

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ИНСТИТУТ
БИОРЕГУЛЯЦИИ И ГЕРОНТОЛОГИИ СЗО РАМН

ЗАО «Эксесс Байосаинс»

КАРДИОГЕН

Санкт-Петербург

2009

Описание препарата

Тетрапептид кардиоген получен методом целенаправленного конструирования на основании анализа аминокислотного состава препарата сердца, выделенного из сердечной мышцы животных. Синтезирован в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН.

Препарат защищен патентами РФ № 2255756 от 22.06.2004 г. «Пептидное соединение, восстанавливающее функцию миокарда»; европейским патентом EP 1758923 от 22.06.2004 г. «Peptide substance restoring myocardium function», а также международными заявками Швейцарии и США.

Свидетельство на товарный знак «Кардиоген» № 243196 и на товарный знак «Cardiogen» № 239803.

Фармакологическое действие

- регулирует процессы метаболизма в сердечной мышце;
- уменьшает очаг некроза при инфаркте миокарда;
- снижает активность креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы и аспартатмиотрансферазы;
- оказывает стимулирующее действие на клетки миокарда в условиях быстро развивающейся гипоксии;
- способствует увеличению суточного диуреза;
- уменьшает степень развития гипертрофии левого желудочка.

Рекомендации к применению

Кардиоген рекомендуется к применению у взрослых при заболеваниях, связанных с ослаблением функциональной активности кардиомиоцитов:

- в постинфарктном периоде;
- при гипертрофии миокарда;
- при миокардиодистрофиях различного генеза;
- при возрастном снижении резервных возможностей миокарда.

Противопоказания к применению

Индивидуальная непереносимость компонентов, беременность, кормление грудью.

Побочное действие

Не выявлено.

Форма выпуска

Кардиоген выпускают в капсулах с содержанием препарата 100 мкг в 1 капсуле. 20 капсул в блистере, 3 блистера в картонной коробке.

Заключение по результатам экспериментального изучения кардиогена

Изучение **безопасности препарата** проводили в соответствии с требованиями «Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (Москва, 2005).

В ходе проведения экспериментального изучения возможных токсических свойств препарата было показано, что кардиоген не обладает общетоксическими, иммунотоксическими свойствами, а также эмбриотоксическим и тератогенным эффектом; при подкожном, внутримышечном и внутривенном введении раствора препарата кардиоген также не обладает раздражающими свойствами либо аллергизирующим действием и не вызывает образования гуморальных антител к препарату при иммунизации им животных. Кардиоген не вызывает развития реакций гиперчувствительности замедленного и немедленного типов. Результаты выполненных исследований по изучению возможных мутагенных свойств кардиогена с использованием различных тест-систем свидетельствуют об отсутствии мутагенной активности у исследованного препарата. Показатели морфологического состава крови животных практически не изменялись как в острых, так и в хронических экспериментах. Не отмечено достоверного влияния препарата на СОЭ, резистентность эритроцитов и биохимические показатели сыворотки крови.

При оценке общего состояния животных в процессе изучения безопасности препарата, морфологических и биохимических показателей периферической крови, морфологического состояния внутренних органов, состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем, функции печени и почек патологические изменения в организме не обнаружены

Специфическую активность кардиогена изучали в экспериментальных моделях на животных.

При изучении влияния кардиогена на течение экспериментального инфаркта миокарда при перевязке коронарной артерии у крыс было показано, что кардиоген значительно ослабляет ишемическое повреждение околоинфарктного миокарда и стимулирует в нем репаративные процессы, что приводит к сохранению жизнеспособности кардиомиоцитов и нормализации их ультраструктуры, в то время как у контрольных животных происходит нарастание тяжести ишемического повреждения, заканчивающееся их гибелью.

При изучении протекторного действия кардиогена на состояние изолированного сердца самцов морских свинок при перфузии и ишемии (по Лагендорфу) при введении препарата до создания ишемии было показано, что кардиоген сдерживал рост контрактуры в период ишемии и способствовал ее снижению по мере реперфузии, в то время как в контрольных сердцах после стимуляции не происходило восстановления нормальной со-

кратительной активности при реперфузии, что приводило к полной остановке сокращений уже через 5 минут реперфузии. Введение кардиогена в очень малой дозе 0,005 мкг/мл предохраняло сердце, находящееся на грани остановки, от фибрилляции и снижения сократительной активности, восстанавливая ее.

