ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ КВЕРЦЕТИНУ В КАРДІОЛОГІЇ

Г.В.Бєлік

Національний фармацевтичний університет

Ключові слова: біофлавоноїди; кардіологія; кверцетин; ліпосоми; перекисне окиснення ліпідів

Процеси вільнорадикального окиснення відіграють важливу роль у патогенезі захворювань міокарда, тому застосування антиоксидантів є патогенетично виправданим. Одним з класів антиоксидантів є біофлавоноїди. Кверцетин є типовим представником біофлавоноїдів. Він проявляє протизапальний, антиоксидантний, антитоксичний, гіполіпідемічний ефекти, здатний інгібувати фермент ліпоксигеназу, покращувати метаболізм міокарда, попереджати серцево-судинні порушення. Однак, ефективність кверцетину обмежена у зв'язку з його низькою біодоступністю. З метою подолання цього недоліку була розроблена водорозчинна (ліпосомальна форма кверцетину). Біодоступність водорозчинної лікарської форми вища порівняно з традиційною (ліпофільною), тому вивчення кардіопротекторної активності нової лікарської форми кверцетину є перспективним.

У патогенезі багатьох захворювань міокарда значну роль відіграють процеси вільнорадикального окиснення. В цьому випадку в основі патологічних процесів у міокарді лежать порушення цілісності мембран кардіоміоцитів, обумовлені активацією фосфоліпаз і оксигеназ, які стимулюють утворення вільних радикалів, провокуючи аномальне перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ). Одночасно з ініціюванням ПОЛ спостерігається активація ліпооксигеназ, які підсилюють утворення лейкотрієнів. Останні, в свою чергу, викликають коронароспазм, тахіаритмії, збільшують агрегацію тромбоцитів, запалення кардіоміоцитів [10].

Виходячи з цього, поруч з традиційними засобами базової терапії серцево-судинних захворювань усе частіше використовують антиоксидантні засоби. Протекторні властивості антиоксидантів сприяють стабілізації системи гомеостазу, перешкоджаючи утворенню вільних радикалів, і попереджують порушення функції міокарда, викликані вільними радикалами.

У зв'язку з тим, що погіршення екологічної ситуації супроводжується утворенням в організмі вільних радикалів, антиоксиданти можна назвати екопротекторами. Їх фармакологічний захист в основному обумовлений активацією ендогенних антиоксидантних систем, які цілеспрямовано регулюють стан антиоксидантного потенціалу організму та дезінтоксикацією продуктів ПОЛ [17].

Антиоксидантами природного походження є біофлавоноїди. Це фенольні речовини, які проявляють різнобічну фармакологічну активність [2]. Завдяки фенольній структурі біофлавоноїди можуть взаємодіяти з вільними радикалами, зменшуючи інтенсивність ПОЛ [27].

Антиоксидантна дія біофлавоноїдів обумовлена їх здатністю "гасити" вільні радикали, які утворюються в результаті перекисного окиснення. Біофлавоноїди виступають у ролі сквенджерів для вільних радикалів, усуваючи продукти пероксидації, та захищають ліпідний бішар клітинних мембран від пошкодження [23, 34].

Крім того, антиоксидантний ефект біофлавоноїдів пов'язують з їх властивістю активувати ферменти власного антиоксидантного захисту організму (зокрема каталазу) [2, 5, 14, 34].

Серед біофлавоноїдів кверцетин є речовиною з вираженим антиоксидантним ефектом [6].

Дані літератури дозволяють стверджувати, що досить низьке надходження з їжею флавоноїдів і, в першу чергу, кверцетину збільшує ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) [5, 6, 8, 11, 13]. Доведено, що вживання продуктів, які містять достатню кількість кверцетину, здатне знизити ризик виникнення інфаркту міокарда [8, 9, 18, 19, 25, 30, 34, 39].

Враховуючи ці дані, кверцетин можна розглядати як потенційний кардіопротектор, зокрема при ішемічній хворобі серця, атеросклерозі тощо.

