

О.М. БАРНА, д. мед. н., професор

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Можливості коензиму Q10 в кардіологічній практиці: від корекції окислювального стресу до кардіологічного континууму

Резюме

Возможности коэнзима Q10 в кардиологической практике: от коррекции окислительного стресса до кардиологического континуума

О.Н. Барна

На сегодняшний день накоплено множество убедительных доказательств того, что окислительный стресс играет важную роль в генезе заболеваний, составляющих сердечно-сосудистый континуум. На основании результатов многочисленных исследований показана роль коэнзима Q10 в организме, его влияние на свободнорадикальное окисление в качестве антиоксидантного средства, что соответствует новой парадигме лечения, основанного на предотвращении действия факторов, инициирующих развитие сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Доказанные антиоксидантные свойства коэнзима Q10 обосновывают его применение с целью коррекции окислительного стресса, что является ключевым патогенетическим механизмом сердечно-сосудистого континуума, обоснована положительная роль применения коэнзима Q10 в составе комплексной терапии ССЗ. Показана его эффективность на всех этапах континуума: в самом начале – при артериальной гипертензии, далее – при коронарном атеросклерозе и ишемической болезни сердца, в дальнейшем – при хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: коэнзим Q10, антиоксидантное средство, сердечно-сосудистый континуум, окислительный стресс, терапия

Summary

The Application of Coenzyme Q10 in Cardiology Practice: from the Correction of Oxidative Stress to Cardiac Continuum

O.M. Barna

To date, medical science accumulated the massive of strong evidence data that oxidative stress plays an important role in the pathogenesis of diseases that make up the cardiovascular continuum. The results of numerous studies show the role of coenzyme Q10 in the body, its effects on free radical oxidation as antioxidant agent. This knowledge corresponds to the new paradigm of cardiovascular disease (CVD) treatment based on the prevention of factors that trigger the development of CVDs. The proven antioxidant properties of coenzyme Q10 justify its use for the correction of oxidative stress, which is a key pathogenetic mechanism of cardiovascular continuum. Thus, the efficacy of coenzyme Q10 in combined treatment of CVDs is well established. The evidence data support its effectiveness in all stages of the continuum, starting from the beginning – in hypertension, then – in coronary atherosclerosis and coronary heart disease, and later on – in chronic heart failure.

Key words: coenzyme Q10, antioxidant agent, cardiovascular continuum, oxidative stress, therapy

Медикаментозна терапія серцево-судинних захворювань (ССЗ) завжди передбачає вибір препаратів, що впливають на ключові ланки патогенезу. Це є головною умовою ефективної корекції патологічного процесу. Сучасні роботи, що продовжують розшифровку механізмів виникнення й розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), ішемії міокарда, серцевої недостатності, акцентують увагу на окислювальному стресі, звертаючи увагу на його значення в патогенезі цих станів. Крім груп препаратів, загальноприйнятих у стандартах лікування основної кардіологічної патології, у лікарів (і не менше – у пацієнтів) викликає інтерес та певні запитання застосування препаратів, які беруть участь у процесах життєдіяльності дещо ширше – в рамках всього терапевтичного (в конкретному випадку – кардіологічного) континууму.

Розвиток найбільш соціально значимих ССЗ, основою яких є прогресування атеросклерозу з подальшим виникненням його ускладнень, протягом останніх 15 років розглядається саме з позиції «серцево-судинного континууму». Ця концепція, вперше озвучена V. Dzau та E. Braunwald у 1991 році, сьогодні стала не тільки загальновизнаною, але є наріжним каменем, на якому будується наше розуміння процесів розвитку найважливіших ССЗ. Серцево-судинний континуум є безперервним ланцюгом взаємопов'язаних змін у серцево-судинній системі: від впливу факторів ризику – через поступове виникнення і прогресування ССЗ – до розвитку термінального ураження серця та смерті. Пізніше було запропоновано «гіпертонічний каскад» серцево-судинного континуума, в якому центральну роль відіграє власне АГ та гіпертонічне ураження серця, яке в фіналі призводить до розвитку незво-

ротних термінальних змін, оминаючи відразу декілька етапів класичного континууму (рис. 1).

Безперервний ланцюг взаємопов'язаних змін структури й функції одразу кількох органів і систем організму у межах континууму передбачає наявність спільних патофізіологічних процесів, механізмів розвитку та прогресування уражень органів. Здебільшого все розмаїття таких механізмів може бути зведене до генетичних, гемодинамічних та нейрогуморальних факторів. Серед останніх одна з найважливіших ролей належить окислювальному стресу.

Окислювальний стрес – це порушення стану рівноваги між прооксидантами та антиоксидантами у бік прооксидантів. Прооксидантами, тобто факторами, які спричиняють підвищене утворення вільних радикалів, є найрізноманітніші стимули: зовнішні (наприклад, куріння, вживання деяких харчових продуктів, полювання тощо) і внутрішні (насамперед активовані кисневі метаболіти). Антиоксидантний захист в організмі представлений різними за структурою та властивостями сполуками. Серед них – супероксиддисмутаза, гемоксигеназа-1, NAD(P)H хінон оксиредуктаза-1 (NQO-1), глутатіонпероксидаза і глутатіонтрансфераза, тіоредоксин, аскорбі-

нова, сечова і тіоктова кислоти, коензим Q10 тощо. Дисбаланс між цими складовими з активацією процесів вільнорадикального окислення асоційований з мітохондріальною дисфункцією, порушеннями в синтезі АТФ та окислювальним фосфорилуванням, посиленням гліколізу та іншими процесами. Підвищене утворення в живій клітині вільних радикалів, тобто молекул з неспареним електроном на зовнішній орбіті (наприклад, супероксидний $O_2^{\cdot-}$, гідроксипероксидний HO_2^{\cdot} радикали), призводить до несприятливих зсувів клітинного гомеостазу, в результаті яких може відбуватися ушкодження білків та ліпідів, у тому числі в складі біомембран, порушення окислювального фосфорилування в мітохондріях, мітогенезу та інші процеси, що спричиняють погіршення функцій клітини і в крайньому варіанті – її загибель, апоптоз.

Нині накопичено переконливі докази того, що окислювальний стрес відіграє важливу роль у генезі захворювань, що утворюють серцево-судинний континуум. Вважається, що для цього необхідне дотримання таких критеріїв:

- є дані про його асоціацію із захворюванням;
- відомі точні механізми окислювального стресу, що спричиняють захворювання;
- є експериментальне підтвердження зв'язку з захворюванням на моделях тварин;
- антиоксиданти усувають прояви захворювання.

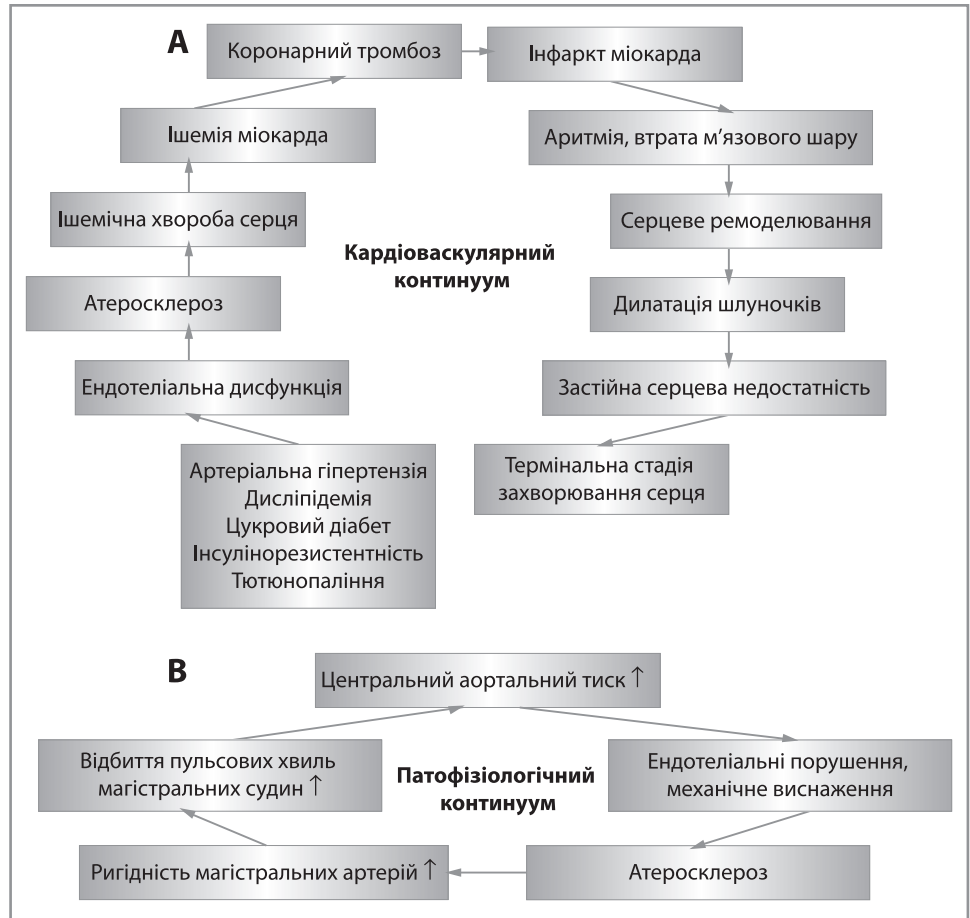


Рис. 1. Кардіоваскулярний (А) та патофізіологічний (В) континуум при серцево-судинних захворюваннях

Важлива роль серед названих позицій належить коензиму Q10. Коензим Q10 (CoQ10) – важливий ко-фактор ланцюга переносу електронів у мітохондріях, а також жиророзчинний антиоксидант. Він синтезується ендогенно за допомогою мевалонату, а також потрапляє в організм із продуктами харчування. Дефіцит CoQ10 пов'язують із кількома клінічними розладами, включаючи такі захворювання, як серцева недостатність, АГ, хвороба Паркінсона та злоякісні новоутворення. Втім, ними перелік не обмежується. Терапія статинами, інгібіторами гідроксиметилглутарил-кофермент А (HMG-CoA)-редуктази інгібує перетворення HMG-CoA на мевалонат і знижує концентрацію CoQ10 у плазмі крові. Аргумент на користь визначення рівня CoQ10 в плазмі крові ґрунтується на існуванні взаємозв'язку між його рівнем і результатами захворювання, як у випадку з хронічною серцевою недостатністю.

За даними клінічних досліджень коензим Q10 здатен покращити функцію серця, нормалізувати рівень глюкози крові та контролювати рівень холестерину та ступінь АГ у хворих на цукровий діабет (ЦД). Зниження концентрації коензиму Q10 в крові спостерігається у хворих на ЦД, рак і застійну серцеву недостатність. З метою оцінки ефективності лікування препаратами коензиму Q10 визначають його концентрацію в крові. Особливе значення проведення цього дослідження має при призначенні препа-

ратів коензиму Q10 пацієнтам з гіпертонічною хворобою і сумісною патологією. У цих ситуаціях він може допомогти визначити пацієнтів, які отримають найбільшу користь від такої терапії.

Іншою клінічною ситуацією, коли доцільно контролювати рівень коензиму Q10 в крові, є лікування хвороби Паркінсона, хореї Хантингтона, мітохондріальних енцефалопатій та інших нейродегенеративних захворювань.

