С.Г. Бурчинский, к.м.н., ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

Ангиопротекция + нейропротекция: «2 в 1» в стратегии фармакотерапии цереброваскулярной патологии

С.Г. Бурчинский

Стратегия фармакологической нейропротекции является сегодня одним из ведущих направлений фармакотерапии в ангионеврологии. Это определяется дальнейшим выяснением роли и механизмов развития ишемического каскада – сложного многозвеньевого патофизиологического процесса, определяющегося возникновением ишемического повреждения головного мозга и гипоксии.

В качестве основной лечебной стратегии, направленной как на коррекцию отдельных звеньев ишемического каскада, так и на защиту головного мозга от различных повреждающих воздействий в целом, следует рассматривать нейропротекцию [2, 5].

Сегодня под нейропротекцией следует понимать комплексное защитное нормализующее воздействие на нейромедиаторные, нейрональные и сосудистые механизмы, лежащие в основе развития той или иной формы цереброваскулярной либо нейродегенеративной патологии, а также на процессы старения мозга.

В то же время многочисленные дискуссии о целесообразности применения данной стратегии и даже определенный скептицизм ряда исследователей и клиницистов в отношении результатов ее применения объясняются прежде всего неадекватным выбором инструмента ее реализации, т. е. конкретного лекарственного средства [26].

С целью максимальной оптимизации данной стратегии следует:

- активно применять методологию комбинированной нейропротекции с использованием нескольких препаратов различного типа;
- выделить ведущие звенья ишемического каскада, без влияния на которые нейропротекция как лечебная стратегия не сможет быть клинически эффективной;
- использовать комбинацию нейро- и ангиопротекторного воздействия.

Последняя рекомендация заслуживает особого внимания в связи с тем, что до недавнего времени нейро- и ангиопротекция как терапевтические стратегии рассматривались достаточно изолированно, без учета необходимости сочетания преимуществ каждой из них. К тому же понятие «ангиопротекция» нередко как бы растворялось в более широком термине «вазотропная фармакотерапия», что побуждает более детально изучить вопрос стратегии ангиопротекции в неврологической практике.

Атеросклеротические поражения головного мозга, а также ишемическая болезнь сердца значительно распространены в популяции (особенно в странах с высоким уровнем доходов); в перечне основных причин заболеваемости и смертности указанные патологии последние десятилетия занимают ключевые позиции [10]. Одним из основных механизмов развития сосудистого спазма, а также реакции тромбообразования при атеросклеротическом процессе является гибель эндотелия клеток стенки сосуда вследствие гипоксии при повторяющихся ишемических приступах. В результате нижележащие гладкомышечные клетки сосудистой стенки непосредственно контактируют с циркулирующей кровью и, соответственно, с различными биологическими активными веществами, в т. ч. вазоконстрикторами, что создает условия для тромбообразования. При сочетании тромбоза интракраниальных сосудов и гемодинамических нарушений формируются предпосылки к развитию ишемического инсульта либо транзиторной ишемической атаки (на фоне локального нарушения мозгового кровообращения или эмболии) [8, 9].

При выборе рациональной фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения принимается во внимание, с одной стороны, сосудистая недостаточность, а с другой – патологический вазоконстрикторный эффект.

Концепция сосудистой мозговой недостаточности в целом определяется как диспропорция между потребностью и доставкой крови к мозгу в результате ограничения кровотока в атеросклеротически суженных краниальных сосудах [11]. В данной ситуации даже умеренное снижение системного артериального давления (АД) может послужить причиной ишемии участка мозга, снабжаемого пораженным сосудом. В то же время сам по себе атеросклеротический стеноз клинически манифестирует лишь при сужении просвета сосуда более чем на 50% [20]. При менее выраженном поражении сосудистой стенки важнейшее значение приобретает функциональный компонент, в частности активация вазоконстрикторных механизмов и развитие церебрального ангиоспазма. Это объясняет то внимание, с которым фармакологи и клиницисты-неврологи относятся к проблемам поиска, внедрения и оценки эффективности средств фармакотерапии не только различных проявлений атеросклероза, но и всего комплекса нарушений функционирования системы церебрального кровообращения, прежде всего на уровне микроциркуляции, профилактики вазоспазма, улучшения венозного оттока и т. д., а также нормализации гемореологических параметров.

