

В.О. Шумаков, д. мед. н., професор, ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ

Атеросклероз як клінічний прояв ендотеліальної дисфункції

Несприятливий вплив практично усіх відомих факторів ризику атеросклерозу реалізується через дисфункцію ендотелію. При цьому ймовірність її виникнення підвищується залежно від збільшення загального числа чинників ризику в пацієнта та їхньої комбінації. Зокрема, функція ендотелію порушується раніше, ніж з'являються клінічні та морфологічні ознаки атеросклерозу.

В Україні від ішемічної хвороби серця станом на 2018 р. померло 68,8% осіб, від цереброваскулярних патологій разом з інсультом – 27,9% (Коваленко, Корнацький, 2019). Морфологічною основою цих захворювань є атеросклероз. Таким чином, ендотеліальна дисфункція являє собою предиктор високого ризику ССЗ (Behrendt, 2002; Davignon, 2004).

Стратегічна роль ендотелію

Перші роботи з детального вивчення структури й функції ендотелію, а також оцінювання його стратегічної ролі було опубліковано лауреатом Нобелівської премії Н. Florey. У 1966 р. він передбачив кардинальний перегляд у найближче десятиліття уявлень про ендотелій – від «целофанової плівки» до найважливішого чинника формування атеросклерозу (Полонезький, 2012). Черговий суттєвий прорив у вивченні ендотеліального шару стався 1980 р., коли стали доступними дані дослідження щодо впливу ацетилхоліну на зміну діаметра магістральних артерій кролика залежно від стану ендотелію (Furchgott, Zawadzki, 1980). Авторами був описаний «ендотеліальний фактор розслаблення», пізніше визначений як оксид азоту (NO).

Ендотелій – це не просто бар'єр або фільтр. В сучасному науковому світі ендотелій розглядають як окремий орган масою 1,5-1,8 кг, що являє собою пласт спеціалізованих клітин з ендокринними, аутокринними, паракринними властивостями та виступає зсередини все серцево-судинне дерево (Корж, 2003). Стратегічне розташування ендотелію на кордоні внутрішніх середовищ організму дозволяє йому забезпечувати підтримання судинного гомеостазу.

Ендотеліальне дерево не є однорідним за своєю архітектурою. Його гетерогенність, що відповідає такій судинної русла, залежить від розміру, структури, біохімічної організації та функції даного органа. Таким чином, патологічні явища так само вибірково розвиваються в популяціях ендотеліальних і судинних клітин: вони неоднаково чутливі до атеросклерозу, ішемічних порушень та ін. Ці особливості є досить суттєвими при формуванні ендотеліальної дисфункції (Гомозков, 2000).

Відомо, що ендотелій також виробляє деякі вазоактивні речовини, що регулюють місцеві процеси гемостазу, проліферації, міграції клітин крові до судинної стінки, а також судинний тонус. Ендотелій є джерелом вазоконстрикторних факторів, які врівноважують вплив вазодилаторів на судинний тонус. Найважливішим із відомих вазоконстрикторів вважається ендотелін-1 (ЕТ-1) – пептид, який утворюється не тільки в ендотеліоцитах, але й у клітинах гладеньких м'язів судин, нейронах і астроцитах головного та спинного мозку, мезангіальних ниркових, внутрішньоматкових клітинах, гепатоцитах, клітинах Сертолі й епітеліоцити молочних залоз. Стимулами для утворення та секреції ЕТ-1 є низка факторів, а саме: гіпоксія, ангіотензин ІІ (АТ ІІ), тромбін, гіперхолестеринемія, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), гіперглікемія, кортизон (Воробйова та співавт., 2010).

ЕТ-1 спричиняє атеросклеротичне пошкодження судин, розвиток легеневої та системної гіпертензії, цукрового діабету (ЦД), ішемічних пошкоджень мозку, а також розглядається як маркер і предиктор тяжкості й результату цих патологічних станів (Teerlink, 2005). Своєю чергою до основних вазодилаторів відносяться NO, ендотеліальний фактор гіперполяризації (EDHF) та простагландини. Відомо, що NO утворюється у клітинах ендотелію з L-аргініну під дією кальцій-/кальмодулін-залежної ізоформи NO-синтетази (Полонезький, 2012).

