УДК 618.3-06-08:577.112.385.2

Қ. ҚҰНАНБАЙ, А.К. ҚАИРБЕКОВ, А.Б . СЕЙДЕНОВА, А.Қ. МАМЫРОВА
С.Ж.Асфендияров атындағы Қазақ Ұлттық Медициналық Университеті
Клиникалық фармакология, ЕДШ және физиотерапия кафедрасы

КАРДИОЛОГИЯЛЫҚ ТӘЖІРИБЕДЕГІ АНТИОКСИДАНТТАРДЫҢ ҚОЛДАНУ ЕРЕКШЕЛІКТЕРІ

Жүрек-қантамыр жүйесі ауруларының эпидемиялық таралуы тек Қазақстан Республикасының кардиологтарын емес, бүкіл әлемді толғандырып отыр.
Жыл сайын ДДҰ мәліметтері бойынша 17 млн-нан аса адам жүрек-қантамыр жүйесінің ауруларынан қайтыс болатыны анықталды. 2020 жылы бұл көрсеткіш егер осы қарқынмен өсетін болса 20 млн-ға жетпек.Әрбір 10-қазақстандық осы патологиямен ауырады. Сонымен қатар бұл көрсеткіштің көп бөлігін тұрғындардың 18-64 жас аралығындағы белсенді тобы құрайтыны анықталған.
Түйінді сөздер: *жүрек-қан тамыр жүйесінің аурулары, антиоксиданттар, актовегин, , Коэнзим Q10*

