



Кардиоцеребральная дисфункция: факторы риска и возможности цитопротективной терапии

Д.м.н., проф. А.Г. ЕВДОКИМОВА, к.м.н. В.В. ЕВДОКИМОВ

Метаболическая терапия, целью которой является улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом и головным мозгом в условиях развивающейся ишемии, находит все большее применение в комплексном лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности цереброваскулярной болезни, основной причиной развития которой являются сердечно-сосудистые нарушения. Целесообразно назначение препаратов, обладающих антиоксидантным и антигипоксическим эффектами. Благодаря многоплановому действию, а именно органонезависимому влиянию на метаболизм клеток и мощному антиоксидантному эффекту, в стандарты ведения больных с цереброваскулярной болезнью может быть включен Актотегин.

Болезни сердечно-сосудистой системы, в том числе инфаркт миокарда (ИМ) и мозговой инсульт (МИ), занимают лидирующие позиции в структуре общей смертности и обеспечивают высокий процент инвалидизации работоспособного населения. В основе острых и хронических поражений головного мозга лежит целый ряд сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ведущими ССЗ являются ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), нарушения ритма (чаще – фибрилляция предсердий), приобретенные пороки сердца и осложнения после протезирования клапанов сердца.

Роль сердечно-сосудистых заболеваний в развитии цереброваскулярных нарушений

В последнее десятилетие выявление взаимосвязи между кар-

диальными и церебральными нарушениями привело к возникновению такого междисциплинарного направления в медицине, как кардионеврология. Одним из важных направлений кардионеврологии является изучение неврологических расстройств у больных с болезнями сердца [1]. В современной литературе появились термины «кардиогенная энцефалопатия», «кардиоцеребральный континуум» и др. [1, 2]. Своевременное выявление хронических кардиальных заболеваний, приводящих к прогрессированию цереброваскулярных нарушений, а также уточнение их патогенетических механизмов позволит оптимизировать профилактику и лечение больных с указанными коморбидными состояниями, что является не только медицинской, но и очень важной социальной проблемой.

В основе развития кардиоцеребральных заболеваний лежат общие факторы риска: АГ, дислиппротеидемия (ДЛП), сахарный диабет (СД), курение, избыточная масса тела, злоупотребление алкоголем, несбалансированное питание, гиподинамия, длительные психоэмоциональные стрессы и другие факторы, вызывающие генерализованный характер ремоделирования сердечно-сосудистой системы, параллельное развитие патологических процессов в сердце и головном мозге. Общим в патогенезе кардионеврологических нарушений является активация свободно-радикального окисления (СРО). Свободнорадикальное окисление представляет собой процесс непосредственного переноса атомов кислорода на субстрат с образованием перекисей, кетонов, альдегидов, индуцирующих реакции перекисного окисления с участием активных форм кислорода – супероксида, перекиси водорода, гидроксильного радикала [3]. Несмотря на то что роль сердечных заболеваний в развитии хронической цереброваскулярной болезни (ЦВБ) до конца не ясна, все же основной причиной развития ЦВБ являются сердечно-сосудистые нарушения, развивающиеся при следующих заболеваниях:

- ИБС (инфаркт миокарда, связанные с ишемией миокарда нарушения ритма сердца и ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ));
- АГ, в том числе гипертонические кризы;



- кардиогенные эмболии церебральных сосудов;
- кардиогенные синкопальные состояния с развитием пост-ишемической энцефалопатии;
- гиперхолестеринемия и ДЛП;
- атеросклероз экстра- и интракраниальных сосудов;
- неврологические осложнения бактериального эндокардита.

Сердечно-сосудистые заболевания могут приводить к развитию дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ), в основе которой лежат следующие патогенетические аспекты:

- нарушение ауторегуляции мозгового кровотока;
- ухудшение реологических свойств крови;
- эндотелиальная дисфункция;
- ДЛП;
- внутрисосудистая активация гемостатического потенциала.

