

Мартынов А. И., Гороховская Г. Н., Юн В. Л., Барвинский А. А., Петина М. М.

РАСШИРЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КОЭНЗИМА Q10 У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

*ГБОУ ВПО Московский Государственный Медико-Стоматологический
Университет им. А.И. Евдокимова Минздрава РФ,
Городская Клиническая Больница № 40,
г. Москва, Россия*

Martynov A. I., Gorohovskaya G. N., Yun V. L., Barvinskiy A. A., Petina M. M.

ADVANCED USE OF COENZYME Q10 IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

*M. D. A. I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University,
City Clinical Hospital № 40,
Moscow, Russia*

РЕЗЮМЕ

В данном обзоре рассматривается интерес к соединениям, которые в обычных условиях предотвращают токсическое действие активных форм кислорода (АФК), – антиоксидантам, а именно о восстановленном убихиноне, который является единственным липидорастворимым антиоксидантом, синтезируемым в клетках животных и человека, а также постоянно регенерируемым из окисленной формы с помощью ферментных систем организма; к возможностям применения коэнзима Q10 при сердечно-сосудистых заболеваниях, оказывающего благоприятное терапевтическое воздействие на организм, что выражается в улучшении работы сердечно-сосудистой, иммунной системы, существенном улучшении состояния в реабилитационном периоде, значительном повышении энергетики организма; к применению коэнзима Q10, в том числе и в детской кардиологии, и изучению его эффективности при первичных и вторичных митохондриальных дефектах, как средства адъювантной терапии таких заболеваний и патологических состояний, как вегетативная дистония, диабетическая кардиопатия, миокардиодистрофия, артериальная гипертензия, метаболический синдром, пост-

SUMMARY

This report examines interest in compounds that normally prevent the toxic effects of ROS – antioxidants, namely reduced ubiquinone, which is only lipid soluble antioxidant synthesized in cells of animals and humans, and continuously recovered from oxidized form by enzyme systems of the body, to possibilities of the use of coenzyme Q10 in cardiovascular diseases, has a beneficial therapeutic effect on the body, resulting in improvement of the cardiovascular, immune system, significant improvement in rehabilitation period, a significant increase in body energy, the use of coenzyme Q10, including in pediatric cardiology and study its effectiveness in primary and secondary mitochondrial defects as a means of adjuvant therapy of diseases and pathological conditions, as vegetative dystonia, diabetic cardiomyopathy, myocardial dystrophy, hypertension, metabolic syndrome, cardiomyopathy posthypoxic newborn, chronic pulmonary heart, hyperlipidemia, the recovery period after cardiac correction of congenital heart disease, minimally invasive correction of arrhythmias and pacemaker implantation, etc.

Key words: *Coenzyme Q10, ubiquinone, antioxidant, atherosclerosis, myocardial infarction,*

гипоксическая кардиопатия новорожденных, хроническое легочное сердце, гиперлипидемии, период восстановления после кардиохирургической коррекции врожденных пороков сердца, миниинвазивной коррекции аритмий и имплантации ЭКС и др.

Ключевые слова: Коэнзим Q10, убихинон, антиоксидант, атеросклероз, инфаркт миокарда, реперфузионный синдром, ишемия, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, старение, детский возраст.

reperfusion syndrome, ischemia, hypertension, heart disease, aging, childhood.

Контактная информация:

Мартынов Анатолий Иванович	Академик РАМН, профессор
Гороховская Галина Николаевна	Профессор, кафедра госпитальной терапии №1 МГМСУ им. А. И. Евдокимова
Юн Виктория Львовна	врач-терапевт, Городская Клиническая Больница № 40
Барвинский Александр Андреевич	врач-терапевт, Городская Клиническая Больница № 40
Петина Мария Михайловна	к.м.н., Городская Клиническая Больница № 40
Ответственный автор: проф. Гороховская Галина Николаевна	г. Москва, ул. Касаткина, д.7, тел/ факс: 8(495) 686-32-10, e-mail: yun-vika@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

В последние 10–15 лет проблема патогенеза заболеваний сердца, а также ряда других органов, обогатилась раскрытием механизма повреждения клеточных структур. Основным фактором повреждения оказался кислород – тот кислород, из-за недостатка которого возникает гибель клеток. Выяснилось, что так называемые активные формы кислорода (АФК), имеющие неспаренный электрон, обладают биологическим эффектом, который в зависимости от концентрации АФК может быть регуляторным или токсическим. Соответственно пробудился интерес и к соединениям, которые в обычных условиях предотвращают токсическое действие АФК – антиоксидантам. Окислительный стресс играет важную, если не ключевую роль в патогенезе старения и широкого спектра сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе кардиомиопатии, атеросклероза, ИБС,

клапанных поражений и застойной сердечной недостаточности [1,2,3].

Главным источником АФК в клетках являются митохондрии. Обычно примерно 98% всего кислорода, поступающего в клетки, используется для окисления субстратов с образованием АТФ и выделением тепла, и лишь 2% используется в реакциях образования АФК, которое может значительно возрастать при усиленном поступлении кислорода в клетки или нарушении работы электронно-транспортной цепи митохондрий.

Повреждающее действие могут оказывать все АФК, но наиболее токсичными оказываются вторичные радикалы.

Особенностью перекисного окисления в мембранах следует считать его цепную реакцию с разрушением ненасыщенных жирных кислот, входящих в состав фосфолипидов мембран. Поэтому в мембранах присутствуют собственные липофильные антиоксиданты, среди которых основными

являются убихинон и α -токоферол [4].

Убихинон (коэнзим-Q) является обязательным компонентом электронно-транспортных цепей. В соответствии с общепринятой в настоящее время хемиосмотической моделью Питера Митчелла обеспечивается сопряжение процессов электронного транспорта и окислительного фосфорилирования. Кроме того, восстановленная форма убихинона благодаря своей способности присоединять электроны служит хорошим антиоксидантом. Антиоксидантная функция убихинона была доказана после того, как снижение содержания убихинона в митохондриях сопровождалось усилением перекисного окисления, а его восстановление – обратным эффектом. Восстановленный убихинон является единственным липидорастворимым антиоксидантом, который синтезируется в клетках животных и человека, а также постоянно регенерируется из окисленной формы с помощью ферментных систем организма. Обе формы убихинона встречаются во всех клеточных мембранах, в плазме крови и липопротеинах низкой плотности.