Основной лечебной стратегией, направленной на решение указанных задач, является вазотропная фармакотерапия [4].

Вазотропная терапия – гораздо более широкое понятие, чем обычно подразумеваемое под ней лекарственное воздействие непосредственно на сосудистую стенку. В идеале конечной целью применения вазотропного средства является оптимизация гемоциркуляции, т. е. нормализация тонуса сосудов и обменных процессов в их стенке, улучшение реологических свойств крови, профилактика тромбообразования и ишемического поражения ткани мозга, стимуляция обменных процессов в нервных клетках. Именно подобный комплексный фармакологический эффект – необходимое условие успешной фармакотерапии таких сложных и многозвеньевых в патогенетическом и клиническом плане патологий, как атеросклероз мозговых сосудов и нарушения мозгового кровообращения.

Применение лекарственного средства, обладающего указанными свойствами, позволяет:

- проводить необходимую в данном случае патогенетически обоснованную терапию;
- избегать возникновения проблем, связанных с полипрагмазией (увеличения частоты побочных эффектов и нежелательных межлекарственных реакций, создания неудобств для врача и больного при реализации схемы лечения, удорожания последнего из-за назначения большого количества препаратов);
- обеспечивать фармакопрофилактику осложнений на основе лучшей прогнозируемости результатов лечения.

Одной из важнейших мишеней направленной вазотропной терапии и вместе с тем точкой приложения ангиопротекторного фармакологического воздействия является эндотелиальная дисфункция (ЭД).

Сегодня ЭД рассматривается как один из ключевых факторов риска развития и прогрессирования кардио- и цереброваскулярной патологии, а также как важнейший механизм патогенеза сосудистых осложнений (на микро- и макроуровне) при различных заболеваниях (эндокринных, онкологических, аутоиммунных и т. д.) [3, 22]. Нарушение функции эндотелия – первое и наиболее раннее звено в процессе атерогенеза, включающее в себя понятие системного дисбаланса между констрикцией и дилатацией сосудов, анти- и протромбогенезом, пролиферацией и антипролиферацией и др. [7, 17].

Таким образом, ДЭ представляет собой системный интегральный дезадаптационный процесс, сопряженный с изменением свойств сосудистой стенки, регуляции сосудистого тонуса, реологических свойств крови и т. д. Поэтому возможность фармакологической коррекции этих изменений рассматривается как благоприятная перспектива нормализации функции сосудистого эндотелия и системы гемоциркуляции в целом.

Объектом направленного воздействия в отношении ЭД прежде всего является оксид азота (NO), ключевой эндотелиальный фактор регуляции сосудистого тонуса, обеспечивающий вазодилатацию, торможение экспрессии молекул адгезии, провоспалительных генов и агрегации тромбоцитов; он оказывает антиапоптотическое действие, участвует в регуляции процесса ремоделирования сосудистой стенки [12, 18]. Сегодня NO считается одним из наиболее эффективных эндогенных ангиопротекторов [6], обладающим в том числе и хорошими нейропротекторными свойствами (активация процессов нейропластичности в центральной нервной системе – ЦНС) [16].

NO образуется в эндотелии путем преобразования незаменимой аминокислоты L-аргинина в L-цитруллин при участии фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [14, 16]. Именно L-аргинин является ключевым фактором в биосинтезе NO и привлекает наибольшее внимание в качестве возможного экзогенного регулятора активности данного процесса.

Важно подчеркнуть, что одними из основных факторов дефицита NO являются возраст и гипоксия на фоне ишемии головного мозга. Таким образом, в рамках цереброваскулярной патологии, которая в значительной степени возрастзависима и спровоцирована ишемическим каскадом, формируется своеобразный порочный круг: старение – ослабление образования NO – ишемия + гипоксия – дальнейшее снижение продукции NO – активация процессов свободнорадикального окисления и нейровоспаления – подавление биосинтеза NO. Поэтому перспективным направлением фармакологической регуляции продукции NO следует признать экзогенное введение L-аргинина.

Физиологической роли L-аргинина посвящено множество исчерпывающих публикаций [1, 13, 15, 16, 23]. Вместе с тем в рамках детального анализа механизмов действия L-аргинина часто упускается из виду его ценное и во многом уникальное свойство – возможность достижения сочетанной мультимодальной ангио- и нейропротекции. Именно этот аспект применения L-аргинина заслуживает особого внимания.