Зерттеудің мақсаты:
Заманауи дәрілік заттарды – ангиотензин-айналдырушы ферменттердің ингибиторлары, бета-блакаторлар, альдостерон антагонистерін және басқаларды қолданғанмен, жүрек-қантамыр жүйесінің патологиялары жоғары деңгейде сақталуда, сондықтан негізгі мақсат ауру үдеуінің қосымша мезанизмдерін мен факторларын анықтап, оның алдын алуына бағытталуы тиіс.
Соңғы жылдары көптеген мәліметтерде жүрек-қан тамыр жүйесінің ауруларында, атеросклероз, коронарлы жеткіліксіздік, артериальды қан қысымы (АҚҚ)дамуында қышқылдану күйзелісінің қатысатыны анықталған. Созылмалы жүрек жеткіліксіздігі кезінде оттегінің белсенді түрлерінің артық жиналуында – тамырлық никотинамид аденинді оксидаза, ксантинді оксидаза, катехоламиндердің өзіндік қышқылдануы, NO-синтез белсенуі арқылы қатысуы мүмкін және кардиомиоциттер мен басқа да тамыр жасушаларының митохондриясында қышқылдану-қалпына келу үрдісі негізгі рольді атқарады. Бос радикалдар тотығуы үрдісінің белсенуі «прооксидант-антиоксидант» жүйесінде тепе-теңдік бұзылуы нәтижесінде және жасушаларда, тіндерде, ағза жүйелерінің қышқылдану күйзелісіне ұшырау нәтижесінде болады. Қышқылдану күйзелісі жасушаның маңызды компоненттерінің – нуклейн қышқылдары, ақуыз, май, жартылай қаныққаған май қышқылдарының зақымдануына алып келеді. Қышқылдану күйзелісі кезіндегі деструктивті үрдістердің күшеюі аурудың патогенетикалық факторы немесе оның негізгі себебі де болуы мүмкін.
Осымен байланысты қазіргі кезде ишемияға қарсы (антигипоксанттар) және антиоксидті (антиоксиданттар) фармакологиялық ДЗ жасалып, белсенді түрде клиникалық тәжірибеге енгізіліп жатыр.
Антигипоксанттар – бұл, оттегінің организмде пайдалануын жақсартатын және мүшелер мен тіндердің оттегіге қажеттілігін төмендететін, гипоксияға сандық тұрақтылықты жоғарлататын дәрілік заттар.
Заманауи фармакологияда антигипоксанттардың мынадай жіктемесі ұсынылған:
Тікелей әсер көрсететін антигипоксанттар:
1.Гуанилтиомочевина туындылары — амтизол.
2. Полифенолдар — олифен, кверцетин, корвитин, липофлавон.
3. Гипоксияны төмендететін, энергиямен қамтамасыз етуді жақсартатын дәрілік заттар — триметазидин (предуктал), милдронат, левокарнитин (элькар), магнерот, таурин(дибикор).
4.Электрон тасымалының тыныс тізбегінің ферменттері мен коферменттері — цитохром С, убихинон (коэнзим Q), энергостим.
5.Янтарь қышқылының туындылары — мексидол, мексикор, лимонтар, реамберин, янтарин.
6. Янтарь қышқылының түзілуіне ықпал ететін дәпілік заттар— глутамин қышқылы, аспаркам (панангин).
7. ГАМК туындылары — натрий оксибутираты, фенибут (ноофен), пантогам, аминалон, пикамилон.
8. Витаминдер — Е витамині (токоферол ацетат), С (аскорбин қышқылы), РР (ниацин), сонымен қатар В тобының витаминдері (рибофлавин, пиридоксин гидрохлориды).
9.Витамин емес кофакторлар — карнитин, рибоксин, липой қышқылы, липамид.
10. Фосфатидилхолин дәрілік заттары — липин, лецитин.
11. Антиоксиданттар — церулоплазмин, цереброкурин, тиотриазолин, мелатонин, карнозин, актовегин.
Тікелей емес әсер көрсететін антигипоксанттар:
1. Шеткі вазодилятаторлар — пентоксифиллин, винпоцетин, оксибрал және т.б..
2. Кальций антагонисттері — циннаризин, флунаризин.
3. бета-Адреноблокаторлар — пропранолол, метопролол, бетаксолол, карведилол.
Қазіргі кезде клиникалық тәжірибеде әртүрлі ургентті жағдайлар кезінде қолданылатын Актовегиннің (Nycomed) антигипоксиялық және антиоксидантты ролі кеңірек зерттеліп анықталған.Актовегин —жоғары тазартылған гемодиализат, ол бұзау қанынан ультрафильтрация әдісімен алынатын, оның құрамында аминқышқылдары, олигопептидтер, нуклеозидтер, көмірсу және май алмасуының аралық өнімі (олигосахаридтер, гликолипидтер), электролиттер (Mg, Na, Ca, P, K), микроэлементтер (Si, Cu) бар.
Актовегиннің негізгі фармакологиялық әсері болып, оттегінің тасымалдауының жақсаруы, глюкоза пайдалануы және оттегінің жұтылуы:
-Жоғары энергетикалық алмасу жоғарылауы (АТФ);
-Қышқылдану фосфорлау ферменттерінің белсенуі (пируват- және сукцинат дегидрогеназалар, цитохром С-оксидаза);
-Сілтілі фосфатаза белсенділігі жоғарылауы, көмірсу және ақуыз синтезінің жылдамдауы;
-К+ ионының жасушаға енуінің жоғарылауы, бұл калийтәуелді ферменттердің (каталаза, сахараза, глюкозидаза) активациясының сүйемелдеуімен жүреді;
-Анаэробты гликолиз өнімдері ыдырауының жылдамдауы (лактата, b-гидроксибутирата).
Актовегин құрамына кіретін белсенді бөлігі инсулин тәрізді әсер көрсетеді. Актовегиннің олигосахаридтері глюкозаның жасуша ішіне тасымалын белсендіреді. Актовегин бір мезгілде глюкозаның жасушаішілік тасымалдаушысын белсендіріп, ол липолиз интенсификациясының сүйемелдеуімен жүреді. Ең маңыздысы – Актовегин әсері инсулинтәуелді қант диабеті бар пациенттерде сақталады, диабеттік ангиопатия үдеуін баяулатып және қан тамырларының кайта түзілуі нәтижесінде капиллярлы тізбек қалыптасуына әсер етеді.
Актовегиннің әсерінен болатын микроциркуляцияның жақсаруы тамыр эндотелиінің аэробты алмасу жақсаруымен байланысты, ол простациклиннің және азот оксидінің босауына әсер етеді(биологиялық вазодилятатор). Вазодилятация және шеткі тамырлардың қарсы тұруының төмендеуі, тамыр қабырғасындағы оттегі метаболизмінің белсенуіне байланысты екіншілік болып табылады.
Осылайша, Актовегиннің антигипоксиялық әсері глюкозаның пайдалануының жақсаруы, оттегіні сіңіруі және миокардтың оттегіні қолдануының төмендеуі арқылы жүріп, нәтижесінде периферияльық қарсы тұру төмендейді.
Актовегиннің антиоксидантты әсері ДЗ жоғары супероксиддисмутазды белсенділігінің болуына байланысты, супероксиддисмутазаның простетикалық тобына кіретін магний және басқа да микроэлементтер ДЗ бар. Магний —жасушалық пептид синтезінің міндетті қатысушысы, ол 13металлопротеин құрамына кіреді, 300 аса ферменттер, сонымен қатар глутаматты глутаминге айналдыратын глутатион синтетаза құрамына кіреді.

