

КОЭНЗИМ Q₁₀ И ВИТАМИН E В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ХСН

А. Шилов, доктор медицинских наук, профессор,
М. Мельник, доктор медицинских наук, профессор,
Е. Воеводина

I МГМУ им. И.М. Сеченова
E-mail: melnik.m.v.@gmail.ru

Приводятся результаты лечения 76 больных с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) III–IV ФК, с включением в стандартную схему лечения коэнзима Q₁₀ и витамина E (водорастворимая форма – Кудесан). Через 4 нед комплексного лечения отмечено улучшение сократительной способности миокарда левого желудочка, повышение толерантности к физической нагрузке и улучшение ФК ХСН.

Ключевые слова: окислительный стресс, активные формы кислорода, антиоксиданты, коэнзим Q₁₀, хроническая сердечная недостаточность.

В последнее десятилетие хроническая сердечная недостаточность (ХСН) привлекает к себе повышенное внимание кардиологов. Статистика свидетельствует о неуклонном росте числа случаев ХСН во всех странах независимо от социальной и экономической ситуации:

- среди лиц старше 65 лет частота ХСН возрастает до 6–10%, декомпенсация сердечной недостаточности становится самой частой причиной госпитализации пожилых больных;
- число больных с бессимптомной дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) не менее чем в 4 раза выше числа пациентов с клинически выраженной ХСН;
- за 15 лет число госпитализаций в связи с ХСН утроилось, а за 40 лет увеличилось в 6 раз;
- 5-летняя выживаемость больных с ХСН по-прежнему <50%;
- риск внезапной смерти при ХСН в 5 раз выше, чем в популяции.

В конце 1999 г. в Интернете был распространен доклад Института сердца, легких и крови под названием: «В США 5 млн сердец больных с ХСН» [9]. Для сравнения: еще в 1994 г. в США, где медицинская статистика налажена максимально хорошо, зарегистрировано лишь 3,2 млн пациентов с клинически выраженной декомпенсацией сердечной недостаточности. В год диагностируется 900 тыс. новых случаев ХСН, а годовичная смертность превышает 450 тыс., что в 4 раза выше, чем 25–30 лет назад.

В западном мире, где растет продолжительность жизни и соответственно – число пациентов с ХСН, здравоохранение и страховые компании несут колоссальные расходы на лечение именно ХСН. В начале 1990-х годов на лечение больных с ХСН в США уходило 5,4 млрд долларов, т.е. существенно больше, чем на организацию службы по лечению пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, и их те-

рапию (3,1 млрд), или больных раком (2,4 млрд долларов). По данным того же доклада в Интернете, прямые расходы на лечение ХСН в США к 2000 г. составили от 10 до 30 млрд долларов в год. Самые оптимистичные оценки свидетельствуют о том, что все прямые и непрямые затраты на лечение сердечной декомпенсации превышают 20 млрд долларов в год.

Анализ структуры этих затрат выявил общую для разных стран тенденцию: стоимость современных лекарственных препаратов для лечения ХСН не превышает 11% от общей стоимости лечения, а затраты на лечение обострений ХСН – до 60–70%, т.е. в 6–7 раз выше. Исследования последних лет показали, что у 16% больных с ХСН заболевание обостряется уже в 1-й месяц после выписки из стационара, а у 37% – в течение первых 3 мес наблюдения.

По данным эпидемиологических исследований последних 5 лет, проведенных в нашей стране, в 2002 г. в РФ насчитывалось 8,1 млн человек с четкими признаками ХСН; из них 3,4 млн имели терминальный, III–IV функциональный класс (ФК) заболевания, причем у 4/5 всех больных в России ХСН ассоциируется с артериальной гипертензией и у 2/3 – с ишемической болезнью сердца (ИБС). Однолетняя смертность больных с клинически выраженной сердечной недостаточностью (СН) достигает 26–29%, т.е. за 1 год в РФ умирают от 880 до 986 тыс. больных СН [1].

Таким образом, необходима оптимизация схемы лечения ХСН с включением в нее новых препаратов, способных замедлить прогрессирование болезни путем защиты сердца и других органов-мишеней, улучшить качество жизни больных с ХСН, уменьшить число госпитализаций и соответственно – расходы на лечение, улучшить прогноз.