История

Кофермент Q10 был открыт в США в 1957 году профессором Фредериком Крейном в Институте Ферментов Университета штата Висконсин. Тогда он был выделен из сердца быка, и тогда же была доказана его важнейшая роль в биоэнергетических процессах. В том же году проф. Мортон (Англия) обнаружил, что соединение, которое он получил из печени крысы с пониженным содержанием витамина А, было идентично КоQ10. Проф. Мортон дал ему имя убихинон, что значит «имеющийся повсюду хинон». Год спустя, в 1958, была открыта его точная химическая структура проф. Вульфом под руководством проф. Фолкерса в лабораториях фирмы «Мерк». А именно, КоQ10 – это 2,3-диметокси-5-метил-6 декапринил бензохинон. Проф. Фолкерс продолжал изучение КоQ10 в течение многих лет, и в 1986 году Американское химическое общество наградило его престижной медалью Пристли за его научные исследования КоQ10 и других питательных веществ. А в 1990 президент Буш вручил ему национальную медаль за достижения в области науки. В 80-х годах проф. Фолкерс выступал на научных конференциях в США, рассказывая о роли КоQ10 в лечении сердечной недостаточности и других болезней сердца. Питер Митчел получил Нобелевскую премию в 1978 году за его вклад в понимание переноса биологической энергии и формулирование теории, которая включает объ-

яснение жизненно важной роли, которую играет КоQ10 в механизмах преобразования и транспорта энергии. В середине 60-х проф. Ямамура (Япония) впервые в мире использовал кофермент Q7 (родственное соединение) в лечении людей при застойной сердечной недостаточности. К середине 70-х годов японцы усовершенствовали промышленную технологию производства чистого КоQ10 в количествах, достаточных для клинических испытаний. Исследования по применению КоQ10 на людях начались в Японии в 1963 году на основе изучения каждого отдельного случая, и только после 1974 года, когда чистый КоQ10 стал доступен в больших количествах, начались его клинические испытания.

Доказано, что в молодом возрасте Q10 у здорового человека вырабатывается до 300 миллиграмм в сутки. Однако после 30-летнего возраста содержание Q10 имеет тенденцию к снижению. Суточная потребность составляет 30 мг (данные Госсанэпиднадзора РФ) Источники: мясо, молоко, соевое масло, бобы сои, яйца, рыба, шпинат, арахис. Применение коэнзима Q10 оказывает благоприятное терапевтическое воздействие на организм, что выражается в улучшении работы сердечно-сосудистой, иммунной системы, существенно улучшает состояние в реабилитационный период, значительно повышает энергетику организма.

Действие коэнзима Q не является мгновенным. Результаты его применения начинают проявляться на вторую-четвертую неделю после начала приема препарата, именно тогда, когда достигается необходимый уровень его концентрации в организме.

Коэнзим Q применяют в комплексном лечении ишемии, аритмии, кардиомиопатии и др. заболеваний сердца, атеросклерозе, гипертонии, мышечной дистрофии, диабете, анемии, онкологических заболеваниях, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, при недостаточности иммунитета и СПИДе.

КоQ10 и атеросклероз

Основным условием развития атеросклероза является отложение холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в субинтимальное пространство артериальной стенки. Нативные ЛПНП легко распознаются специфическими клетками гепатоцитов и поглощаются ими для метаболизации, когда их концентрация в крови начинает превышать норму. Для того чтобы ЛПНП стали атерогенны, они должны быть подвергнуты воздействию свободных радикалов, преимущественно активных форм кислорода. Активи-

рованные (окисленные) ЛПНП специфическими рецепторами гепатоцитов уже не распознаются и не захватываются. Зато они свободно распознаются скэвенджер-рецепторами («мусорщиками») макрофагов, легко поглощаются ими и в составе макрофагов проникают в субинтимальное пространство артериальной стенки. Так начинается закладка первой и всех последующих атеросклеротических бляшек. Как видно, парадигмой этого процесса является окисление ЛПНП. В организме здорового человека для предотвращения подобного развития событий функционирует мощная оборонительная система антиоксидантов. В основном они поступают в организм извне: это различные витамины. Кроме них, в качестве удивительного самовосстанавливающегося антиоксиданта выступает и убихинон. До сего времени надежды исследователей на предотвращение окисления ЛПНП, и соответственно атеросклероза, связывались с витаминами-антиоксидантами, особенно с токоферолом (знаменитый витамин Е). Однако по результатам крупных проспективных эпидемиологических и клинических исследований складывается отрицательное отношение к возможности применения витаминных антиоксидантов (включая токоферол) в целях профилактики атеросклероза. Достаточно лишь указать на результаты Heart Protection Study, организованного Британским кардиологическим обществом (2003). Среди 20536 больных ИБС, получавших рандомизированно витаминные антиоксиданты (в том числе токоферол) или плацебо в течение 5,5 лет, у больных основной группы не было выявлено никаких преимуществ при учете основных конечных точек (смерть, фатальный и нефатальный ИМ и некоторые другие клинические конечные точки). Результаты этого исследования подтвердили результаты прежних проспективных работ с витаминными антиоксидантами. По этой причине применение витаминов С, Е и β -каротина для лечения и профилактики атеросклероза и коронарной болезни сердца не рекомендовано Американской ассоциацией сердца [3]. Полагаем, что этот неуспех антиоксидантов вопреки теоретическим ожиданиям отчасти может быть объяснен выявленными в последние годы группой соавторов [5] доказательствами того, что при недостаточном содержании КоQ10 в циркулирующей крови токоферол в противовес своим антиоксидантным свойствам может выступать в качестве прооксидантного субстрата в отношении ЛПНП. Было доказано, что избыток в пище вит. Е снижает антиоксидативную активность соответствующих ферментов в эритроцитах крыс, которые вскармливаются антиатерогенным рыбьим жиром. В то

