

TIVORTIN®

Незамінний донатор оксиду азоту



У складі комплексної терапії ІХС сприяє:

- підвищенню толерантності до фізичного навантаження¹⁻²;
- зниженню добового використання нітрогліцерину²;
- у разі комбінованого використання зі статинами – достовірно більшому зниженню рівня тригліцеридів порівняно з плацебо+статини³;
- нівелюванню побічної дії бета-адреноблокаторів – еректильної дисфункції.

1. Коноплева Л.Ф. L-аргинин при ишемической болезни сердца: исследования продолжают // Therapia.-2010.-№10.-С. 64-68.
2. Слободський В.А. Досвід застосування препарату Тівортін аспарат при лікуванні пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження//Український медичний часопис.-2009.-5.
3. F. Schulze et al., 2009. Nutrition Research. 2009 May; 29(5):291-7.



Форма випуску:

4,2% р-н L-аргініну гідрохлориду 100 мл для інфузій
L-аргініну аспарат (1 г/5 мл), розчин для пиття у флаконах
по 100 та 200 мл

Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/8954/01/01 від 18.09.2008 р. № UA/9941/01/01 від 18.08.2009 р.

 **ЮРІЯ·ФАРМ**

ТОВ «Юрія-Фарм»
Адреса: 03680, м. Київ, вул. М. Амосова, 10
телефон/факс: 275-01-08; 275-92-42
e-mail: mtk@uriafarm.com.ua
www.tivortin.com
www.uf.ua



В.Ю. Лишневская, д.м.н., ДУ «Институт геронтологии НАМН Украины», г. Киев

Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу?

Значительное значение эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы практически всеми врачами недооценивается. Между тем именно ЭД играет существенную роль не только в понимании патогенеза кардиоваскулярной патологии, но и в правильном выборе препаратов для ее лечения. Рассмотрим прикладные аспекты данной проблемы на примере нарушения основной функции эндотелия – уменьшении синтеза оксида азота (NO).

В течение прошлых десятилетий стало очевидно, что сосудистый эндотелий ответствен за все, что происходит внутри сосуда: регулирование тонуса сосудистой стенки, поддержание суспензионной стабильности крови, обеспечение баланса локальных воспалительных, свободнорадикальных, метаболических и пролиферативных реакций. Но самое интересное и важное состоит, пожалуй, не в полифункциональности эндотелия, а в том, что он сам регулирует все «за» и «против», «больше» – «меньше». Для обеспечения каждого процесса эндотелий вырабатывает вещества, отвечающие за диаметрально противоположные эффекты, например тканевой активатор плазминогена и ингибитор тканевого активатора плазминогена, факторы роста сосудов и ингибиторы факторов роста сосудов, провоспалительные цитокины и противовоспалительные цитокины (рис. 1).

Поэтому в функционировании эндотелия наиболее важен баланс, который может обеспечить только здоровый, неповрежденный орган.

К сожалению, сегодня абсолютно очевидно, что здорового эндотелия у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы нет. Доказано, что ЭД – основной патогенетический механизм развития и прогрессирования этой патологии, причем данное положение подразумевает и первичную ЭД (в результате воздействия внешних стрессов, курение, несбалансированное питание, злоупотребление алкоголем и т. д.)

или внутренних (генетически обусловленное нарушение метаболизма и т. д.) факторов), и вторичное поражение эндотелия в результате острых или хронических заболеваний внутренних органов либо регуляторных нарушений, оказывающих токсическое влияние на эндотелий. При этом наибольшая опасность длительного воздействия повреждающих факторов на эндотелий состоит именно в разбалансировке, нарушении соотношения про- и антисубстанций.

Эндотелиоциты относятся к числу постоянно обновляющихся клеток, то есть эндотелий при длительном воздействии повреждающих факторов не погибает, а продолжает активно бороться за поддержание стабильности внутрисосудистого гомеостаза. Но при этом в сложившихся неблагоприятных условиях (активации свободнорадикального окисления, воспаления, воздействия модифицированных липопротеидов, избытка глюкозы, эндотоксина и т. д.) постоянно востребуются преимущественно субстанции, обеспечивающие релаксацию сосуда, профилактику тромбообразования, противовоспалительную и антиоксидантную активность. В конечном итоге запас этих субстанций истощается и возникает дисбаланс с относительным преобладанием вазоконстрикторных, протромбогенных, провоспалительных эндотелиальных факторов, что и подтверждают результаты многочисленных исследований, посвященных изучению функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях.

