

Деякі аспекти кардіocereбропротекції при артеріальній гіпертензії

Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішою патологією у групі серцево-судинних хвороб: підвищений артеріальний тиск (АТ) відзначається в кожній третій дорослій людині та майже в кожній другій людині похилого віку [1, 2]. АГ є одним із провідних чинників розвитку серцево-судинних захворювань. Стабільно підвищений АТ чинить безпосередній вплив на серце й судини. Гіпертензивне ураження серця на ранніх етапах проявляється розвитком гіпертрофії лівого шлуночка, тоді як для артерій характерним є розвиток артерioskлерозу. Разом із цим АГ є одним із потужних чинників розвитку атеросклерозу, патогенетичними ланками розвитку якого є дисфункція ендотелію, оксидативний стрес та активація системного запалення низької градації. Зазначені зміни функціонального стану судинної стінки притаманні й хворим на АГ і певною мірою пояснюють роль АГ у розвитку та прогресуванні атеросклеротичного ураження судин [2, 3].

Результати численних епідеміологічних досліджень свідчать, що стале підвищення АТ є одним зі значущих чинників розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС). За даними офіційної статистики, в Україні 66% пацієнтів з АГ мають ІХС [1]. Така коморбідність зумовлює дуже високий ризик серцево-судинних катастроф і потребує від лікаря та пацієнта комплексної й регулярної терапії, спрямованої на ефективний контроль АТ, поліпшення прогнозу та клінічного перебігу захворювання. Згідно із сучасними підходами пацієнти з АГ у поєднанні з ІХС мають отримувати адекватну антигіпертензивну, антиангінальну, статино- й антитромбоцитарну терапію; за наявності показань – лікування з використанням інтервенційних технологій.

Однак у деяких клінічних ситуаціях обґрунтованим є застосування препаратів, ефекти яких спрямовані на міокардальну цитопротекцію. У ситуації, коли неможливо збільшити коронарний кровоплин, доцільно використовувати засоби, котрі збільшують здатність міокарда переносити ішемію, не втрачаючи або швидко відновлюючи при цьому свою функціональну активність через оптимізацію енергообміну, що призводить до зменшення потреби міокарда в кисні.

Провідним шляхом енергоутворення є окислення жирів, тоді як гліколіз є додатковим енергетичним джерелом для кардіоміоцитів. При цьому гліколіз є більш раціональним з точки зору «економічного» шляху утворення основних енергетичних молекул АТФ. Зважаючи

на це, основною ідеєю розробки сучасних кардіопротекторів є створення препаратів, що стимулюють гліколіз як більш кисеньзберігаючий шлях енергообміну.

Одним із препаратів із цитопротекторними властивостями є метилетилпіридинолу сукцинат (Нейротропин-Мексibel), механізм дії якого полягає в стимуляції гліколізу. Спектр дії цього кардіоцитопротектора поширюється на всі патогенетичні ланки ІХС. Відмінною рисою метилетилпіридинолу сукцинату є його здатність гальмувати процеси вільнорадикального окислення, що дає змогу використовувати цей препарат для захисту ішемізованого міокарда від наслідків окислювального стресу. Теоретичні передумови антиангінальної ефективності метилетилпіридинолу сукцинату знайшли підтвердження в низці клінічних досліджень. За результатами відкритого рандомізованого дослідження клінічної ефективності метилетилпіридинолу сукцинату у хворих на стабільну стенокардію напруження, котрі постійно приймали пролонговані нітрати та/або β-адреноблокатори, препарат сприяє підвищенню толерантності до фізичних навантажень і знижує потребу в антиангінальних препаратах. Окрім того, включення метилетилпіридинолу сукцинату в комплексну терапію прогресуючої стенокардії призводить до зменшення загального числа епізодів ішемії, скорочення частоти больових приступів [4, 5].

Антиангінальні ефекти метилетилпіридинолу сукцинату (Нейротропин-Мексibel) супроводжуються й антиаритмічною дією (зменшує частоту виникнення переважно шлуночкових порушень ритму), що було продемонстровано у хворих як із гострими, так і з хронічними формами ІХС. Терапія метилетилпіридинолу сукцинатом чинить також антиатерогенний вплив на ліпідний склад сироватки крові у хворих на ІХС – зменшує рівень тригліцеридів (до 19%) і підвищує рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (на 12,6%) [6].

Метилетилпіридинолу сукцинат покращує клінічний перебіг хронічної серцевої недостатності ішемічного генезу, що проявляється зростанням толерантності до фізичного навантаження. Включення його в комплексну

терапію таких пацієнтів призводить до покращення внутрішньосерцевої гемодинаміки та діастолічної функції лівого шлуночка.