Різні чинники, що стимулюють виділення NO, також сприяють синтезу простаглініну – одного з кінцевих продуктів метаболізму арахідонової кислоти, який утворюється в ендотеліальних клітинах, медії, адвентції судин. Він зумовлює збільшення вмісту циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ), що своєю чергою викликає релаксацію судин і перешкоджає агрегації тромбоцитів (Воробйова та співавт., 2010). Іншим ендотелій-залежним вазодилатором є брадікінін, який стимулює виділення NO і простаглініну, впливає на продукцію тканинного активатора плазміногену, відіграє важливу роль у процесі фібринолізу (Воробйова та співавт., 2010). Зниження ефекту NO відбувається під дією N-монометил-L-аргініну – конкурентного інгібітора індукованої NO-синтетази, а також вільних радикалів (Полонезький, 2012).

Етіологія та патогенез атеросклерозу

Ендотеліальну дисфункцію, тобто дисбаланс між факторами, що забезпечують місцеві процеси гемостазу, судинний тонус тощо, сьогодні розглядають як ключовий момент у патогенезі атеросклерозу. Погіршення ендотелій-залежної реакції переважно тісно пов'язане із раннім атеросклерозом і чинниками ризику: дисліпідемією, ЦД, курінням, віком, гіпергомоцистеїнією.

Субклінічна стадія атеросклерозу завжди супроводжується дисфункцією ендотелію та часто – оксидативним стресом (Jousilahti, 1999). Патогенетичні механізми формування субклінічного атеросклерозу припускають наявність дисліпідемії,

інсулінорезистентності та запалення, маркерами яких можуть бути:

- низький рівень ліпопротеїнів високої щільності;
- збільшення вмісту тригліцеридів і ЛПНЩ;
- високий рівень інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка.

За наявності ЦД ризик смерті від ССЗ у 3-4 рази вищий, ніж за його відсутності (Stamler et al., 2012). При цьому в 60% випадків причиною летальних наслідків є кардіоваскулярна, а у 10% – цереброваскулярна патологія (Братусь та співавт., 2004).

Гіперглікемія спричиняє активацію вільнорадикальних процесів у ендотеліальних і гладком'язових клітинах судин, нейронах, макрофагах та інших клітинах, що є одним із тригерних факторів, які ведуть до розвитку та прогресування атеросклерозу. Крім того, гіперглікемія призводить до дефіциту NO та активації продукції ЕТ-1 (Братусь, Талаєва, Шумаков, 2009). Разом ці процеси спричиняють потужну атерогенну дію, стимулюючи вазоконстрикцію та проліферацію клітин гладких м'язів.

Артеріальна гіпертензія (АГ) також змінює ендотеліальну структуру і функції, порушує регуляцію судинного тонузу через пригнічення синтезу дилатувальних субстанцій та патологічну активацію ренін-ангіотензинової системи. Наявність ендотеліальної дисфункції при АГ зумовлена порушенням синтезу й вивільнення NO та продукцією констрикторних простагландинів під дією вільних радикалів кисню (Perticone, 2001). При цьому дисфункція ендотелію з дефіцитом NO, підвищенням експресії факторів росту, локальних вазоактивних речовин, протеїнів і протеїназ матриксу призводить до судинного ремоделювання, пошкодження структури судини, адгезії моноцитів, що й викликає розвиток і прогресування атеросклерозу.

Ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку ССЗ, що пов'язано з асоціацією факторів ризику – дисліпідемії, АГ, ЦД 2-го типу. Ожиріння часто супроводжується інсулінорезистентністю, яка прискорює атерогенез (Fornoni, Raji, 2005). Крім того, воно супроводжується підвищенням рівня прозапальних факторів, таких як С-реактивний білок, цитокіни, фібриноген, реніну в сироватці й активацією ренін-ангіотензинової системи, що спричиняє розвиток ендотеліальної дисфункції, появу та прогресування атеросклерозу.

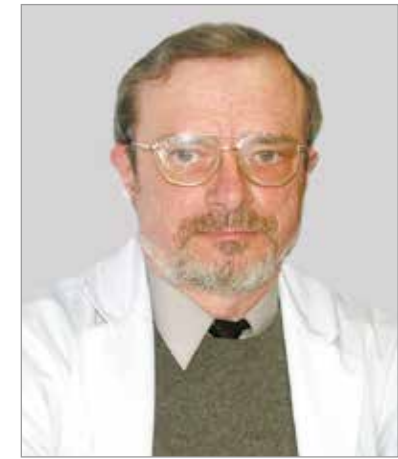
Загальний механізм дії всіх несприятливих чинників – підвищення адгезивності ендотелію відносно тромбоцитів і лейкоцитів, виділення факторів їхньої активації. Також посилюється прокоагулянтні властивості ендотеліальних клітин, формуються вазоактивні молекули, цитокіни й фактори росту. Якщо подібну запальну відповідь не вдасться нейтралізувати, або ж не буде припинено вплив шкідливого чинника, то міграція та проліферація гладком'язових клітин судинної стінки призведуть до формування початкової стадії атеросклеротичного ураження.