Қарқынды терапия бөлімшесінің жинақталған клиникалық тәжірибесі жоғары дозалы: 800-1200 мг-нан 2-4 г-га дейін актовегинді ұсынуға мүмкіндік береді. Көк тамыр ішіне актовегинді мақсатты түрде:

-Жедел миокард ишемиясы (ЖМИ) бар науқастарға реперфузия синдромының алдын алу үшін, тромболитикалық ем немесе баллонды ангиопластика жүргізілгеннен кейін ;

-Әртүрлі шок түрлерін емдеу үшін;

-Қан айналымы тоқтағанда және асфиксияда;

-Ауыр жүрек жеткіліксіздігі;

-Метаболикалық синдромы бар науқастарға.

Антиоксиданттар жедел миокард ишемиясы дамуында, ишемиялық және геморрагиялық инсультте, жергілікті және жалпы қан айналымының жедел бұзылуында орын алатын бос радикальды үрдістер мен жасушалық мембрананың тотыққан қышқылдану липидтерінің белсенуін бөгейді.Оның әсері бос радикалдардың тұрақты молекулярлы түрге айналуы арқылы жүзеге асады, олар аутоқышқылдану тізбегіне қатыса алмайды. Антиоксиданттар бос радикалдарды байланыстырады (тура антиоксиданттар) және тіндердің антиоксидантты жүйесін белсендіреді (тура емес антиоксиданттар).

Энергостим —аралас дәрілік зат, оның құрамында никотинамидадениндинуклеотид (НАД), цитохром С және инозин мынадай қатынасқы сәйкес: 0,5, 10 және 80 мг болады.

ЖМИ кезінде энергиямен қамтамасыз ету жүйесінде кардиомиоциттермен НАД жұмсалуы нәтижесінде - гликолиз дегидрогенезасының коферменті және Кребс циклі, цитохром С —электрондар тасымалы тізбегінің ферменті, онымен митохондрияда (Мх) АТФ синтезі қышқылдану фосфорлану арқылы жүреді. Өз кезегінде митохондриядан цитохром С-ның шығуы тек энергожеткіліксіздік дамуы ғана емес, сонымен қатар бос радикалдар түзілуіне және оксидативті күйзелістің үдеуіне, яғни аоптоз механизмі бойынша жасуша өлуімен аяқталуына әкеледі. Көк тамырға енгізілгеннен кейін экзогенді НАД сарколемма және митохондрия мембраналарына ене отырып, цитозольды НАД жеткіліксіздігін жойып , НАД-тәуелді дегидрогеназа белсенділігін қалпына келтіреді, ол гликолитикалық жолмен АТФсинтезіне қатысады,митохондрияның тыныс тізбегінде цитозольді протон мен электрон тасымалының шоғырлануына қатысады. Өз кезегінде митохондрияда экзогенді цитохром С электрон мен протонның цитохромоксидазаға берілуін қалыптастырады, ол митохондрияның АТФ-синтездеуші қышқылдану фосфорлану қызметін белсендіреді. Бірақ НАД және цитохром С жеткіліксіздігін жою кардиомиоцит АТФ-ң синтезін «конвейер» толық қалпына келтіре алмайды, себебі аденилді нуклеотидтердің жеке бөлігінің құрамына үлкен әсерін тигізе алмайды. Бір мезгілде инозин коронарлы қан ағысын күшейтіп, оттегі жеткізілуі мен пайдалануын қамтамасыз етеді.