Відомо, що важливу роль у дії на патогенез деяких форм ІХС може мати антикоагулянтний ефект кверцетину, який проявляється в інгібуванні каталітичної активності тромбіну в реакції зв'язування фібриногену [3, 5, 6, 12, 14, 22, 31, 35]. Клінічно досліджено, що кверцетин здатний збільшувати час рекальцифікації плазми і нормалізувати деякі інші показники гемокоагуляції у хворих на ІХС [20].

У хворих на міокардити різної етіології кверцетин корегує показники ПОЛ і збільшує рівень ферментів антиоксидантного захисту, зменшуючи активність запального процесу, і усуває мікро-

Г.В.Бєлік — асистент кафедри фармакології Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

циркуляторні порушення в міокарді. Кверцетин здатний пригнічувати ферментний комплекс ліпооксигеназ [9, 11, 12, 14, 25, 28, 36].

Виражений протизапальний ефект кверцетину обумовлений здатністю блокувати фермент 5-ліпооксигеназу і пригнічувати внаслідок цього синтез медіаторів запалення (лейкотрієнів). Крім цього, кверцетин блокує протеїнкіназу С, активує аденілатциклазний каскад і цим захищає саркоплазматичний ретикулум кардіоміоцитів при ішемії [4, 5, 16, 29]. Кверцетин також здатний нівелювати пошкоджуючу дію іонізуючого випромінювання на серце [14, 15, 36]. Променева терапія раку молочної залози (особливо при лівобічній локалізації) може призвести до розвитку кардіальних ускладнень. Іонізуюче випромінювання викликає активацію ПОЛ у тканинах серця, що призводить до порушення клітинних мембран, розвитку променевого запалення. Як кардіопротекторний засіб для профілактики кардіальних ускладнень використовувався кверцетин. Останній сприяє пригніченню найважливіших ланок запалення, яке розвивається в серці при опроміненні, таких як утворення лейкотрієнів, хемотаксис і дегрануляція поліморфноядерних лейкоцитів, а також знижує процеси ПОЛ. Все це в кінцевому результаті приводить до поліпшення процесів метаболізму в міокарді, нормалізації його скорочувальної здатності. Позитивна метаболічна дія біофлавоноїдів кверцетину сприяє відновленню показників електрофізіологічного стану серцевого м'яза з ліквідацією дисаритмій, зниженню систолічного перевантаження шлуночків та зменшення негативних проявів гіпоксії.

При моделюванні синдрому ішемії в результаті активації ПОЛ різко зменшувався синтез у ендотелії оксиду азоту. Кверцетин перешкоджає різкому зниженню продукції оксиду азоту [29]. Кверцетин як антилейкотрієновий препарат попереджує пошкодження лейкотрієнами ендотелію судин ішемізованої області і зменшує постішемічні порушення мікроциркуляції [38]. Захисна дія кверцетину на ішемізований ендотелій проявляється у збереженні його ультраструктури та ознак нормального функціонування: мікропіноцитозних везикул і секреторних гранул у цитоплазмі, мікроворсинок на зовнішній мембрані ендотеліоциту. Захист кверцетином ендотелію коронарних судин в умовах гострої ішемії міокарда може зменшити адгезію та агрегацію форменних елементів у просвіті судини, попередити внутрішньосудинне тромбоутворення [1, 6, 13].

Кверцетин практично нетоксичний, крім того сам може проявляти антитоксичний ефект. Зокрема кверцетин має здатність захищати тканини міокарда від пошкоджуючої дії ацетальдегіду, стимулювати активність детоксикуючих ферментних систем організму [23, 38, 39].

Обмежуючи накопичення продуктів ПОЛ, кверцетин попереджує серцево- судинні порушення, викликані антибактеріальними і протитуберкульозними препаратами [39].

У результаті клінічних досліджень встановлено, що кверцетин проявляє антитоксичні властивості в умовах пошкодження міокарда. Встановлена позитивна динаміка клінічних проявів ішемії міокарда і нормалізація показників, які свідчать про стан клітинних мембран при введенні кверцетину [6, 23, 24, 34].