Є дані, що коензим Q10 може чинити вплив на розвиток атеросклерозу. У хворих з високою концентрацією холестерину спостерігається тенденція до зниження рівня коензиму Q10 порівняно зі здоровими особами такого самого віку. Для уточнення ролі коензиму Q10 у профілактиці захворювань необхідно проведення додаткових досліджень.

Коензим Q10 може виявляти позитивний вплив на осіб зі спадковою патологією при генетичному порушенні синтезу коензиму Q10. Під час застосування коензиму Q10 його рівень в плазмі крові бажано контролювати для забезпечення ефективності терапії. Однак нові дані продемонструють, чи насправді рівень коензиму Q10 має велике клінічне значення і чи є достатні підстави для його рутинного вимірювання.

Існують різні класифікації антиоксидантів, але спільним для них є виділення антиоксидантних ферментів (супероксиддисмутаза та ін.) та ендогенних антирадикальних сполук, до яких включають коензим Q10, глутатіон, α -ліпоєву кислоту, вітаміни (аскорбінова кислота, ретинол, α -токоферол, β -каротин). Інші групи включають гормони (мелатонін), каротиноїди, біофлавоноїди, синтетичні препарати (дибунол, емоксипін, полідігідроксифенілентиосульфат натрію, пробукол, диметилсульфоксид та ін.). Не всі з них застосовують у клінічній практиці внаслідок нестійкості низки сполук, їхньої недостатньої терапевтичної ефективності або з інших причин. Через відмінності фармакологічних властивостей вони знаходять найширше застосування при лікуванні захворювань шкіри (дибунол), інші – в неврології та діабетології (тіоктова кислота), офтальмології (емоксипін) тощо. У кардіології успішно застосовується коензим Q10. Щодо останнього накопичена велика доказова база, є багаторічний світовий досвід спостереження пацієнтів, які приймають CoQ10, що підтверджує його безпеку та ефективність.

Коензим Q10 – це есенціальна ліпофільна, ендогенно синтезована речовина, що відіграє ключову роль в окислювальному фосфорилуванні та синтезі АТФ. Він взаємодіє з вільними радикалами, зумовлює зниження рівня супероксиду і таким чином інгібує процеси перекисного окислення ліпідів біомембран і ліпопротеїдів циркулюючої крові, а також окислення ДНК і білків організму. Особливою властивістю CoQ10 є здатність відновлюватися під впливом ферментних систем організму, в той час коли інші антиоксиданти окислюються незворотно. Крім того, CoQ10 впли-

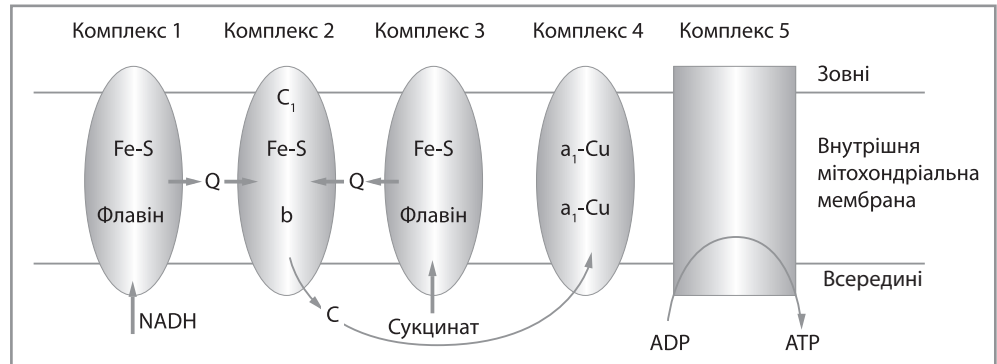


Рис. 2. Ланцюг переносу електронів у мітохондріях

Примітки: NADH – нікотинамід-аденін-динуклеотид, Q – CoQ10, C – цитохром C, Fe-S – сполука заліза і сірки, C₁ – цитохром C₁, b – цитохром b, a₁-Cu – мідь, зв’язана з цитохромом a₁, ADP – аденозиндіфосфат, ATP – аденозинтрифосфат; стрілки вказують на напрямок руху електронів у ланцюгу.

ває на експресію генів, пов’язаних із клітинним метаболізмом, передаванням сигналів від клітини до клітини, регулює фізико-хімічні властивості мембран та ендотеліальну функцію, модулює кількість β -інтегринів на поверхні моноцитів крові. У кардіоміоцитах вміст убіхінону вище, ніж у тканинах інших органів, що пояснюється найбільшими енергетичними потребами міокарда. Рівень CoQ10 у плазмі крові, в цілому, відображає його вміст у тканинах.

CoQ10, 1,4-бензохінон, поєднаний з 50-вуглецевим ізопреноїдним бічним ланцюгом, було вперше виділено з мітохондрії яловичого серця у 1957 році Фредеріком Крейном зі штату Вісконсін, США. Окислений CoQ10 відновлюється до CoQ10H₂ в мітохондріях флавіновими ферментами, включаючи мітохондріальну сукцинатдегідрогеназу і NADH-дегідрогеназу. CoQ10 є ліпофільним та інгібує процеси окиснення ліпопротеїдів циркулюючої крові. Рівень CoQ10 у плазмі крові позитивно корелює з рівнем загального холестерину і холестерину ліпопротеїдів низької густини (ХС ЛПНГ) у плазмі крові. CoQ10 синтезується в організмі. До організму він надходить з м’ясними продуктами, які є основним джерелом CoQ10 в нормальному раціоні людини.