Осылайша, мақсатты түрде НАД, цитохром С және инозинді араластырып енгізу ишемиялық күйзеліске ұшыраған кардиомиоциттердегі метаболикалық үрдістерге тиімді әсер ету үшін қолданылады.

Энергостимнің жасушалық метаболизмге фармакологиялық әсер етуі бойынша мүшелер мен тіндерге антиоксидантты және антигипоксантты аралас әсер көрсетеді бар. Көптеген ғалымдардың зерттеулерінен Энергостимнің құрамының МИ емдеудегі тиімділігі басқа да дүние жүзіндегі мойындалған антигипоксанттардан артық екені анықталған: 2-2,5 есе – литий оксибутираты, рибоксин және амитазол, 3-4 есе – карнитин, милдронат, пирацетам, олифен және солкосерил, 5-6 есе – цитохром С, асписол, убихинон. Энерготисмнің МИ-нің кешенді терапиясында ұсынылатын дозасы МИ:110мг (1 флакон)) 100 мл 5% глюкоза 2-3 рет күніне 4-5 күн бойы. Жоғарыда көрсетілгенің барлығы Энергостим МИ-нің кешенді терапиясында және кардиомиоциттердегі метаболикалық бұзылулар нәтижесінде пайда болатын асқынулардың алдын алуда таңдаулы дәрілік зат деп есептеуге мүмкіндік береді.

Медициналық тәжірибеде қолданылатын ең тиімді антиоксиданттардың бірі – убихинон (коэнзим Q10) - табиғатынан эндогенді, митохондрия, лизосома, Гольджи аппараты және плазматикалық мембрананың міндетті бөлігі.

Коэнзим Q10 – витаминтәрізді зат, ол ең алғаш 1957 жылы америка ғалымы Ф.Крейнмен бұқа жүрегі митохондриясынан бөлініп алынса, 1958 К. Фолкерс оның құрылымын анықтаған болатын. Коэнзим Q10-ның екінші ресми аты убихинон (вездесущий хинон)деп атайды, себебі ол әртүрлі концентрацияда жануар текті барлық тіндерде болады. Өткен ғасырдың 60-шы жылдары Коэнзим Q10 ролі митохондрияның тыныс тізбегінің электронды тасымалдаушы болып танылған. 1978 жылы П.Митчел жобасын ұсынып, ол жоюасында Коэнзим Q10-ның митохондрияда электронды тасымалдауға және қышқылдану фосфорлану үрдісіне қатысатынын зерттеп, Нобель сыйлығына ие болған.

Коэнзим Q10 биологиялық мембрана липидтерін және қанның липопротеидты бөліктерін оларды жоятын тотыққан қышқылдану үрдісінен қорғайды, сонымен қатар ДНҚ және ағза ақуызын оттегінің белсенді түрлерінің жиналуынан пайда болатын қышқылдық өзгерістерден қорғайды. Коэнзим Q10– В және С тобының витаминдерінің, фолий және пантотен қышқылы, микроэлементтердің қатысуымен, ағзада тиразин аминқышқылдарынан түзіледі. Қартая келе Коэнзим Q10 биосинтезі қарқынды төмендейді, ал физикалық, эмоциональды жүктеме кезінде, көптеген аурулардың патогенезінде және қышқылдану күйзелісінде оның жұмсалуы жоғарылайды.

