**Антигипоксанты и антиоксиданты в кардиологической практике**

Профессор А.М. Шилов

ММА имени И.М. Сеченова

Ключевая роль тромбоза артерий сердца в формировании острого коронарного синдрома, вплоть до развития острого инфаркта миокарда (ОИМ), в настоящее время постулирована. На смену традиционно сложившейся консервативной терапии коронарной патологии, направленной на предотвращение осложнений: опасных нарушений ритма, острой сердечной недостаточности (ОСН), ограничение зоны повреждения миокарда (путем усиления коллатерального кровотока), в клиническую практику внедрены радикальные методы лечения – реканализация ветвей коронарных артерий путем как фармакологического воздействия (тромболитические средства), так и инвазивного вмешательства – чрескожная транслюминальная балонная или лазерная ангиопластика с установкой стента(ов) или без нее.

Накопленный клинический и экспериментальный опыт указывают, что восстановление коронарного кровотока – «обоюдоострый меч», т.е. в 30% и более развивается «синдром реперфузии», манифестирующий дополнительным повреждением миокарда, вследствие неспособности энергетической системы кардиомиоцита утилизировать «нахлынувшее» поступление кислорода. В результате этого увеличивается образование свободно–радикальных, активных форм кислорода (АК), способствующих повреждению липидов мембран – перекисное окисление липидов (ПОЛ), дополнительному повреждению функционально важных белков, в частности, цитохромной дыхательной цепи и миоглобина, нуклеиновых кислот и других структур кардиомиоцитов [1,7,11]. Такова упрощенная модель постперфузионного метаболического круга развития и прогрессирования ишемического повреждения миокарда. В связи с этим в настоящее время разработаны и активно внедряются в клиническую практику фармакологические препараты противоишемической (антигипоксанты) и антиоксидной (антиоксиданты) защиты миокарда [4,8,10,12,13].

Антигипоксанты – препараты, способствующие улучшению утилизации организмом кислорода и снижению потребности в нем органов и тканей, суммарно повышающие устойчивость к гипоксии. В настоящее время наиболее изучена антигипоксическая и антиоксидантная роль Актовегина (Nycomed) в клинической практике лечения различных ургентных состояний ССС.

Актовегин – высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят, содержащий аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды, промежуточные продукты углеводного и жирового обмена (олигосахариды, гликолипиды), электролиты (Mg, Na, Ca, P, K), микроэлементы (Si, Cu).

Основой фармакологического действия Актовегина является улучшение транспорта, утилизации глюкозы и поглощения кислорода:

– повышается обмен высокоэнергетических фосфатов (АТФ);

– активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват– и сукцинатдегидрогеназы, цитохром С–оксидаза);

– повышается активность щелочной фосфатазы, ускоряется синтез углеводов и белков;

– увеличивается приток ионов К+ в клетку, что сопровождается активацией калий–зависимых ферментов (каталаз, сахараз, глюкозидаз);

– ускоряется распад продуктов анаэробного гликолиза (лактата, -гидроксибутирата).

Активные компоненты, входящие в состав Актовегина, оказывают инсулиноподобное действие. Олигосахариды Актовегина активируют транспорт глюкозы внутрь клетки, минуя рецепторы инсулина. Одновременно Актовегин модулирует активность внутриклеточных носителей глюкозы, что сопровождается интенсификацией липолиза. Что чрезвычайно важно – действие Актовегина инсулинонезависимое и сохраняется у пациентов с инсулинозависимым сахарным диабетом, способствует замедлению прогрессирования диабетической ангиопатии и восстановлению капиллярной сети за счет новообразования сосудов [2,9].

Улучшение микроциркуляции, которое наблюдается под действием Актовегина, видимо, связано с улучшением аэробного обмена сосудистого эндотелия, способствующего высвобождению простациклина и оксида азота (биологических вазодилататоров). Вазодилатация и снижение периферического сосудистого сопротивления являются вторичными по отношению к активации кислородного метаболизма сосудистой стенки.

Таким образом, антигипоксическое действие Актовегина суммируется через улучшение утилизации глюкозы, усвоение кислорода и снижение потребления миокардом кислорода в результате уменьшения периферического сопротивления.

Антиоксидантное действие Актовегина обусловлено наличием в этом препарате высокой супероксиддисмутазной активности, подтвержденной атомно–эмиссионной спектрометрией, наличием препаратов магния и микроэлементов, входящих в простетическую группу супероксиддисмутазы. Магний – обязательный участник синтеза клеточных пептидов, он входит в состав 13 металлопротеинов, более 300 ферментов, в том числе в состав глутатионсинтетазы, осуществляющей превращение глутамата в глутамин [9].

Накопленный клинический опыт отделений интенсивной терапии позволяет рекомендовать введение высоких доз Актовегина: от 800–1200 мг до 2–4 г. Внутривенное введение Актовегина целесообразно:

– для профилактики синдрома реперфузии у больных ОИМ, после проведения тромболитической терапии или балонной ангиопластики;

– больным при лечении различных видов шока;

– больным, переносящим остановку кровообращения и асфиксию;

– больным с тяжелой сердечной недостаточностью;

– больным с метаболическим синдромом Х.

