	Цинк серно-кислый	Цинк уксу-сно-кис-лый	Содер-жание фосфа-тов ти-амина, МКГ на 1 г ткани	АОА (%) тор-може-ния	Отно-шение РНК/ДНК	Время выжи-вания, мин
3	–	97,596	0,60	1,80	–	0,004	1,77	42,5	14,2	30,7
4	–	95,58	1,20	3,20	0,020	–	2,42	47,3	14,1	31,5
5	–	96,992	0,75	2,25	0,008	–	1,85	48,8	15,7	34,4
6	–	96,388	0,85	2,75	–	0,012	2,34	50,9	16,2	38,8
7	–	96,69	0,80	2,50	0,010	–	2,45	51,2	16,8	39,0
Данные анализа исследуемых параметров для контрольных крыс, переживших гипоксию, следующие							1,27	21,3	8,1±0,6	

Т а б л и ц а 3

## Испытание препарата "Кардиовит" на модели инфаркта миокарда

№ компози-ции	Состав композиции, мас. %						Исследуемые параметры		
	Кокар-боксила-за	Метио-нин	Вита-мин В <sub>1</sub>	Вита-мин Е	Цинк серно-кислый	Цинк ук-сусно-кислый	Содер-жание фосфа-тов ти-амина, МКГ на 1 г ткани	Актив-ность транске-толазы, % от контро-ля	Отноше-ние РНК/ДНК
1	100	–	–	–	–	–	2,26	121,4	12,0
3	–	97,596	0,60	1,80	–	0,004	2,46	119,9	14,8
4	–	95,58	1,20	3,20	0,020	–	2,43	135,2	16,5
5	–	96,992	0,75	2,25	0,008	–	2,50	131,0	16,8
6	–	96,388	0,85	2,75	–	0,012	2,59	140,0	17,9
7	–	96,69	0,80	2,50	0,010	–	2,82	140,9	18,6