В экспериментальной модели адреналиновой дистрофии миокарда у крыс было показано, что введение препарата одновременно с сильной адренергической стимуляцией миокарда заметно снижает интенсивность процесса перекисного окисления липидов, который является одним из повреждающих миокард факторов в данной модели. Через 1 сутки после создания дистрофии миокарда количество диеновых конъюгатов в миокарде у животных подопытной группы достоверно снизилось до нормальных показателей по сравнению с животными контрольной группы. Таким образом, кардиоген оказывает протекторный эффект в отношении действия адреналина на ферментные системы организма, что позволяет снизить избыточную интенсивность процессов липидной перекисидации и уменьшить развитие некробиотической мелкоочаговой адреналиновой дистрофии миокарда.

Результаты морфологического исследования миокарда, полученные в серии экспериментов о действии кардиогена при экспериментальной токсикохимической миокардиопатии при отравлении тетраметилтиурамдисульфидом, показали, что под действием кардиогена происходит восстановление структуры миокарда и нормализация основных объемных соотношений в сердечной мышце затравленных животных. Это свидетельствует о положительном влиянии препарата на ускоренное восстановление функции сердца при отравлении промышленным ядом.

В экспериментальной модели хлоркальциевой аритмии у крыс было показано, что введении кардиогена снижается летальность животных, достоверно уменьшается частота развития фибрилляции желудочков, увеличиваются частота восстановления синусового ритма после первого введения CaCl_2 и переносимая доза аритмогена. Таким образом, введение кардиогена способствует нормализации сердечной деятельности при аритмии.

При изучении влияния кардиогена на рост эксплантатов органотипической культуры миокарда половозрелых крыс установлено, что применение кардиогена способствует ускоренному обновлению клеточной популяции кардиомиоцитов с нормальными свойствами, увеличивая зону роста эксплантатов миокарда на 43%, и, таким образом, стимулирует функцию ткани миокарда.

В изолированной культуре кардиомиоцитов, которые выделяли из сердечной мышцы взрослых крыс по методу Vahouny, полярографическим методом регистрировали потребление кислорода клетками в условиях оксигенации при добавлении сукцината и по

степени стимуляции потребления кислорода оценивали повреждение биоэнергетики клетки в условиях гипоксии. Результаты исследования показали, что при введении кардиогена в среду происходила нормализация процесса окисления сукцината. При этом потребление кислорода не менялось, если препарат добавляли к суспензии оксигенированных клеток. Было показано также, что при добавлении в среду кардиогена возрастает окисление НАД·Н₂ кардиомиоцитами. Таким образом, кардиоген, избирательно ингибируя окисление янтарной кислоты и способствуя окислению НАД·Н₂, нормализует биоэнергетику кардиомиоцитов в условиях кислородной недостаточности.

Дополнительные исследования, проведенные на срезах миокарда различных животных, продемонстрировали ингибирующее действие кардиогена на активность сукцинатдегидрогеназы, что и является, по-видимому, механизмом защитного действия тетрапептида на процессы дыхания в клетках миокарда при гипоксии.

Клиническое изучение БАД кардиоген проводили у больных ишемической болезнью сердца – стенокардией напряжения 1 и 2 функционального класса, которые в основной группе получали дополнительно к общепринятым средствам кардиоген по 1 капсуле 2 раза в день в течение 20 дней (больные контрольной группы получали только общепринятую терапию). Кроме того, в исследовании принимали участие больные, страдающие ИБС в сочетании с гипертонической болезнью и алиментарным ожирением, которые в основной группе получали дополнительно к общепринятым средствам и диете кардиоген по 1 капсуле 1 раз в день в течение 28 дней (больные контрольной группы получали только общепринятую терапию и диету). При этом важно отметить, что с целью выявления эффективного диапазона действия БАД была выбрана минимальная из рекомендуемых дозировок, несмотря на то, что подавляющее большинство пациентов имели избыточную массу тела.

В динамике оценивали жалобы больных, проводили общеклиническое и биохимическое исследование крови, ультразвуковое исследование сердца, электрокардиографию, пробу дозированной физической нагрузки на велоэргометре по методике ступенчато возрастающей прерывистой нагрузки.

