



Фармакотерапія мікрососудистих порушень при серцевій недостаточності у людей пожилуого вiзраста

В рамках XI Національного конгресу кардіологів України, проходившого з 28 по 30 вересня в Українському домі (г. Київ), відбулося наукове засідання по клінічній фармакології. Інтересні факти про механізми формування і методи консервативної корекції патологічних змін у мікроциркуляторному руслі у пожилуих осіб представила вiдучий науковий співробітник ГУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарева НАМН України», доктор медичних наук, професор Вікторія Юрєвна Лишневська.



В.Ю. Лишневская

Серцева недостаточність (СН) є одним з найбільш прогностично несприятливих патологічних станів, смертність від якого перевищує 50% протягом 4 років у випадках первинно діагностованого захворювання і досягає 50% в рік при вираженій клінічній симптоматиці (III-IV функціональному класі).

Традиційно під СН прийнято розуміти патологічне стан, обумовлене порушенням насосної функції серця. В той же час слід нагадати, що вiднішньою функцією серцево-судинної системи є доставка кисню до різних органів і тканин. Тому не менш важливе значення для збільшення тривалості життя і покращення якості життя хворих з хронічною серцевою недостаточністю (ХСН) є рівень перфузії органів і тканин, визначений, в першу чергу, достаточністю кровотоку в мікроциркуляторному руслі.

Особливу увагу локальній регуляції кровотоку в мікроциркуляторному руслі у хворих з ХСН слід приділяти тому, що основними факторами, визначальними рівень перфузії в тканинах, є скоротительна здатність міокарда і безпосередньо характер кровотоку в дистальних відділах судинного русла (мікрососудах). Роль інших регуляторних компонентів (рівня середнього АД, об'єму циркулюючої крові), за винятком відповідних гострих критичних станів (колапсу, кровотери, гострої втрати або затримки рідини), в підтриманні адекватної перфузії незначительна.

Ураховуючи, що скоротительна здатність міокарда у хворих з ХСН знижена, визначальне значення в підтриманні достаточного кисневого забезпечення тканин має на собі мікроциркуляторне русло.

Разом з тим в умовах тривалого зниження систолического індексу, при істотних системних механізмах компенсації гіперперфузії (збільшення артеріовенозної різниці, підвищення рівня гемоглобіна, дилатації артерій і переключення клітинного метаболізму на анаеробний шлях) система мікрососудів не в змозі самостійно впоратися з навантаженням: уповільнення кровотоку, метаболічний ацидоз, гіперлактація призводять до активації тромбоцитозу, збільшення в'язкості крові, розвитку стази і слиджу-феномену. В результаті формується синдром капіляротрофічної недостаточності, характеризується порушенням крово- і лімфообігу в мікрососудах, уповільненням току міжклітинної рідини, порушенням транспорту рідини і формованих елементів крові через стінку мікрососудів, а також порушення обміну речовин і пластических процесів в тканинах і органах, призводять до дистрофії.

Ураховуючи це, однією з основних задач медикаментозної терапії хворих з ХСН є покращення кровотоку в мікрососудах.

Необхідно ураховувати також той факт, що більшість пацієнтів з ХСН – це особи пожилуого і старшого вiзрасту, організм яких претерплює ряд вікових змін. В першу чергу необхідно відзначити розвиток феномену рарифікації капілярів, формуючогося внаслідок зменшення кількості капілярів в 1 мм³ з 3180 в віці 30 років до 2450 в 80 років при одночасному збільшенні радіуса дифузії з 10,0 до 11,5 мкм і зниження активності фізіологічного компенсаторного ангіогенезу, що призводить до тканинної гіпоксії і системної активації клітинного апоптозу. В той же час збільшуються агрегаційна активність тромбоцитів, в'язкість крові і проявлення дисфункції ендотелію.

Ураховуючи багатогранність порушень в мікроциркуляторному руслі, формуючихся під впливом СН у людей пожилуого і старшого вiзрасту, для корекції цих змін цілеспрямовано використовувати лікарські препарати, здатні надавати багатобачеве впливу на всі ланки формуючогося патологічного процесу. Одним з таких лікарських засобів можна вважати Латрен® («Юрія-Фарм», Україна). Цей препарат

стосується до периферических вазодилаторів групи пуринів і забезпечує покращення мікроциркуляції і реологічних властивостей крові за рахунок зниження агрегації еритроцитів і тромбоцитів, збільшення еластичності еритроцитів, нормалізації функції ендотелію.

Згідно з даними проведених досліджень, пентоксифілін здатний позитивно впливати на функціональний стан тромбоцитів у хворих пожилуого вiзрасту з СН: після 3 міс лікування рівень адгезії тромбоцитів знизився з 60 до 20%, а агрегації – з 35 до 9%. Схожі дані були отримані і при дослідженні впливу пентоксифіліну на показники в'язкості крові і агрегації еритроцитів, а також об'ємної швидкості кровотоку (збільшення з 3,5 до 5 мл/мин після 3 міс терапії).

Крім антиагрегантного впливу, препарат латрен також має здатність зменшувати активність імунно-визпалительних реакцій – важливого патогенетического механізму ХСН. Згідно з результатами ряду досліджень, тривале лікування пентоксифіліном призводить



до зниження рівня фактора некрозу опухли α (TNFα) як *in vitro*, так і *in vivo*, що призводить до підвищення фракції выброса лівого шлуночка у хворих з ХСН. Варто підкреслити, що пентоксифілін реалізує цілий ряд імуномодулюючих ефектів, таких як інгібування проліферації мононуклеарних клітин периферическої крові; посилення продукції ендотелієм інтерлейкіну-8; уповільнення хемотаксису лейкоцитів і діapedеза; зменшення експресії ендотеліальних молекул адгезії і цитотоксичності Т-лімфоцитів і природних киллерів; зниження продукції цитокинів; уповільнення апоптозу і синтезу Fas-ліганду (S.M. Shaw et al., 2009).

