

Тивортин® — новое направление в лечении сердечно-сосудистых заболеваний

Основу превентивной кардиологии составляют оценка и коррекция факторов сердечно-сосудистого риска, которые ассоциируются с повреждением сосудистой стенки, прежде всего ее эндотелиального слоя.

Роли эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний был посвящен доклад профессора кафедры внутренней медицины № 2 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, доктора медицинских наук Лидии Федоровны Коноплевой на научно-практической конференции «Терапия-2011: достижения и перспективы», которая проходила 30-31 марта в г. Виннице.

— Согласно современным представлениям в патогенезе и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, легочной гипертензии) ведущую роль играет эндотелиальная дисфункция.

Эндотелий представляет собой тонкую полупроницаемую мембрану, которая отделяет систему кровообращения от тканей и органов. Эндотелиоциты непрерывно вырабатывают огромное количество биологически активных веществ, поэтому эндотелий можно назвать самым большим паракринным органом, основная задача которого состоит в поддержании гомеостаза путем регуляции равновесия различных процессов противоположного действия — вазоконстрикции и вазодилатации, потенцирования и ингибирования факторов пролиферации, факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов, а также выработке про- и противовоспалительных факторов.

воспаление, происходят истощение и изменение этих функций; ответом на обычные раздражители становятся вазоконстрикция, пролиферация и тромбообразование.

! Среди большого количества биологически активных веществ, которые секретируются эндотелием и влияют на его функции, одним из наиболее важных является оксид азота, обладающий вазодилатирующим, антипролиферативным, антиатеросклеротическим, прямым отрицательным инотропным, антитромбогенным и противовоспалительным эффектами.

Постоянная выработка оксида азота клетками эндотелия происходит с помощью эндотелиальной NO-синтазы из незаменимой аминокислоты L-аргинина. Время существования оксида азота

тромбина) и нейрогормонов (катехоламинов, вазопрессина, ацетилхолина, эндотелина, брадикина и др.). Степень воздействия оксида азота зависит от его концентрации, места продукции, степени диффузии через сосудистую стенку, способности взаимодействовать с кислородными радикалами и уровня инактивации.

Нарушение биодоступности оксида азота происходит при снижении его синтеза, в связи с недостаточностью L-аргинина, нарушением экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, ускорением метаболизма оксида азота, а также при уменьшении на поверхности эндотелиальных клеток количества рецепторов, раздражение которых в норме приводит к образованию оксида азота; усилению деградации (разрушение оксида азота наступает прежде, чем вещество достигнет места своего действия)



Под воздействием многочисленных факторов риска (на фоне курения, гиподинамии, частых стрессовых ситуаций, избыточной массы тела, нарушений углеводного и липидного обмена, в пожилом возрасте) нарушается хрупкий баланс между основными функциями эндотелия, в результате чего развиваются и прогрессируют атеросклеротическое поражение стенки сосуда и артериальная гипертензия. Установлено, что при повышении артериального давления ухудшается эндотелийзависимое расслабление сосудов вследствие уменьшения синтеза вазодилататоров при усиленной секреции вазоконстрикторов (эндотелина-1, ангиотензина II) и изменения цитоархитектоники сосудов.

Основную роль в механизме развития эндотелиальной дисфункции играют окислительный стресс, продукция мощных вазоконстрикторов, а также цитокинов и фактора некроза опухоли, которые подавляют защитные функции эндотелия. При длительном воздействии повреждающих факторов, таких как гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикация,

составляет около 6 с, после чего при участии кислорода и воды он превращается в нитраты и нитриты. Небольшие размеры, отсутствие заряда, высокая растворимость в воде и липидах обеспечивают его высокую проникаемость сквозь клеточные мембраны и субклеточные структуры.

Благодаря своим биохимическим свойствам оксид азота снижает адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и их повреждающее действие на эндотелий, уменьшает пролиферацию гладкомышечных клеток, патологическое ремоделирование стенки сосуда, угнетает агрегацию тромбоцитов и пристеночное тромбообразование. Вазопротекторная функция оксида азота заключается в изменении высвобождения вазоактивных медиаторов и блокировании окисления липопротеинов низкой плотности. Проникновение этого биологически активного вещества в гладкомышечные клетки сосудистой стенки способствует расслаблению сосудов.