Оксид азота – «лицо» эндотелия

Когда заходит речь об эндотелии, именно оксид азота становится наиболее частым объектом внимания врачей и исследователей. Действительно, эта короткоживущая молекула, даже не молекула, а радикал, существующий в свободном состоянии несколько секунд, по сути своей является «лицом» эндотелия, поскольку в поддержании сосудистого гомеостаза обеспечивает:

- регуляцию сосудистого тонуса;
- ингибирование адгезии, агрегации тромбоцитов и тромбообразования;
- регуляцию пролиферации и апоптоза;
- регуляцию оксидативных процессов;
- ингибирование лейкоцитарной адгезии.

Причем NO осуществляет регулирование всех этих процессов со знаком «+», то есть оказывает защитно-позитивное влияние на все перечисленные функции, а значит, относится к числу наиболее востребованных в условиях патологии субстанций.

Поэтому основным проявлением эндотелиальной дисфункции является нарушение биодоступности NO.

Обзор фармакологических средств

Врачи, как правило, сталкиваются с пациентами, у которых последствия ЭД стали уже симптомами сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная терапия должна быть направлена на устранение этих симптомов (клиническими проявлениями ЭД могут быть вазоспазм и тромбоз).

Так как до недавнего времени отдельного класса эндотелиопротекторных препаратов не существовало, в качестве средств, способных скорректировать ЭД, рассматривали другие классы лекарственных средств, обладающих pleiotропными эффектами.

Основные классы препаратов, обладающих эндотелиопротекторным действием:

- заместительные органические протективные эндотелиальные вещества (аналоги простацилина и нитровазодилаторы);
- стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилаторов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ингибиторы фосфодиэстеразы, небиволол);
- ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов (антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы рецепторов эндотелина, ингибиторы тромбоксансинтазы и тромбоксана);
- антиоксиданты;
- мембранопротекторы (статины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды).

Остановимся подробнее на особенностях эндотелиопротекторного эффекта приведенных препаратов с учетом их потенциальных ресурсов по восстановлению функциональных возможностей эндотелиоцитов.

К первому классу предлагаемой классификации относятся заместительные органические протективные эндотелиальные вещества (аналоги простацилина и нитровазодилаторы); это самый «проблемный» класс для практических врачей.

Аналоги простацилина

Хорошо известно, что аналоги простацилина – это в основном инфузионные препараты. Их введение возможно только в стационаре и по строгим показаниям, поэтому отнести их к классу протекторных препаратов для практического применения достаточно сложно.

Нитровазодилаторы

Нитропрепараты – хорошо известная, широко применяемая группа лекарственных средств, однако их использование в качестве эндотелиопротекторов крайне нежелательно.

Во-первых, любое введение готовой заместительной субстанции приводит не к стимулированию, а к дальнейшему подавлению функции органа (это очевидно и хорошо известно на примере любых заместительных препаратов).

Во-вторых, нитропрепараты способствуют образованию пероксинитрита, который

вызывает повреждение ДНК и мутации. В высоких концентрациях пероксинитрит очень токсичен: индуцирует апоптоз, нарушает функционирование системы простаглицлиносинтазы, индуцирует окисление липопротеидов низкой плотности, ингибирует активность эндотелиальной NO-синтазы.

Длительный прием нитропрепаратов и связанная с этим стабильная вазодилатация по механизму обратной связи может стимулировать нейрогуморальную активность ренин-ангиотензиновой и симпатоадреналовой систем, что крайне нежелательно для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, длительный прием нитропрепаратов истощает запас SH-групп, посредством которых реализуется эффект NO, и может блокировать работу этой системы.

Таким образом, применение нитропрепаратов, рекомендованных отдельным категориям пациентов с ИБС, для профилактики и лечения ЭД нецелесообразно.

Два следующих класса эндотелиопротекторов – стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилаторов и ингибиторы/антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов – вполне могут использоваться с эндотелиопротекторной целью.

Однако следует помнить, что ингибиторы выработки эндотелиальных вазоконстрикторов не улучшают функцию эндотелия, а только способствуют относительному сбалансированию соотношения эндотелиальных вазоактивных веществ на более низком уровне. Использование препаратов, направленных на стимулирование выработки оксида азота, зачастую не дает ожидаемого эффекта из-за истощения субстрата. По этой же причине мы можем не достичь желаемого и при применении мембраностабилизаторов, хотя эффективность статинов в качестве препаратов с доказанной эндотелиопротекторной эффективностью неоспорима.