же время сочетанное вскармливание трансгенных мышей, лишенных антиатерогенного гена апопротеина Е, токоферолом и КоQ10 существенно замедляло развитие атеросклероза. Таким образом, выясняется новая роль КоQ10 в организме: его дефицит может способствовать развитию атеросклероза, дополнительное поступление его экзогенным путем может служить фактором, ингибирующим атеросклероз; в данном случае – за счет подавления проокислительных возможностей – токоферола. Считается, что КоQ10 обладает двойным антиоксидантным потенциалом по отношению к ЛПНП – он, с одной стороны, сам обладает антиоксидантными свойствами, с другой – уменьшает прооксидантное влияние витамина Е на ЛПНП [6]. Содержание убихинона в ЛПНП значительно и достоверно увеличивается у пожилых людей, потребляющих по 100 мг КоQ10 в день [7]. Изучены генетические особенности апопротеина Е. Установлено, что лица с аллелями E3/E3 в своих ЛПНП имеют большую концентрацию КоQ10. Их ЛПНП менее подвержены окислению и, следовательно, атеросклерозу [8]. При сопоставлении индийцев и китайцев, проживающих в Сингапуре, по содержанию в плазме крови КоQ10 (включая убихинон-10, КоQ10H2 и общий КоQ10) было установлено, что индийская популяция отличалась существенно сниженным уровнем КоQ10 (особенно его восстановленной формы). Более высокий риск развития ИБС у индийской, нежели китайской популяции, авторы объясняют этим фактором [9]. Также проводились исследования, в которых авторы воспроизводили у кроликов атеросклероз, вскармливая их трансжирными кислотами в течение 36 недель [10]. Когда пища, способствующая развитию атеросклероза преимущественно за счет окисления жирных кислот, сочеталась с назначением КоQ10 (по 3 мг/кг веса), все показатели, участвующие в окислительном стрессе, были на значительно более низком уровне, а концентрация убихинона в ЛПНП была достоверно выше, чем у кроликов контрольной группы. Количественная характеристика жировых отложений в бляшках была достоверно более благоприятной, чем у контрольных животных. Изъязвления, фиссуры, разрывы покрышки бляшки, кровоизлияния в бляшку, тромбозы у кроликов основной группы выявлялись достоверно реже. Количество холестерина, глицеридов в стенке аорты и выраженность интенсивности атероматоза также были значительно ниже у кроликов основной группы. Логично полагать, что КоQ10 предотвращал окислительный стресс, снимая возможность усиления атерогенеза, причем независимо от уровня гиперлипидемии [11].

КоQ10 при инфаркте миокарда, реперфузионном синдроме и ишемии

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании [12] 73 больных после острого инфаркта миокарда получали КоQ10 на фоне стандартной терапии, 71 – продолжали стандартную терапию. Через 1 год у больных, получавших КоQ10, в 2 раза реже случились сердечно-сосудистые события (24% из 45%, $p < 0,02$), нефатальные ИМ (13,7% из 25%, $p < 0,05$) и кардиальная смерть. Основное побочное действие – тошнота – чаще было отмечено у больных контрольной группы (40,8% против 6,8% в основной группе).

При остром ИМ выявлен один из возможных механизмов положительного действия КоQ10 – предотвращение развития синдрома удлиненного Q–T. Последний, как известно, сопряжен с более частой кардиальной смертью, особенно у больных ИМ. Авторы наблюдали в течение одного года 61 больного острым ИМ. Через 6 часов от начала ОИМ госпитализированные больные рандомизированно получали либо плацебо ($n=29$), либо КоQ10 в дозе 100/день плюс селен (500 мг/сутки ($n=32$)) на фоне одинакового лечения, применяемого при ОИМ и в постинфарктном периоде). У 40% больных контрольной группы наблюдалось удлинение интервала Q–T > 440 мс, в группе больных, получавших антиоксиданты (селен также как и КоQ10 относится к антиоксидантам) удлинение интервала Q–T не наблюдалось ($p < 0,001$). В течение 1 года умерло от повторных инфарктов 6 больных контрольной группы (20%) и ни одного из основной группы (за исключением одной смерти от некардиальной причины).

Влияние КоQ10 на эндотелиальную дисфункцию изучалось на примере больных дислипидемией и СД 2 типа, т.е. у лиц с наиболее выраженными факторами риска атеросклероза и ИБС. Авторы рандомизировали 40 больных в две равноценные группы, получавшие в течение 12 недель КоQ10 или плацебо. Эндотелиальная функция изучалась с помощью манжеточной пробы на плечевой артерии. С помощью компьютеризированной программы и УЗИ высокого разрешения оценивался диаметр артерии до и после перекрытия плечевой артерии манжеткой тонометра. В качестве группы сравнения обследовались также 18 человек без указанных факторов риска. У больных диабетом и гиперлипидемией была выявлена дисфункция эндотелия, выражающаяся в более слабом ответе на реактивную гиперемии после снятия манжетки, обтурирующей плечевую артерию ($3,8 \pm 0,5\%$ против $6,4 \pm 1,0\%$ у лиц без диабета; $p < 0,01$). Вазодилатация, обусловленная потоком

крови (т.е. реактивная), у получавших КоQ10 была более выраженной, чем у больных, получавших плацебо ($1,6 \pm 0,3\%$ против сужения диаметра артерии на $0,4 \pm 0,5\%$ у больных контрольной группы; $p < 0,005$). Содержание КоQ10 в крови у лиц, получавших этот препарат, было в 3 раза больше, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,001$).

Установлено, что КоQ10 у больных с острым коронарным синдромом существенно снижает уровень ЛП(а) и повышает уровень ХС ЛПВП [10]. Эффективность КоQ10 изучалась при экспериментальном вирусном миокардите у мышей. У мышей основной группы ($n=118$), леченных КоQ10, выживаемость оказалась значительно выше (46,8% против 14,3%; $p < 0,01$), чем в контрольной группе ($n=110$). При этом у мышей основной группы по сравнению с контрольными содержание КоQ10 было достоверно больше, активность КФК (МВ) достоверно ниже, также как и экспрессия тиоредоксина (показателя интенсивности оксидативного стресса). Также достоверно был ниже уровень 8-гидрокси-2-деоксигуанозина – показателя повреждения ДНК миокарда. Это соответствовало более слабо выраженному поражению миокарда по данным гистохимического исследования.