Прежде всего, следует упомянуть о способности L-аргинина замедлять прогрессирование атеросклеротического процесса в стенке церебральных сосудов [13, 27], нормализовать уровень АД [27], ослаблять повреждающее действие нейровоспалительных факторов на сосудистую стенку [24], блокировать образование свободных радикалов [28]. Таким образом, широта и своеобразие действия L-аргинина как ангиопротектора не имеет аналогов среди других средств подобного класса.

При этом L-аргинин обладает и свойствами классического нейропротектора, в частности стимулирует холинергическую нейромедиацию и процессы нейропластичности в ЦНС, с чем связывают наличие у данного соединения благоприятных когнитивных эффектов и нейротрофического действия [19, 21].

Следует также подчеркнуть и превентивную роль L-аргинина в отношении нейронального апоптоза, прежде всего за счет блокады образования свободных радикалов и процессов нейровоспаления. В итоге именно сбалансированное тормозящее действие в отношении развития процессов апоптоза в сочетании с коррекцией ЭД с помощью L-аргинина позволяет обеспечить максимально раннее патогенетическое воздействие при возрастзависимой цереброваскулярной патологии, в том числе при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) [14].

В клинической практике L-аргинин получил широкую популярность как уникальный ангио- и нейропротектор при различных формах ХИГМ, в частности при дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ). Основными клиническими синдромами, эффективно корригирующимися при экзогенном введении L-аргинина, оказались общемозговой (ощущение шума в голове, головокружение, головная боль) и когнитивный (нарушения концентрации внимания и усвоения информации) [7, 14, 25]. Отмеченные клинические проявления сочетаются с улучшением мозговой гемодинамики (по данным позитронно-эмиссионной томографии) и функции эндотелия (повышение индекса эндотелийзависимой дилатации сосудов) [7, 14, 25]. L-аргинин оказывает существенное активирующее влияние на базальный мозговой кровоток за счет уменьшения проявлений ЭД. Также упомянутыми исследованиями было подтверждено, что точкой приложения действия L-аргинина является эндотелий церебральных сосудов.

Можно утверждать, что сегодня в неврологической практике L-аргинин является незаменимым компонентом комплексной терапии при различных формах сосудистых поражений головного мозга (ДЭ на фоне артериальной гипертензии и выраженного атеросклероза, постинсультные состояния, транзиторные ишемические атаки), а также средством фармакопрофилактики у пациентов пожилого и старческого возраста с начальными проявлениями нарушений мозгового кровообращения.

Здесь еще раз следует отметить уникальность молекулы L-аргинина, невозможность ее замены другими ангио- и нейропротекторными средствами. Именно L-аргинин делает реальной стратегию нейрофармакотерапии «2 в 1», т. е. достижение мультимодального и разностороннего ангио- и нейропротекторного действия с помощью использования одного лекарственного средства.

Среди препаратов L-аргинина, представленных в Украине, особого внимания заслуживает Тивомакс-Дарница (ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница», Украина). Его особенностью является уникальная технология, используемая в процессе производства,– коллапсирующий полипропиленовый флакон, обеспечивающий полную стерильность, герметичность и апирогенность раствора для внутривенной инфузии, исключающий возможность контаминации и риск подделки. Кроме того, при изготовлении препарата Тивомакс-Дарница используется высококачественная субстанция японского производства.

Один флакон содержит 100 мл раствора (в 1 мл раствора – 42 мг аргинина гидрохлорида). Суточная доза препарата – 1 флакон (100 мл) в виде внутривенной капельной инфузии (первые 10-15 мин – 10 капель/мин, затем скорость введения можно увеличить до 30 капель/мин).

Побочные эффекты вследствие применения Тивомакса-Дарница минимальны и могут проявляться в виде незначительно выраженных общих сосудистых реакций (гиперемия, ощущение жара) и местных эффектов (гиперемия и зуд в месте введения). Крайне редко отмечаются диспепсические расстройства, лабильность АД, головная боль и аллергия. Во многих случаях развитие побочных негативных явлений может быть связано с излишне быстрым введением препарата и купируется уменьшением скорости инфузии. Хорошие показатели безопасности и переносимости Тивомакса-Дарница позволяют рассматривать его как одно из наиболее оптимальных средств, применяемых в клинической неврологии.

Следует подчеркнуть, что проблема направленной фармакологической регуляции ЭД становится все более актуальной для неврологической практики – по мере накопления новых знаний о биологической роли NO в церебральных сосудах, механизмах регуляции процессов его синтеза и физиологической активности, уточнения спектра его клинических возможностей. И в этом плане применение L-аргинина (Тивомакс-Дарница) – средства с мультимодальным и многоплановым действием на NO-опосредуемые процессы в ЦНС – позволяет по-новому оценить возможности и целесообразность сочетанной ангио- и нейропротекции как двух тесно взаимосвязанных и взаимодополняющих фармакологических стратегий в ангионеврологической практике.

Список литературы находится в редакции.

АНОНС

Науково-практична конференція
з міжнародною участю

«V наукова сесія Інституту гастроентерології НАМН України. Новітні технології в теоретичній та клінічній гастроентерології»

8-9 червня, м. Дніпро

Місце проведення: Єврейський діловий центр «Менора» (вул. Шолом Алейхема, 4/26).

Наукова програма заходу охоплює питання:

- епідеміології захворювань органів травлення;
- етіології та патогенезу органів травлення;
- профілактики, діагностики та лікування, в тому числі хірургічного, захворювань органів травлення;
- дитячої гастроентерології;
- міждисциплінарного підходу у веденні хворих з патологією органів травлення;
- нутріціології, дієтології та лікувального харчування.

Науковий керівник – директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», доктор медичних наук, професор Ю.М. Степанов.

Детальну інформацію про конференцію буде розміщено на сайті ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»: gastro.org.ua

Оргкомітет
Діденко В.І., тел.: +380 (56) 760-33-05
e-mail: gastrodnepr@gmail.com
Гравіровська Н.Г., тел.: +380 (50) 134-92-54;
+380 (98) 828-45-47
e-mail: gastro.grav@gmail.com

Міністерство охорони здоров'я України
Ужгородський національний університет
Закарпатський обласний центр нейрохірургії та неврології
ГО «Українська асоціація боротьби з інсультом»

29–30 – 1 ЧЕРВНЯ ЛИПНЯ 2017 року

КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ
10 РОКІВ ОСВІТНЬОМУ ПРОЕКТУ

м. Ужгород
Ужгородський національний університет
(великий конференц-зал)
площа Народна, 3

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА ШКОЛА
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

КАРПАТСЬКІ ЧИТАННЯ

ТЕМАТИКА НАУКОВОЇ ПРОГРАМИ ШКОЛИ

29 ЧЕРВНЯ
ЗІРКОВА ЛЕКЦІЯ
• Ефективна вторинна профілактика інсульту: досвід Гарвардської медичної школи.
Natalia S. Rost, MD, MPH, FAA, Director, Acute Stroke Services, Harvard Medical School, USA
ПЛЕНАРНЕ ЗАСІДАННЯ
• Спільне засідання Української асоціації боротьби з інсультом, Української асоціації нейрохірургів, Проекту ESO-EAST/Ініціативи ANGELS
ШКОЛИ КЛІНІЧНИХ НЕЙРОНАУК
• Перші 50 років успіху в лікуванні епілепсії
• Лікування орфанних захворювань в неврології

30 ЧЕРВНЯ
ЗІРКОВА ЛЕКЦІЯ
• Хвороба Паркінсона: що змінилося за 200 років?
ШКОЛА ДОКАЗОВОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ
• Мультидисциплінарний менеджмент болю
ПАНЕЛЬНА ДИСКУСІЯ ЕКСПЕРТІВ
• Вертебро-неврологічні синдроми: погляд невролога з коментарями радіолога, нейрохірурга та кінезітерапевта
НАУКОВИЙ СИМПОЗІУМ
• Експертні питання клінічної неврології
ПАНЕЛЬНА ДИСКУСІЯ ЕКСПЕРТІВ
• Мультидисциплінарна команда інсультного відділення
• Клінічний розбір пацієнта

