

Таблица 1

Динамика концентрации коэнзима Q_{10} под влиянием приема различных доз Кудесана у больных ХСН

Доза Кудесана, мл/мг	Концентрация коэнзима Q_{10} , нг/мл				
	Исход	1-я неделя	2-я неделя	3-я неделя	4-я неделя
60 мг/сут	682±125	1451±328	1701±267	1752±303	1614±299
90 мг/сут	617±176	1107±109	1369±287	1408±219	1267±289
120 мг/сут	737±162	1809±242	2041±344	2318±315	1906±298

ного давления регистрируются более чем в 50% случаев [6]. АГ является фактором риска ССО, в первую очередь инфаркта миокарда (ИМ) и мозгового инсульта [8]. В связи с этим важной задачей лечения больных АГ является снижение риска ССО. Такой результат может быть достигнут за счет достижения целевых цифр АД [7].

Современными исследованиями определено, что при АГ в условиях тканевой гипоксии помимо нейрогуморальных расстройств существуют и другие процессы, оказывающие существенное влияние на сосуды и миокард в целом, тем самым способствуя нарушению функции эндотелия, изменению структуры и функции сердца и прогрессированию заболевания [4].

Высокий оксидативный стресс, усиление процессов перекисного окисления и дефицит в миокарде и плазме крови ряда субстанций, обеспечивающих физико-химические свойства мембран клеток, метаболические процессы, в том числе перенос электронов в митохондриях, поступление глюкозы в кардиомиоциты, сопряжение процессов гликолиза и окисления глюкозы и др., в результате приводят к нарушениям электролитного и кислотно-щелочного баланса. Одним из возможных вариантов влияния на симптомы и качество жизни больных АГ является коррекция имеющихся нарушений на молекулярном уровне [2].

Одним из наиболее перспективных и изученных терапевтических агентов в этой области является убихинон, или коэнзим Q_{10} (CoQ_{10}) [4, 5, 13]. Коэнзим Q_{10} является витаминоподобным веществом и синтезируется в организме из аминокислоты тирозин при участии витаминов B_2 , B_3 , B_6 , B_{12} , С, фолиевой и пантотеновой кислот, а также ряда микроэлементов. Это сложный, многоступенчатый процесс, регулируемый несколькими ферментными системами. При дефиците витаминов и микроэлементов, при нарушениях со стороны регулирующих ферментных систем даже вне какой-либо патологии эндогенный биосинтез коэнзима Q_{10} не обеспечивает потребностей организма.

Коэнзим Q_{10} присутствует во всех клетках организма, он необходим для синтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в ходе окислительного фосфорилирования в митохондриях клетки.

Биохимические исследования показали, что именно митохондрии являются основным источником активных форм кислорода (АФК) — кисло-

родных радикалов [1, 5]. При недостатке коэнзима Q_{10} — в случае, когда его не хватает для транспорта электронов, последние начинают уходить в межмембранное пространство, что способствует образованию АФК.

Не менее важной является другая функция убихинона — антиоксидантная. До настоящего времени надежды исследователей на предотвращение окисления клеточных мембран связывались с витаминами-антиоксидантами, особенно с витамином Е. В то же время накапливается все больше данных о том, что убихинон является одним из наиболее важных антиоксидантов, поскольку он вырабатывается в самом организме.

Особым свойством коэнзима Q_{10} является способность восстанавливаться под действием ферментных систем организма, в то время как другие антиоксиданты окисляются необратимо [13]. Существенно, что коэнзим Q_{10} оказывает влияние на экспрессию генов, связанных с клеточным метаболизмом, передачей сигналов от клетки к клетке, регулирует физико-химические свойства мембран и эндотелиальную функцию, модулирует количество β -интегринов на поверхности моноцитов крови.

Известно, что наибольшее количество коэнзима Q_{10} содержится в тканях с высокими энергетическими затратами или метаболической активностью, таких как сердце, печень, почки и мышцы [1]. В кардиомиоцитах содержание убихинона выше, чем в тканях других органов, что объясняется наибольшими энергетическими потребностями миокарда. Уровень коэнзима Q_{10} в плазме крови в целом отражает его содержание в тканях.