У пацієнтів з АГ було продемонстровано не тільки поліпшення функції ендотелію, а й клінічні переваги застосування метилетилпіридинолу сукцинату – покращення показників добового профілю АТ і підвищення антигіпертензивної ефективності інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Призначення метилетилпіридинолу сукцинату пацієнтам із гіпертензивним кризом у комплексі з антигіпертензивними препаратами сприяє підвищенню ефективності терапії, зменшуючи ризик виникнення повторних кризів і серцево-судинних ускладнень [7].

Отже, унікальне поєднання оптимізації енергообміну клітин та антиоксидантних властивостей визначає універсальну здатність метилетилпіридинолу сукцинату (Нейротропин-Мексibel) покращувати клітинний метаболізм і дає підстави для його використання в комплексній терапії пацієнтів з ІХС, АГ і супутніми захворюваннями.

Мозок – одна з ранніх мішеней АГ. Підвищений рівень АТ є головним модифікованим фактором ризику ішемічного та геморагічного інсультів, а також патології малих судин, яка включає лакунарні інфаркти, мозкові мікрокрововиливи й ураження білої речовини головного мозку (лейкоаріоз). Саме ці структурні зміни лежать в основі розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з АГ.

Термін «когнітивні розлади» визначає тимчасове та прогресивне зниження деяких пізнавальних функцій, яке не відповідає діагностичним критеріям деменції. Їх діагностика включає оцінку пам'яті, мови, виконавчої та просторової функцій за допомогою нейропсихологічних тестів, серед яких найуживаніші: коротка шкала оцінки психічного статусу (MMSE) та Монреальський когнітивний тест (MoCA-тест) [8, 9]. Обидва тести використовують для діагностики як судинних когнітивних порушень, так і первинних дегенеративних когнітивних розладів, однак чутливість MoCA-тесту значно вища порівняно з такою MMSE, тому MoCA-тест придатний для виявлення не тільки виражених, а й помірних когнітивних порушень.

Механізм, що лежить в основі ураження мозку на тлі АГ, є комплексним



Л.А. Міщенко

ВОЛЯ ДО ЖИТТЯ

НЕЙРОТРОПИН - МЕКСИБЕЛ™ метилетилпіридинолу сукцинат

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування НЕЙРОТРОПИН - МЕКСИБЕЛ

Склад. 1 мл містить метилетилпіридинолу сукцинату 50,0 мг

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій. Фармакологічна група. Засоби, що впливають на нервову систему. Код АТХ. N07X. X. Фармакологічні властивості. Нейротропин-Мексibel є інгібітором вільнорадикальних процесів, мембранопротектором, здійснює антигіпоксичну, стреспротекторну, ноотропну, протисудомну і ангіоспастичну дію. Фармакокінетика. При введенні препарат визначається в плазмі крові протягом 4:00 після введення. Період досягнення максимальної концентрації складає 0,45-0,5 год. Показання. У складі комплексної терапії: гострі порушення мозкового кровообігу, дисциркуляторної енцефалопатії, нейроциркуляторної дистонії, летаргії, когнітивних порушень атеросклеротичної генези, тивових розладів при неуртичних і невропатичних станах, купірування абстинентного синдрому при алкоголізмі з перманентними невропатичними та нейроциркуляторними порушеннями. Протипоказання. Гостра печінкова або ниркова недостатність, підвищена чутливість до компонентів препарату. Застосування у період вагітності або грудного годування. Безпечна застосування препарату в період вагітності та грудного годування не встановлено, тому Нейротропин-Мексibel не варто застосовувати в даний період. Спосіб застосування та дози. Нейротропин-Мексibel призначають внутрішньом'язово або внутрішньовенно (струминально, крапельно). Дози підбирають індивідуально. Діти. Ефективність не встановлено. Для дітей препарат не варто застосовувати. Побічні ефекти. Центральні-кишкові розлади: нудота, сухість слизової оболонки рота, металічний присмак в роті, диспепсія, діарея. Неврологічні розлади: сонливість, порушення процесу засинання, відчуття тривог, емоційна реактивність, головний біль, порушення координації, каталепсія, гідропсія. За рецептом. Виробник. РПІ «Фармадпрепарати». Республіка Білорусь, 220007, м. Мінськ, вул. Фабрична, 30.

1. Серцево-мозковий ефектність препарату Мексibel в терапії цереброваскулярної патології. МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ для бригад скорієї допомоги 2005.

2. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу НЕЙРОТРОПИН - МЕКСИБЕЛ.

