

Теория и практика ведения пациентов с сосудистой коморбидностью

Центральным событием научно-практической конференции с международным участием «Неврологические чтения памяти Д.И. Панченко» (22 февраля, г. Киев), организованной кафедрой неврологии и рефлексотерапии НМАПО им. П.Л. Шупика стал мастер-класс «Теория и практика лечения больных с сосудистой коморбидностью», который провели гости из России – профессор кафедры неврологии Российского государственного медицинского университета Софья Алексеевна Румянцева, заведующий кафедрой госпитальной хирургии № 1 этого же учебного заведения Виктор Александрович Ступин и профессор кафедры неотложной медицины Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Василий Владимирович Афанасьев. В формате непринужденной беседы три специалиста разного профиля (невролог, хирург и клинический фармаколог) попытались донести до аудитории важность роли модификации образа жизни и коррекции факторов риска в борьбе со всевозрастающей «эпидемией» сердечно-сосудистых осложнений и инсульта. Также были рассмотрены принципы рационального использования цитопротекторов и метаболической терапии у пациентов с мозговым инсультом.

Прежде чем говорить о коморбидности (одновременное сосуществование в организме человека нескольких заболеваний, объединенных общими звеньями патогенеза), специалисты обратили внимание на такие факторы риска, как артериальная гипертензия, дислипидемия, курение, избыточная масса тела, употребление алкоголя и гиподинамия. Известно, что сочетание этих факторов приводит к значительному повышению риска фатальных сердечно-сосудистых осложнений. При одинаковом количестве выкуриваемых сигарет курение оказывает более выраженное негативное влияние на женское здоровье по сравнению с мужчинами. В то же время риск сердечно-сосудистых событий у мужчин с массой жира, составляющей 20% от идеальной массы тела, повышен в 20 раз.

Также существуют значительные гендерные различия в распространенности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смертность вследствие которых составляет 57% от всех причин смерти. ССЗ, обусловленные атеросклерозом, у женщин развиваются на 7-10 лет позже, чем у мужчин. В репродуктивном возрасте риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений у женщин в 3 раза меньше по сравнению с таковым у мужчин. После 65-летнего возраста именно ССЗ являются основной причиной смерти в женской популяции. Формирование указанных гендерных различий связано с особенностями распространения атеросклероза. У мужчин чаще наблюдается локальное поражение кровеносного русла, тогда как женскому организму свойственно диффузное поражение с вовлечением микроциркуляторного русла. Вместе с тем при наличии сахарного диабета у женщин риск сердечно-сосудистых осложнений увеличивается в 5 раз, в то время как у мужчин – в 2-3 раза. Риск смерти вследствие ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин, страдающих диабетом, на 50% превышает таковой у мужчин.

Докладчики также акцентировали внимание на необходимости учитывать субклинические маркеры повышенного риска ССЗ, к которым относят:

- абдоминальное ожирение (окружность талии более 104 см у мужчин и 88 см у женщин);
- изменение толщины комплекса интима-медиа (значение более 0,9 мм свидетельствует о гипертрофии стенки общей сонной артерии; более 1,3 мм или на 0,5 мм превышающее показатели в соседних участках, бифуркации или во внутренней сонной артерии – признак атеросклероза внутренней сонной артерии);
- кальцификацию коронарных артерий;
- гипертрофию левого желудочка;
- повышение уровня С-реактивного белка.

Еще одним ранним маркером ССЗ у мужчин является эректильная дисфункция. Согласно результатам метаанализа 12 проспективных исследований с участием 36 744 пациентов (Dong et al.) относительный риск развития всех ССЗ у мужчин с эректильной дисфункцией в полтора раза превышает таковой в группе сравнения.

Существует общепринятый алгоритм обследования для выявления ранних форм патологии сердечно-сосудистой системы:

- 1) электрокардиография (ЭКГ);
- 2) функциональные пробы;
- 3) эхокардиография и стресс-эхокардиография (выявление стресс-индуцированной ишемии);
- 4) холтеровский мониторинг.