Антиоксиданты – блокируют активацию свободнорадикальных процессов (образование АК) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран, имеющих место при развитии ОИМ, ишемического и геморрагического инсультов, острых нарушений регионального и общего кровообращения. Их действие реализуется через восстановление свободных радикалов в стабильную молекулярную форму, не способную участвовать в цепи аутоокисления. Антиоксиданты либо непосредственно связывают свободные радикалы (прямые антиоксиданты), либо стимулируют антиоксидантную систему тканей (непрямые антиоксиданты).

Энергостим – комбинированный препарат содержащий никотинамидадениндинуклеотид (НАД), цитохром С и инозин в соотношении: 0,5, 10 и 80 мг соответственно.

При ОИМ нарушения в системе энергетического обеспечения происходят в результате потери кардиомиоцитом НАД – кофермента дегидрогеназы гликолиза и цикла Кребса, цитохрома С – фермента цепи переноса электронов, с которым в митохондриях (Мх) сопряжен синтез АТФ через окислительное фосфорилирование. В свою очередь, выход цитохрома С из Мх ведет не только к развитию энергодефицита, но и способствует образованию свободных радикалов и прогрессированию оксидативного стресса, заканчивающихся гибелью клеток по механизму апоптоза. После внутривенного введения экзогенный НАД, проникая через сарколемму и мембраны Мх, ликвидирует дефицит цитозольного НАД, восстанавливает активность НАД–зависимых дегидрогеназ, участвующих в синтезе АТФ гликолитическим путем, способствует интенсификации транспорта цитозольного протона и электронов в дыхательной цепи Мх. В свою очередь, экзогенный цитохром С в Мх нормализует перенос электронов и протонов к цитохромоксидазе, что суммарно стимулирует АТФ–синтезирующую функцию окислительного фосфорилирования Мх. Однако ликвидация дефицита НАД и цитохрома С не нормализует полностью «конвейер» синтеза АТФ кардиомиоцита, так как не оказывает существенного влияния на содержание отдельных компонентов адениловых нуклеотидов, участвующих в дыхательной цепи клеток. Восстановление общего содержания адениловых нуклеотидов имеет место при введении инозина – метаболита, стимулирующего синтез адениловых нуклеотидов. Одновременно инозин усиливает коронарный кровоток, способствует доставке и утилизации кислорода в области микроциркуляции.

Таким образом, целесообразно комбинированное введение НАД, цитохрома С и инозина для эффективного воздействия на метаболические процессы в кардиомиоцитах, подвергнутых ишемическому стрессу.

Энергостим по механизму фармакологического воздействия на клеточный метаболизм имеет комбинированное влияние на органы и ткани: антоксидантное и антигипоксическое. За счет композитного состава Энергостим, по данным различных авторов, по эффективности лечения ИМ в составе традиционного лечения во много раз превосходит действие других признанных в мире антигипоксантов: в 2–2,5 раза оксибутират лития, рибоксин (инозин) и амитазол, в 3–4 раза – карнитин (милдронат), пирацетам, олифен и солкосерил, в 5–6 раз – цитохром С, асписол, убихинон и триметазидин [1,11]. Рекомендуемые дозы Энергостима в комплексной терапии ИМ: 110 мг (1 флакон) в 100 мл 5% глюкозы 2–3 раза в день в течение 4–5 дней. Все изложенное выше позволяет считать Энергостим препаратом выбора в комплексной терапии ИМ, для профилактики осложнений, являющихся следствием метаболических нарушений в кардиомиоцитах [1,3].

Коэнзим Q10 – витаминоподобное вещество, впервые было выделено в 1957 г. из митохондрий бычьего сердца американским ученым Ф. Крейном. К. Фолкерс в 1958 г. определил его структуру. Вторым официальным названием коэнзима Q10 является убихинон (вездесущий хинон), так как он содержится в различных концентрациях практически во всех тканях животного происхождения. В 60–х годах была показана роль Q10, как электронного переносчика в дыхательной цепи Мх. В 1978 г. П. Митчел предложил схему, объясняющую участие коэнзима Q10 как в электронном транспорте в митохондриях, так и в сопряжении процессов электронного транспорта и окислительного фосфорилирования, за что получил Нобелевскую премию [8].

Коэнзим Q10 эффективно защищает липиды биологических мембран и липопротеидные частицы крови (фосфолипиды – «мембранный клей») от разрушительных процессов перекисного окисления, предохраняет ДНК и белки организма от окислительной модификации в результате накопления активных форм кислорода (АК). Коэнзим Q10 синтезируется в организме из аминокислоты – тирозин при участии витаминов группы Ви С, фолиевой и пантотеновой кислот, ряда микроэлементов. С возрастом биосинтез коэнзима Q10 прогрессивно снижается, а его расход при физических, эмоциональных нагрузках, в патогенезе различных заболеваний и окислительном стрессе возрастает [5].

Более чем 20–летний опыт клинических исследований применения коэнзима Q10 у тысяч больных убедительно доказывают роль его дефицита в патологии ССС, что не удивительно, так как именно в клетках сердечной мышцы наиболее велики энергетические потребности. Защитная роль коэнзима Q10 обусловлена его участием в процессах энергетического метаболизма кардиомиоцита и антиоксидантными свойствами. Уникальность обсуждаемого препарата – в его регенеративной способности под действием ферментных систем организма. Это отличает коэнзим Q10 от других антиоксидантов, которые, выполняя свою функцию, необратимо окисляются сами, требуя дополнительного введения [6].

Первый положительный клинический опыт в кардиологии по применению коэнзима Q10 был получен при лечении больных с дилатационной кардиомиопатией и пролапсом митрального клапана: были получены убедительные данные в улучшении диастолической функции миокарда. Диастолическая функция кардиомиоцита – энергоемкий процесс и при различных патологических состояниях ССС потребляет до 50% и более всей энергии, содержащейся в АТФ, синтезируемого в клетке, что определяет ее сильную зависимость от уровня коэнзима Q10.

Клинические исследования последних десятилетий показали терапевтическую эффективность коэнзима Q10 в комплексном лечении ИБС, артериальной гипертонии, атеросклероза и синдрома хронической усталости. Накопленный клинический опыт позволяет рекомендовать применение Q10 не только в качестве эффективного препарата в комплексной терапии СС заболеваний, но и как средство их профилактики.

Профилактическая доза Q10 для взрослых – 15 мг/сутки, лечебные дозы 30–150 мг/сутки, а в случаях интенсивной терапии – до 300–500 мг/сутки. Следует принять во внимание, что высокие лечебные дозы при оральном приеме коэнзима Q10 связаны с трудностью усвоения жирорастворимых веществ, поэтому в настоящее время для улучшения биодоступности создана водорастворимая форма убихинона.

Экспериментальные исследования показали профилактический и лечебный эффект коэнзима Q10 при реперфузионном синдроме, документируемые сохранением субклеточных структур кардиомиоцитов, подвергнутых ишемическому стрессу, и функции окислительного фосфорилирования Мх [5,6].

Клинический опыт применения коэнзима Q10 пока ограничен лечением детей с хроническими тахиаритмиями, синдромом удлиненного интервала QT, кардиомиопатиями, синдромом слабости синусового узла [14].

Таким образом, четкое представление о патофизиологических механизмах повреждения клеток тканей и органов, подвергнутых ишемическому стрессу, в основе которых лежат метаболические нарушения – перекисное окисление липидов, имеющих место при различных СС заболеваниях, диктуют необходимость включения антиоксидантов и антигипоксантов в комплексную терапию ургентных состояний.

**Список литературы**

1. Андриадзе Н.А., Сукоян Г.В., Отаришвили Н.О и др. Антигипоксант прямого действия энергостим в лечении ОИМ. Росс. Мед. Вести,2001,№2, 31–42.

2. Бояринов А.П., Пенкнович А.А., Мухина Н.В. Метаболические эффекты нейротропного действия актовегина в условиях гипоксии. Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002, 10–14.

3. Джанашия П.Х., Проценко Е.А., Сороколетов С.М. Энергостим в лечении хронических форм ИБС. Росс. Кард. Ж., 1988,№5, 14–19.

4. Закирова А.Н. Корреляционные связи перикисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ИБС. Тер.архив, 1966,№3, 37–40.

5. Капелько В.И., Рууге Э.К. Исследование действия коэнзима Q10 (убихинона) при ишемии и реперфузии сердца. Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q 10 с витамином Е) в кардиологии. М., 2002. 8–14.

6. Капелько В.И., Рууге Э.К. Исследования действия Кудесана при повреждении сердечной мышцы, вызванной стрессом. Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q10 c витамином Е) в кардиологии. М., 2002, 15–22.

7. Коган А.Х., Кудрин А.Н., Кактурский Л.В. и др. Свободнорадикальные перикисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция. Патофизиология, 1992, №2, 5–15.

8. Коровина Н.А., Рууге Э.К. Использование коэнзима Q10 в профилактике и лечении. Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q10 с витамином Е) в кардиологии. М.,2002, 3–7.

9. Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегина. Актовегин. Новые аспекты клинического применения. М., 2002, 18–24.

10. Румянцева С.А. Фармакологическая характеристика и механизм действия актовегина. Актовегин. Новые аспекты клинического применения . М.,2002, 3–9.

11. Слепнева Л.В. Алексеева Н.И., Кривцова И.М. Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства. М., 1978, 468–469.

12. Смирнов А.В., Криворучка Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине. Анест. И реаниматол., 1998, №2, 50–57.

13. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы. Кардиология, 1999, №3, 4–10.

14. Школьникова М.А. Отчет Ассоциации детских кардиологов России по применению Кудесана. Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q10 с витамином Е) в кардиологии. М., 2002, 23.