Розсилка 11143/01/01 Наказ МОЗ №860 від 18.12.2015

і остаточно не з'ясованим. Відомо, що підвищений рівень АТ викликає адаптивні зміни мозкової гемодинаміки, що проявляється зміщенням верхньої та нижньої меж ауторегуляції до підвищеного АТ і робить пацієнтів з АГ особливо чутливими до епізодів гіпотензії, котрі можуть бути тригерами «німого» цереброваскулярного ураження. Щодо коронарного кровоплину спостерігаються аналогічні закономірності. Проте, на відміну від чутливого до змін концентрації CO₂ в крові церебрального кровоплину, коронарний кровоплин залежить від насичення крові киснем, оскільки навіть у стані спокою міокард максимально екстрагує з неї O₂, тому різке зниження АТ більш несприятливо впливає на кровопостачання міокарда, ніж головного мозку.

З іншого боку, АГ є чинником прогресування атеросклерозу з формуванням атеросклеротичних бляшок у судинах великого діаметру й артеріосклерозу та звивистості мозкових артерій малого калібру, призводячи до зменшення діаметру просвіту артерій, зниження діастолічної швидкості кровоплину, підвищення судинного опору та зниження перфузії мозку. Гіперперфузія, у свою чергу, зумовлює утворення локальних ділянок церебральних інфарктів і дифузних ішемічних змін перивентрикулярно та в глибинній білій речовині. Це може бути як причиною когнітивного дефіциту, так і однією з патогенетичних ланок хвороби Альцгеймера за рахунок дестабілізації нейронів і синапсів [10, 11].

Раніше вважали, що АГ сприяє розвитку тільки судинної деменції, проте результати досліджень останніх років свідчать про збільшення ризику нейродегенеративної деменції (хвороби Альцгеймера) на тлі АГ [12, 13]. У низці проспективних когортних досліджень продемонстровано, що стійке підвищення АТ у середньому віці збільшує ризик розвитку когнітивних порушень і деменції надалі. Результати метааналізу [14] свідчать про зменшення об'єму головного мозку, особливо гіпокампа, в пацієнтів з АГ, що є одним із факторів розвитку нейродегенеративної деменції.

Наявні сьогодні результати рандомізованих досліджень щодо впливу антигіпертензивної терапії на когнітивну функцію мають гетерогенний характер. У двох дослідженнях — SCOPE та SHEP не вдалося знайти істотних відмінностей між групами лікування та плацебо стосовно ризику розвитку деменції та зниження когнітивних функцій у пацієнтів з АГ похилого віку [15, 16]. Результати дослідження PROGRESS свідчать про зниження ризику розвитку когнітивних порушень на 19% при застосуванні периндоприлу в пацієнтів, які перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку [17].

Наразі тільки результати дослідження Syst-Eur свідчать про можливість зниження ризику розвитку деменції (як судинного, так і нейродегенеративного характеру) в пацієнтів з АГ на 55% під впливом антагоніста кальцію нітрендипіну [18].

Отже, в умовах сьогодення, коли остаточно не визначені ефективні терапевтичні підходи до профілактики та лікування когнітивних порушень у хворих

на АГ, видається патогенетично обґрунтованим додавання до базового лікування (антигіпертензивної, статино-, за потреби антитромбоцитарної терапії) препаратів з антиоксидантними й антигіпоксичними властивостями, а також засобів із нейропротекторною дією, нейротрофічною активністю, функціональною нейромодуляцією та метаболічною регуляцією.

Цим вимогам відповідають препарати, що містять низькомолекулярні біологічно активні нейропептиди, які проходять крізь гематоенцефалічний бар'єр і безпосередньо контактують із нервовими клітинами. Основним механізмом дії препаратів мозкових гідролізатів є регуляція енергетичного метаболізму мозку, власне нейротрофічний вплив і модуляція активності ендогенних факторів росту, взаємодія із системами нейропептидів і нейромедіаторів. Експериментальні дослідження показали, що препарат мозкових гідролізатів має активність, подібну до такої фактора росту нерва, зменшує потребу мозку в кисні, формуючи його підвищену резистентність до факторів гіпоксії. На тлі його застосування відзначається підвищення нейрональної пластичності та збільшення числа дендритів, утворення нових синапсів, активація внутрішньонейронального метаболізму, нейрогенезу, утворення нових судин та активізація кровопостачання головного мозку. Також продемонстровано позитивний вплив препарату на стан холінергічних нейронів, що супроводжується достовірною зміною рівня ацетилхолінестерази, що, ймовірно, лежить в основі позитивного впливу на когнітивну функцію [19-21].

З огляду на все вищезгадане перспективним є застосування мозкових гідролізатів, до яких належить препарат Церегін (компанія «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь). Церегін, згідно з інструкцією, є гідролізатом головного мозку великої рогатої худоби та свиней і містить амінокислоти та пептиди (в перерахуванні на суху речовину) сумарно 57-87 мг/мл. Використання препарату Церегін у гострому періоді ішемічного інсульту показало певну зіставність результатів щодо ефективності та переносимості з дією препарату церебролізину [23].