При ДЭ развивающийся «ишемический каскад» приводит к биохимическим нарушениям, которые приводят к следующим патологическим процессам:

- снижение кровотока и содержания кислорода;
- образование циклических нуклеотидов и утилизация кислорода;
- выброс эйкозаноидов, накопление кальция, активация протеаз;
- развитие окислительного стресса;
- возникновение местных воспалительных реакций;
- нарушение функционирования эндотелиоцитов и развитие блока микроциркуляции.

Данные звенья «ишемического каскада», развивающегося при любом остром заболевании или повреждении, направлены на стабилизацию гемостаза поврежденного органа по механизму обратного ответа. Включение в терапию метаболических препаратов может способствовать уменьшению патологических изменений.

Возможности применения метаболической терапии в кардионеврологии

В последнее время в кардионеврологии особое внимание специалистов привлекает метаболическая терапия, которая нацелена на по-

вышение эффективности утилизации кислорода миокардом и головным мозгом в условиях развивающейся ишемии. В физиологических условиях СРО необходимо для нормального функционирования организма. Однако в случае патологического усиления окислительного стресса развивается эндотелиальная дисфункция, повреждаются клетки и разобщаются процессы окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, ингибируются ферментативные системы, деполаризуется дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), повреждаются мембраны клеток и нарушается их проницаемость, наблюдается потеря эластических свойств, вплоть до разрыва и гибели клетки. Окислительный стресс играет важную роль в патогенезе атеросклероза, ИБС, ХСН, ишемических и геморрагических инсультов и других ССЗ [3–5]. Первопричиной многих нарушений, обусловленных повышением активности перекисного окисления липидов (ПОЛ), при многих ССЗ является гипоксия, поэтому в комплексной терапии желательна назначать препараты, обладающие не только антиоксидантным, но и антигипоксическим эффектом. Например, таким препаратом является Актовегин («Никомед/Такеда»), который входит в стандарты ведения больных с ЦВБ, оказывает многоплановое действие, обусловленное органонезависимыми влияниями на метаболизм клеток, обладает мощным антиоксидантным эффектом, приводя к повышению потребления и использования кислорода, а также усилению поступления в клетку глюкозы, благодаря чему активируется клеточный метаболизм, улучшается функционирование микроциркуляторного русла [4–6].

Фармакологическая характеристика и механизм действия Актовегина

Актовегин представляет собой высокоочищенный депротеинизированный гемодериват, не содержащий эндотоксинов и антигенов; состоит из более чем 200 биологически активных субстанций

с молекулярной массой менее 5000 дальтон, получаемый методом ультрафильтрации и диализа из крови телят. Препарат содержит исключительно физиологические компоненты: аминокислоты, олигопептиды, нуклеотиды, промежуточные продукты метаболизма жирных кислот и углеводов, низкомолекулярные компоненты клеточных мембран, а также неорганические электролиты и важные микроэлементы. Актовегин состоит из молекул, которые содержатся в организме в физиологических условиях, поэтому проведение фармакокинетических и фармакодинамических исследований с определением его активных молекул не представляется возможным. Несмотря на это, данные, полученные в результате экспериментов, подтверждают, что препарат имеет множество активных составляющих, которые участвуют во многих внутриклеточных процессах и влияют на специфические пути метаболизма клеток, уменьшая негативные эффекты ишемии [7, 8]. Препарат обладает антиоксидантным, антигипоксическим, инсулиноподобным, анаболическим, энергетическим свойствами. Основой фармакологического действия Актовегина является улучшение транспорта глюкозы и поглощение кислорода в тканях, приводящее к активации аэробного окисления и увеличению энергетического потенциала клетки. При применении Актовегина отмечены следующие эффекты [8]:

- повышается обмен высокоэнергетических фосфатов (аденозинтрифосфатов (АТФ));
- активируются ферменты окислительного фосфорилирования (пируват- и сукцинатдегидрогеназы, цитохром С-оксидазы);
- повышается активность кислой фосфатазы и лизосомальная активность клетки;
- повышается активность щелочной фосфатазы, ускоряется синтез углеводов и белков;
- увеличивается приток ионов калия в клетку, происходит активация калийзависимых ферментов: каталаз, сахараз, глюкозидаз;

- ускоряется распад продуктов анаэробного гликолиза – лактата и бета-гидроксипропионата.