Встановлено, що кверцетин здатний попереджати перекисне окиснення ліпопротеїдів низької густини, блокуючи їх атерогенні властивості. Експериментально і клінічно підтверджений гіполіпідемічний ефект кверцетину, завжди поєднаний з активацією ферментів антиоксидантного захисту і послабленням процесів ліпопероксидації. Таким чином, кверцетин інгібує локальні судинні механізми атерогенезу. Це досягається шляхом усунення ретракції ендотелію і набряку інтими — факторів, які розширюють міжендотеліальні проміжки [11, 26, 31].

Значну роль у гальмуванні атеросклеротичного процесу відіграє здатність кверцетину впливати на адгезивні властивості ендотелію. Експериментально доведено, що кверцетин блокує активовану ліпополісахаридами продукцію ендотелію адгезивних молекул [33].

Позитивний вплив кверцетину на стан серцевого м'яза обумовлює достатній резерв часу для проведення інших лікувальних заходів та є базовою патогенетично обумовленою терапією, направленою на оптимізацію енергетичного обміну ішемізованого міокарда.

Довгий час використання багаточисленних корисних фармакологічних властивостей кверцетину в клінічній практиці обмежувалось низькою біодоступністю існуючих лікарських форм цього препарату.

Низька біологічна доступність кверцетину обумовлена його слабкою розчинністю в біологічних рідинах організму [8, 21].

Тому в Україні проводяться роботи зі створення нових лікарських форм кверцетину.

За допомогою таких модифікаторів як пектин і глюкоза Борщагівським хіміко-фармацевтичним заводом створена нова лікарська форма — "Гранули кверцетину" (пакети по 2,0 г).

Розробка водорозчинних форм кверцетину — корвітину розширили можливість застосування препарату у невідкладній кардіології. Проведення досліджень такої лікарської форми кверцетину свідчить про його здатність покращувати кровообіг у міокарді при гострому ІМ, зменшувати розміри некрозу, попереджати розхвиток дилатації лівого шлуночка [13, 29].

Клінічне дослідження застосування внутрішньовенної інфузії кверцетину з фібринолітиком стрептокіназою дозволяє подолати тромборезистентність і збільшити частоту реканалізації інфарктзалежної коронарної артерії. Включення в комплекс терапії інфаркту міокарда (ІМ) водорозчинної форми кверцетину знижує частоту регенерації шлуночкових аритмій, рецедивів ІМ, зменшує дисфункцію лівого шлуночка, сприяє покращенню скорочувальної здатності міокарда [4, 15].

Створенню нових лікарських форм кверцетину, які мають високу біологічну доступність, присвячена розробка вчених Інституту фармакології та токсикології АМН України, зокрема створення ліпосомальної форми кверцетину, яка містить кверцетин, лецитин і лактозу і призначена для лікування і профілактики серцево-судинних захворювань.

У сучасній літературі, яка відображає світовий досвід вивчення і застосування ліпосом у медицині, існують лише поодинокі повідомлення про використання кардіопротекторної дії ліпосом і ліпосомальних транспортних систем, які містять антиоксидантні препарати. Тому вивчення нової ліпосомальної форми кверцетину як засобу корекції різноманітних захворювань міокарда, що супроводжують порушення структурно-функціональних властивостей біомембран кардіоміоцитів, є актуальною проблемою для кардіопротекції.

Принципово важливою є здатність ліпосом до накопичення в ішемізованих тканинах або клітинах з деполяризованою мембраною, завдяки чому при системному введенні ліпосоми переважно потрапляють у тканини і клітини, які знаходяться у стані гіпоксії. Така вибірковість до аномалій киснево-залежного статусу у комплексі з їх власними антигіпоксичними та антиоксидантними ефектами, а також здатністю до відновлення повноцінності клітинних мембран блискуче використана для пояснення фармакокоригуючої ролі самих фосфатидилхолінових ліпосом при пошкодженнях міокарда в умовах ішемії і реперфузії [2, 32, 37, 38].