Одной из проблем кардиологии является повреждение миокарда при реперфузии. В клиническом плане этот феномен приобретает значимость в условиях палат интенсивного наблюдения у больных ИМ после применения тромболитических средств. Имеются доказательства того, что КоQ10 в эксперименте на животных предотвращает реперфузионное повреждение миокарда, также как и при непосредственной ишемии [13]. Указывается также, что вскармливание экспериментальных животных КоQ10 существенно уменьшает последствия холодового стресса на сердце [14], что может иметь значение в клинике при операциях в условиях гипотермии.

В исследованиях Лакомкина В.Л. [9] изучалось защитное действие КоQ10 в условиях ишемии и реперфузии у крыс. Особенность этой работы заключалась еще и в том, что сопоставлялась эффективность убихинона при использовании двух форм – жирно- и водорастворимых, вводимых крысам соответственно с пищей или водой. Митохондрии, изолированные из сердец крыс, получавших убихинон, отличались лучшей сохранностью структуры и дыхательного контроля. Скорость сукцинатзависимой генерации супероксидных радикалов в митохондриях из сердец крыс, получавших гидрофильную форму убихинона (35 ± 8 нмоль $02/мин$ на 1 г белка; $p < 0,05$), была примерно в два раза ниже, чем в контрольной группе (74 ± 12 нмоль $02/мин$ на 1 г белка; $p < 0,05$),

в то время как в группе липофильного убихинона эта величина (48 ± 9 нмоль О₂/мин на 1 г белка) достоверно не отличалась от контрольного уровня. Полученные данные помимо всего прочего, важны еще и тем, что одна из форм убихинона, зарегистрированных в России (Кудесан, компания «Аквион»), является водорастворимой. Как видно из этого исследования, водорастворимая форма препарата оказалась более действенной [15].

КоQ10 при артериальной гипертензии

КоQ10 – эндогенно образуемый субстрат, действующий как переносчик электронов в транспортной цепи митохондрий. Для предупреждения окислительного и нитратного стресса в клетке необходимо поддержание его оптимального уровня. Особенно это важно при артериальной гипертензии и сахарном диабете, поскольку указанные выше механизмы повреждения стенки сосудов наблюдаются часто именно у больных этими заболеваниями. Гипотензивное действие КоQ10 изучалось при изолированной систолической гипертензии у 83 больных в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Больные основной группы получали 120 мг/сутки КоQ10 внутрь в течение 12 недель. По окончании исследования обнаружено снижение уровня систолического АД на $17,8 \pm 7,3$ мм рт. ст. Переносимость лечения была вполне удовлетворительной, ортостатической гипотензии не наблюдалось. Было установлено, что лечение больных с АГ КоQ10 в течение 8 недель по 120 мг/день достоверно снижает систолическое и диастолическое АД, уровни инсулина натощак и через 2 часа после сахарной нагрузки, триглицеридов, липидных пероксидаз, малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, а также повышает уровни ХС ЛПВП, витаминов А, С, Е и каротина (все значения – $p < 0,005$). В контрольной группе аналогичных больных, получавших комплекс витаминов В, установлено только увеличение в крови уровней витаминов С и каротина. Авторы полагают, что механизм снижения АД у гипертоников включает в себя не только предотвращение окислительного стресса, но и улучшение инсулинового ответа на гипергликемию.

Также эффективность КоQ10 изучалась у 74 больных СД 2 типа с дислипидемией и артериальной гипертензией. Исследование было двойным слепым рандомизированным, двухкомпонентным. Больные были рандомизированы в 4 группы: 1) получающих КоQ10 по 200 мг/день, 2) фенофибрат по 200 мг/день, 3) сочетание этих средств, 4) плацебо. Лечение длилось 12 недель. Фенофибрат не оказал влияния на содержание

гликозилированного гемоглобина А1с, уровень артериального давления и содержание в крови F2-изопрастоноидов. У больных, получавших КоQ10, достоверно снизилось систолическое (на $6,1 \pm 7,3$ мм рт. ст.; $p = 0,02$) и диастолическое (на $2,9 \pm 1,4$ мм рт. ст.; $p < 0,048$) АД, в 3 раза возросло содержание в крови КоQ10 ($p < 0,001$) и достоверно уменьшилась концентрация гликозилированного гемоглобина А1с (на $0,37\% \pm 0,17\%$; $p < 0,0345$). Таким образом, было установлено, что КоQ10 способен контролировать у больных с СД 2 типа (а фактически – с метаболическим синдромом) как артериальное давление, так и уровень гликемии (о чем судили по достоверному снижению гликированного гемоглобина). Ценность исследования заключается не только в методической строгости, но и в том, что действие КоQ10 фактически превзошло эффективность такого признанного препарата, как фенофибрат, применяющегося для коррекции гипертриглицеридемий при метаболическом синдроме. Исследователи поддерживают правомочность утверждения о гипотензивном действии КоQ10 на основании мета-анализа 8 исследований, посвященных этому вопросу. По их данным, анализ показал, что систолическое АД в этих исследованиях в среднем снизилось на 16 мм рт. ст., а диастолическое – на 10 мм рт. ст. С учетом отсутствия у КоQ10 побочных эффектов авторы полагают, что этот препарат может служить альтернативой лекарственным гипотензивным средствам или может быть использован для усиления их гипотензивного эффекта [16].

КоQ10 при сердечной недостаточности

С учетом основного предназначения КоQ10 – обеспечения достаточного энергообразования для нормальной функциональной активности клеток (в том числе в миоцитах скелетных мышц и в кардиомиоцитах) – легко предположить, что он может оказаться полезным при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН). Установлено, что при ХСН по мере уменьшения сократительного миокарда соответственно снижается уровень КоQ10. Степень тяжести СН достоверно коррелирует со степенью снижения уровня КоQ10 [17].