Варто відзначити, що поряд з усіма переліченими механізмами величезний внесок в формування

Таблиця. Роль NO в функціонуванні різних систем

Функціональні системи організму	Фізіологічні реакції
Серцево-судинна система	Релаксація кровеносних судів мозку, сітчатки, серця, легких, нирок, кишечника, кавернозної тканини
Дихальна система, шлунково-кишковий і уrogenітальний тракту	Релаксація гладком'язової тканини трахеї, шлунка, кишечника, мочевого міпура, матки
Центральна і периферическа нервова системи	Нейромодулююча активність, визначальна довготривале потенціювання, формування пам'яті, сприйняття болю, зоровий аналіз
Ендокринна система	Регуляція синтезу і секреції гормонів: інсуліну, пролактину, тиреоїдного гормону, паратиреоїдного гормону, гормонів надпочечників, статевих гормонів
Система гемостазу	Регуляція взаємодії лейкоцитів зі стінками судів. Регуляція активності тромбоцитів
Імунна система	Антипатогенні реакції, неспецифіческа цитотоксичність, протипухлевая захиста, участь в патогенезі токсемій

нормальної мікрососудистої циркуляції вносить ендотелію судів, яка має судодвигательну, антитромбоцитарну, антикоагулянтну, тромболітическу, противозпалительну, антиоксидантну і антипроліферативну активність. Складно переоцінити значення оксиду азоту (NO), який, синтезується в клітинах ендотелію, впливає на функціонування цілого ряду систем організму (табл.).

Основними фізіологіческими стимулами індукції синтезу NO є змінна швидкість кровотоку, тромбоцитарні медиатори (серотонін, АДФ, тромбін), циркулюючі і/або внутрішностеночні нейрогормони (катехоламіни, вазопресин, ацетилхолін, ендотелію, брадікінін і др.), а субстратом для його синтезу слугує незамінна амінокислота L-аргінін. В стінці суду при взаємодії L-аргініну, молекули нікотинамідадениндинуклеотидфосфату і кисню синтезується NO і L-цитрулін. Дефіцит NO, головна роль в якому належить зниженню рівня L-аргініну і підвищенню активності L-аргінази в крові, слугує патогенетическим фактором розвитку атеросклерозу, артеріальної гіпертензії (АГ), цереброваскулярних захворювань, атеротромбозу, тромботических мікроангіопатій.

Таким чином, можна утверждати, що L-аргінін (препарат Тивортин®, «Юрія-Фарм», Україна) здатний покращувати функціональний стан ендотелію у пацієнтів, страждаючих хроніческими захворюваннями серцево-судинної системи, в тому числі ХСН. Це підтверджують результати досліджень, свідчать про збільшення діаметру плечової артерії при лікуванні L-аргініном з 3,9 до 5,9%, при цьому відзначалося зменшення рівня ендотелію в крові з 3 до 2,3 нмоль/мл. Позитивний вплив на функціональний стан ендотелію і, відповідно, на кровоток в мікрососудах обумовило покращення клініческої симптоматики хворих з ХСН. В дослідженні T. Rector і співр. (1996) на фоні прийому L-аргініну продемонстровано збільшення дистанції, проходимої пацієнтами за 6 міс, з 390±91 до 422±86 м і підвищення їх якості життя з 55±28 до 42±26 балів. Крім того, були отримані дані щодо позитивного впливу цієї амінокислоти на показники центральної гемодинаміки: знизилася частота серцевих скорочень (с 88±15 до 80±16 уд/мин; *p*<0,005), середнє системне АД (с 84±17 до 70±18 мм рт. ст.; *p*<0,007), системне судинне опір (с 24±8 до 15±6 ед.; *p*<0,003) поряд з збільшенням серцевого выброса (с 3,4±0,7 до 4,1±0,8 л/мин; *p*<0,009) і ударного об'єму (с 40±9 до 54±14 мл; *p*<0,008) (E.A. Vocchi et al., 2000).

Необхідно відзначити, що аналіз результатів дослідження H. Kawano і співр. (2002) дозволив отримати інтересні дані про вплив L-аргініну на рівень пероксидативного стресу у хворих з ХСН: показники її маркерів знизилися з 7,4 до 4,8 нмоль/мл в процесі терапії, а рівень амінокислоти гомоцистеїну зменшився з 5,4 до 4,8 нмоль/л.

Ураховуючи подібні результати, терапевтический потенціал тивортина представляється досить широким і включає ішеміческу хворобу серця, стан після аортокоронарного шунтування, кардіальний синдром Х, АГ, захворювання периферических судів, гіперхолестеринемію, цукровий діабет 2 типу і гіпоксическі стани.

Таким чином, приймаючи до уваги клініческі ефекти препаратів латрен, тивортин і тивортин аспартат (розчин для перорального застосування), а також дані проведених досліджень, досить перспективним представляється їх застосування в випадках порушень периферического кровообігу різної етіології, в тому числі при ХСН у людей пожилуого вiзрасту, а також в ряду інших захворювань (АГ, цукровий діабет 2 типу, гіперхолестеринемія).

Підготував Антон Проїдак