Відомо, що на прогноз пацієнтів з АГ впливає наявність не лише ураження органів-мішеней, а й супутніх факторів серцево-судинного ризику, серед яких цукровий діабет, дисліпідемія, ожиріння, паління. Серед пацієнтів з АГ поширеність цукрового діабету у 2-2,5 рази вище, ніж серед осіб із нормальним тиском. Половина осіб, у яких у віці 50 років було діагностовано цукровий діабет, мали АГ. Більш ніж у половини пацієнтів з АГ спостерігаються порушення ліпідного обміну — гіперхолестеринемія, гіпертригліцеридемія та знижений рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, що значно підвищує ризик серцево-судинних катастроф. Асоціація АГ та дисліпідемії значно прискорює розвиток і прогресування атеросклерозу за рахунок посилення інтенсивності оксидативного стресу й вираженості дисфункції ендотелію.

Проте варто також пам'ятати про негативний вплив психоемоційних чинників на прогноз пацієнтів з АГ і серцево-судинними захворюваннями. З одного боку, стрес може бути тригером розвитку та прогресування АГ, з іншого — АГ та її ускладнення можуть сприяти розвитку тривожних розладів і депресії [24]. Крім того, якість сну також має вплив на прогноз пацієнта: за результатами метааналізу (160 867 учасників, період спостереження — не менш як 2 роки), такі симптоми інсомнії, як труднощі при засинанні, пробудження вночі та відсутність відчуття відпочинку після сну, пов'язані з підвищенням у майбутньому ризику серцево-судинної смертності та захворюваності (ІХС, серцевої недостатності та інсульту) [25]. Саме тому доцільним видається використання в комплексному лікуванні пацієнтів з АГ препаратів, які мають широкий спектр фармакологічної активності та здатні нівелювати чи зменшити вплив несприятливих зовнішніх чинників на емоційний стан пацієнтів.

У цьому аспекті знову варто звернути увагу на метилетилпіридинолу сукцинат (Нейротропин-Мексibel), доцільність застосування якого обговорювалася при поєднанні АГ та ІХС. Окрім зазначених вище цитопротекторних ефектів, препарат підвищує вміст нейромедіатора дофаміну, що використовується мозком для оцінки й мотивації, закріплюючи важливі для виживання та продовження роду дії. Активація дофамінергічної передачі необхідна для ефективного переключення уваги

з одного етапу когнітивної діяльності на інший. Недостатність дофамінергічної передачі призводить до інертності хворого, котра клінічно проявляється уповільненням когнітивних процесів. Метилетилпіридинолу сукцинат підвищує резистентність організму до дії таких факторів, як порушення сну, вегетативні розлади, гіпоксія й ішемія. Відновлює цикл «сон-бадьорість», покращує пам'ять, сприяє відновленню емоційного й вегетативного статусу.

Отже, кардіocereбральні порушення в пацієнтів з АГ пов'язані з пошкодженням судинного резерву та змінами органів-мішеней, зокрема серця й головного мозку внаслідок мікросудинного ураження. Комбінація судинних факторів ризику пацієнта впродовж життя може прискорювати розвиток когнітивного дефіциту. Важливу роль у виникненні гіпертензивного ураження серця, мозку та судин відіграють ендотеліальна дисфункція й оксидативний стрес. Саме тому включення препаратів із нейропротективною, антиоксидантною, нейротрофічною активністю (таких як Церегін і Нейротропин-Мексibel, виробник — «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь) у комплексну терапію пацієнтів з АГ є доцільним із патогенетичної точки зору на тлі ефективного контролю АТ та адекватної корекції інших факторів серцево-судинного ризику.

Список літератури знаходиться в редакції.

3v

ЦЕРЕГІН
розчин для ін'єкцій

ЗАХИСТИТЬ НЕЙРОНИ¹

НОРМАЛІЗУЄ МЕТАБОЛІЗМ¹

АКТИВІЗУЄ ПРОЦЕС РОЗУМОВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ¹

РС: UA/8854/01/01 Наказ МОЗ України №489 від 04.08.2015
 ¹ Інструкція для медичного застосування препарату Церегін. UA/8854/01/01 Наказ МОЗ України №489 від 04.08.2015
 ² Євтушенко С.К. і ін., Порівняльна оцінка ефективності та безпеки нового гідролізата мозку в гострому періоді ішемічного інсульту, Український вісник психоневрології — том 17, вип. 4 (61) — 2009
Виробник: РУП «Белмедпрепарати», Республіка Білорусь, 220007, м. Мінськ, вул. Фабриціуса, 30.
Дистриб'ютор: ТОВ «Фармат ЛТД», 02121, Україна, м. Київ, вул. Харківське шосе, 201/203, тел / факс +38 (044) 300-11-59.
 Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики