

Клиническое значение и возможности коррекции эндотелиальной дисфункции в неврологии



Н.К. Мурашко

В последние годы наблюдается рост количества научных публикаций, посвященных проблеме эндотелиальной дисфункции в разных областях медицины. Из лабораторий в клиническую практику вошла концепция эндотелиопротекции – применения в лечебно-профилактических целях конкретных молекул со свойствами катализаторов синтеза оксида азота (NO), антиоксидантов, влияющих на адгезию лейкоцитов и тромбоцитов, процессы образования и развития атеросклеротических бляшек, ремоделирования сосудистой стенки. Насколько актуальна и изучена проблема эндотелиальной дисфункции в неврологии, в частности при цереброваскулярной патологии? Что такое эндотелиопротекторы, и обосновано ли их клиническое применение с позиции доказательной медицины? С этими вопросами мы обратились к заведующей кафедрой неврологии и рефлексотерапии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктору медицинских наук, профессору Наталии Константиновне Мурашко.

? Что понимают под эндотелиальной дисфункцией и какую роль она играет в патогенезе неврологических заболеваний?

– Эндотелиальная дисфункция как универсальный дефект сосудистой стенки является важным начальным звеном сердечно-сосудистого континуума, по существу определяющего течение и прогноз сердечно-сосудистых, а также цереброваскулярных заболеваний. Доказано, что эндотелий сосудистого русла, осуществляя локальный синтез медиаторов, участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтезе факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции. Под дисфункцией эндотелия понимают дисбаланс между медиаторами, обеспечивающими в норме оптимальное течение всех эндотелийзависимых процессов.

? Какое значение имеет проблема дисфункции эндотелия для повседневной практики врача?

– Основные причины дисфункции эндотелия: артериальная гипертензия, курение, гиперхолестеринемия, ожирение, сахарный диабет, менопауза. Это широко распространенные факторы риска и заболевания, актуальные в повседневной работе врачей разных специальностей.

Ключевую роль в обеспечении нормального функционирования эндотелия играют как само состояние сосудистой стенки, так и образующийся в эндотелии оксид азота (NO). В 1998 году профессор кафедры фармакологии Калифорнийского университета (Лос-Анджелес, США) Луис Игнаро (Louis Ignarro) был удостоен Нобелевской премии за открытие релаксирующего влияния молекулы NO на гладкомышечные клетки сосудистой стенки. Интересно, что Нобелевская премия профессору Игнаро была присуждена в относительно короткий для такой процедуры срок – семь лет.

Первыми физиологической ролью NO заинтересовались кардиологи, но эта тема быстро стала междисциплинарной. Оксид азота выполняет важную функцию в регуляции коронарного кровотока, а именно расширяет или сужает просвет сосудов в соответствии с потребностью. Другие факторы, например ацетилхолин, который также через специфические рецепторы воздействует на синтез NO, одновременно обладают способностью непосредственно через сокращения гладких мышечных клеток вызывать вазоконстрикцию. Если функции эндотелия в норме, то перевешивает вазодилатирующее действие ацетилхолина. При повреждении эндотелия равновесие нарушается в сторону вазоконстрикции. На практике это означает, что внутрикоронарное введение ацетилхолина при здоровом эндотелии и его нормальной функции вызывает расширение коронарных артерий. А с развитием атеросклероза или при наличии коронарных факторов риска наблюдается парадоксальная вазоконстрикция, что обязательно должны учитывать врачи в диагностике этих заболеваний.

NO – важный регулятор физиологических процессов, происходящих в центральной нервной системе. NO принимает участие в регуляции мозгового кровотока, консолидации процессов памяти, чередовании циклов «сон – бодрствование», обеспечении функции обоняния.

? Что такое эндотелиопротекторы, достаточно ли они изучены для широкого внедрения в клиническую практику?

– Основные классы препаратов, обладающих эндотелиопротекторным действием:

- заместительные органические протекторные эндотелиальные вещества (аналоги простаглицина и нитровазодилаторы);
- стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилаторов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы фосфодиэстеразы, небиволол);
- ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов (антагонисты кальция, антагонисты ре-

цепторов ангиотензина II, ингибиторы рецепторов эндотелина, ингибиторы тромбоксансинтетазы и тромбоксана);

- антиоксиданты;
- мембранопротекторы (статины, омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды).

В последнее время обращает на себя внимание относительно новая группа лекарств – природные донаторы оксида азота, к которым относится L-аргинин. В Украине препараты L-аргинина в лекарственных формах для перорального и парентерального применения представлены отечественным производителем – компанией «Юрия-Фарм» под названиями Тивортин® и Тивортин® аспарат.

Аргинин – условно незаменимая аминокислота, которая является регулятором многочисленных жизненно важных функций организма, в том числе субстратом для NO-синтазы – фермента, который катализирует синтез оксида азота в эндотелиоцитах. Имеются данные экспериментальных и клинических исследований о влиянии дополнительного приема L-аргинина на эндотелийзависимые процессы и конечные точки сердечно-сосудистого континуума.

В анализе 11 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с участием 387 пациентов низкие дозы L-аргинина продемонстрировали защитный эффект при ишемии/реперфузии, обеспечивали более низкую частоту периоперационных инфарктов миокарда и уменьшение длительности пребывания в отделении интенсивной терапии и стационаре.

У пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа при добавлении к общему лечению L-аргинина достоверно доказано улучшение эндотелиальной функции. В частности, комбинированное лечение с учетом использования L-аргинина приводило к достоверному снижению систолического и диастолического среднего артериального давления, общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности и высокочувствительного C-реактивного белка ($p < 0,05$), снижению толщины комплекса интима-медиа эндотелия сосудов и повышению уровня антиатерогенных липопротеинов высокой плотности.

Доказано, что комбинация симвастатина 40 мг/сут и L-аргинина 3 г/сут положительно влияет на эндотелийзависимую вазодилатацию.

Синдром MELAS (митохондриальная энцефаломиопатия, молочнокислый ацидоз и инсультоподобные эпизоды) является наследственным митохондриальным заболеванием, при котором наблюдается нарушение синтеза NO сосудистым эндотелием. При назначении этим пациентам в течение двух лет L-аргинина наблюдалось достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации по сравнению с исходным уровнем, а также уменьшение частоты и тяжести инсультоподобных эпизодов (El-Hattab A.W., Emrick L.T., Craigen W.J., 2012).

Дистрофические изменения белого вещества головного мозга, названные термином «лейкоареоз», являются частью процессов нормального старения, однако их наличие ассоциируется с повышенным риском инсультов и когнитивного дефицита. Предполагается, что в патогенезе лейкоареоза важную роль играют эндотелиальная дисфункция, артериосклероз и хроническая ишемия. Отталкиваясь от этой гипотезы, некоторые авторы предлагают долгосрочное назначение донаторов NO, в частности L-аргинина в высоких дозах перорально, для замедления прогрессирования лейкоареоза и связанных с ним когнитивных нарушений (Calabro R.S., Gervasi G., Bramanti P., 2011).

Таким образом, результаты многочисленных исследований последних лет свидетельствуют о растущем интересе ученых и клиницистов к эндотелиопротекторным средствам L-аргинина, о возможности эффективного и безопасного его применения как активного донатора NO в клинической практике у пациентов с разнообразной патологией нервной системы и факторами риска ее развития.

? При каких заболеваниях и состояниях в неврологии сегодня может применяться Тивортин? Имеете ли собственный опыт применения Тивортина?

– Показания к применению L-аргинина (препарата Тивортин®) в неврологической практике следующие: атеросклеротические изменения сосудов головного мозга с признаками гипоксии (головокружения, головная боль, шум в ушах, нарушения мнестических процессов); последствия перенесенного нарушения мозгового кровообращения и коррекция когнитивных нарушений (нарушения речи, памяти, внимания, парезы и параличи).

Также назначение Тивортина целесообразно при целом ряде сердечно-сосудистых заболеваний, которые часто сопутствуют цереброваскулярным или являются их факторами риска: атеросклерозе коронарных и периферических сосудов, ишемической болезни сердца, в том числе стенокардии, в восстановительном периоде после перенесенного инфаркта миокарда; в комплексном лечении артериальной гипертензии, кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности, постэмболической легочной гипертензии, диабетической ангиопатии.

Еще одна группа показаний к применению Тивортина включает следующие нарушения обменных процессов: гипераммониемию, гиперхолестеринемию, метаболический алкалоз.

Из нашего опыта применения, рекомендуется использовать раствор Тивортина внутривенно капельно при начальной скорости 10 капель в минуту. Через 20 мин от начала введения скорость увеличивают до 30 капель в минуту. Суточная дозировка препарата составляет 100 мл 4,2% раствора 1 раз в сутки.

При пероральном приеме разовая доза препарата Тивортин® аспарат составляет 1 г или 5 мл. Принимают препарат в дозе 4–8 г/сут (максимальная доза 8 г/сут), курс лечения составляет от 2 нед.

Эти данные могут служить основой для использования L-аргинина в комплексном лечении и профилактике повторных инсультов, коррекции сосудистых когнитивных расстройств у пациентов с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний и при коморбидных сердечно-сосудистых заболеваниях.

? Какие существуют немедикаментозные способы улучшения состояния сосудистого эндотелия?

– Прежде всего, это борьба с факторами риска, о которых говорилось выше: контроль артериального давления, назначение статинов при гиперхолестеринемии и т.д. В единичных работах был отмечен положительный эффект умеренной физической нагрузки на состояние вазорегулирующей функции эндотелия, объясняемый увеличением фракции липопротеинов высокой плотности, обладающей антиатерогенным действием (Watts K. et al., 2004). Нобелевский лауреат L. Ignarro первым показал прямую зависимость уровня оксида азота от интенсивности физической нагрузки, ее важность для поддержания тонус-регулирующей концентрации NO на протяжении жизни. Сам профессор Игнаро может служить ярким примером человека, применяющего свои открытия на практике: из года в год он принимает участие в марафонских забегах. Основываясь на этом, следует рекомендовать больным выполнение динамических физических нагрузок в качестве обязательного компонента лечебных мероприятий.

В настоящее время проводится ряд исследований, посвященных изучению влияния на отдаленный прогноз употребления различных продуктов питания с содержанием веществ, улучшающих функцию эндотелия (флавоноиды, станылы и др.). Данные, полученные по их завершении, будут представлять несомненный практический интерес и способствовать расширению арсенала мер по профилактике сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний.

Подготовил Дмитрий Молчанов

3