CoQ10 є важливим ко-фактором окисного фосфорилування у мітохондріях, він необхідний для синтезу АТФ (рис. 2). У цій ролі коензим Q10 переносить вільні електрони, передаючи їх від комплексу I (NADH коензим Q редуктази) до комплексу III (цитохром bc₁ комплекс) або від комплексу II (сукцинатдегідрогеназа) до комплексу III. Відновлена форма коензиму Q10 також є єдиним ендогенно синтезованим ліпофільним антиоксидантом. Він може діяти безпосередньо як антиоксидант, захищаючи біологічні мембрани від окислення, а також інгібувати процес перекисного окислення ліпопротеїдів циркулюючої крові. Дійсно, було продемонстровано, що додавання екзогенного CoQ10 призводить до збільшення вмісту ХС ЛПНГ, CoQ10H₂ і зниження здатності до утворення перекисних сполук. Згідно з даними Sohal CoQ10H₂ як антиоксидант може також відігравати певну роль у рециркуляції α -токоферолу.

Наявність окислювального стресу можна виявити вже на початкових етапах серцево-судинного континууму. Водночас встановлено значення дефіциту коензиму Q10 у розвитку цілої низки патологічних станів у кардіології.

Вихідний дефіцит CoQ10

Ogashara та співавтори в 1989 році описали випадок перших пацієнтів (дві сестри) з вихідним дефіцитом CoQ10. Пацієнтки віком 12 і 14 років мали прогресуючу м'язову слабкість, сильну втомлюваність і страждали від порушення функції центральної нервової системи з раннього дитинства. Концентрація CoQ10 у м'язах була помітно знижена і становила близько 5% від нормальних показників, але була в нормі у сироватці крові і культивованому фібробласті. Було зроблено висновок, що первинний дефект у цих сестер, можливо, включав тканиноспецифічний ізофермент у шляху синтезу CoQ10 м'язів і мозку, і стан обох пацієнток помітно покращився після терапії пероральним CoQ10. У 2000 році Rotig повідомив про набагато більш драматичний випадок дефіциту CoQ10. Це був випадок дитячої мітохондріальної енцефаломіопатії (дефект біосинтезу коензиму Q10) з поширеним дефіцитом CoQ10 і нефротичним синдромом. У 2007 році Молле і колеги зафіксували молекулярні дефекти у 3 із 9 генів, необхідних для біосинтезу коензиму Q10, кожен з яких пов'язаний з раннім розвитком і тяжким клінічним перебігом захворювання.

Як показано нижче, дефіцит CoQ10 можна розподілити на 4 основні клінічні категорії, що, ймовірно, представляє собою суміш первинного і вторинного дефіциту CoQ10.

1. Міопатія з рецидивуючою міоглобінурією і ураженням центральної нервової системи (ЦНС).
2. Мозочкова атаксія з перемінним ураженням ЦНС.
3. Ізольована міопатія.
4. Дитяча мітохондріальна енцефаломіопатія.

Найбільш тяжким варіантом перебігу з ранніми проявами дефіциту CoQ10 є дитяча мітохондріальна енцефаломіопатія, що виникає внаслідок дефектів біосинтезу коензиму Q10. Нещодавно було охарактеризовано генетичні дефекти біосинтезу CoQ10 (CoQ2, PDSS1, PDSS2), та існує ймовірність того, що добавки CoQ10 можуть сприяти позитивним клінічним результатам. Було визначено, що прийом екзогенних добавок CoQ10 сприяє поліпшенню стану пацієнтів з дефіцитом CoQ10.

CoQ10 та артеріальна гіпертензія

При АГ спостерігаються високі рівні супероксиду, гідроксипероксиду та інших маркерів перекисного окислювального стресу, тоді як нормалізація артеріального тиску (АТ) знижує їх до нормального рівня. При цьому спостерігається зниження активності супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази у пацієнтів із вперше діагностованою АГ, які отримують лікування, порівняно з контрольною групою. У численних роботах зазначено, що прояви окислювального стресу при АГ виявляються у різних тканинах.

Зокрема, показане накопичення продуктів перекисного окислення ліпідів, які спричиняють вазоконстрикцію в нейронах і нейрональних клітинах симпатичних гангліїв. Однак головним місцем, де відбуваються вільнорадикальні реакції, є судинний ендотелій. Збільшення рівнів супероксиду та інших радикалів в ендотеліальних клітинах призводить до зв'язування, зменшення синтезу та прискорення деградації оксиду азоту (NO), що утворюється в ендотелії, зниженню чутливості ендотеліальних NO-рецепторів. Такі

зміни в системі ендотеліального NO знижують ендотелій-залежну вазодилатацію.

Крім ендотелію, вільні радикали, які утворюються переважно із NAD(P)H оксидази, визначаються в адвентиції судин, гладеньком'язових клітинах. Як наслідок – розвивається проліферація гладеньком'язових клітин судин, гіпертрофія та потовщення середньої оболонки судин, інші характерні для АГ морфологічні зміни. На низці моделей показано, що ангіотензин II, впливаючи через АТ₁ рецептори, може бути стимулом до вільнорадикальних реакцій із накопиченням супероксиду, гідропероксиду, пероксинітриду, та продемонстровано зв'язок окислювального стресу з активацією реніну. Інтерес становить той факт, що генетичний дефект в системі ферментів, які утворюють вільні радикали, запобігає експериментально викликаній АГ і навпаки – дефіцит антиоксидантів супроводжується підвищенням АТ.