Особое внимание профессор С.А. Румянцева обратила на необходимость назначения ЭКГ-исследования неврологами, поскольку 76% острых церебральных инсультов вызваны патологией сердца. Холтеровский мониторинг позволяет определить состояние церебральной перфузии и предупредить развитие гемодинамического инсульта – возможного последствия ятрогенной коморбидности в результате гиперрегрессивной антигипертензивной терапии. Осмотр бедренных артерий – обязательный диагностический прием, применяющийся с целью выявления шума на бедренных артериях, а также изменений пульсации, которые являются признаками мультифокального атеросклероза.

Вопреки общепринятым представлениям о коморбидности как о проблеме пожилых пациентов, возраст не является основным фактором, обуславливающим ее возникновение. Срок дебюта заболевания, формирующей коморбидность, и их хронизация приходится на молодую (30-45 лет) возраст, а накопление и суммация нескольких нозологий проявляются яркой клиникой в пожилом возрасте. Тем не менее чаще всего терапевтические мероприятия проводят у крайне «запущенных» больных, поскольку слабыми звеньями этапного лечения являются поздняя госпитализация и отсутствие согласованности действий специалистов.

Артериальная гипертензия наблюдается почти у всех лиц с инсультом (92,1%), а у половины таких пациентов отмечаются ИБС, стенокардия, нарушения ритма. Кроме того, каждый пятый больной имеет в анамнезе перенесенный инсульт. Сахарным диабетом страдают 18,7% пациентов с инсультом. Инвалидность вследствие острого нарушения мозгового кровообращения составляет 89,6%, при этом у половины лиц с инсультом ранее уже была установлена группа инвалидности. Одной из причин такой ситуации является отношение населения наших стран (России и Украины) к своему здоровью, поскольку о профилактике чаще всего вспоминают уже после того, как «гром грянул». Между тем проведение ранней диспансеризации позволяет своевременно диагностировать поражение сосудистого русла и предотвратить развитие осложнений ССЗ.

Было отмечено, что при больших размерах липидного ядра (более 40%) и малой толщине покрышки (60-150 мкм) бляшки последняя становится нестабильной и повышается риск разрыва покрышки и возникновения тромбоза.

Согласно определению European Stroke Organisation (2008) транзиторная ишемическая атака (ТИА) представляет собой преходящие эпизоды неврологической дисфункции, обусловленные региональной ишемией ткани головного мозга, спинного мозга или сетчатки, но не приводящие к развитию инфаркта ишемизированного участка (без указания времени). Однако еще одним предметом дискуссии является вопрос о том, всегда ли ишемическая атака является транзиторной, поскольку установлено, что существует корреляция между длительностью ТИА и наличием патоморфологических изменений ткани головного мозга. Если ТИА длится более 3 ч, то у половины больных наблюдаются морфологические изменения в виде ишемического очага по данным магнитно-резонансной томографии в режиме диффузионно взвешенных изображений (DWI). Количество пациентов с изменениями ткани головного мозга увеличивается до 71%, если продолжительность ТИА составляет более 12 ч. Было отмечено, что диагноз ТИА неправилен, если на фоне отсутствия неврологического дефицита вследствие ишемии ткани головного мозга у пациента обнаруживаются морфологические изменения. Согласно современному взгляду на проблему при отсутствии жалоб и наличии стеноза сонной артерии 70% показано проведение оперативного вмешательства с целью предупреждения инсульта.

Для оценки степени риска развития инсульта в ближайшие сроки после ТИА рекомендовано использовать шкалу ABCD² (табл.).

Высокий риск развития инсульта определяется при количестве баллов 6-7. У 8% пациентов данной группы инсульт наблюдается на 2-е сутки, а на 90-е сутки – у каждого пятого больного. При 4-5 баллах риск возникновения инсульта следует оценивать как средний (2-й день – инсульт у 4% пациентов; 90-й день – у 10%). Низкий риск развития инсульта отмечается при наличии до трех баллов по шкале ABCD², при этом в одном случае из ста инсульт наблюдается на 2-е сутки.