Существует значительное число клинических и экспериментальных работ по применению КоQ10 при ХСН. Был произведен мета-анализ, где было включено 13 двойных слепых рандомизированных исследований по данному вопросу. Только в 3 из них, включающих около 10% из 1000 леченных больных, получены нейтральные результаты. Во всех остальных и в сумме всех работ получены достоверные свидетельства: – улучшение функ-

ционального класса больных; – повышение толерантности к физической нагрузке; – снижение частоты госпитализаций. Эти данные дали основание в 2003 г. начать многоцентровое двойное слепое исследование Q-SIMBIO, в котором 550 больных СН 3-го и 4-го класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов были рандомизированы в группы, получающих либо плацебо, либо КоQ10 в дозе 100 мг 3 раза в день. Предполагаемая длительность наблюдения – 2 года, конечные точки: кардиоваскулярная смертность и внеплановая госпитализация больных. В другом мета-анализе, включающем 9 рандомизированных исследований, у больных, принимавших КоQ10, выявлена тенденция к улучшению течения болезни и увеличению продолжительности нагрузочной пробы [18]. Вместе с тем эти же авторы предоставили результаты собственного рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования по применению КоQ10 у 35 больных ХСН. Установлено, что за 3 месяца лечения у больных основной группы достоверно улучшился класс тяжести СН.

Исследование, проведенное в 1994 году в Италии, является уникальным по числу включенных в него больных – 2664 больных СН II и III ФК [1]. Исследование выполнялось в 173 центрах как открытое постмаркетинговое. Длительность наблюдения – 3 месяца. Ставилась задача изучить на основании опросного метода клиническую эффективность и безопасность препарата. Выраженность клинической симптоматики оценивалась врачами по 7-балльной системе. За период лечения у значительной части больных произошло улучшение со стороны таких показателей, как цианоз (78,1%), отеки (78,6%), субъективное ощущение больными аритмии (63,4%), бессонница (66,28%), головокружение (73,1%). Уменьшение трех или более симптомов наблюдалось у 54%. Побочные явления наблюдались у 36 больных (1,5%), из которых только у 20 человек (0,75%) они были признаны связанными с применением КоQ10. Для большей демонстративности и детализации эффекта лечения с применением КоQ10 рассмотрим отдельные исследования, выполненные по требованиям доказательной медицины.

В 1993 году Morisco С. и соавторы [19] представили результаты одногодичного применения КоQ10 у 319 больных хронической застойной недостаточностью кровообращения III-IV ФК в сравнении с группой плацебо (n=322). Исследование было рандомизированным двойным слепым, плацебо-контролируемым. КоQ10 назначался в дозе 2 мг/кг в день на фоне обычного лечения. Больные контрольной группы также находились

на обычном лечении. Через один год в основной группе госпитализация потребовалась 73 больным, в контрольной – 118 больным (p<0,001), отек легких случился у 20 против 50 больных контрольной группы (p<0,001), сердечная астма – у 97 против 198 (p<0,001). Авторы с полным основанием заключают, что дополнение убихинона при лечении больных с застойной СН тяжелых классов существенно улучшает течение болезни, предупреждает тяжелые клинические осложнения и резко уменьшает потребность в госпитализации.

Известно, что наибольшие сложности встречаются при лечении СН у больных дилатационной кардиомиопатией. Под наблюдением исследователей находились 137 больных с кардиомиопатией с исходной ФВ 25%±10,3%. За 3 месяца лечения (обычная терапия + КоQ10) ФВ у них выросла до 41,6±14,3% (p<0,001). Содержание в крови КоQ10 с начального уровня 0,85±0,25 мкг/мл возросло до 2,3 мкг/мл (p<0,001). Была прослежена выживаемость больных за 4 месяца в сравнении с выживаемостью 188 больных СН с более высокой ФВ (46%). У этой более благополучной по показателям центральной гемодинамики группы за 36 месяцев выживаемость составила 46%, а у больных с низкой ФВ, лечившихся КоQ10, выживаемость составила 75%. Таким образом, получены свидетельства высокой эффективности применения КоQ10 у больных кардиомиопатией с низкой ФВ [20].

С помощью убихинона можно лечить диастолическую дисфункцию и другого происхождения. Наблюдали 115 больных с доказанной диастолической дисфункцией вследствие артериальной гипертензии (60 чел.), пролапса митрального клапана (27 чел.) и хронической усталости (28 чел.). С помощью ЭхоКГ изучались показатели диастолической и систолической функций и толщины миокарда до и после лечения КоQ10. Содержание КоQ10 в крови до лечения равнялось 0,855 мкг/мл, т.е. было ниже нормальных значений. После лечения все изучаемые показатели достоверно улучшились: снижение АД произошло у 85% больных, регресс ГЛЖ у лиц с гипертрофией наблюдался в 53% случаев [19].

КоQ10 и старение

Установлено, что старение сопровождается снижением синтеза убихинона. Миокард старых крыс содержит на 20-30% меньше убихинона, чем миокард молодых [21]. Снижение естественной концентрации КоQ10 с возрастом, а также наблюдаемая при ряде сердечно-сосудистых заболеваний низкая концентрация КоQ10 наводит на

мысль о превентивной роли этого важного биологического субстрата, по крайней мере, в предотвращении преждевременной кардиальной смерти. Митохондриальная теория старения исходит из того, что старение наступает вследствие мутаций митохондриальной ДНК под влиянием кислородных радикалов, ведущих к снижению энергообразования. Достаточная концентрация в тканях КоQ10 предотвращает патологические окислительные процессы внутри клеток и тормозит процесс старения. Работами австралийских исследователей установлено [22]:

- при стимуляции изолированных сердец старых крыс, предварительно получавших КоQ10, после электрической стимуляции сердца работоспособность и максимальная потребность в O₂ была значительно выше, чем у контрольных крыс, не получавших КоQ10 (соответственно 48,1±4,1 vs 16,8±4,3; p<0,0001 и 82,1±2,8 vs 61,3±4,0; p<0,01). При сравнении сердец молодых и старых крыс (без каких-то лечебных воздействий) было установлено, что сердца старых крыс отличались сниженной работоспособностью и низкой толерантностью к аэробной работе;