Каскад серцево-судинного континууму ініціює, як було сказано вище, АГ. Гіпотензивний ефект, одержаний в експерименті, було описано ще в 1972 році японськими дослідниками, що вивчали вплив CoQ10 на АТ на моделях тварин, в тому числі на нефректомізованих щурах. Кількома роками пізніше було оприлюднено позитивні результати застосування CoQ10 при АГ у людей. Автори пов'язали цей результат з його впливом на енергозалежний процес скорочення та розслаблення судинної стінки. У подальшому отримано численні дані, що свідчили про достовірне зниження систолічного та діастолічного АТ у пацієнтів з есенціальною та симптоматичною гіпертензією при прийомі CoQ10, при цьому значимих побічних ефектів виявлено не було. Механізм гіпотензивної дії коензиму Q10 може полягати в тому, що CoQ10H₂ діє як антиоксидант, знижуючи окисний стрес, який виникає при АГ. У цій ролі CoQ10H₂ може протидіяти звуженню судин внаслідок порушення здатності ендотелію викликати релаксацію гладеньких м'язів окисом азоту. Крім того, передбачається додаткове значення поліпшення інсулінової відповіді на підвищення рівня глюкози в крові.

У недавньому мета-аналізі ефективності CoQ10 при лікуванні АГ (12 клінічних випробувань, 362 пацієнти) дійшли висновку, що у хворих на АГ CoQ10 має потенціал для зниження систолічного і діастолічного АТ без істотних побічних ефектів. В рамках досліджень трьох типів, включаючи рандомізоване контрольоване дослідження, подвійне сліпе дослідження і відкрите дослідження, було також помічено, що CoQ10 сприяє зниженню АТ. Зниження систолічного АТ варіювало від 11 до 17 мм рт.ст., а діастолічного – від 8 до 10 мм рт.ст. У трьох із 12 досліджень CoQ10 призначали на додаток до існуючих антигіпертензивних препаратів, в одному із них понад 50% пацієнтів змогли відмовитися від прийому принаймні одного з антигіпертензивних препаратів протягом дослідження. Антигіпертензивний ефект коензиму Q10 проявляється поступово протягом кількох місяців; доза CoQ10, необхідна для підвищення ефективності антигіпертензивного лікування, є індивідуальною.

Важливо, що CoQ10 не тільки сприяє зниженню АТ, але й поліпшує якість життя хворих. Це показано у дослідженні А.Г. Щербакової та О.Н. Сигітової, де CoQ10 додавали до комплексу терапії у жінок з АГ та підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень.

Необхідне проведення подальших досліджень для визначення ролі коензиму Q10 як антигіпертензивного препарату з подвійним сліпим рандомізованим плацебо-контролем, а також відповідними добавками для ефективності, що потребує аналізу рівнів CoQ10 у плазмі крові.

Вивчено різні режими застосування CoQ10 при АГ – від 30 до 150 мг на добу. Найчастіше його призначають в дозі 60–120 мг за 1–3 прийоми на добу протягом тривалого періоду (не менше 8 тижнів). Значиме зниження АТ реєструється на 2–3-й тиждень прийому препарату. Прийом більш високих доз (до 200 мг на добу), ймовірно, можливий при поєднанні АГ з ЦД, дисліпідемією. Отримано результати рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження CoQ10 у хворих з неускладненою ізольованою систолічною АГ. В ході дослідження, в якому CoQ10 застосовували у вигляді монотерапії в дозі 120 мг на добу за 2 прийоми протягом 12 тижнів, зниження систолічного АТ до моменту завершення дослідження становило $17,8 \pm 7,3$ мм рт.ст.

CoQ10 та атеросклероз

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – наступна і дуже важлива ланка серцево-судинного континуума. Вільно-радикальні реакції в стінці артерій мають важливе значення в атерогенезі. Реактивні форми кисню продукуються макрофагами в атеросклеротичній бляшці або синтезуються NAD(P)H оксидазами ендотеліальних та гладеньком'язових клітин під впливом ангіотензину II, фактора некрозу пухлин TNF- α та ін. Вони спричиняють апоптоз клітин судинної стінки, впливають на ріст і міграцію гладеньком'язових клітин у бляшку і є тригерами екстрацелюлярного матричного ремоделювання, що пов'язано з підтриманням стабільності бляшки. Перекисно-модифіковані ЛПНГ мають здатність прискорено зв'язуватися з ендотеліальними рецепторами та накопичуватися в ендотеліоцитах, активувати фактори згортання, міграцію в ендотелій із кров'яного русла моноцитів, а також захоплення холестерину.

Не менше значення вільнорадикальні реакції мають при гострій і хронічній коронарній ішемії. Порушення перфузії, гіпоксія міокарда та супутня гіперкатехоламінемія спричиняють зміни метаболізму кардіоміоцитів, роз'єднання процесів гліколізу та окислювального декарбокислювання, стимулюють ліполіз, що призводить до збільшення рівня вільних жирних кислот, активації перекисних процесів у клітині. Збільшення рівня вільних радикалів у міокарді – найважливіший компонент у патогенезі реперфузійного синдрому. Їхнє накопичення спричиняє пряме ураження клітинних структур та реактивне запалення. Утворення вільних радикалів і накопичення продуктів їхньої деградації в зоні ішемії асоційовано зі збільшення агрегації та адгезії формених елементів крові. Показана висока активність ядерного фактора NF κ B в міокарді, зумовлена вільнорадикальним окисленням. При гіпоксії дисбаланс між вільними радикалами та NO в ендотеліальних клітинах спричиняє ендотеліальну дисфункцію, що посилює коронароспазм і ураження кардіоміоцитів, що переконливо показано як в експериментальних, так і в клінічних дослідженнях. За даними мета-аналізу G. Flores-Mateo та співавторів, які узагальнили результати 42 досліджень типу «випадок–контроль»

і 3 проспективних досліджень, спостерігається сильний зворотний взаємозв'язок між рівнем активності супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази з ІХС.