Антиоксидантное действие Актовегина обусловлено наличием высокой активности супероксиддисмутазы, подтвержденной атомно-эмиссионной спектрометрией, наличием магния и микроэлементов. Особую роль играет магний, являющийся обязательным участником синтеза клеточных пептидов, он входит в состав 13 металлопротеинов, более 300 ферментов, в том числе в состав глутатионсинтазы, осуществляющей превращение глутамата в глутамин [1, 6].

Актовегин, обладая инсулиноподобным действием, стимулирует клеточный метаболизм, а также повышает потребление кислорода и выработку энергии. Эффекты описаны для различных органов и тканей, что подтверждает представление о препарате как о стимуляторе выработки энергии в различных тканях, находящихся в состоянии ишемии [1].

Особенности применения Актовегина в неврологии

Благодаря мощному плейотропному, нейропротективному и метаболическому эффектам с одновременным модулирующим влиянием на разные повреждающие патологические механизмы (эксайтотоксичность, воспаление, апоптоз, окислительный стресс), Актовегин достаточно обоснованно и широко применяется в неврологии [9, 10] при следующих заболеваниях и состояниях:

- ишемический мозговой инсульт;
- восстановительный период после перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения;
- дисциркуляторная и постгипоксическая энцефалопатия;
- черепно-мозговая травма;
- коматозные состояния различной этиологии;
- диабетическая полинейропатия;
- дискогенная радикулопатия.

Приняты следующие методы применения и дозировки Актовегина в неврологии:

- при хронической ишемии мозга: по 200 мг (1 драже) 3 раза в день в течение 30 дней или по 200–800 мг внутримышечно или внутривенно капельно в течение 10–14 дней;
- при остром инсульте: 800–2000 мг в сутки в течение 10 дней, далее по 1–2 таблетки в течение 4–5 месяцев;
- при постгипоксической энцефалопатии: 800–2000 мг в сутки внутривенно капельно в течение 5 суток;
- диабетическая полинейропатия: 2000 мг внутривенно капельно в сутки в течение 3 недель, далее по 2–3 драже 3 раза в день в течение не менее 4–5 месяцев.

В настоящее время уже не вызывает сомнений клиническая эффективность Актовегина, доказанная в ряде клинических исследований, показавших, что его применение положительно влияет на когнитивные функции, улучшает психологические и поведенческие реакции, кроме того, получена наибольшая эффективность у больных с легкими и умеренными когнитивными нарушениями [1, 4, 6, 10, 11].

Применение Актовегина в кардиологии

В 1980-е гг. ряд исследователей впервые выявили позитивное влияние препарата Актовегин на метаболизм не только головного мозга, но и миокарда. Было показано, что препарат усиливает окислительное фосфорилирование в митохондриях, тем самым повышая уровень АТФ; ускоряет не только энергетический, но и резервный метаболизм; может способствовать усиленному накоплению гликогена и калия. Препарат вызывает дозозависимое повышение потребления кислорода по сравнению с контролем [1].

Актовегин в качестве биологического агента обладает плейотропными, нейропротективными и метаболическими эффектами и по механизмам действия соответствует концепции интегрального терапевтического подхода, что делает актуальной возможность его применения у кардиологических больных. Кроме того,

в последние годы уделяется большое внимание церебральным нарушениям при ИБС. Доказано, что ИБС является независимым фактором риска деменции, выявлена связь между атеросклерозом/кальцинозом коронарных артерий сердца и повышением риска когнитивных нарушений [1]. Снижение сердечного выброса, особенно у пожилых людей, приводит к гипоперфузии головного мозга с развитием неврологической симптоматики. Подходы к профилактике и терапии цереброваскулярных нарушений у больных с хронической коронарной патологией достаточно четко представлены в работах российских ученых [1, 3, 4, 5, 7]. Особое место в качестве цитопротективной терапии занимает препарат Актовегин.

Применение Актовегина при ишемической болезни сердца

Очень важным моментом при ведении пациента с коронарной патологией является возможность усилить энергетические процессы метаболизма в миокарде именно с помощью лекарственных препаратов, существенно не влияющих на гемодинамику, не обладающих отрицательным хроно- и инотропным действием. Такой подход может быть особенно эффективен у больных ИБС, когда возможности увеличения доз антиишемических средств, обладающих влиянием на гемодинамику, уже исчерпаны, а положительный клинический эффект еще не достигнут. Основными энергетическими субстратами в сердце являются глюкоза и свободные жирные кислоты (СЖК), конечным продуктом их распада – ацетилкоэнзим-А, вступающий в цикл Кребса в митохондриях с образованием АТФ. В норме при достаточном поступлении кислорода основным энергетическим субстратом в миокарде являются СЖК, которые служат источником 60–80% АТФ. В случае умеренной ишемии аэробное окисление СЖК и глюкозы снижается. Анаэробный гликолиз становится основным источником АТФ. В этих условиях запасы гликогена мобилизуются на поддержку гли-



колиза. Следует отметить, что при полной окклюзии сосуда анаэробный гликолиз остается единственным источником образования энергии. Таким образом, при угнетении аэробной энергопродукции наиболее адаптивную роль играет анаэробный гликолиз, что обуславливает целесообразность назначения цитопротективных препаратов с антиоксидантным эффектом уже на ранних этапах развития ишемии миокарда.

Установлено, что у больных ИБС страдает антиоксидантная защита (АОЗ), что ведет к накоплению продуктов ПОЛ, возрастанию концентрации малонового диальдегида – маркера активности ПОЛ. Чем тяжелее протекает ИБС, тем выше степень соотношения ПОЛ и АОЗ, коррелирующих с тяжестью заболевания. Так, у больных стабильной стенокардией уже имеет место снижение активности антиоксидантного фермента глутатионпероксидазы, а при более тяжелых формах ИБС, ОИМ, нарушениях ритма, ХСН оно становится особо значимым. Применение антиоксидантов, в частности Актовегина, приводит к блокированию активации свободных радикалов и ПОЛ клеточных мембран, имеющих место при развитии ОИМ, МИ, острых нарушений регионального и общего кровообращения.

У больных с ИБС стабильного течения критериями включения Актовегина в схему терапии являются:

- отсутствие эффекта от традиционной терапии;
- возникновение нарушений ритма и проводимости, развитие сердечной недостаточности;
- ухудшение течения ИБС (медленно прогрессирующая стенокардия);
- сочетание ИБС с АГ, СД, хронической обструктивной болезнью легких, хроническими заболеваниями печени.

При стабильном и относительно стабильном течении ИБС Актовегин можно назначать внутрь по 200 мг (1 драже) 3 раза в день в течение не менее 3–4 недель.

В настоящее время уже накоплен достаточный клинический опыт

в отделениях интенсивной терапии, который позволяет рекомендовать введение высоких доз Актовегина (от 800–1200 мг до 2–4 г). Назначение Актовегина внутривенно при urgentных состояниях рекомендуется в схемах лечения следующих заболеваний:

- ОИМ после проведения тромболитика или баллонной ангиопластики, для профилактики синдрома реперфузии;
- ОИМ с нарушениями ритма и проводимости, развитием недостаточности кровообращения (НК);
- нестабильная стенокардия (НС), особенно при невозможности назначения максимальных целевых доз антиангинальных препаратов (бета-адреноблокаторов, нитратов, антагонистов кальция);
- различные виды шока;
- после остановки кровообращения и асфиксии;
- тяжелое течение ХСН (IIБ–III степени)/ХСН III–IV функционального класса (ФК) по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA, New York Heart Association);
- кардиальный синдром X.

В литературе неоднократно обсуждался вопрос о применении Актовегина при остром коронарном синдроме (ОКС): НС и ОИМ. Так, в исследовании М.А. Сумаровой (2002) [12] Актовегин применялся в комплексной терапии НС у 80 больных (контрольная группа – 60 больных). Актовегин вводили в дозе 400 мг в сутки внутривенно капельно на 250 мл физиологического раствора со скоростью введения 2 мл в минуту в течение 2 недель. В процессе наблюдения за пациентами с НС на фоне применения препарата на 3–4-й день отмечалось клиническое улучшение в виде уменьшения частоты приступов стенокардии на 44% (в контрольной группе – на 20%), снижения суточной потребности в нитратах на 49% (в контрольной группе – на 27%), расхода нитроглицерина до $1,3 \pm 0,3$ таблетки в сутки (в контрольной группе – $2,7 \pm 1,1$ таблетки в сутки). Включение Акто-

В профилактике и лечении цереброваскулярных нарушений у больных с хронической кардиальной патологией в качестве цитопротективной терапии применяется препарат Актовегин.

вегина в традиционную терапию улучшает показатели холтеровского мониторирования электрокардиограммы (ЭКГ), способствуя уменьшению частоты депрессии сегмента ST у 36,2% больных с 2,9 до 1,3 эпизода (по сравнению с контрольной группой у 17,5% больных с 3,0 до 1,7 эпизода); сокращает сроки госпитализации на 5–7 дней. По данным велоэргометрии (ВЭМ), толерантность к физической нагрузке повысилась в 1,5 раза, увеличилось время до появления депрессии сегмента ST на 1 мм до 356,2 с (в контрольной группе это время составило 302,7 с), время до развития ангинозного приступа – до 387,5 с (в контрольной группе – 240,3 с). Кроме того, терапия Актовегином привела к увеличению фракции выброса (ФВ) ЛЖ на 7–12,3%, уменьшению конечного диастолического размера (КДР) ЛЖ с 51,5 до 48,9 мм.

Подобные результаты были получены и в других исследованиях [2, 3, 5]. В работе В.В. Никонова и соавт. (2008) [4] изучали применение Актовегина у 102 больных НС. У 80% больных было продемонстрировано положительное влияние препарата на клиническое состояние в виде уменьшения приступов стенокардии, на дозы принимаемых нитратов и восстановление их эффективности, на повышение толерантности к физической нагрузке по данным ВЭМ и отдельные показатели внутрисердечной гемодинамики (снижение КДР ЛЖ и повышение ФВ ЛЖ). Полученные положительные результаты у лиц с исходно низкой ФВ ЛЖ. Одновременно с уменьшением клинических проявлений нестабильности коро-

нарного кровотока больные, получавшие Актовегин в дозе 400 мг в сутки (в виде внутривенной инфузии на физиологическом растворе 200,0 мл со скоростью 2 мл в минуту) в течение 10–12 дней, отмечали улучшение церебральных проявлений ишемической болезни, свойственные больным ИБС: уменьшались головные боли, шум в ушах, головокружения. У 40% больных отмечено уменьшение тревожности, беспокойства, нормализация сна, улучшение настроения. Вместе с тем на фоне приема Актовегина не наблюдался синдром обкрадывания в связи с отсутствием у препарата вазодилатирующего эффекта, что является особенно важным у больных с сопутствующим заболеванием головного мозга [4].

В настоящее время нет четких данных по применению оптимальных доз Актовегина у больных ОКС. Считается, что цитопротективный эффект препарата проявляется при использовании высоких доз (1000 мг и выше в сутки) [2]. В основном в клинической практике при ОКС чаще всего применяют умеренные дозы препарата – 400 мг в сутки [12, 13].

При ОКС имеет место развитие микроциркуляторных нарушений. Применение Актовегина способствует улучшению микроциркуляции, по-видимому, за счет улучшения аэробного обмена сосудистого эндотелия. Это сопровождается высвобождением мощных вазодилататоров – оксида азота и простаглицина, что приводит к улучшению перфузии органов и тканей, уменьшению общего периферического сосудистого сопротивления, и создаются условия для снижения сопротивления сердечного выброса и уменьшения потребности миокарда в кислороде [14].

Наибольшие положительные эффекты были получены при применении Актовегина у больных ОИМ с признаками НК и высокими градами нарушения ритма сердца (ЖНРС). Современное лечение ОИМ включает реканализацию тромбированных коронарных артерий с помощью тромболитической терапии и/или

чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики с установкой стента или без него. Однако восстановление коронарного кровотока приводит в 30% случаев и более к развитию синдрома реперфузии, который обусловлен резким возрастанием поступления кислорода и неспособностью кардиоцитов утилизировать его. В результате увеличивается СРО, способствующее повреждению липидов мембран, дополнительному повреждению функционально важных белков, в частности цитохромной дыхательной цепи и миоглобина, нуклеиновых кислот и других структур кардиоцитов [2, 7].

Кроме того, установлено, что при реперфузии накопившееся избыточное количество СЖК ингибирует пируватдегидрогеназный комплекс с образованием 95% АТФ за счет их окисления. При этом повышается концентрация СЖК в ишемизированной зоне, что приводит к активации СРО и реперфузионному повреждению миокарда с развитием опасных нарушений ритма, вплоть до аритмогенной внезапной смерти.

Таким образом, применение Актовегина является патогенетически обоснованным у больных ОКС. Примером применения препарата в остром периоде ИМ с ЖНРС высоких градаций является открытое проспективное сравнительное рандомизированное исследование З. Шогенова и Г. Арболишвили (2009) [13]. Было показано, что Актовегин в дозе 400 мг в сутки внутривенно капельно по сравнению с контрольной группой достоверно значимо снижал риск желудочковых аритмий на 5-й день применения. В результате проведенного исследования было показано, что терапия препаратом Актовегин у больных ОИМ с осложненным течением безопасна и эффективна. Препарат проявил двунаправленное положительное действие: уменьшил проявления электрической нестабильности миокарда и улучшил его глобальную сократительную способность. Отмечено достоверное улучшение вариабельности ритма сердца (ВРС): интегральный показатель

ВРС-SDNN (standard deviation of NN intervals – стандартное отклонение RR-интервалов) возрос с 75 до 103 мс. Клинические эффекты авторы исследования объясняют следующими свойствами Актовегина:

- способностью воздействовать на сохранение энергетического потенциала кардиоцитов в условиях ишемии, препятствуя развитию нарушений ритма и проводимости;
- снабжение поврежденной клетки глюкозой, нормализация метаболизма и, как следствие, купирование и предотвращение нарушений ритма (это обусловлено тем, что, поскольку Актовегин обладает инсулиноподобным действием, можно предположить, что он улучшает проникновение ионов калия в клетки миокарда);
- положительное влияние на ЖНРС путем улучшения ФВ и структурно-функционального состояния миокарда ЛЖ.

Таким образом, Актовегин может быть рекомендован к применению у больных с ОИМ осложненного течения как дополнение к базисной терапии [13].

Заключение

Теоретические предпосылки и клинический опыт свидетельствуют о том, что применение Актовегина в составе стандартной терапии у больных ИБС является высокоэффективным и безопасным методом лечения, которое улучшает клинический статус пациентов, структурно-функциональное состояние ЛЖ, повышает ФВЛЖ, нормализует исходно нарушенную ВРС, уменьшает тяжесть ЖНРС, уменьшает выраженность эпизодов ишемии, повышает толерантность к физической нагрузке. При ведении больных с заболеваниями сердца назначение Актовегина не только оптимизирует сердечную деятельность и предупреждает сердечно-сосудистые катастрофы, но и обеспечивает метаболические потребности головного мозга и профилактику цереброваскулярных расстройств. ☺