Нормальный уровень коэнзима Q_{10} в крови у взрослых составляет около 1 г/мл. Чтобы значительно увеличить концентрацию кофермента и получить терапевтический эффект, взрослым требуется принимать по меньшей мере 100 мг/день, что приведет к увеличению уровня кофермента в крови приблизительно до 2 г/мл или более. Однако даже при приеме в пищу большого количества богатых убихиноном продуктов достичь необходимого уровня потребления 100 мг в день достаточно сложно [5].

Особое значение приобретает дефицит убихинона при целом ряде заболеваний. Клиническими исследованиями установлено, что развитие многих обменных и дистрофических заболеваний, патологии иммунной системы — преждевременного старения,

избыточного веса тесно связаны с недостатком энергообразования в организме и повреждением клеточных генераторов энергии [1, 2]. Сегодня нужно признать, что наиболее изучено влияние коэнзима Q_{10} на сердечно-сосудистую систему. Почти 30-летний опыт клинических исследований его применения у тысяч больных убедительно доказывает существенную роль дефицита убихинона в развитии кардиологической патологии, что неудивительно, так как именно в клетках сердечной мышцы наиболее велики энергетические потребности [4].

В рандомизированном двойном слепом исследовании, принимая во внимание данные о достоверной корреляции между степенью тяжести недостаточности кровообращения и снижением уровня коэнзима Q_{10} , Mortensen S.A. было высказано предположение о целесообразности его применения при лечении хронической сердечной недостаточности. В последующем было выполнено значительное число экспериментальных и клинических работ по применению коэнзима Q_{10} в лечении хронической сердечной недостаточности [3]. В метаанализ, подготовленный Mortensen S.A., вошли результаты 13 двойных слепых рандомизированных исследований. Так, установлено, что только у 10% из 1000 участвовавших в исследовании больных описаны нейтральные результаты. Во всех остальных случаях зафиксированы достоверные свидетельства улучшения функционального класса больных, повышения переносимости физической нагрузки, снижения частоты госпитализаций.

Наш собственный опыт по изучению коэнзима Q_{10} в виде отечественного лекарственного препарата Кудесан (компания “Аквирон”) показал, что применение Кудесана в дозе 2-4 мл в сутки (что соответствует 60-120 мг коэнзима Q_{10}) однократно в течение 4 недель в составе стандартной фармакотерапии ХСН приводит к достоверному увеличению концентрации коэнзима Q_{10} в плазме крови с кратностью ее повышения более чем в 2 раза. Достоверных различий в кратности повышения концентрации коэнзима Q_{10} плазмы крови в зависимости от дозы препарата отмечено не было (табл. 1). Оптимальной дозой Кудесана в составе комбинированной фармакотерапии больных ХСН можно считать 2 мл в сутки (что соответствует 60 мг коэнзима Q_{10}). Добавление Кудесана к стандартной терапии больных ХСН приводило к повышению толерантности к физическим нагрузкам по данным 6-минутного теста ходьбы, к улучшению общего самочувствия по данным опросника качества жизни. Кудесан хорошо переносится. Частота побочных явлений в виде сухости во рту и послабления стула составила 8,4%, что не требовало отмены препарата.

К настоящему времени накоплен достаточный экспериментальный и клинический опыт применения коэнзима Q_{10} при АГ [2, 9, 14]. Так, в частности,

в эксперименте установлено, что у крыс с АГ и гипертрофией миокарда почти вдвое повышен выброс гидроксильного радикала. Полученные данные были подтверждены результатами сравнения эффекта ишемии миокарда здоровых крыс и крыс с гипертрофированным миокардом на фоне гипертензии, у которых количество образующихся гидроксильных радикалов было значительно выше [10].

Клинические исследования по использованию коэнзима Q_{10} для лечения АГ начались, когда Igarashi et al. обнаружили, что коэнзим Q_{10} снижает повышенное кровяное давление у односторонне нефрэктомизированных крыс, которым вводили дезоксикортикостерон и солевой раствор [12]. Позже была описана недостаточность в активности лейкоцитарной сукцинат-дегидрогеназы- CoQ_{10} -редуктазы у крыс-гипертоников и у людей, также было проведено несколько небольших клинических исследований, показавших последовательное снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией [10].

Полученные в эксперименте данные были подтверждены в дальнейшем в клинике. Опыт применения Yamagami T. et al. (1986) коэнзима Q_{10} в дозе 60 мг/сутки в течение 8 недель в виде монотерапии у больных АГ приводил к достоверному снижению как САД, так и ДАД (со 166/98 мм рт. ст. до 145/87 мм рт. ст.). В метаанализе Rosenfeld F. et al. (2007) упоминается еще несколько исследований [14]. В двойном слепом исследовании была подтверждена эффективность коэнзима Q_{10} в лечении больных эссенциальной АГ. Под наблюдением находились больные АГ со сниженной концентрацией коэнзима Q_{10} в плазме крови. Результаты исследования показали, что через 12 недель непрерывного приема коэнзима Q_{10} в дозе 100 мг/сут отмечалось снижение САД со 167 до 148 мм рт. ст., ДАД — с 97 до 91 мм рт. ст. Достоверного снижения САД и ДАД в группе больных АГ, получавших плацебо, выявлено не было [14].

Известно, что старение связано с различными изменениями в сердечно-сосудистой системе, которые повышают опасность развития таких серьезных ССО, как инфаркт миокарда и инсульт [8]. Пожилые пациенты, страдающие АГ, обычно имеют сниженную эластичность сосудов, пониженный минутный сердечный выброс, сниженную фракцию выброса, пониженный объем плазмы и повышенное периферическое сопротивление сосудов, связанное с возрастным контролем нормального уровня давления. Наиболее часто встречающиеся возрастные изменения в артериальной функции касаются вазодилатации. Как вазодилатация, регулируемая β -адренорецепторами, так и эндотелий-зависимая артериальная релаксация сокращаются по мере старения и у людей, и животных. Lonnrot et al. обнаружили, что в выделенных брыжеечных артериальных кольцах

Таблица 2

Динамика артериального давления на фоне применения коэнзима Q₁₀ в виде монотерапии у больных с изолированной артериальной гипертензией

Параметры	Больные с изолированной систолической АГ				Больные с нормальным АД	
	Коэнзим Q ₁₀		Плацебо		Коэнзим Q ₁₀	
	Исход	12-я неделя	Исход	12-я неделя	Исход	12-я неделя
САД (мм рт. ст.)	165,1±4,9	147,3±7,6*	164,4±5,2	162,7±5,8	137,6±7,1	140,2±6,3
ДАД (мм рт. ст.)	80,9±1,6	78,3±2,9	82,0±2,2	81,5±3,1	78,6±3,8	79,0±2,4
Ортостатические изменения в САД	-4,4±5,3	-5,6±6,4	-6,1±7,1	-4,2±8,2	-4,3±6,6	-3,9±7,9

Примечание: * статистически достоверно по отношению к исходному значению.

старых крыс Вистар, долгое время получавших в качестве пищевой добавки коэнзим Q₁₀, усилилась эндотелий-независимая артериальная релаксация в ответ на изопреналин и улучшилась эндотелий-зависимая вазодилатация в ответ на ацетилхолин в артериальных кольцах, ранее обработанных норадреналином. Опираясь на данные о возможных прямых эффектах на регуляцию тонуса сосудов, по данным наблюдений Digiesi V. et al. (1992), у больных АГ на фоне курсового приема коэнзима Q₁₀ в дозе 100 мг/сут было показано, что уровень активности ренина в плазме крови, уровень альдостерона в моче и суточная экскреция натрия и калия остались неизменными, в то время как периферическое сосудистое сопротивление по данным радионуклидной ангиокардиографии значительно уменьшилось [10].

Интересным является опыт применения коэнзима Q₁₀ у больных АГ, находящихся на терапии статинами по поводу сопутствующей патологии коронарных артерий. Эндогенный уровень коэнзима Q₁₀ в данном исследовании был несколько ниже, чем сообщалось ранее [5]. Однако применение ингибитора ГМГ-СоА-редуктазы снижало эндогенный уровень коэнзима Q₁₀ в плазме крови, а базовый уровень коэнзима Q₁₀ в плазме в подгруппе пациентов, не принимавших статины, был равен 0,61±0,29 мкг/мл, что близко к описанному ранее. Доказано, что статины ингибируют синтез мевалоната — предшественника убихинона, который является центральным участником митохондриальной дыхательной цепи. Основным неблагоприятным эффектом применения статинов является токсическая миопатия, которая, возможно, связана с митохондриальной дисфункцией. Таким образом, опасения, возникшие относительно потенциальной опасности снижения уровня коэнзима Q₁₀ в плазме крови, могут быть результатом использования статина. De Pinieux et al. показали, что снижение уровня CoQ в плазме и повышение соотношения лактат/пируват в крови у пациентов, принимающих статины, связано с наблюдающейся у этих пациентов митохондриальной дисфункцией.

Особый интерес представляют результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контроли-

руемого исследования по изучению применения коэнзима Q₁₀ у больных, страдающих изолированной систолической АГ [9]. В исследование были включены 83 пациента (46 муж. и 37 жен.) в возрасте от 50 до 75 лет с изолированной систолической АГ. Исходно САД колебалось от 150 до 170 мм рт. ст., ДАД составило менее 90 мм рт. ст. В исследование не включались больные сахарным диабетом 1 или 2 типа, перенесшие инфаркт миокарда, инсульт, преходящее нарушение мозгового кровообращения, страдающие ХСН, аритмиями, стенокардией, нарушением функции почек (при наличии протеинурии, повышении концентрации креатинина в сыворотке крови более 1,8 мг/дл). При однократной регистрации САД выше 175 мм рт. ст. или при превышении САД 170 мм рт. ст. в течение трех визитов больные исключались из исследования и получали альтернативную антигипертензивную терапию. Согласно дизайну протокола, в течение 10 дней пациенты не принимали никаких антигипертензивных препаратов, им назначали в виде монотерапии коэнзим Q₁₀ в дозе 60 мг 2 раза в сутки. Длительность терапии составила 12 недель. Контрольную группу составили 4 мужчин и 3 женщины с нормальными цифрами АД.

Контроль величины АД осуществляли с помощью ртутного сфигмоманометра в положении сидя после 10-минутного отдыха. Повторные измерения АД проводились с двухминутными интервалами; общее количество замеров АД в положении сидя составляло 3 замера за один визит пациента. Кроме того, анализировались показания АД в ортостатическом положении (после 5 минут лежа на спине и через 60 секунд стоя). Рассчитывались средние показатели АД. Давление измерялось дважды в неделю между восемью и одиннадцатью часами утра.

Результаты исследования показали, что через 12 недель в группе больных с изолированной систолической АГ, принимавших коэнзим Q₁₀, САД уменьшилось в среднем на 17,8±7,3 мм рт. ст. (табл. 2). Достоверных изменений уровня ДАД до и после лечения у больных обеих групп отмечено не было. Не было отмечено существенных изменений величины ортостатического САД как в группе больных с изоли-

рованной систолической АГ, так и в группе больных с нормальными цифрами АД. К 12-й неделе непрерывного приема коэнзима Q_{10} достоверное снижение САД было достигнуто у 55% пациентов. Для подгруппы больных с АГ, у которых было зафиксировано снижение САД, средняя величина снижения составила $25,9 \pm 6,4$ мм рт. ст.

Следует отметить хорошую переносимость коэнзима Q_{10} . Только один пациент основной группы прекратил прием препарата после первого дня по причине легкой тошноты. При этом достоверная связь между возникшим явлением и приемом препарата не установлена [9].

Полученные данные подтверждаются результатами исследования других авторов. Так, лечение 109 пациентов с систолической АГ коэнзимом Q_{10} в составе комбинированной фармакотерапии привело к снижению АД со 159/94 мм рт. ст. до 147/85 мм рт. ст. [13]. У 51% больных, находившихся на лечении коэнзимом Q_{10} , оказалось возможным прекратить прием одного или двух из применявшихся ими ранее антигипертензивных лекарственных средств. При этом авторы полагают, что антигипертензивный эффект коэнзима Q_{10} на самом деле был несколько выше, чем предполагалось на основе снижения среднего уровня АД.