- трабекулы сердец больных ИБС моложе и старше 70 лет, взятые при кардиохирургическом вмешательстве, инкубировались в условиях, способствовавших развитию ишемии. Часть материала предварительно подвергалась воздействию КоQ10, другая (контрольная) оставалась интактной. В исходном состоянии у лиц старше 70 лет сердца были функционально менее работоспособными, чем у более молодых. Предварительное воздействие с помощью КоQ10 достоверно уменьшало эту возрастную разницу не только в условиях покоя, но и при аэробном стрессе;

- пожилые (более 70 лет) и менее пожилые (моложе 70 лет) пациенты в рандомизированном исследовании за 2 недели до кардиохирургического вмешательства получали КоQ10 или плацебо. Было установлено, что у пожилых людей дыхательная функция митохондрий сердец была значительно подавлена даже у лиц, получавших КоQ10, сравнительно с лицами моложе 70 лет.

У пожилых пациентов, получавших в предоперационный период КоQ10, отмечалась достоверно меньшая концентрация тропонина I в крови, более высокая насосная функция сердца, более короткая продолжительность пребывания в стационаре. Кроме того, была установлена более эффективная дыхательная функция митохондрий. Все это свидетельствует о том, что предоперационная подготовка пожилых больных с помощью КоQ10 повышает митохондриальное энергообеспечение, улучшает функцию сердца в постопе-

рационном периоде, уменьшает повреждение сердца во время операции и ускоряет выписку больных из стационара.

Также было установлено, что КоQ10 (но не вит. E) увеличивает продолжительность жизни лабораторных животных, подавляя избыточную выработку окислительных анионов, также подавляет активность гена *mev-1*, ведущую к чрезмерному апоптозу клеток [23]. Авторы данного исследования полагают, что экзогенный КоQ10 может способствовать увеличению продолжительности жизни. Приведенные факты действительно подтверждают тесную связь между процессом старения сердца и снижением концентрации КоQ10 и превентивную роль экзогенного убихинона в восстановлении достаточной функциональной активности сердца у пожилых.

Коэнзим Q10 в детском возрасте

Большая часть клинических исследований коэнзима Q10 в педиатрии посвящена изучению его эффективности при первичных и вторичных митохондриальных дефектах. Несмотря на то, что первичная недостаточность коэнзима Q10 встречается крайне редко, на фоне приема коэнзима Q10 отмечается улучшение течения достаточно широкого круга иных митохондриальных заболеваний и др.

Профессором И.В. Леонтьевой и соавторами (2007) изучена эффективность Кудесана в дозе 30-90 мг в сутки в течение 3 месяцев в комплексной терапии кардиомиопатий у детей. Было показано, что применение препарата сопровождалось улучшением проводимости и сократимости миокарда, уменьшением степени недостаточности кровообращения, а также положительной динамикой экстракардиальных симптомов. Авторы связывают эффективность препарата со способностью корректировать имеющийся дефект митохондриальной энергетики, подтвержденный результатами позитронно-эмиссионной томографии и биопсии скелетной мускулатуры.

Вегетативная дистония с кардиальными нарушениями. В Российской медицинской академии последипломного образования проведено исследование эффективности энерготропной терапии, включавшей Кудесан (II группа), L-карнитин в форме карнитона (III группа) и их комбинацию (I группа) у 72 детей и подростков с вегетативной дистонией. Дозы Кудесана составили: детям до 10 лет – 30 мг/сутки, старше 10 лет – 45 мг/сутки, что в среднем составило 1 мг/кг/сут.

Энерготропная терапия сопровождалась нормализацией и существенным улучшением процесса реполяризации у 83% обследуемых в I

группе, 75% – во II группе и 62,3% – в III группе. Помимо этого, по данным ЭКГ, снизилась частота регистрации брадиаритмий у 44–50% больных, а по результатам холтеровского мониторирования (ХМ) – увеличивалась представленность синусового ритма в общем объеме кардиоциклов. Кроме того, у детей, получавших Кудесан, уменьшалась длительность асистолии, а в группе сочетанной терапии увеличивалась средненочная частота сердечных сокращений (ЧСС) ($p < 0,05$).

У пациентов, получавших Карнитон, Кудесан, либо их комбинацию, зарегистрировано выраженное уменьшение клинических проявлений вегетативной дистонии в виде нормализации сна, адекватности реакций, устойчивости к интеллектуальным нагрузкам, отсутствия выраженной утомляемости, жалоб на головную боль, кардиалгии, сердцебиение. Эхокардиография выявила изменения отдельных морфометрических и гемодинамических показателей сердца во всех трех группах наблюдения у подростков, имевших артериальную гипертензию.

Нарушения сердечного ритма и проводимости. Параллельно, по данным ХМ, с использованием общепринятых критериев установлено, что использование Кудесана в комплексной терапии часто болеющих детей с I-II вариантами синдрома слабости синусового узла и одиночной экстрасистолией в стандартно рекомендуемой дозе соответствовало эффективности базисной нейрометаболической терапии. Увеличение дозы Кудесана до 2 мг/кг/сут способствовало развитию клинического и электрокардиографического улучшения у 30–50% больных (что на 10–15% выше результатов лечения традиционными средствами) и не сопровождалось развитием побочных реакций. Применение «лечебной» дозы Кудесана у детей с признаками вегетативной дисфункции синусового узла способствовало увеличению представленности синусового ритма в общем объеме кардиоциклов (за счет сокращения частоты и длительности эпизодов брадиаритмий), возрастанию средненочной и минимальной ЧСС, уменьшению продолжительности пауз ритма, а при суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии функционального генеза – развитию полного или частичного противоаритмического эффекта в 40% наблюдений. Полученные данные подтверждают перспективу использования препарата в комплексной терапии данных состояний в педиатрии.