Стимуляторами синтеза оксида азота являются изменение скорости кровотока, воздействие тромбоцитарных медиаторов (серотонина, аденозиндифосфата,

и при повышении синтеза эндотелина-1 и других вазоконстрикторных субстанций.

В связи с тем что патологические изменения функции эндотелия являются независимым предиктором неблагоприятного прогноза большинства сердечно-сосудистых заболеваний, их коррекция является основополагающим компонентом терапии. При эндотелиальной дисфункции целью лечения является устранение парадоксальной вазоконстрикции и создание защитной среды по отношению к факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний с помощью улучшения синтеза эндогенного оксида азота благодаря стимуляции NO-синтазы или ингибированию его распада.

Существуют медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции эндотелиальной дисфункции.

! В экспериментальных исследованиях было показано, что отказ от вредных привычек, соблюдение диеты (ограничение потребления жиров и соли), а также физическая нагрузка улучшают функцию эндотелия, а следовательно, уменьшают выраженность структурных изменений в сосудистой стенке.

В качестве медикаментозного лечения для улучшения функции эндотелия используются лекарственные средства, обладающие косвенным влиянием на систему синтеза оксида азота. К таким препаратам относятся заместительные органические протекторные вещества (стабильные аналоги простаглицлина, нитровазодилататоры), стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилататоров (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы фосфодиэстеразы), ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы



Л.Ф. Коноплева

рецепторов ангиотензина II, ингибиторы рецепторов эндотелина), антиоксиданты (витамины E, C), мембранопротекторы (статины, эссенциальные фосфолипиды).

! Новым направлением в лечении эндотелиальной дисфункции можно считать создание особого класса эффективных лекарственных препаратов, напрямую регулирующих синтез эндотелиального оксида азота и тем самым улучшающих функцию эндотелия. Единственный представитель этого класса препаратов — Тивортин®.

В ходе многочисленных клинических исследований было показано, что назначение L-аргинина при таких нозологиях, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, легочная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, может улучшать клиническое течение и прогноз заболевания.

По данным двойного слепого плацебо контролируемого исследования P. Clarkson (1996), при приеме L-аргинина у пациентов с гиперхолестеринемией улучшается эндотелиальная функция. У пациентов с артериальной гипертензией при назначении L-аргинина в дозировке 6 г/сут также отмечается положительный эффект (J.P. Lekakis). В исследовании S.G. West (2005) было показано, что увеличение дозировки L-аргинина до 12 г/сут способствует снижению уровня диастолического артериального давления. Кроме того, было доказано позитивное влияние L-аргинина на гемодинамику и толерантность к физической нагрузке у пациентов с артериальной легочной гипертензией при назначении этого препарата в дозе 5 г на 10 кг массы тела 3 р/сут. У данной группы пациентов также отмечались снижение на 9% среднего легочного артериального давления и значительное повышение концентрации L-цитруллин в плазме крови, указывающее на усиление продукции оксида азота.

В 2009 г. V. Vai и соавт. представили результаты метаанализа 13 рандомизированных исследований, выполненных с целью изучения эффекта перорального приема L-аргинина на функциональное состояние эндотелия. В этих исследованиях изучалось действие L-аргинина в дозе 3-24 г/сут при гиперхолестеринемии, стабильной стенокардии, заболеваниях периферических артерий, хронической сердечной недостаточности; длительность лечения составляла от 3 дней до 6 мес. Метаанализ показал, что пероральное применение L-аргинина даже короткими курсами существенно увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию плечевой артерии по сравнению с терапией плацебо, что является показателем улучшения функции эндотелия.

Таким образом, коррекция эндотелиальной дисфункции с помощью активного донатора оксида азота Тивортин® позволяет уже на ранних стадиях эффективно бороться с такими сердечно-сосудистыми заболеваниями, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, легочная гипертензия.

Подготовила Анастасия Лазаренко

3y