Інтимні механізми такої дії передбачають відновлення пошкодженої структури мембран кардіоміоцитів завдяки взаємодії ліпосом з ліпідним бішаром останніх; нормалізуючу дію на скорочувальну активність непосмугованих м'язів судин; можливість входження позаклітинного кальцію в міоплазму в умовах гіпоксії. Включаючись у сарколему непосмугованих м'язів, ліпосоми виконують функцію мішені для мембранозв'язаних фосфоліпаз і продуктів ПОЛ, захищаючи таким чином оточення і білок кальцієвих каналів. Вірогідним вважають нормалізуючий вплив ліпосом на функціональну активність ендотелію, в тому числі і факторів констрикторної природи, які ним виробляються.

Обговорюється і можливий механізм, який передбачає попереджувальну роль ліпосом у створенні токсичних метаболітів циклу арахідонової кислоти і ПОЛ. Сукупність цих факторів сприяє тривалій стабілізації ліпосомами скорочувальної і насосної функції серця в умовах реперфузійного пошкодження міокарда, попереджує розвиток реперфузійних порушень коронарного кровотоку і серцевої діяльності, покращує системний кровообіг у великому та малому колі.

Таким чином, можна зробити висновок, що використання кверцетину в кардіологічній практиці є патогенетично виправданим та доцільним, а створення ліпосомальних лікарських форм на його основі з метою оптимізації фармакокінетичних параметрів та підвищення ефективності препарату є актуальним.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Андреева Г.Л. Изменение показателей ПОЛ у больных острым инфарктом миокарда и пути их фармакологической коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1990. — 20 с.*
2. *Антонов В.Ф., Торчилин В.П. Липосомы. Применение в биологии и медицине: Сб. ст. — М.: Наука, 1985. — 90 с.*
3. *Бровкович В.М., Беневолинский Д.С., Левицкий Д.О. //Кардиол. — 1987. — Т. 37, №10. — С. 102-105.*
4. *Використання нових лікарських форм кверцетину при ішемічних та радіаційних ушкодженнях: Метод. рекоменд. / Н.П.Максютіна, О.О.Мойбенко, О.М.Пархоменюк та ін. — К., 2000. — С. 38.*
5. *Гацура В.В., Смирнов Л.Д. //Хим.-фарм. журн. — 1992. — Т. 26, №11-12. — С. 10-15.*
6. *Голец В.О. Вивчення антиоксидантної та антигіпоксичної активності препаратів рослинного походження "Алактону", "Кверцетину" та "Токоферолу ацетату" в експерименті: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. — К., 1993. — 18 с.*
7. *Гугнин А.Г., Губергриц Е.А., Жданюк Ю.И. Применение антиоксидантов в комплексной патогенетической терапии ишемической болезни сердца //Вопр. кардиол.: Тез. докл. I съезда кардиологов Казахстана. — Алма-Аты, 1991. — Т. 2. — С. 127.*
8. *Иванов Л.В., Хаджай Я.И., Кошелева Л.П. и др. //Хим.-фарм. журн. — 1992. — Т. 26, №2. — С. 20-23.*
9. *Ковалев В.Б., Ковган В.В., Колчина Е.Ю. //Укр. мед. альманах. — 1999. — Т. 2, №4. — С. 176-181.*
10. *Ковалев В.Б., Колчин Ю.Н. Кверцетин как протектор ранних изменений сердца у больных раком молочной железы, подвергавшихся лучевой терапии //Матер. республ. наук.-практ. конф. с междунар. участием "Эффективные методы лечения заболеваний сердца, сосудов и других органов". — Винница, 1999. — С. 45-47.*
11. *Колчин Ю.Н. Исследование роли липооксигеназных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты в патогенезе острой ишемии и инфаркта миокарда: Дис. ... докт. мед. наук. — К., 1991. — 379 с.*

12. *Колчин Ю.Н., Мойбенко А.А. //Укр. кардіол. журн. — 1994. — №4. — С. 31.*
13. *Колчин Ю.Н., Попович Л.Ф., Грабовский А.Н. и др. //Кардиол. — 1990. — Т. 30, №3. — С. 72-75.*
14. *Максютина Н.П. //Фармац. журн. — 1993. — №4. — С. 80-83.*
15. *Мойбенко А.А., Максютина Н.П., Мохорт М.А. та ін. //Укр. кардіол. журн. — 1996. — №3 (додаток). — С. 175.*
16. *Яковлев В.М., Долгих В.Т., Яковлева Т.А., Денисова И.А. //Патол. физиол. и эксперим. терапия. — 1986. — №1. — С. 68-70.*
17. *Cheng I.F., Cheng I.F., Breen K. //Biometals. — 2000. — Vol. 13, №1. — P. 77-83.*
18. *Cui J., Tosaki A., Bertelli A.A. ei al. //Drugs Exp. Clin. Res. — 2002. — Vol. 28, №1. — P. 1-10.*
19. *Cui J., Tosaki A., Cordis G.A. et al. //Ann. N. Y. Acad. Sci. — 2002. — №957. — P. 308-316.*
20. *De Moura R.S., Miranda D.Z., Pinto A.C. et al. //J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2004. — Vol. 44, №3. — P. 302-309.*
21. *Graefe E.U., Wittig J., Mueller S. et al. //J. Clin. Pharmacol. — 2001. — Vol. 41, №5. — P. 492-499.*
22. *Hearse D.J. Myocardial injury during myocardial ischemia end reperfusion: concepts and controversies. — N. Y.: Raven Press, 1992. — 288 p.*
23. *Huk I., Brovkovich V., Nanobashvili I. et al. //Br. J. Surg. — 1998. — Vol. 85, №8. — P. 1080-1085.*
24. *Inal M., Altimilik M., Bilgin M.D. //Cell Biochem. Funct. — Dec. 2002. — Vol. 20 (4). — P. 291-296.*
25. *Induction of cell arrest and apoptosis in human breast cancer cell by quercetin. Int. //Oncol. — 2001. — Vol. 19 (4). — P. 837-844.*
26. *Ishimitsu S., Nakamura Y., Tonogai Y. //J. Health Sci. — 2000. — Vol. 46, №4. — P. 229-240.*
27. *Kitamura M., Ishikawa Y. //Biochem. Biophys. Res. Commun. — 2000. — Vol. 279, №2. — P. 629-634.*
28. *Kubler W., Haas M. //Heart. — 1996. — Vol. 75. — P. 330-333.*
29. *Lauro M.R., Torre M.L. //Drug Dev. Ind. Pharm. — Apr. 2002. — Vol. 24 (4). — P. 371-379.*
30. *Miller N.J., Ruiz-Larrea M. Begona //J. Nutr. Environ. Med. — 2002. — Vol. 12, №1. — P. 39-51.*
31. *Moibenko A.A., Maxyutina N.P., Parkhomenko A.N. Lipoxigenaze and NO-sintase activities following acute myocardial infarction, new aspects of treatment //III Intern. Congr. of pathophysiology (Lahti. June 15-16, 1998). — Lahti, Finland, 1998. — P. 9-10.*
32. *Nomura F., Nagata M., Inaba T. et al. //Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 2001. — Vol. 98, №5. — P. 2340-2345.*
33. *Parthasarathy S., Santanam N., Ramachandran S., Meilhac O. //J. Lipid Res. — 1999. — Vol. 40, №12. — P. 2143-2157.*
34. *Robak J., Grygtewski R.J. //Biochem. Pharmacol. — 1988. — Vol. 37, №5. — P. 837-841.*
35. *Saija A., Scalese M., Lanza M. et al. // Free Radic. Biol. Med. — 1995. — Vol. 19, №4. — P. 481-486.*
36. *Shimoi K., Masuda S., Furugori M. et al. // Carcinogenesis. — 1994. — Vol. 15, №11. — P. 2669-2672.*
37. *Shirai M., Moon J.H., Tsushida T., Terao J. //J. Agric. Food Chem. — 2001. — Vol. 49, №11. — P. 5602-5608.*
38. *Yochimoto T., Furukewe M., Yomamoto S. //Biochem. Biophysiol. Res. Comm. — 1983. — Vol. 116, №2. — P. 612-614.20.*
39. *Zarco P., Zarco M.N. //Medicographia. — 1996. — Vol. 18, №2. — P. 18-21.*

Адреса для листування: 61002, м. Харків,
вул. Мельникова, 12. Тел. (057) 706-30-69.
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 20.10.2004 р.