В перших невеликих дослідженнях Hiasa та співавторів, а також T. Kamikawa та співавторів, присвячених застосуванню CoQ10 при стабільній стенокардії, було показано збільшення толерантності до фізичного навантаження. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому дослідженні з перехресним протоколом у пацієнтів, які приймали препарат CoQ10 в дозі 150 мг на добу за 3 прийоми протягом 4 тижнів, достовірно зменшувалася депресія сегмента ST, а також кількість нападів стенокардії, зменшувалася застосування нітрогліцерину. У подальшому це було підтверджено, в тому числі у вітчизняних роботах.

Поліпшення ендотеліальної функції було також продемонстровано в подвійному сліпому контрольованому дослідженні L. Tiano, в якому пацієнти з ІХС отримували CoQ10 в дозі 300 мг на добу протягом 1 місяця порівняно з контрольною групою плацебо. Застосування CoQ10 викликало достовірне збільшення ендотелій-залежної релаксації плечової артерії за рахунок, як припустили автори, підвищення вмісту супероксиддисмутази. За даними R.B. Singh та співавторів, що були отримані в рандомізованому подвійному сліпому контрольованому дослідженні, додавання CoQ10 в дозі 120 мг на добу до стандартної терапії після гострого інфаркту міокарда при тривалому (протягом 1 року) курсі, зумовлює достовірне зниження числа серцево-судинних подій порівняно з контрольною групою (24% і 45% відповідно), в тому числі нефатального інфаркту міокарда. Кардіопротективна дія CoQ10 багаторазово була продемонстрована при інфаркті міокарда, реперфузійному синдромі, в тому числі в експерименті. Зокрема, в серії вітчизняних робіт введення CoQ10 зменшувало зону інфаркту у щурів після перев'язування коронарної артерії більше ніж на 40% і зменшувало постінфарктну гіпертрофію. Виходячи з вищесказаного, можна розглядати доцільність використання коензиму Q10 у пацієнтів з атеросклерозом.

При прискореному розвитку атеросклерозу одним із факторів, що цьому сприяє, є дефіцит в організмі CoQ10. Водночас CoQ10 має прями антиатерогенний ефект, достовірно підвищуючи резистентність ліпідів плазми до перекисного окислення і знижуючи їх негативну дію на ендотелій. В останніх дослідженнях показано, що механізмами, за допомогою яких CoQ10 втручається до атерогенезу, є пригнічення фактора NF- κ B та медіаторів запальних реакцій (цитокінів, адгезивних клітин, TNF-1), а також інгібування eNOS та eNOS-залежних реакцій. Прийом CoQ10 в лікувальних дозах зумовлює зниження абсолютної концентрації окислених ліпідів у зонах атеросклерозу та мінімізацію атеросклеротичних змін в аорті. У пацієнтів, які отримували дієту з CoQ10, виявляється більш сприятлива морфологічна картина бляшок на стінці артерій із меншими виразками, розривами, крововиливами. Досить цікаво те, що додавання коензиму до середземноморської дієти достовірно знижує окислювальний стрес та зменшує рівень продуктів окислювального ураження ДНК. Однак в цілому CoQ10 не запобігає посттравматичній гіперплазії інтими артерії та в жодному разі не замінює статинів.

У цьому ракурсі особливо цікавими є дані, що стосуються використання статинів і можливостей запобігання їх побічним

ефектам при тривалому прийомі. Останнім часом активно обговорюється застосування CoQ10 і статинів як препаратів, що призначаються для одночасного прийому. Обґрунтуванням такого підходу є те, що статини, які є інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, блокують продукцію центрального учасника мітохондріального дихального ланцюга мевалонату і фарнезил фосфату, знижуючи таким чином не тільки рівень холестерину, а й концентрацію CoQ10 в плазмі крові.

Прийом аторвастатину вже через 14 днів зумовлює зниження концентрації CoQ10 в плазмі крові. Аналогічні дані отримано щодо ловастатину, симвастатину, правастатину, розувастатину, які знижують рівень CoQ10 на 54–80%. Призначення препаратів CoQ10 коригує його статин-індукований дефіцит. Як було продемонстровано в рандомізованому дослідженні G. Caso та співавторів, у хворих із симптомами міопатії, які отримували CoQ10 в дозі 100 мг на добу протягом 30 днів, відзначалося достовірне зменшення м'язового болю та частоти зниження фізичної активності через біль, в той час як у пацієнтів, що отримували вітамін E в дозі 400 МЕ на добу, не спостерігалось жодних змін. І хоча донині немає спільної думки про обов'язкове застосування CoQ10 у складі комбінованої терапії статинами, такий підхід вважається доцільним у деяких категоріях пацієнтів, у тому числі з хронічною серцевою недостатністю, адже він зумовлює нормалізацію рівня циркулюючого CoQ10. Отже, CoQ10 може застосовуватися як профілактичний засіб у складі комплексної терапії атеросклерозу.

Існують дані невеликої кількості досліджень про порушення функції мітохондрій при міопатії на фоні прийому статинів. При цьому результати досліджень, що вивчали вплив CoQ10 на м'язову діяльність на фоні прийому статинів, були суперечливими. Наразі необхідно проведення адекватно спланованих рандомізованих контрольованих досліджень з метою з'ясування, яку роль відіграє CoQ10 у зменшенні або ліквідації міопатії на фоні прийому статинів. Важливим фактором, що сприяє міопатії на фоні прийому статинів, може бути генетична схильність до м'язових розладів і метаболічної міопатії. Oh та співавтори повідомили про підвищення в 2,33–2,58 разу відносного ризику непереносимості статинів, що пов'язано зі змінами у гені CoQ2. Пацієнти з мутаціями, пов'язаними з метаболічними міопатіями, представляють підгрупу в популяції, що проходить терапію статинами, для яких CoQ10, найбільш імовірно, спричинить позитивний клінічний ефект. Ефективне виявлення відповідних генотипів схильності може сприяти тому, що CoQ10 буде працювати більш націлено у випадку м'язової недостатності на фоні прийому статинів, що сприятиме подальшому підвищенню профілю безпеки статинів.

CoQ10 і серцева недостатність

При хронічній серцевій недостатності (ХСН) спостерігаються різні прояви окислювального стресу. Причому їх визначають при ХСН, що виникає як при поширених серцево-судинних захворюваннях (ІХС, АГ), так і при кардіоміопатіях (первинній – дилатаційній, гіпертрофічній, іншого генезу – алкогольної, антрациклін-індукованої, мітохондріальної, при вродженому дефіциті коензиму Q та ін.). В будь-якому із цих випадків надмірне формування вільних радикалів може виникнути в реакціях за участі НАДФ,

ксантиноксидази, катехоламінів, NO тощо. Порушення функції мітохондрій, вироблення АТФ та утилізації субстрату, які при цьому спостерігаються в міокарді, призводять до посилення уражень в клітині на фоні пригнічення антиоксидантних систем. Відзначено кореляцію активності рівня продуктів ПОЛ з прогнозом при ХСН. Цікаво, що крім міокарда зміни, пов'язані з окислювальним стресом, виявляють у скелетних м'язах. Переключення метаболізму на посилене окислення глюкози недостатньо, щоб компенсувати енергодефіцит. Застосуванню CoQ10 при ХСН приділяється найбільше уваги. Підставою для цього є доведений у багатьох дослідженнях факт значного зниження рівня CoQ10 в тканинах, в тому числі міокарді і плазмі крові, при ХСН. Зважаючи на те, що основна функція CoQ10 – участь у процесі утворення енергії в формі молекули АТФ, було зроблено припущення, що підвищення концентрації CoQ10 в плазмі крові може зумовлювати поліпшення функції лівого шлуночка. Припущення було перевірено і підтверджено у багатьох дослідженнях при ХСН різного генезу.

Дані мета-аналізу, проведеного Soja та Mortensen щодо впливу коензиму Q10 при ХСН, свідчать про значне поліпшення ударного об'єму крові, фракції викиду, серцевого викиду, серцевого індексу та індексу глобального діастолічного об'єму в результаті призначення добавок CoQ10. В нещодавно проведеному мета-аналізі Сандер і співавтори переглянули результати 11 досліджень, у 10 з яких оцінювали фракцію викиду, а у 2 – оцінювали серцевий викид, дози CoQ10 в яких варіювали від 60 до 200 мг на добу і лікування тривало від 1 до 6 місяців. Загалом (95% ДІ 1,59–5,77) чисте поліпшення фракції викиду становило 3,7%, а серцевий викид був збільшений в середньому на 0,28 л/хв (95% ДІ 0,03–0,53).

Додавання CoQ10 до загальноприйнятої терапії при кардіоміопатії та ХСН I функціонального класу (ФК) за NYHA дозволяє суттєво збільшити фракцію викиду, тоді як при тяжкій і тривалій ХСН це збільшення може бути в середньому на 3–6%. Найбільший приріст фракції викиду визначали у пацієнтів, які не отримували інгібітори АПФ. R. Belardinelli відзначено краще відновлення скоротливості міокарда під впливом прийому CoQ10 в зонах, де від початку визначався гіпо- та акінез, і значно менше – в зонах дискінезу стінки лівого шлуночка.

З клінічної точки зору важливо, що CoQ10 зумовлює поліпшення функціонального статусу, клінічних симптомів і прогнозу пацієнтів з ХСН. В найбільшому відкритому постмаркетинговому мультицентровому дослідженні Vaggio і співавторів, метою якого було вивчення впливу CoQ10 на виживаність хворих із ХСН, а також безпеки даного засобу у складі комбінованої терапії, 2359 хворих зі стабільною ХСН II–III ФК за NYHA спостерігали 3 місяці, протягом яких вони приймали CoQ10 в дозі від 50 до 150 мг на добу. Порівняно з вихідним станом у більшості хворих було відзначено достовірне зменшення задишки, ціанозу (78,1%), набряків (78,6%), аритмій (63,4%), запаморочень (73,1%). У проспективному дослідженні виживаності хворих із ХСН, проведеному S.L. Molyneux та співавторами, показано, що рівень CoQ10 в плазмі – незалежний предиктор смертності в цій когорті поряд з перенесеним інфарктом, BNP, рівнем клубочкової фільтрації, статтю та віком. Запропоновано розглядати CoQ10 як один із нових маркерів ХСН.

Враховуючи важливість CoQ10 для ланцюга переносу електронів у мітохондріях і синтезу АТФ, зменшення його синтезу при-

зводить до енергетичного голодування міокарда, що вважається патогенним механізмом ХСН. Виснаження CoQ10 міокарда було зафіксовано при серцевій недостатності, і тяжкість недостатності корелює з тяжкістю симптомів у пацієнтів. Так, у пацієнтів класу IV за класифікацією NYHA значно нижчий рівень CoQ10 в ендоміокардіальних зразках біопсії, ніж у пацієнтів класу I за NYHA. Цей дефіцит коензиму Q10 у міокарді пацієнтів з кардіоміопатією нівелиювався завдяки терапії із застосуванням CoQ10.

У нещодавно проведеному обсерваційному дослідженні 236 пацієнтів із серцевою недостатністю було показано, що рівень CoQ10, але не терапія статинами (що знижує рівень CoQ10 при серцевій недостатності), був незалежним предиктором загальної смертності.

Міжнародне рандомізоване подвійне сліпе багатоцентрове інтервенційне дослідження Q-SYMBIO було ініційоване з призначенням CoQ10 хворим з ХСН і зосереджувало увагу на симптомах, біомаркерах (БНП) і довгострокових прогнозах. У поєднанні з результатами мета-аналізу позитивний результат Q-SYMBIO може сприяти схваленню коензиму Q10 як додаткової терапії на додаток до сучасної медичної стратегії.

CoQ10 є предиктором смертності при серцевій недостатності, і згідно з результатами всіх інтервенційних досліджень, проведених на сьогодні, досягнення більш високого рівня CoQ10 у плазмі крові зумовлює кращі клінічні результати. Отже, визначення рівня CoQ10 в плазмі крові є доцільним для того, щоб визначити тих пацієнтів, які мають підвищений ризик смерті і які могли б отримати найбільшу користь від терапії CoQ10.

CoQ10 і цукровий діабет 2-го типу та інсулінорезистентність

Виникає все більше і більше доказів того, що окислювальний стрес відіграє важливу роль у патогенезі ЦД 2-го типу та його ускладнень. Дефіцит CoQ10 при ЦД 2-го типу виникає в результаті порушення метаболізму мітохондрій і підвищення окислювального стресу. При ЦД вважається, що дефіцит коензиму Q10 також сприяє ендотеліальній дисфункції та може бути пов'язаний з порушеннями β -клітин і розвитком інсулінорезистентності. Низькі концентрації коензиму Q10 у плазмі крові корелюють з поганим глікемічним контролем і ускладненнями ЦД. Оскільки CoQ10 відіграє важливу роль у ланцюгу переносу електронів у мітохондріях і є потужним антиоксидантом, його включення до складу терапії ЦД 2-го типу може підвищити її ефективність.

У низці клінічних випробувань показано, що CoQ10 може поліпшити глікемічний контроль та знизити рівень інсуліну в плазмі крові, хоча ці дані не збігаються з результатами інших досліджень. Крім того, декілька досліджень показали значне зниження АТ в результаті прийому коензиму Q10 у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Крім того, Уоттс та співавтори повідомили про поліпшення функції ендотелію кондуїтів (тобто потік-опосередковане розширення плечової артерії) після 12 тижнів терапії пероральним CoQ10 у пацієнтів з дисліпідемічним станом з ЦД 2-го типу. З іншого боку, ще два дослідження за участі пацієнтів з ЦД 2-го типу не змогли надати дані щодо поліпшення мікроциркулярної функції в результаті монотерапії CoQ10, з чого можна припустити, що ефект від CoQ10 може

бути специфічним для судинного русла. Водночас, Плейфорда та співавтори помітили значне збільшення ендотеліозалежної мікроциркулярної перфузії при ЦД 2-го типу в результаті комбінованої терапії CoQ10 і фенофібратом, припускаючи, що CoQ10 може потенційно посилювати позитивний ефект від агоністів рецепторів PPAR- α на судинну функцію. Додавання CoQ10 може також розширити можливості інших антиатерогенних агентів, таких як статини. Необхідне проведення подальших досліджень, включаючи клінічні випробування, з метою підтвердження важливої ролі коензиму Q10 в лікуванні ЦД та його ускладнень.

Таким чином, вільнорадикальне окислення, яке є універсальним механізмом ураження клітин, виявляється на всіх етапах серцево-судинного континууму. Біомаркери вільнорадикального окислення визначаються при АГ, ІХС, ХСН. У зв'язку з цим серцево-судинний континуум ми представляємо не тільки безперервним ланцюгом ССЗ. З патофізіологічної точки зору цей континуум – не зміна станів, а послідовність, в якій зміни, що виникають, доповнюють вже існуючі порушення. Виділити відмінні особливості утворення внутрішньоклітинних активних форм кисню при конкретному захворюванні можна, ймовірно, лише на початкових стадіях його розвитку. При цьому взаємозв'язок спільних патологічних процесів припускає їхню модифікацію на кожному наступному етапі, але, на жаль, не повне усунення. Прикладом того є ендотеліальна дисфункція, яку виявляють на всіх етапах континууму. Тому оксидативний стрес, вільнорадикальне окислення присутнє в усіх ланках серцево-судинного континууму – від його ініціації до закінчення. Звідси витікає цілком обґрунтований висновок про доцільність застосування антиоксидантів при патологічних станах, які утворюють цей континуум.

Отже, CoQ10 є речовиною із добре вивченим механізмом дії, для якої отримано достатньо даних щодо клінічної ефективності у складі комплексної терапії при багатьох ССЗ. Доведені антиоксидантні властивості CoQ10 обґрунтовують його застосування з метою корекції окислювального стресу, що є ключовим патогенетичним механізмом серцево-судинного континууму. Важливо, що він може бути ефективним на всіх його етапах: на самому початку – при АГ, далі – при коронарному атеросклерозі та ІХС і нарешті – при ХСН. Крім того, у хворих з високою концентрацією холестерину спостерігається тенденція до зниження рівня коензиму Q10 порівняно зі здоровими особами такого самого віку. Крім того, деякі препарати, що знижують холестерин, зокрема статини, знижують рівень ендогенного коензиму Q10 в організмі. Вплив CoQ10 на вільнорадикальне окислення відповідає новій парадигмі лікування ССЗ, яка має за основну мету проведення лікування, яке ґрунтується на запобіганні дії факторів, що ініціюють серцево-судинний континуум.

На даний час на фармацевтичному ринку України представлено новий лікарський препарат Вітрум Q10 від американської фармацевтичної компанії UNIPHARM, INC. Варто зазначити, що це єдиний лікарський препарат убіхінону, представлений на ринку нашої країни. Вітрум Q10 містить 30 мг убіхінону і застосовується як профілактичний засіб по 1 таблетці на добу, а з лікувальною метою – по 1–2 таблетці на добу. За рекомендацією лікаря дозу можна збільшити до 3 таблеток на добу. Максимальна добова доза – 4 таблетки.

Список літератури знаходиться в редакції