С изменением взглядов на основные патогенетические механизмы формирования ХСН изменилась и тактика лечения. Наряду с хронической гиперактивацией нейрогормональных систем важную патогенетическую роль в прогрессировании ХСН играет окислительный стресс, оказывающий существенное влияние на метаболизм миокарда и являющийся отягчающим фактором ряда заболеваний, в частности атеросклероза и других видов патологии сердечно-сосудистой системы [4, 7].

Окислительный стресс, приводящий к резкой интенсификации в организме свободнорадикальных процессов, является следствием усиленного образования активных форм кислорода (АФК) – супероксидного анион-радикала, гидроксил-радикала и оксида азота, а также потенциальных эндогенных прооксидантов (пероксид водорода, гипохлорная кислота, пероксинитрит, липогидропероксиды и органические свободные радикалы, прежде всего – радикалы ненасыщенных липидов). С другой стороны, активация свободнорадикальных реакций обычно связана со снижением эффективности функционирования биологических антиоксидантных систем утилизации и детоксикации активных форм кислорода и свободных радикалов, включающих в себя низкомолекулярные жирорастворимые природные антиоксиданты – α-токоферол, убихинон (коэнзим Q₁₀) и высокомолекулярные биоантиоксиданты [7, 8]. Таким образом, детоксикация АФК и свободных радикалов в клетке представляет собой сложный многоступенчатый процесс, в котором участвуют низкомолекулярные антиоксиданты и антиоксидантные ферменты, в том числе поставляющие кофакторы для биорегенерации липидных антиоксидантов и восстановления органических гидропероксидов. Очевидно, что нарушение функционирования любого звена этой слаженной

многоступенчатой системы, контролирующей каскад свободнорадикальных реакций, неизбежно отразится на эффективности процессов детоксикации АФК и свободных радикалов в клетке и может привести к возникновению окислительного стресса и связанных с ним необратимых повреждений в органах и тканях [3, 4, 6].

Главным источником АФК в клетках являются митохондрии, при нормальном функционировании которых 98% поступившего кислорода используется для окисления субстратов с образованием аденозинтрифосфата – АТФ (главного энергетического субстрата клеток) и 2% – для синтеза АФК, который может значительно возрастать при патологических состояниях, в том числе дефиците естественных антиоксидантов, к которым относятся α -токоферол и коэнзим Q_{10} .

Коэнзим Q_{10} (убихинон) – витаминоподобное вещество, впервые выделенное из митохондрий бычьего сердца американским ученым Ф. Крейном в 1957 г.; в 1958 г. К. Фолкерс определил его структуру. В 1960-х годах была показана роль коэнзима Q_{10} как электронного переносчика в дыхательной цепи митохондрий – «фабрике» энергетических субстратов для жизнедеятельности клетки. В 1978 г. П. Митчел предложил схему, объясняющую участие коэнзима Q_{10} как в электронном транспорте в митохондриях, так и в сопряжении процессов электронного транспорта и окислительного фосфорилирования, за что получил Нобелевскую премию. Коэнзим Q_{10} – вещество эндогенной природы, обязательный компонент мембран митохондрий, лизосом, аппарата Гольджи, плазматических мембран. Коэнзим Q_{10} в митохондриях участвует в синтезе АТФ как переносчик электронов, сопрягающий процессы электронного транспорта и окислительного фосфорилирования, являясь необходимым звеном передачи электронов с комплексов I и II на комплекс III дыхательной цепи. При его недостатке (затруднении в передаче электронов по дыхательной цепи) комплексы I и III становятся основными генераторами супероксид-радикалов. Коэнзим Q_{10} эффективно защищает липиды биологических мембран и липопротеидные частицы крови фосфолипиды от разрушительных процессов перекисного окисления, предохраняет ДНК и белки организма от окислительной модификации активными формами кислорода.

Уникальность обсуждаемого вещества – в его способности регенерировать (воспроизводиться) под действием ферментных систем организма, что отличает коэнзим Q_{10} от других антиоксидантов (витамины Е, А, С, β -каротин), которые, выполняя свою функцию, необратимо окисляются сами, из-за чего требуется их дополнительное введение. В организме коэнзим Q_{10} синтезируется из аминокислоты тирозина с участием витаминов B_2 , B_3 , B_6 , B_{12} , С, фолиевой и пантотеновой кислот, ряда микроэлементов. С возрастом биосинтез коэнзима Q_{10} прогрессивно снижается, а его расход

возрастает при физических, эмоциональных нагрузках и окислительном стрессе при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) [5, 13].

Метаболизм коэнзима Q_{10} тесно связан с метаболизмом другого липофильного антиоксиданта – витамина Е, являющегося наиболее эффективным антиоксидантом в миокарде. Коэнзим Q_{10} способен регенерировать восстановленную форму витамина Е. При этом концентрация витамина Е в плазме возрастает в несколько раз. Витамин Е относится к группе α -токоферолов, способен улучшать иммунный статус (особенно у пожилых людей), снижать риск развития атеросклероза – фактор риска развития ИБС и ее осложнений, что косвенно свидетельствует о его положительном влиянии на качество и продолжительность жизни. Способность α -токоферолов ингибировать перекисное окисление липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) дает основание предполагать его эффективность в профилактике ИБС вследствие подавления атерогенеза. Это подтверждается данными 4 многоцентровых клинических исследований, посвященных возможному профилактическому действию витамина Е в отношении сердечно-сосудистых заболеваний. В законченном исследовании США (Cambridge Heart Antioxidant Study, 1996) у больных с коронарографическими признаками атеросклеротической коронарной окклюзии при включении в программу лечения витамина Е в течение 5–10 дней наблюдения отмечено снижение на 77% частоты нефатальных инфарктов миокарда [12].

Рядом авторов установлена достоверная корреляционная связь между низким уровнем коэнзима Q_{10} и выраженностью ХСН и одновременно постулирована целесообразность использования комплекса антиоксидантов в лечении пациентов с ХСН [2, 11]. Учитывая антиоксидантные и биоэнергетические свойства коэнзима Q_{10} , можно предположить эффективность его применения при ХСН разной этиологии.

Под нашим наблюдением находились 76 больных с ИБС, осложненной ХСН III–IV ФК (основная группа). В контрольную группу отобраны 52 пациента с аналогичной патологией. Возраст больных ХСН в группах статистически не различался: в основной – $58,7 \pm 4,1$ года, в контрольной – $60,2 \pm 3,7$ года ($p > 0,05$). В основной группе было 36 (47%) женщин и 40 (53%) мужчин, в контрольной – 24 (46%) женщины и 28 (54%) мужчин. Длительность анамнеза ХСН в основной и контрольной группах составила соответственно $7,8 \pm 2,4$ и $6,4 \pm 2,8$ года, т.е. различия были статистически недостоверными ($p > 0,05$). Больных лечили ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторами, диуретиками, сердечными гликозидами (по показаниям). В основной группе стандартную терапию дополняли водорастворимой формой Кудесана (150 мг коэнзима Q_{10} и 22,5 мг витамина Е) из расчета 5 мл/сут. Период наблюдения составил 4 нед.

Степень ХСН оценивали по классификации Российского научного общества сердечной недостаточности (2001), ФК оценивали по классификации NYHA и нагрузочному тесту – расстояние (в метрах) за 6 мин ходьбы.

Всем больным, включенным в программу исследования, до и после лечения проводилось эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ). Для оценки функционального состояния насосной

Показатели центральной гемодинамики и толерантности к физической нагрузке (M \pm m)

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
КДОЛЖ, мл	186,2 \pm 6,1	169,6 \pm 5,7 ($p < 0,05$)	188,3 \pm 7,1	185,7 \pm 6,4 ($p > 0,05$)
КСОЛЖ, мл	104,1 \pm 4,4	81,2 \pm 4,3 ($p < 0,001$)	103,2 \pm 4,3	90,4 \pm 4,4, ($p < 0,05$)
ФВ, %	44,6 \pm 3,8	52,1 \pm 2,2 ($p < 0,05$)	45,2 \pm 4,1	51,4 \pm 2,2 ($p < 0,05$)
Ходьба 6 мин, м	242,3 \pm 38,1	394,3 \pm 35,2 ($p < 0,01$)	261,1 \pm 42,3	349,3 \pm 35,2 ($p < 0,05$)

деятельности сердца определяли конечный диастолический объем ЛЖ (КДОЛЖ) и конечный систолический объем ЛЖ (КСОЛЖ), ударный объем (УО) и фракцию выброса (ФВ). Результаты обследования и лечения пациентов с ХСН представлены в таблице.

Как видно из таблицы, показатели центральной гемодинамики, толерантность к физической нагрузке до лечения в основной и контрольной группах статистически не различались и соответствовали III–IV ФК ХСН. До лечения все больные основной и контрольной групп имели ХСН IIБ степени: в основной группе в 71,05% случаев был III ФК ХСН, в 28,95% случаев – IV ФК; в контрольной группе III ФК был зарегистрирован у 76,9% больных, IV ФК – у 23,1%. Средние показатели ФВ и толерантности к физической нагрузке в целом в группах не различались и соответственно составили: в основной группе – $44,6 \pm 3,8\%$, $242,3 \pm 38,1$ м; в контрольной – $45,2 \pm 4,1\%$, $261,1 \pm 42,3$ м ($p > 0,05$).

После проведенного лечения отмечено статистически достоверное более выраженное улучшение насосной деятельности сердца в основной группе больных ХСН по сравнению с контрольной группой. Так, в основной группе, где к стандартной терапии ХСН был добавлен Кудесан (5 мл/сут – 150 мг коэнзима Q_{10} и 22,5 мг витамина Е), ФВ в целом по группе достоверно увеличилась на 16,8% ($p < 0,05$), толерантность к физической нагрузке возросла на 62,7% ($p < 0,01$). В контрольной группе имело место менее выраженное статистически достоверное изменение аналогичных показателей: ФВ увеличилась на 13,7% ($p < 0,05$), толерант-

ность к физической нагрузке статистически достоверно увеличилась на 39,1% ($p < 0,05$).

КДОЛЖ в целом в основной группе статистически достоверно уменьшился на 8,9% ($p < 0,05$), в то же время в контрольной группе КДОЛЖ статистически недостоверно уменьшился только на 1,3% ($p > 0,05$). КСОЛЖ в основной группе также уменьшился после проведенного лечения на 22% ($p < 0,001$), в контрольной группе аналогичный показатель уменьшился статистически достоверно лишь на 12,4% ($p < 0,05$).

Подобная положительная динамика в результате лечения показателей, определяющих эффективность насосной деятельности сердца, позволила в основной группе более эффективно купировать клинические признаки ХСН и улучшить ФК: у 55,3% больных был достигнут II ФК ХСН и у 44,7% – III ФК, в то время как в контрольной группе II ФК ХСН был зарегистрирован у 46,2% больных, а III – у 53,8%.

Аналогичные результаты применения водорастворимых форм коэнзима Q_{10} при лечении ХСН представлены в ряде клинических исследований [2, 5, 9, 10].

В мета-анализе, в который вошли 13 двойных слепых рандомизированных исследований с применением коэнзима Q_{10} , только в 3 (10% из 1000 пролеченных больных) достигнуты нейтральные результаты. Во всех остальных случаях получены достоверные доказательства: 1) улучшения ФК больных ХСН; 2) повышения толерантности к физической нагрузке; 3) снижения частоты повторных госпитализаций [2, 11]. В рандомизированном двойном слепом исследовании с участием 319 больных с ХСН III–IV ФК (на фоне обычного лечения

Кудесан® – препарат коэнзима Q_{10}

Применяется в составе комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистого континуума:

- хронической сердечной недостаточности,
- ишемической болезни сердца,
- артериальной гипертензии.

Использование коэнзима Q_{10} в комплексной терапии ишемической болезни сердца:

- снижает частоту ангинозных приступов,
- уменьшает потребность в нитратах.

Использование коэнзима Q_{10} в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности:

- повышает толерантность к физическим нагрузкам,
- улучшает функциональный класс заболевания,
- снижает количество госпитализаций,
- улучшает гемодинамические показатели.



Не является лекарством. Реклама
Изображения используются в иллюстративных целях. Представленные в изображениях лица являются моделями.

назначали коэнзим Q_{10} в дозе 2 мг/кг в течение года) и 322 пациентов с ХСН, которым в терапию не добавляли коэнзим Q_{10} , через 1 год повторная госпитализация в основной группе потребовалась 73 больным, в контрольной – 118 ($p < 0,001$); кардиальная астма имела место соответственно у 97 и 198 больных ($p < 0,001$), отек легкого – у 20 и 50 ($p < 0,001$) [2, 11]. Эти результаты позволили авторам прийти к заключению: дополнение коэнзимом Q_{10} терапии больных с ХСН тяжелых классов существенно улучшает течение болезни, что сопровождается снижением потребности в повторных госпитализациях и профилактикой клинических осложнений.