У численних дослідженнях, присвячених виявленню ранніх стадій коронарного атеросклерозу, переважає позиція, відповідно до якої наявність дисфункції ендотелію розглядається як маркер початкового доклінічного коронарного атеросклерозу (Полонезький, 2012). Загалом продемонстровано пряму залежність стадій коронарного атеросклерозу і ступеня виразності ендотеліальної дисфункції: від незначного зниження секреції NO і вазодилатації на доклінічних стадіях атеросклерозу, до повної втрати вазодилатувальної функції на тлі стенозуючого ураження коронарних артерій (Zeiger et al., 1993). Таким чином, ключовою ланкою у патогенезі атеросклерозу є дисфункція ендотелію, тоді як атеросклероз – клінічним проявом ендотеліальної дисфункції (Gibbons, 1994, Воробйова та співавт., 2010).

Корекція ендотеліальної дисфункції

Останніми роками вважається, що лікувально-профілактичні заходи, спрямовані на зниження ризику ускладнень при ССЗ, можуть бути ефективними щодо зменшення виразності ендотеліальної дисфункції. З поліпшенням функціонального стану ендотелію пов'язують клінічні ефекти багатьох класів лікарських засобів, а також корекція факторів ризику ССЗ та оптимізацію способу життя (гіпохолестеринемізація, фізична активність, нормалізація ваги, відмова від куріння тощо). Зокрема, сприятливий ефект на функцію судинного ендотелію чинять поліненасичені жирні кислоти, фолієва кислота, L-аргінін. Вони покращують ендотелій-залежну вазодилатацію як у пацієнтів із високою ймовірністю розвитку ССЗ, так і у здорових осіб без факторів ризику (Воробйова та співавт., 2010).

Аргінін (α -аміно- δ -гуанідиновалеріанова кислота) – амінокислота, яка належить до класу умовно незамінних та є активним клітинним регулятором, що виявляє протекторні ефекти. Аргінін, зокрема його оптично активний ізомер L-аргінін, чинить антигіпоксичну, мембраностабілізуючу,



В.О. Шумаков

цитопротекторну, антиоксидантну, антирадикальну, дезінтоксикаційну дію, проявляє себе як активний регулятор проміжного обміну та процесів енергозабезпечення, відіграє певну роль у підтриманні гормонального балансу в організмі. Він збільшує вміст у крові інсуліну, глюкозону, соматотропного гормону і пролактину, бере участь у синтезі проліну, поліаміну, агматину, включається у процеси фібринолізу, сперматогенезу (Журбіна та співавт., 2004).

Аргінін – джерело синтезу таких біологічно значущих речовин, як орнітин, пролін, поліаміни, креатин, агметин і низка інших.

Головна роль аргініну – бути незамінним субстратом для NO-синтази, яка каталізує синтез NO в ендотеліоцитах (Якушев та співавт., 2015; Bath et al., 2017). Він протидіє тромбоутворенню, знижує рівень холестерину в крові, запобігає розвитку атеросклерозу й істотно покращує функцію ендотелію. Через процес регулювання тонузу гладкої мускулатури, проникність та мікроциркуляцію судин аргінін знижує артеріальний тиск і прискорює кровоток, що полегшує доставку кисню до міокарда, головного мозку, кінцівок та інших органів.

Метааналіз 13 рандомізованих контрольованих досліджень, присвячених впливу L-аргініну на ліпідний профіль і маркери запалення, переконливо продемонстрував здатність даної молекули значно знижувати рівень тригліцеридів та артеріальний тиск (Sepandi et al., 2019; Rajapakse et al., 2019).

Тівортін® та Тівортін® аспартат у комплексній терапії атеросклерозу

Корпорація «Юрія-Фарм» пропонує широку лінійку дозувань і форм випуску для індивідуального підходу до кожного пацієнта: Тівортін 4,2, Тівортін 8,4 (для пацієнтів високого серцево-судинного ризику), Тівортін аспартат у сиропі.