Результаты исследования показали, что препарат оказывает благоприятное действие на динамику субъективных показателей: уменьшилось количество жалоб на общее состояние, одышку, периодические боли в области сердца, ощущение учащенного сердцебиения, достоверно уменьшилась частота и продолжительность приступов стенокардии, у 53% больных удалось вдвое снизить суточную дозу нитратов пролонгированного действия на фоне стойкого урежения приступов загрудинных болей по сравнению с исходным уровнем до лечения.

По данным велоэргометрии, провоцирование приступа стенокардии на высоте нагрузки после применения кардиогена наблюдалось достоверно в 1,8 раза реже, чем до лечения, в то время как у больных контрольной группы – только в 1,5 раза. 53,4% больных после лечения препаратом достигали субмаксимальной частоты сердечных сокращений на высоте пороговой нагрузки, в то время как в контрольной группе – только 44,7% (до лечения – 27,6% больных в обеих группах).

Оценку толерантности проводили по величине пороговой мощности и общему объему выполненной работы. Толерантность к физической нагрузке, как показатель положительного антиангинального лечения, была достоверно выше у больных основной группы после приема кардиогена по сравнению с показателями до лечения, хотя разница с показателями у больных контрольной группы, получавших общепринятую антиангинальную терапию, была недостоверной.

Для оценки эффективности работы сердечно-сосудистой системы рассчитывали индекс энергетических затрат. Снижение индекса после применения кардиогена в 1,5 раза свидетельствовал о более экономичном расходовании энергетических резервов сердца за счет снижения потребности миокарда в кислороде при выполнении работы (у больных контрольной группы – в 1,2 раза), что отражалось в увеличении индекса максимального потребления кислорода на 12% у больных основной группы (в контрольной группе – на 6%) по сравнению с показателем до лечения.

В результате проведенных исследований установлено, что кардиоген оказывает выраженное действие на сократительную функцию миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Увеличение толерантности больных к нагрузочным пробам и уменьшение депрессии сегмента S-T на электрокардиограмме свидетельствует об антиишемическом эффекте препарата, а улучшение показателей минерального обмена - о положительном влиянии на процессы метаболизма в клетках миокарда. Кроме того, показано достоверное снижение индекса энергетических затрат за счет увеличения индекса максимального потребления кислорода.

У больных ИБС, страдающих также алиментарным ожирением, было выявлено достоверное по сравнению с показателями у больных контрольной группы снижение содержания атерогенных фракций холестерина в крови и снижения уровня диеновых конъюгатов в сыворотке крови, что подтверждает положительное влияние препарата на перекисное окисление липидов.

Дополнительный анализ данных позволяет предполагать, что применение кардиогена в определенной степени предотвращает появление нежелательных изменений общего метаболизма в сторону усиления окисления углеводов и снижения окисления жиров.

В отношении белкового обмена также отмечается тенденция к усилению задержки белка в организме и предотвращению признаков недостаточности белка при применении кардиогена. Благоприятность этого факта подтверждается ранее полученным нами фактом усиления скорости окисления и потери белка больными сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Таким образом, наиболее определяющими факторами при применении кардиогена являются клинические симптомы, связанные с общим состоянием организма: уменьшением отеков, увеличением толерантности к физической нагрузке, стабилизации артериального давления, вплоть до отмены гипотензивных препаратов. Кроме того, непродолжительное применение кардиогена у пациентов, страдающих ИБС в сочетании с гипертонической болезнью и алиментарным ожирением, привело к оптимизации ряда объективных показателей.

Следует особо отметить, что полученная положительная динамика в развитии клинической картины заболеваний и некоторых показателей функционального состояния различных органов и систем была получена при применении минимальной из рекомендованных дозировок – по 1 капсуле 1 раз в день в течение 28 дней – у больных со значительным стажем заболевания и избыточной массой тела. Это позволяет сделать заключение об эффективности использования БАД кардиогена в комплексной терапии пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

При проведении клинического изучения кардиогена у пациентов разного возраста не было выявлено побочного действия, осложнений, лекарственной зависимости и противопоказаний.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о целесообразности включения кардиогена в комплексное лечение больных с различными формами ишемической болезни сердца, а также его применения для профилактики возрастной патологии сердечно-сосудистой системы, которую следует проводить курсами по 1-2 капсулы 2 раза в день в течение 30 дней, повторяя их 2-3 раза в год.