У детей с хроническими суправентрикулярными и желудочковыми тахиаритмиями дополнительное использование Кудесана (2 мг/кг/сут) позволило уменьшить дозу классических анти-

аритмиков на 1/3 от среднетерапевтической и при этом получить эффект, аналогичный эффекту противоаритмических средств в полной дозе, существенно ограничив вероятность развития побочных реакций. Применение Кудесана сопровождалось улучшением процессов реполяризации миокарда и параметров кардиогемодинамики, характеризующих как систолическую, так и диастолическую функции миокарда левого желудочка сердца.

Полученные данные обосновывают возможность назначения Кудесана для повышения эффективности и безопасности традиционной антиаритмической терапии хронической непароксизмальной тахикардии и желудочковых экстрасистолий высоких градаций в детском возрасте и хорошо согласуются с результатами исследования Л.А. Кравцовой и соавторов (2007), которые продемонстрировали улучшение самочувствия, отсутствие или урежение синкопальных состояний, улучшение переносимости физических нагрузок и уменьшение числа экстрасистол по данным стандартной ЭКГ у детей с экстрасистолией и тахиаритмиями, получавшими Кудесан. А сведения о гемодинамическом профиле Кудесана (Кравцова Л.А. и соавт., 2007; Oda T., 1994; Balykova L.A. et al., 2005) позволяют рекомендовать его к использованию при аритмиях, сопровождающихся нарушением диастолической функции и сократительной способности миокарда.

Вторичная гипербилирубиновая кардиопатия. Учитывая универсальность энергетического обеспечения и возможную заинтересованность вторичной митохондриальной недостаточности и дефицита коэнзима Q10 в генезе широкого круга сердечно-сосудистых заболеваний, нами изучена эффективность Кудесана в комплексной терапии вторичных кардиопатий. В исследовании Н.Н. Кемаевой и соавторов (2002) проанализированы результаты применения Кудесана в дозе 2-4 мг/кг/сут в 2 приема в составе стандартной терапии гипербилирубинемии новорожденных.

В группе детей, получавших Кудесан, отмечались достоверно более высокие темпы снижения общего и непрямого билирубина и исчезновения желтухи по сравнению с детьми, получавшими только стандартную терапию (фототерапию, инфузионную терапию, индукторы микросомальных ферментов, желчегонные). Снижение общего билирубина сыворотки ниже 100 ммоль/л у пациентов исследуемой группы было достигнуто на $7,1 \pm 0,5$, а контрольной – на $9,6 \pm 0,8$ день ($p < 0,05$). Следует отметить, что у недоношенных новорожденных, получавших Кудесан, нормализация уровня билирубина была достигнута в среднем

на $6,0 \pm 0,7$ день ($p < 0,001$).

Использование Кудесана у пациентов с высоким уровнем билирубина сопровождалось более быстрой нормализацией амплитуды зубца Т при нормальном положении сегмента ST – на $4,2 \pm 0,6$ и $7,4 \pm 0,5$ день лечения в исследуемой и контрольной группах соответственно ($p < 0,05$). Возможно, эффективность Кудесана при вторичной гипербилирубиновой кардиопатии опосредована улучшением энергозависимой функции ферментных систем, участвующих в метаболизме билирубина. Как и в других исследованиях, нами не было отмечено каких-либо нежелательных эффектов проводимой терапии, что чрезвычайно важно при использовании любого фармакологического средства у детей первого месяца жизни. Кроме того, форма выпуска Кудесана (в каплях) является наиболее удобной для данной категории больных.

Постгипоксический синдром дизадаптации сердечно-сосудистой системы. В одном из последних клинических исследований (проведенном на базе Мордовской Республиканской клинической больницы № 1 с одобрения Локального этического комитета) была изучена целесообразность назначения Кудесана (в сравнении с деринатом и рибоксином) у новорожденных с постгипоксическим синдромом дизадаптации сердечно-сосудистой системы. Терапия Кудесаном, по данным стандартной ЭКГ, в 2 раза уменьшала частоту регистрации обменных нарушений и сопоставимо с другими исследованными препаратами уменьшала выраженность электрической нестабильности миокарда (сокращала QTc и QTd). Суммарное отклонение сегмента ST от изолинии в группе, получавшей дополнительно Кудесан, сократилось на 44% от исходного уровня против 28% в группе дерината и 13% – среди получавших рибоксин ($p < 0,05$).

По результатам ХМ-ЭКГ Кудесан уменьшал представленность аритмий и способствовал восстановлению циркадной структуры ритма сердца, увеличивая средненочную и минимальную ЧСС (на 6-9%, $p < 0,05$), снижая среднедневную и максимальную ЧСС (на 9-9,5%, $p < 0,05$), а также сокращая длительность асистолии до уровня здоровых детей. По данным эхокардиографии, препарат улучшал систолическую и диастолическую функции миокарда желудочков, но на признаки легочной гипертензии влияния не оказал. Наиболее отчетливо эффект Кудесана проявился у новорожденных с сопутствующей гипербилирубинемией.

Таким образом, обзор проведенных исследований эффективности препаратов коэнзи-

ма Q в детской кардиологии свидетельствует о перспективности дальнейшего изучения его эффективности в качестве вспомогательного средства комплексной терапии заболеваний, в патогенезе которых имеет существенное значение чрезмерная активация процессов ПОЛ, дефицит клеточной биоэнергетики, эндотелиальная и вегетативная дисфункции. Следовательно, оценивая перспективы использования Кудесана в детской кардиологии, как теоретически, так и клинически, обосновано использование Кудесана в качестве средства адьювантной терапии таких заболеваний и патологических состояний, как вегетативная дистония, диабетическая кардионейропатия, миокардиодистрофии, артериальная гипертензия, метаболический синдром, постгипоксическая кардиопатия новорожденных, хроническое легочное сердце, гиперлипидемии, период восстановления после кардиохирургической коррекции врожденных пороков сердца, миниинвазивной коррекции аритмий и имплантации ЭКС и др.

Противопоказания

Препарат нетоксичен. Не рекомендуется принимать его при гипотонии и во время беременности.