Одной из актуальных проблем является поиск факторов, влияющих на исход при инсульте. Согласно данным рандомизированных исследований (Weimar C., Ali M., Lees K.R., 2009-2010) выраженная вариабельность артериального давления (АД) в анамнезе и медикаментозное снижение

Врачи назначают лекарства, о которых мало что знают, больным, о которых знают еще меньше, для лечения болезней, о которых не знают совсем ничего.

Вольтер

АД <150/90 мм рт. ст. в острейшем периоде инсульта коррелируют с неблагоприятным исходом, а у больных со спонтанным повышением систолического АД прогноз более благоприятный. Также маркерами неблагоприятного исхода при инсульте являются наличие расстройств дыхания и стеновых симптомов, нестабильная гемодинамика, гипергликемия, а также депрессия спектра ЭЭГ.

Особенно эмоционально проходило обсуждение терапевтических подходов с использованием цитопротекторов (нейропротекторов).

Как отметил профессор В.В. Афанасьев, врачи назначают препараты этой группы всем своим пациентам, «потому что привыкли», дозируют «по наличию», а потребность в нейропротекции очень часто не оценивают вообще.

Понятие «цитопротекция» подразумевает обеспечение адекватной субстратной перфузии, коррекцию реологических свойств крови и дисфункции эндотелия, энергетического обмена, дисбаланса нейромедиаторов, а также стимуляцию репарации (Румянцева С.А., Ступин В.А., Афанасьев В.В., 2005). Иными словами, цитопротекция – «это помощь клеткам и их органеллам, оказавшимся в критической ситуации».

Основными причинами неэффективности клинического применения цитопротекторов являются неправильная оценка тяжести реперфузионных повреждений, плохое проникновение препаратов в зону пенумбры (ишемической полутени), использование лекарственных средств в условиях инaktivации рецепторов (ацидоз, алкалоз, гипоксемия). Также подверглись критике попытки осуществлять коррекцию одним препаратом множества дисбалансов, возникших вследствие ишемии, и назначение нерациональных сочетаний лекарств.

Профессор В.В. Афанасьев обратил внимание на базовые мероприятия, способствующие эффективной нейропротекции. Прежде всего, необходимо обеспечить адекватную церебральную перфузию путем введения жидкости (15-30 мл/кг массы тела в сутки) с адекватным количеством электролитов, углеводов и белков, а также мониторинг кислотно-щелочного состояния крови, поскольку в условиях алкалоза или ацидоза нейропротекторы не работают. Лектор рекомендовал такой алгоритм проведения цитопротекции на догоспитальном этапе:

- достижение АД 180/90 – 160/90 мм рт. ст., частоты сердечных сокращений 80-90 уд/мин;
- введение кислорода 2-3-4 л/мин;
- инфузионная терапия в объеме 400-600 мл;
- проведение ранней энергокоррекции.

Выполнение компьютерной томографии в динамике позволило установить, что агрессивная антигипертензивная терапия приводит к увеличению очага поражения мозга. Инфузионную терапию необходимо проводить немедленно, поскольку почти у всех пациентов с инсультом на догоспитальном этапе повышен гематокрит. При этом парциальное давление кислорода в артериальной крови должно быть не менее 80, а углекислого газа – не ниже 30.

Далее профессор В.В. Афанасьев представил теоретическое обоснование приемов энергокоррекции. Прежде всего, он напомнил о пути получения энергии в растительном мире – фотосинтезе. В результате этого процесса из нескольких молекул неорганического вещества под воздействием солнечной энергии синтезируется органическая молекула – глюкоза. «Это энергетический субстрат, на котором работает

Таблица. Оценочная шкала ABCD²

А	Артериальное давление	>140/90 мм рт. ст.	1
В	Возраст пациента	>60 лет	1
С	Симптомы заболевания	Односторонняя слабость в руке и/или ноге	2
		Нарушение речи без слабости в руке и/или ноге	1
		Другие симптомы	0
Д	Длительность симптомов	>60 мин	2
		10-59 мин	1
		<10 мин	0
Д	Диабет в анамнезе		1

каждая живая клетка на этой планете», — подчеркнул докладчик.