Таким образом, применения препаратов, которые стимулируют истощенный эндотелий, недостаточно; крайне важно предоставить субстрат, из которого эндотелий может синтезировать требуемые вещества. Поэтому возникла необходимость в новом классе эндотелиопротекторных препаратов, которые не только стимулируют эндотелий, но и поставляют ему субстрат.

Тивортин® – незаменимый донатор оксида азота

Почему же недостаток субстрата является настолько важным препятствием на пути стабилизации функционального состояния эндотелия и как его преодолеть?

Рассмотрим эту проблему на примере синтеза оксида азота.

Напомним, что единственным субстратом для синтеза NO является L-аргинин (рис. 2)

Следует отметить, что система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями, поэтому первой реакцией на неадекватное повышение сосудистого тонуса становится увеличение продукции оксида азота. Однако в последующем хроническая потребность в постоянном стимулировании синтеза NO приводит к истощению резерва L-аргинина, восполнить который призван новый класс эндотелиопротекторов – донаторов оксида азота. Представителем данного класса препаратов является Тивортин® – препарат, содержащий оптимальную суточную концентрацию L-аргинина.

Таким образом, коррекция ЭД должна быть рутинной и обязательной частью терапевтических и профилактических программ при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Имеющийся арсенал лекарственных средств и немедикаментозных методов лечения уже сегодня позволяет эффективно корректировать ЭД.

Практическому врачу необходимо помнить, что только стимулировать истощенный эндотелий малоэффективно, крайне важно предоставить субстрат, из которого эндотелий может синтезировать требуемые вещества.

Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию

Факторы, влияющие на воспаление

Стимуляторы	Ингибиторы
Фактор некроза опухоли (TNF-α)	Оксид азота
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид

Факторы гемостаза

Протромбогенные	Антитромбогенные
Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)	Оксид азота
Ингибитор активатора плазминогена	Тканевой активатор плазминогена
Фактор Виллебранда	Простаглицлин (PGI ₂)
Ангиотензин IV	
Эндотелин-1	

Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов

Констрикторы	Дилататоры
Эндотелин	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицлин (PGI ₂)
Тромбоксан А ₂	Эндотелиальный фактор деполаризации (EDHF)

Факторы, влияющие на рост и пролиферацию

Стимуляторы	Ингибиторы
Эндотелин-1	Оксид азота
Ангиотензин II	Простаглицлин (PGI ₂)
Супероксидные радикалы	С-натриуретический пептид

Рис. 1. Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию

Образование и механизм действия NO.

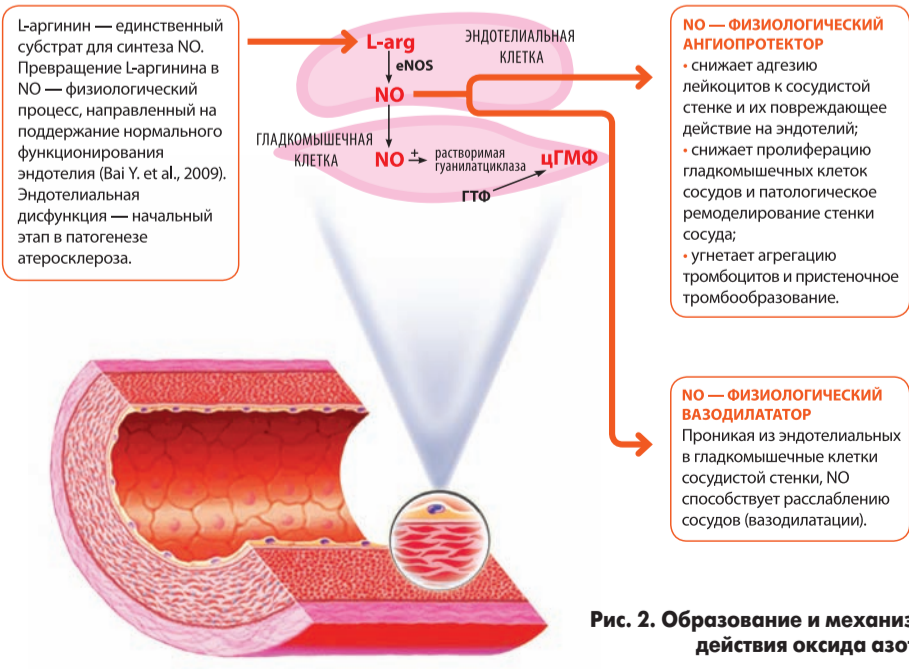


Рис. 2. Образование и механизм действия оксида азота