Необходимо предохранять препарат от нагрева и яркого света. Чистый Коэнзим Q10 начинает разрушаться при температуре выше 46°C .

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

КоQ10 играет важную роль в жизнедеятельности каждой клетки организма, может быть использован как эффективное дополнительное средство при лечении целого ряда заболеваний и для предотвращения ускоренного развития процесса старения. При этом в первую очередь следует иметь в виду такие патологические расстройства сердечно-сосудистой системы, как атеросклероз и дислипидемии, острую и хроническую ИБС, недостаточность кровообращения различной этиологии, включая кардиомиопатии, артериальную гипертензию (включая диастолическую дисфункцию сердца вследствие гипертонии и других причин). Оптимальной дозировкой КоQ10 при лечении указанных заболеваний и синдромов является 2 мг на 1 кг веса больного, хотя при начальных проявлениях болезни возможно применение и более низких доз препарата (1,0 мг/кг). Каких-либо противопоказаний к назначению КоQ10 не имеется. Ожидаемые эффекты лечения проявляются через 1 месяц приема препарата; максимум эффекта ожидается при

сроке лечения от 6 месяцев. При прекращении приема препарата достигнутый эффект исчезает через 1 месяц или более, что подсказывает необходимость повторных курсов лечения в последующем. Препарат КоQ10 безопасен. Не описано ни одного тяжелого побочного действия или смерти, связанных с применением КоQ10. Встречающиеся в 0,75% случаев побочные явления не влияют на продолжение лечения и проходят самостоятельно [24].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bagchi D, Sen CK, Ray SD, Das DK, Bagchi M, Preuss HG, Vinson JA. Molecular mechanisms of cardioprotection by a novel grape seed proanthocyanidin extract. *Mutat Res* 2003; 523–524:87–97
2. Cheraskin E. Antioxidants in health and disease. *J Am Optom Assoc* 1996; 67(1):50–55
3. Капелько В.И. «Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца».
4. Капелько В.И., Рууге Э.К. Убихинон: роль в метаболизме клеток и применение в кардиологии. *Кардиология* 2002.
5. Hughes K, Lee BL, Feng X, Ong CN «Coenzyme Q10 and differences in coronary heart disease risk in Asian Indians and Chinese» *Free.Radic.Biol.Med.*, 2002, 15, 32(2), 132–138.
6. Thomas SR, Jifi N, Stocker R «Cosupplementation with coenzyme Q10 prevents the prooxidant effects of tocopherol and increases the resistance of LDL to transition metal-dependent oxidation initiation» *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 1996, 16, 687–696.
7. Aejmelaeus R, Metsa-Ketela T et al «Ubiquinol-10 and total peroxyl radical trapping capacity of LDL lipoproteins during aging: the effects of Q-10 supplementation» *Mol.Aspects.Med.*, 1997, 18, 113–120.
8. Cheraskin E. Antioxidants in health and disease. *J Am Optom Assoc* 1996; 67(1):55–57
9. Лакомкин В.Л., Коркина О.В. и соавт. «Защитное действие убихинона (коэнзима Q10) при ишемии и реперфузии сердца» *Кардиология*, 2002, 12, 51–55.2.
10. Singh RB, Shinde SN, Chopra RK, et al «Effect of coenzyme Q10 on experimental atherosclerosis and chemical composition and quality of atheroma in rabbits» *Atherosclerosis*, 2000, 148(2), 275–282.
11. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. «Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra» *Кардиология*, 2004, 2, 72–81.
12. Singh RB, Niaz MA «Serum concentration of lipoprotein(a) decreases on treatment with hydrosoluble coenzyme Q10 in patients with coronary artery disease: discovery of a new role» *Int.J.Cardiol.*, 1999, 68(1), 23–29
13. Crestanello JA, Doliba NM et al «Effect of coenzyme Q10 supplementation on mitochondrial function after myocardial ischemia reperfusion» *J.Surg. Res.*, 2002, 102(2), 221–228.
14. Murad N, Takiuchi K et al «Coenzyme Q10 exogenous administration attenuates cold stress cardiac injury» *Jpn.Heart.J.*, 2001, 42(3), 327–338
15. Аронов Д.М. «Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике» *Рус. Мед. Журн.* 2007, № 20, с 1485.
16. Гороховская Г.Н., Е.В. Чернецова, М.М. Петуна «Перспективы применения коэнзима Q10 в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний» *Атмосфера* 2008, №4, 8-14.
17. Mortinsen SA «Overview of coenzyme Q10 as adjunctive therapy in chronic heart failure. Rationale, design and end-points of «Q-symbio» – a multinational trial» *Biofactors*, 2003, 18, 79–89.
18. Rosenfeldt F, Hilton D, Pepe S, Krum H «Systematic review of effect of coenzyme Q10 in phtysical exercise, hypertension and heart failure» *Biofactors*, 2003, 18(1–4), 91–100.
19. Morisco C, Trimarco B, Condorelli M «Effect of coenzyme Q10 therapy in patients with congestive heart failure: a long-term multicenter randomized study» *Clin.Investig.*, 1993, 71(8), 134–136. 24.
20. Langsjoen P.H. and Folkers K. Long-term efficacy and safety of coenzyme Q10 therapy for idiopathic dilated cardiomyopathy // *American Journal of Cardiology*. – 1990. – V.7. – № 65. – p. 521–523.
21. Pignatti C, Cocchi M, Weiss H «Coenzyme Q10 levels in rat heart of different age» *Biochem.Exp. Biol.*, 1980, 16(1), 39–42.
22. Lenaz G, D'Aurelio M, Merlo Pich M et al «Mitochondrial bioenergetics in aging» *Biochim. Biophys. Acta*, 2000, 1459(2–3), 3997–404.
23. Senoo-Matsuda, N; Miyake, K; Yasuda, K; Ishii, T; Hartman, PS; Furukawa, S (2004). «Coenzyme Q10 can prolong C. elegans lifespan by lowering oxidative stress».
24. Аронов Д.М. «Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике» *Рус.мед.журнал* 2006, № 4, с. 223.