1 ЛИПНЯ
ШКОЛА ДОКАЗОВОЇ НУТРІЦІОЛОГІЇ
• Харчування пацієнтів у важких станах
МАЙСТЕР-КЛАС
• Сучасний менеджмент дисфагії
МАЙСТЕР-КЛАС
• УЗ-навігація в лікуванні больових синдромів
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ ТРЕНІНГ
• Організація медичної допомоги інсультним хворим в гострому періоді.
Проводиться в рамках Проекту ESO-EAST/Ініціативи ANGELS

Тези приймаються до 20 травня 2017 року

Генеральний інформаційний партнер:
Інформаційні партнери:

ТЕЗИ ПРИЙМАЮТЬСЯ ДО 20 ТРАВНЯ 2017 РОКУ

Додаткові інформація та реєстрація на сайті WWW.UABI.ORG.UA
Оргкомітет:
Гуляєва Марина Віталіївна, (067) 465-56-61
Ел. пошта: mgulyayeva@gmail.com

Тівомакс -Дарниця

АРГІНІНУ ГІДРОХЛОРИД

Якість підтверджена сертифікатом GMP

L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

- відновлює функцію ендотелію[1]
- запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок[1]
- сучасна технологія виробництва забезпечує високий профіль безпеки інфузійного розчину[1,2,*]

*при виготовлені коллапсуючого поліпропіленового флакону застосовується сучасна технологія BSF1,2

ІХС – ішемічна хвороба серця, **ХСН** – хронічна серцева недостатність, **АГ** – артеріальна гіпертензія

ТІВОМАКС-ДАРНИЦЯ (TIVOMAX-DARNITSA). Розчин для інфузій. 1 мл розчину містить аргініну гідрохлориду – 42 мг

Показання. Атеросклероз судин серця, головного мозку, периферичних судин. Діабетична ангіопатія. ІХС. Стани після перенесених гострого інфаркту міокарда та гострого порушення мозкового кровообігу. ХСН. АГ. Гіперхолестеринемія. Хронічні обструктивні захворювання легень. Інтерстиціальна пневмонія. Ідіопатична легенева гіпертензія. Хронічна постемболічна легенева гіпертензія. Гіпоксичні стани. Гострі та хронічні гепатити різної етіології. Астенічні стани в процесі реконвалесценції. Затримка розвитку плода. Прееклампсія. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до препарату. Алергічні реакції в анамнезі. Тяжкі порушення функції нирок, гіпохлоремічний ацидоз. Застосування калійзберігаючих діуретиків, спіронолактону. ***Спосіб застосування та дози.*** Препарат вводять внутрішньовенно. Добова доза препарату – 100 мл розчину. Дозу препарату можна збільшити до 200 мл на добу. Для дітей до 12 років доза препарату становить 5-10 мл на 1 кг маси тіла на добу. Препарат застосовують дітям віком від 3 років. ***Побічні реакції.*** Гіпертермія, відчуття жару, ломота в тілі, біль у суглобах, сухість у роті, нудота, коливання артеріального тиску, головний біль. Зміни в місці введення: гіперемія, свербіж, блідість шкіри, аж до ціанозу та інші. **Упаковка.** По 100 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці; по 100 мл у флаконах. **Категорія відпуску.** За рецептом.

ІНФОРМАЦІЯ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗМІЩЕННЯ У СПЕЦІАЛІЗОВАНИХ ВИДАННЯХ, ПРИЗНАЧЕНИХ ДЛЯ МЕДИЧНИХ УСТАНОВ ТА ЛІКАРІВ, А ТАКОЖ ВИКЛЮЧНО ДЛЯ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ НА СЕМІНАРАХ, КОНФЕРЕНЦІЯХ, СИМПОЗІУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитись в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Тівомакс-Дарниця. Р. П. МОЗ України № UA/13827/01/01. Наказ МОЗ України № 616 від 03.09.2014.

1. Березин А.Е. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии кардиоваскулярных заболеваний: перспективы фармакологической коррекции донаторами оксида азота. – Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); www.umj.com.ua. 2. Чурсина Т.Я. и др. Самая могущественная аминокислота кардиологии»: реалии и перспективы использования L-аргинина для регуляции микроциркуляторного кровотока. – Therapia, № 5 (109) 2016.

UA.TIW.16.08.01

ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА Дарниця