Клинические исследования последних десятилетий показали также терапевтическую эффективность коэнзима Q_{10} в комплексном лечении ИБС, артериальной гипертензии, атеросклероза и синдрома хронической усталости. Накопленный клинический опыт позволяет рекомендовать применение коэнзима Q_{10} не только как препарата, эффективного в комплексной терапии ССЗ, но и как средства их профилактики. Дозы коэнзима Q_{10} , рекомендуемые для профилактики ССЗ у взрослых, – 15 мг/сут, оптимальная доза при лечении – 2 мг/кг, а в случаях интенсивной терапии – до 300 мг/сут [5].

Ожидаемые эффекты лечения проявляются через 1 мес от начала приема препарата, максимум терапевтического эффекта достигается при сроке лечения до 6 мес. Кроме того, коэнзим Q_{10} безопасен: не описано ни одного тяжелого побочного эффекта или случаев внезапной сердечной смерти, связанных с его применением.

Таким образом, по нашим наблюдениям и данным литературы, применение коэнзима Q_{10} и витамина Е – естественных антиоксидантов – в комплексной терапии ХСН способствует более эффективному восстановлению насосной деятельности сердца, увеличению толерантности к физической нагрузке и улучшению ФК ХСН.

Литература

1. Агеев Ф.Т., Даниелян М.О., Мареев В.Ю. и др. Больные с хронической сердечной недостаточностью в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА-О-ХСН) // Сердечная недостаточность. – 2004; 5 (1): 4–7.

2. Аронов Д.М. Что важно знать практикующему врачу об убихиноне. Антиоксидантный препарат Кудесан. – М.: Медпрактика-М, 2006. – С. 4–20.

3. Бурлакова Е.Б. ПОЛ мембран и природные антиоксиданты // Успехи мед химии. – 1985; 54 (9): 1540–1559.

4. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньшикова Е.Б. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологические аспекты. – М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. – 343 с.

5. Капелько В.И. Активные формы кислорода, антиоксиданты и профилактика заболеваний сердца // РМЖ. – 2003; 11 (21): 1185–1188.

6. Коган А.Х., Лосев П.П., Бирюков Ю.В. и др. О роли легких в регуляции генерации АФК лейкоцитами в норме и патологии // Пат. физиол. эксперимент. – 1991; 1: 46–50.

7. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. – 2000; 40 (7): 48–71.

8. Ланкин В.З., Тихазе А.К., Беленков Ю.Н. Антиоксиданты в комплексной терапии атеросклероза: pro et contra: пособие для врачей. – М.: Медпрактика-М, 2003. – 35 с.

9. Мареев В.Ю. Результаты наиболее интересных исследований по проблеме сердечной недостаточности в 1999 году // Сердечная недостаточность. – 2000; 1 (1).

10. Molyneux S., Florkowski C., George P. et al. Coenzyme Q_{10} : an independent predictor of mortality in chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008; 52 (18): 1435–1441.

11. Langsjoen P., Langsjoen A. Overview of the Co Q_{10} in cardiovascular disease // BioFactors. – 1999; 9: 273–284.

12. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary disease: Cambridge Heart Antioxidant Study // Lancet. – 1996; 347: 781–786.

13. Turunen M., Olsson J., Dallner G. Metabolism and function of coenzyme Q // Biochimica, Biophysica Acta. – 2004; 1660: 171–199.

COENZYME Q_{10} AND VITAMIN E IN THE COMBINATION TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Professor **A. Shilov**, MD; Professor **M. Melnik**, MD; **E. Voyevodina**
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper presents the results of treatment in 76 patients with coronary heart disease complicated with Functional Classes (FC) III-IV chronic heart failure (CHF), by incorporating coenzyme Q_{10} and vitamin E (its water-soluble dosage form – Cudesan) into the standard treatment regimen. Four-week combination treatment has resulted in improved left ventricular contractility, enhanced exercise endurance, and improved CHF FC.

Key words: oxidative stress, reactive oxygen species, antioxidants, coenzyme Q_{10} , chronic heart failure.



Журнал «Фармация» предлагает

руководителям фарминдустрии, сотрудникам аптек, преподавателям и студентам уникальную информацию о проектах фармакопейных статей, научных исследованиях в области контроля качества лекарственных средств. С журналом «Фармация» вы всегда будете в курсе самых новейших достижений фармацевтической науки

Подписаться можно с любого месяца

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» – **71477**

по каталогу «Пресса России» – **44772**

по каталогу «Почта России» – **73175**

Подписка на электронную версию журнала на сайте www.rusvrach.ru