Изучена эффективность коэнзима Q_{10} у 74 больных сахарным диабетом 2 типа с дислипидемией и АГ [11]. Больные были рандомизированы в 4 группы: 1 группа — получающие коэнзим Q_{10} в дозе 200 мг/сут; 2 группа — фенофибрат в дозе 200 мг/сут; 3 группа — оба препарата одновременно; 4 группа — плацебо. Длительность лечения составила 12 недель.

Что же показали результаты исследования? Фенофибрат не оказал влияния на содержание гликозилированного гемоглобина, уровень АД и содержание в крови F2-изопрастоноидов. У больных, получавших коэнзим Q_{10} , отмечалось достоверное снижение систолического (на $6,1 \pm 7,3$ мм рт. ст.; $p=0,02$) и диастолического (на $2,9 \pm 1,4$ мм рт. ст.; $p<0,048$) АД. Кроме того, к концу наблюдения содержание в крови коэнзима Q_{10} увеличилось в 3 раза ($p<0,001$), и достоверно уменьшилась концентрация гликозилированного гемоглобина (на $0,37 \pm 0,17\%$; $p<0,0345$).

Таким образом, было установлено, что коэнзим Q_{10} у больных сахарным диабетом 2 типа (а фактически — с метаболическим синдромом) способен контролировать как АД, так и уровень гликемии, о чем свидетельствует достоверное снижение уровня гликозилированного гемоглобина. Результаты данного исследования, безусловно, являются очень интересными, поскольку эффект коэнзима Q_{10} фактически превзошел эффективность фенофибрата, применяющегося для коррекции гипертриглицеридемий при метаболическом синдроме [11].

Механизмы, вызывающие истинную гипертонию, пока остаются неизвестными. Одной из воз-

можных причин может быть устойчивость к инсулину — довольно часто у пациентов с высоким уровнем АД наблюдается повышенный уровень инсулина в плазме. Недавние исследования показали, что повышенный симпатический тонус может индуцировать как устойчивость к инсулину, так и гипертонию. Инсулин вызывает симпатическое возбуждение, которое приводит к изменению барорефлексов, высвобождению норадреналина и появлению симпатической потери нейромедиатора в ЦНС, а симпатическое истощение ведет к повреждению эндотелия и нарушению вазодилатационного ответа посредством механизма, регулируемого свободными радикалами. Таким образом, возможно, что влияние коэнзима Q_{10} на снижение АД объясняется его антиоксидантной способностью.

Данные по влиянию коэнзима Q_{10} в дозе 120 мг/сут в течение 8 недель на уровень инсулина натощак и через 2 часа после сахарной нагрузки на фоне снижения АД у больных с АГ подтверждены другими авторами. Авторы полагают, что механизм снижения АД при АГ включает в себя не только предотвращение окислительного стресса, но и улучшение инсулинового ответа на повышение уровня глюкозы в крови [6].

Особого внимания заслуживают работы, в которых лечение больных АГ проводилось под контролем концентрации коэнзима Q_{10} в плазме крови. Дозировка препарата подбиралась индивидуально таким образом, чтобы достигнуть уровня концентрации в крови 2,0 мкг/мл. Повышение концентрации коэнзима Q_{10} в плазме крови сопровождалось улучшением функционального статуса больных АГ и снижением потребности в гипотензивной терапии. Более того, было отмечено существенное уменьшение толщины стенки левого желудочка и улучшение диастолической функции миокарда [5].

Таким образом, анализ современных литературных данных свидетельствует о том, что коэнзим Q_{10} играет важную роль в процессах клеточного энергообмена, выполняя коферментную и антиоксидантную функции. Учитывая антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость коэнзима Q_{10} , его можно рекомендовать для лечения артериальной гипертензии как в качестве альтернативной терапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными средствами.