Жизнедеятельность живых организмов возможна благодаря получению энергии в результате окисления белков, жиров и углеводов. Наряду с тем, что в результате окисления одного грамма жиров образуется наибольшее количество энергии (9,1 ккал), этот процесс требует максимальных затрат кислорода — 2 л. Для сравнения: при окислении одного грамма глюкозы образуется 3,7 ккал энергии при потреблении 0,74 л кислорода.

В условиях тканевой ишемии анаэробный гликолиз (окисление глюкозы при отсутствии кислорода) остается единственным путем обеспечения клеток энергией для их выживания, несмотря на то что при этом образуются всего две молекулы АТФ и происходит накопление лактата.

Дополнительным шунтом обеспечения энергетической безопасности является β-окисление жирных кислот, для реализации которого необходимы L-карнитин и огромное количество кислорода. Однако в условиях гипоксии вследствие недостатка кислорода наблюдается блокирование крист митохондрий продуктами омыления ненасыщенных жирных кислот, выброс токсичных метаболитов, повреждающих мембраны (ацилкарнитина и ацетилкоэнзима А), что приводит к быстрому росту атеросклеротических бляшек и разрыву интимы сосудов. Таким образом, в условиях гипоксии необходимо блокировать β-окисление жирных кислот с целью экономии энергетических ресурсов организма.

Бесполезность введения препаратов АТФ для энергетической коррекции В.В. Афанасьев аргументировал тем фактом, что в организме человека за сутки синтезируется 1 кг АТФ на 1 кг массы тела и при этом АТФ расходуется в течение одной минуты после его синтеза. Именно поэтому альтернативным препаратом в условиях ишемии является Милдронат, так как он относится к другой группе препаратов, таких как корректоры метаболизма, а препараты АТФ — к метаболической терапии. Корректоры метаболизма, к которым относится Милдронат, регулируют деятельность ферментов, не являясь субстратами реакций, поэтому и отличаются большей эффективностью. Применение в современной клинической практике препарата Милдронат позволяет блокировать β-окисление жирных кислот, что способствует экономии кислорода и предупреждению повреждения клеточных мембран (Sisdossis L.S., 1998). Кроме того, отмечается повышение активности гексокиназы, которая обеспечивает транспорт глюкозы в клетку, и появляется возможность получить АТФ путем анаэробного гликолиза, при котором экономится кислород (Yonekura K., 2000). Кроме того, Милдронат действует на сосуды: увеличивает количество гамма-бутиробетаина, который стимулирует синтез NO, в результате чего снижается периферическое сопротивление сосудов и снижается агрегация тромбоцитов, т.е. улучшается кровообращение ишемизированных тканей. Также установлено, что на фоне терапии Милдронатом повышается интенсивность отдачи кислорода тканям, а также снижается содержание метгемоглобина в эритроцитах.

Профессор Афанасьев рекомендовал назначать Милдронат в сочетании с: достаточной инфузией жидкости, достаточной ингаляцией кислорода, одновременным введением никотинамида.

Препарат Милдронат показан к назначению в разных отраслях медицины: в неврологии при острых нарушениях мозгового кровообращения, хронической ишемии мозга, энцефалопатиях; в кардиологии при ИБС, инфаркте миокарда, хронической сердечной недостаточности, а также в офтальмологии, эндокринологии и других направлениях. Противопоказаниями к назначению Милдроната являются повышение внутричерепного давления, беременность и лактация, возраст до 12 лет, а также повышенная чувствительность к препарату. Следует учитывать, что действие Милдроната может быть

усилено или ослаблено одновременным назначением препаратов других фармакологических групп. При использовании Милдроната в комбинации с инотропными средствами возможно появление тахикардии, изменение уровня АД. Следует помнить, что монодействие на отдельные звенья патохимических нарушений неэффективно. Вместе с тем вероятность возникновения побочного действия лекарственных веществ в случае назначения двух препаратов составляет 5,6%, более восьми препаратов — до 100%.

При острой патологии В.В. Афанасьев рекомендует вводить внутривенно по 10 мл 10% раствора Милдроната на протяжении десяти дней. Далее внутрь по 1000 мг в сутки (однократно или по 500 мг 2 раза в день) Милдронат GX. Милдронат предназначен для длительной терапии, поскольку для его действия характерна кинетика фармакологического роста.