Відтак, препарат **Тівортін® у формі розчину для інфузій** (1 мл містить 42 мг аргініну гідрохлориду) є субстратом для NO-синтази та активує гуанілатциклазу, підвищує рівень циклічного гуанідинмонофосфату в ендотелію судин, зменшує активацію, адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, пригнічує синтез протеїнів адгезії VCAM-1 і MCP-1. Таким чином, він запобігає утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок і пригнічує синтез ЕТ-1, який є потужним вазоконстриктором і стимулятором проліферації та міграції гладких м'язів судинної стінки. Також Тівортін® пригнічує синтез асиметричного диметиларгініну – потужного ендогенного стимулятора оксидативного стресу. Препарат стимулює діяльність вилочкової залози, що продукує T-клітини, регулює вміст глюкози у крові під час фізичного навантаження, чинить кислотоутворювальну дію і сприяє корекції кислотно-лужної рівноваги.

Своєю чергою **Тівортін® аспартат у формі орального розчину** (1 мл містить L-аргініну аспартату 200 мг) володіє антигіпоксичною, цитопротекторною, антиоксидантною, мембраностабілізуючою дією. Препарат відіграє важливу роль у процесі нейтралізації аміаку та стимуляції виведення його з організму, посилює дезінтоксикаційну функцію печінки. Він чинить гепатопротекторний ефект, позитивно впливає на процеси енергозабезпечення у гепатоцитах. Як донатор NO Тівортін® аспартат бере участь у процесах енергозабезпечення організму, зменшує активацію, адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин та у такій спосіб запобігає утворенню й розвитку атеросклеротичних бляшок.

Таким чином, застосування препаратів **Тівортін® та Тівортін® аспартат** є патогенетично обґрунтованою терапією при атеросклерозі судин серця, головного мозку, периферичних судин, зокрема із проявами переміжної кульгавості.

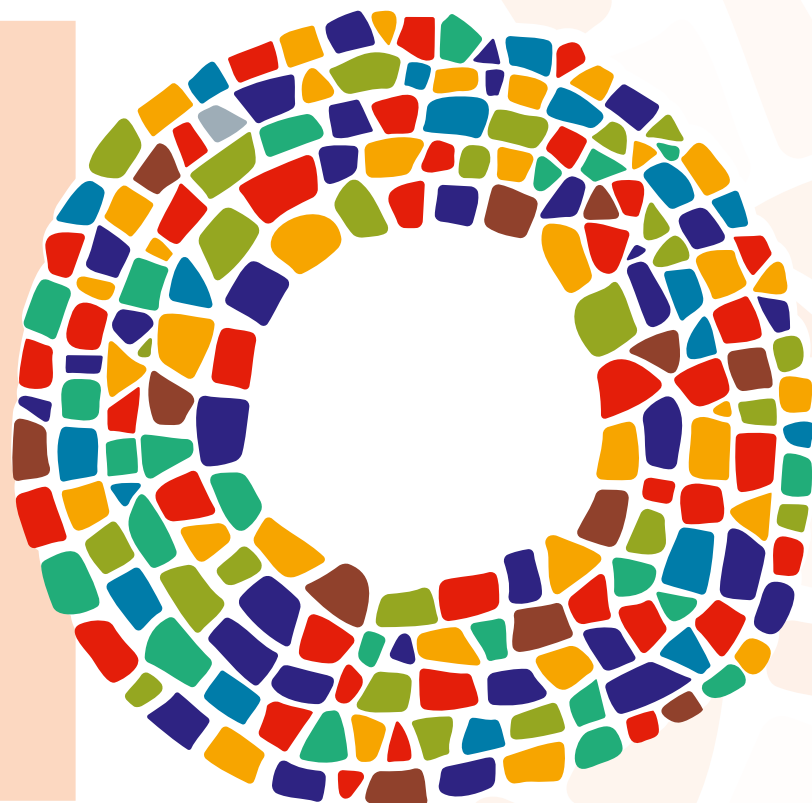
На додачу, встановлено, що внутрішньовенне застосування 4,2% розчину L-аргініну гідрохлориду в поєднанні з пероральним прийманням L-аргініну аспартату в комплексному лікуванні хронічної ішемії нижніх кінцівок ІІБ ступеня на тлі атеросклерозу судин чинить помітний позитивний клінічний ефект (Кутювий та співавт., 2014).

Повний курс Тівортін® повинен тривати близько місяця (Тівортін® в/в 10 днів із переходом на Тівортін® аспартат 2-3 тижні). Такий курс зумовлений даними експериментальних досліджень, в яких продемонстровано, що повна регенерація пошкодженого ендотелію відбувається в середньому на 29-й день.

На сьогодні переконливо показана лікувальна ефективність L-аргініну при захворюваннях, що супроводжуються ендотеліальною дисфункцією, як-то атеросклероз, хронічні обструктивні захворювання легень, гепатити, преєклампсія, гіпоксичні стани. До того ж різнобічна спрямованість дії зумовлює можливість його використання при низці інших патологічних станів.