Механизм снижения артериального давления может быть обусловлен не только предотвращением окислительного стресса, но и улучшением инсулинового ответа на повышение уровня глюкозы в крови. Однако для получения более полных данных о механизме антигипертензивного действия коэнзима Q_{10} при артериальной гипертензии целесообразно проведение дальнейших исследований.

Литература

1. Что важно знать практическому врачу об убихиноне (коэнзим Q_{10}). Антиоксидантный препарат Кудесан. Применение в кардиологии (Часть 2). 2006, 4-19.
2. Аронов Д.М. Значение коэнзима Q_{10} в кардиологии // РМЖ, 2007, т.15, №20, 1484-1488.
3. Горохова С.Г., Сизова Ж.М. Фармакотерапия хронической сердечной недостаточности в амбулаторно-поликлинической практике врача. Учебное пособие. М.: ИД "Медпрактика-М", 2008. с.85.
4. Лангсьен П.Х., Лангсьен А.М. Медицинское применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы и сопутствующий дефицит коэнзима коэнзима Q_{10} // РМЖ, 2007, т.15, №9 (290), 747-751.
5. Медведев О.С., Каленикова Е.И., Городецкая Е.А. и др. Коэнзим Q_{10} в кардиологической практике — теоретические основы и результаты клинических исследований // РМЖ, 2009, т.17, №18, 1177-1181.
6. Тимофеева Т.Н., Шальнова С.А., Константинов В.В. и др. Распространенность факторов, влияющих на прогноз больных артериальной гипертензией, и оценка общего сердечно-сосудистого риска // Кардиоваск. тер. профил., 2005; 4(6) ч.1: 1524.
7. Шальнова С.А. Эпидемиология артериальной гипертензии. В кн.: Руководство по артериальной гипертензии / Под ред. Е.И. Чазова и И.Е. Чазовой. — М.: Медиа Медика, 2005; 784.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Карпов Ю.А. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца в реальной практике врача-кардиолога // Кардиоваск. тер. профил., 2006; 2: 73-80.
9. Burke BE, Neuenschwander R, Olson RD. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q_{10} in isolated systolic hypertension // South Med. J. 2001 Nov;94(11):1112-7.
10. Digiesi V, Cantini F, Brodbeck B: Effect of coenzyme Q_{10} on essential arterial hypertension // Curr Ther Res 1990; 47:841-845.
11. Hodgson JM, Watts GF, Playford DA, Coenzyme Q_{10} improves blood pressure and glycaemic control: a controlled trial in subjects with type 2 diabetes // Eur J Clin Nutr. 2002 Nov;56(11):1137-42.
12. Igarashi T, Tanabe Y, Nakajuma Y. Effect of coenzyme Q_{10} on experimental hypertension in the desoxycorticosterone acetate-saline loaded rats. // Folia Pharmacol Japon 1972; 68:460.
13. Kuklinski B, Weissenbacher E, Fähnrich A. Coenzyme Q_{10} and antioxidants in acute myocardial infarction // Mol Aspects Med. 1994;15 Suppl: s143-7.
14. Rosenfeld FL, Haas SJ, Krum H, et al. Coenzyme Q_{10} in the treatment of hypertension: a meta-analysis of the clinical trials // J. Hum. Hypertens. 2007 Apr; 21(4):297-306.

Abstract

The paper analyses the results of published studies on co-enzyme Q_{10} effectiveness in patients with arterial hypertension (AH). Co-enzyme Q_{10} plays an important role in cell energy metabolism, as a co-enzyme and antioxidant. Blood pressure reduction could be explained not only by oxidative stress prevention, but also by improved insulin response to blood glucose elevation.

Considering antihypertensive effectiveness and good tolerability of co-enzyme Q_{10} , this medication could be recommended for AH treatment as an alternative agent, or in combination with other antihypertensive drugs.

However, to obtain more evidence on the mechanisms of its antihypertensive effect, further studies of co-enzyme Q_{10} are warranted.

Key words: Arterial hypertension, co-enzyme Q_{10} , antihypertensive effectiveness.

Поступила 26/07-2010