Далее была представлена доказательная база относительно применения Милдроната

при конкретных нозологических формах ССЗ. Доказана эффективность Милдроната у пациентов с ИБС. Согласно рекомендациям по лечению ИБС Всероссийского научного общества кардиологов — ВНОК (2009–2011) препараты метаболического действия (в том числе и мельдоний) могут быть использованы в качестве дополнения к стандартным средствам или как альтернатива последним в случае их плохой переносимости (класс IIb). Показаны эффективность и безопасность включения Милдроната в комбинированные схемы лечения стабильной стенокардии напряжения, в результате чего удается достичь таких эффектов, как: увеличение времени до приступа стенокардии, повышение толерантности к физической нагрузке (ФН) и снижение функционального класса СН, усиление физической работоспособности и др.

В ходе мастер-класса были упомянуты результаты проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-

контролируемых исследований MILSS I, MILSS II. Использование Милдроната в дозе 1000 мг в сутки способствует повышению толерантности больных к ФН, увеличению уровня максимально достигнутой ФН, продолжительности выполнения ФН до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, улучшению качества жизни пациентов с ИБС. Также были представлены результаты применения Милдроната у больных с перемежающейся хромотой (исследование MI&CI): показано повышение толерантности к ФН и улучшение качества жизни пациентов с заболеваниями периферических артерий.

В заключение мастер-класса был озвучен алгоритм терапии ранних стадий патологии сердечно-сосудистой системы — это: 1) коррекция образа жизни, 2) коррекция образа жизни, 3) и еще раз коррекция образа жизни.

Подготовила Елена Молчанова



Grindex

МІЛДРОНАТ® GX

мельдонію фосфат 500 мг у таблетках

**Інноваційна форма мельдонію
для захисту клітини
в умовах ішемії****



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2011**



- Одноразовий прийом на добу
- Біодоступність, яка дорівнює 78%

Висновок Держлікслужби України щодо підтвердження відповідності виробництва лікарських засобів вимогам належної виробничої практики (GMP) № 24303-1.1/3.0/17-12 від 14.11.2012р.

*В номінації «Кращий рецептурний препарат для лікування захворювань серцево-судинної системи».

**Інструкція до застосування.

Милдронат® GX, таблетки по 500 мг №60 СКЛАД. Діюча речовина: мельдонію фосфат; 1 таблетка містить мельдонію фосфату (в перерахунку на мельдоній) 500 мг, ЛІКАРСЬКІ ВЛАСТИВОСТІ. Аналог гамма-бутиробетаїну, пригнічує гамма-бутиробетаїлгідроксилазу, знижує синтез карнітину і транспорт доволонкожових жирних кислот через оболонку клітин, перешкоджає накопиченню у клітинах активованих форм неокислених жирних кислот — похідних ацилкарнітину й ацилкоензиму А, попереджуючи їх патологічний вплив. В умовах ішемії відновлює рівновагу процесів доставки кисню і його споживання у клітинах, запобігає порушенню транспорту АТФ; одночасно з цим активує гліколіз, що перебігає без додаткового споживання кисню. ПОКАЗАННЯ. У комплексній терапії ішемічної хвороби серця (стенокардія, інфаркт міокарда), хронічна серцева недостатність; дисгормональна кардіоміопатія; гострі та хронічні порушення мозкового кровообігу (мозкові інсульти та хронічна недостатність мозкового кровообігу); захворювання периферичних артерій; зниження працездатності, фізичне перевантаження. ПОБІЧНІ ДІЇ. Рідко — шкірний свербіж, диспепсія, тахікардія, збудження, зниження АТ. Інформація про лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними фахівцями. Р.Л. № 10815/01/01 від 21.07.2010 ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», вул. Котельникова, 1, оф. 97. Виробник: АТ «Гріндекс», Латвія, вул. Крустпілс, 53 Rīga, LV-1057, Латвія. Відпускається за рецептом. Для отримання детальної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування.

PROPHARMA