ТІВОРТІН®

— оригінальний лівообертаючий аргінін
для захисту судин



РОКІВ СУДИННОЇ ТЕРАПІЇ В УКРАЇНІ



Курс лікування: Тівортін 4,2% р-н 100 мл в/в крапельно 1 р/добу. Курс — 10 днів.
Далі Тівортін аспарат р-н для перорального застосування по 1 мірній ложці 3 рази на добу,
курс — 14 днів. За необхідності курс лікування повторюють

Тівортін® р-н для інфузій. Лікарська форма: р-н для інфузій у флаконах по 100 мл. Склад: 100 мл розчину містять 4,2 г аргініну гідрохлориду (в 100 мл міститься 20 ммоль аргініну гідрохлориду). Тівортін® аспарат. Лікарська форма: р-н для перорального застосування у флаконах 100 і 200 мл. Склад: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну — 0,57 г, кислоти аспарагінової — 0,43 г). Фізико-хімічні властивості: прозора, ледь жовтуватого кольору рідина з характерним карамельним запахом, солодка на смак. ПОКАЗАННЯ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ. Захворювання серцево-судинної системи: у комплексній терапії ішемічної хвороби серця і хронічної серцевої недостатності, атеросклероз судин серця та периферичних судин, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, стани після перенесеного гострого інфаркту міокарда, міокардіопатії, діабетична ангіопатія. Захворювання нервової системи: атеросклероз судин мозку, стани після перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу. Захворювання дихальної системи: хронічні обструктивні захворювання легень, інтерстиціальна пневмонія, ідіопатична легенева гіпертензія, хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Захворювання травної системи: гострі і хронічні гепатити різної етіології, печінкова недостатність, печінкова енцефалопатія, спричинена гіперамоніємією. ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ. Рідко — відчуття легкого дискомфорту в шлунку і кишечнику, нудота безпосередньо після застосування препарату, яка зникає самостійно. Головний біль, відчуття жару, флебіт у місці введення розчину. Рідко — алергічні реакції. ПРОТИПОКАЗАННЯ. Гіперчуйливість до препарату, гіперхлоремічний ацидоз, діти до 18 років. ВЗАЄМОДІЯ З ІНШИМИ ЛІКАРСЬКИМИ ПРЕПАРАТАМИ. Спільне застосування амінофіліну з аргініном може супроводжуватися підвищенням вмісту інсуліну в крові; спіронолактону з аргініном — підвищенням рівня калію в крові. Аргінін несумісний із тіопенталом. СПОСІБ ЗАСТОСУВАННЯ Й ДОЗИ. Тівортін® р-н для інфузій. Препарат вводиться внутрішньовенно крапельно зі швидкістю 10 крап./хв за перші 10–15 хв, потім швидкість введення можна збільшити до 30 крап./хв. Добова доза препарату становить 100 мл розчину. При тяжких порушеннях кровообігу в центральних і периферичних судинах, гіпоксії, астенічних станах доза препарату може бути збільшена до 200 мл/добу (по 100 мл двічі на добу). Максимальна швидкість введення не має перевищувати 20 ммоль/год. Курс терапії: 7–10 днів. Тівортін® аспарат. Вживають всередину, під час їжі. При ішемічній хворобі серця, атеросклерозі судин серця та головного мозку, атеросклерозі периферичних судин, діабетичній ангіопатії, гіперхолестеринемії, станах після перенесеного гострого інфаркту міокарда й гострого порушення мозкового кровообігу, артеріальній гіпертензії по 5 мл (1 мірна ложка — 1 г препарату) 3–8 разів/добу. При хронічних обструктивних захворюваннях легень, інтерстиціальній пневмонії, ідіопатичній легеневої гіпертензії, хронічній постемболічній легеневої гіпертензії, гострих і хронічних гепатитах різної етіології, печінковій недостатності, печінковій енцефалопатії — 5 мл 3–6 разів/добу. При гіпоксичних та астенічних станах — 5 мл 4–8 разів/добу. Максимальна добова доза — 8 г. Тривалість курсу терапії — 8–15 днів, за необхідності курс лікування повторюють. РП МОЗ України №UA/9941/01/01, №UA/8954/01/01.

*Інформація наведена у скороченому вигляді. За повною інформацією звертайтеся до інструкції з медичного застосування препарату. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Для розміщення у спеціалізованих виданнях, розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