Мыңдаған науқастарға жүргізілген 20 жылдан аса тәжірибеде жүрек-қантамыр жүйесі патологиясы кезінде Коэнзим Q10-ның жеткіліксіздігі дәлелдейді, себебі бұл кезде жүрек бұлшықеттерінің жасушаларының энергияға қажеттілігі артады. Коэнзим Q10-ның қорғаныштық ролі оның кардиомиоциттердің энергетикалық метаболизм үрдісіне қатысуымен және антиоксидантты қасиетімен сипатталады. Бұл дәрілік заттың ерекшелігі – оның ағзаның ферментті жүйе әсерімен болатын жергілікті мүмкіншілігіне байланысты. Бұл қасиеті басқа антиоксиданттардан, яғни өз қызметін атқара отырып қайтымсыз қышқылданып, қосымша енгізуді қажет ететін дәрілік заттардан ерекшеленеді.

Коэнзим Q10-ның ең алғашқы оң нәтижесі кардиологияда кеңею кардиомиопатиясы және екі жармалы қақпақшаның пролапсы бар науқастарды емдегенде анықталды: миокардтың диастолалық қызметінің жақсаруына байланысты сенімді мәліметтер алынды. Кардиомиоциттердің диастолалық қызметі – энергоқуатты үрдіс, ол жүрек-қантамыр жүйесінің көптеген патологиялық жағдайында барлық энергияның 50% дейін және одан да көбін қолданады.

Соңғы 10 жылдың клиникалық зерттеулері Коэнзим Q10-ның ЖИА-ның, артериальды гипертензия, атеросклероз және созылмалы шаршау синдромының кешенді емінде тиімділігін анықтады. Жинақталған клиникалық тәжірибе Коэнзим Q10-ды тек жүрек-қантамыр жүйесінің кешенді емінде тиімді ғана емес, сонымен қатар алдын алу үшін қолдануға болатын дәрілік зат.

Коэнзим Q10-ның ересектер үшін алдын алу үшін қолданылатын дозасы - 15 мг/сут, емдік дозасы -30-150 мг/сут, қарқынды ем үшін - 300-500 мг/тәу дейін. Коэнзим Q10-ды ауыз арқылы қабылдауда жоғары емдік дозасы оның майда еритін заттармен сіңуінің қиындауына байланысты, сондықтан қазіргі кезде биожеткіліктікті жақсарту үшін суда еритін убихинонның түрлері жасалып шығырылған.

Эксперименталды зерттеу реперфузионды синдром кезінде Коэнзим Q10-ның алдын алу және емдік әсерін көрсетті, ол ишемиялық күйзеліске ұшыраған кардиомиоциттердің субжасушалық құрылымын және митохондрияның қышқылдану фосфорлану қызметін сақтау арқылы сипатталған.

Клиникалық тәжірибеде Коэнзим Q10-ды балалардағы созылмалы тахиаритмия, QT аралығының созылу синдромы, кардиомиопатия, синусты өзектің әлсіздік синдромын емдеуде қолданылуы уақытша шектелген.

Қорытынды:

Қорыта келе, ишемиялық күйзеліске ұшыраған ағза мен тін жасушаларының зақымдануының патофизиологиялық механизмінің негізінде – липидтердің тотыққан қышқылдануы туралы нақты болжам бар, ал ол өз кезегінде жүрек-қантамыр жүйесінің ауруларында маңызды орын алатын болғандықтан, ургентті жағдайлардың кешенді емінде антиоксиданттар мен антигипоксанттарды қосуды қажет етеді.

ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1 Андриадзе Н.А., Сукоян Г.В., Отаришвили Н.О и др. Антигипоксант прямого действия энергостим в лечении ОИМ. Российские международные вести, 2001. -№2. - С. 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. - С. 10-14.
3 Джанашия П.Х., Проценко Е.А., Сороколетов С.М. Энергостим в лечении хронических форм ИБС. Росийский кардиологический журнал, 1988. - №5. - С. 14-19.
4 Закирова А.Н. Корреляционные связи перикисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и микрореологических нарушений в развитии ИБС. Тер.архив, 1966. - №3. - С. 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. – С. 8-14.
6 Капелько В.И., Рууге Э.К. Исследования действия Кудесана при повреждении сердечной мышцы, вызванной стрессом. Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q10 с витамином Е) в кардиологии. - М.: 2002. - С. 15-22.
7 Коган А.Х., Кудрин А.Н., Кактурский Л.В. и др. Свободнорадикальные перекисные механизмы патогенеза ишемии и ИМ и их фармакологическая регуляция. //Патофизиология, 1992. - №2. - С. 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. - С.3-7.
9 Нордвик Б. Механизм действия и клиническое применение препарата актовегина. Актовегин. Новые аспекты клинического применения. - М.: 2002. - С. 18-24.
10 Румянцева С.А. Фармакологическая характеристика и механизм действия актовегина. Актовегин. Новые аспекты клинического применения. - М.: 2002. - С. 3-9.
11 Слепнева Л.В. Алексеева Н.И., Кривцова И.М. Острая ишемия органов и ранние постишемические расстройства. - М.: 1978. - С. 468-469.
12 Смирнов А.В., Криворучка Б.И. Антигипоксанты в неотложной медицине. Анест. и реаниматол., 1998. - №2. - С. 50-57.
13 Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы.// Кардиология, 1999. - №3. - С. 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. - С. 23.

Қ. ҚҰНАНБАЙ, А.К. ҚАИРБЕКОВ, А.Б . СЕЙДЕНОВА, А.Қ. МАМЫРОВА

ОСОБЕННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИОКСИДАНТОВ В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГИИ

Резюме: Имеющиеся экспериментальные и клинические данные убедительно свидетельствуют о патофизиологических механизмах повреждения клеток тканей и органов, подвергнутых ишемическому стрессу, в основе которых лежат метаболические нарушения — перекисное окисление липидов, имеющих место при различных сердечно-сосудистых заболеваниях, диктуют необходимость включения антиоксидантов и антигипоксантов в комплексную терапию ургентных состояний, при условии выбора оптимальной лекарственной формы, достаточной дозировки и длительного применения.
Ключевые слова: заболевания сердечно-сосудистой системы, ишемический стресс, антиоксиданты, актовегин, Коэнзим Q10

K.KUNANBAI, A.K. KAIRBEKOV, A.B. SEIDENOVA, A.K.MAMYROVA

FEATURES OF APPLICATION OF ANTIOXIDANTS IN PRACTICE OF CARDIOLOGY

Resume: Available experimental and clinical data convincingly testify about pathophysiological mechanisms of damage of cells and the bodies subjected to an ischemic stress at the heart of which metabolic violations — perekisny oxidation of the lipids which are taking place at various cardiovascular diseases , dictate need of inclusion of antioxidants and antigipoksant in complex therapy of urgentny conditions, on condition of a choice of an optimum medicinal form, a sufficient dosage and long application.
Keywords: cardiovascular diseases, ischemic stress, antioxidant, actonegin, coenzyme Q_{10}

УДК 616.379-008.64-06-08

Е.Ж. КУРМАМБАЕВ, М. ДВОРАЦКА, Г.Н. ЧУКАНОВА
Западно-Казахстанский государтсвенный медицинский университет имени Марата Оспанова, кафедра фармакологии
Познаньский медицинский университет имени, Польща, кафедра клинической фармакологии

АЛЬФА-ЛИПОЕВАЯ КИСЛОТА КАК СРЕДСТВО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Альфа-липоевая кислота (АЛК) представляет собой кислоту жирного ряда, которая является кофактором митохондриальных ферментов, принимающих участие в цикле трикарбоновых кислот и элиминации свободных радикалов, обладает выраженной антиоксидантной активностью. В терапевтической практике АЛК используется более 50 лет. В данном обзоре авторы представили исследования последних лет, свидетельствующие о возможности использования АЛК для предупреждения сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа.