

Ангиопротекция: защита сосудов мозга в практике семейного врача

С.Г. Бурчинский

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», г. Киев

В статье рассмотрена роль цереброваскулярной патологии в современной медицине и, в частности, эндотелиальной дисфункции как одного из основных патогенетических механизмов нарушений функции сосудов головного мозга и развития ишемии центральной нервной системы. С этой точки зрения проанализированы требования к выбору оптимальной фармакологической стратегии коррекции патологических изменений головного мозга при ишемии, в частности, преимущества фармакотерапии с применением L-аргинина. Особое внимание уделено клинико-фармакологическим эффектам препарата Тивомакс и его возможностям, позволяющим реализовать стратегию патогенетически обоснованной ангиопротекции и нейропротекции. Детально рассмотрены клиническая эффективность препарата Тивомакс и особенности дозовых режимов при его применении.

Ключевые слова: нарушения мозгового кровообращения, эндотелиальная дисфункция, ангиопротекция, нейропротекция, L-аргинин, Тивомакс.

Сосудистые заболевания головного мозга или цереброваскулярная патология (ЦВП) являются сегодня важнейшим фактором инвалидизации и смертности населения развитых стран. В Украине в 2015 г. заболеваемость ЦВП составила 7200 на 100 тыс. населения [3], причем свыше 90% из них приходится на хроническую ишемию головного мозга (ХИГМ), или дисциркуляторную энцефалопатию (ДЭ), пациенты с которой чаще всего оказываются в поле зрения семейного врача и требуют постоянного медицинского контроля. Это актуально и в том плане, что пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и системным атеросклерозом представляют собой одну из основных групп риска всех форм ЦВП, что делает данную проблему еще более значимой в практике семейной медицины.

Среди многочисленных патогенетических факторов развития ЦВП особое место занимают нарушения структуры и функций сосудов мозга и, в частности, эндотелиальная дисфункция (ЭД). Нарушение функции эндотелия – первое и наиболее раннее звено в процессе атерогенеза, ответственное за формирование дисбаланса между спазмом и дилатацией сосудов, анти- и протромбогенезом, пролиферацией и антипролиферацией и др. [2, 7]. Иными словами, ЭД представляет собой системный процесс дезадаптации – нарушений свойств сосудистой стенки, регуляции сосудистого тонуса, реологических свойств крови и т.д. [4], то есть всех основных параметров, определяющих полноценность мозговой гемодинамики. Именно поэтому возможность коррекции проявлений ЭД с помощью тех или иных фармакологических средств может служить важным компонентом терапии и профилактики всех форм ЦВП, особенно на ранних этапах их развития, когда существует реальная возможность предотвращения острых церебральных катастроф, сосудистой деменции и других тяжелых осложнений, связанных с ишемией головного мозга.

Однако, учитывая сложность и многоплановость механизмов формирования ДЭ, необходимо определить точку

приложения действия лекарственных средств – ангиопротекторов. Таким объектом направленного воздействия прежде всего следует назвать оксид азота (NO).

NO сегодня рассматривается как важнейший фактор регуляции всех функций эндотелия, обеспечивающий вазодилатацию, препятствующий тромбообразованию и формированию реакций воспаления в сосудистой стенке, а также способствующий реакциям нейропластичности в ЦНС, то есть межнейронной регуляции и, в конечном итоге, функции мозга в целом [1, 5, 8]. NO образуется в эндотелии сосудов путем преобразования незаменимой аминокислоты L-аргинина в L-цитруллин при участии фермента эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) [6]. Таким образом, именно L-аргинин является ключевым фактором в биосинтезе NO, и именно L-аргинин привлекает наибольшее внимание в качестве возможного экзогенного регулятора активности биосинтеза NO.

В условиях гипоксии – сниженного кровотока в головном мозге на почве атеросклероза либо АГ, а также при старении биосинтез NO резко снижается, что делает необходимым его экзогенную активацию с помощью введения препаратов L-аргинина. Именно этот путь является одним из наиболее действенных инструментов нормализации функций эндотелия и коррекции проявлений ЭД, то есть эффективной ангиопротекции. Сегодня L-аргинин рассматривается как незаменимый компонент комплексной терапии при различных формах сосудистых поражений головного мозга: ДЭ на фоне артериальной гипертензии и выраженного атеросклероза, постинсультные состояния, транзиторные ишемические атаки, а также с целью фармакопрофилактики у пациентов пожилого и старческого возраста с начальными проявлениями нарушений мозгового кровообращения.

Основными клиническими синдромами, эффективно корригируемыми при экзогенном введении L-аргинина, оказались общемозговой (шум в голове, головокружение, головная боль) и когнитивный (нарушения концентрации внимания и усвоения информации) [2, 5]. Кроме того, при инструментальном исследовании (позитронно-эмиссионная томография – ПЭТ) выявлено значительное улучшение мозгового кровотока и непосредственно самого эндотелия [2, 9, 10]. Иными словами, L-аргинин оказывает многообразное нормализующее влияние на функции мозга, нарушенные в условиях ишемии и гипоксии.

Среди препаратов L-аргинина, представленных в Украине, особого внимания заслуживает препарат **Тивомакс-Дарница**. Основной особенностью данного препарата следует назвать уникальную технологию, используемую в процессе его производства – коллапсирующий флакон из полипропилена, обеспечивающий полную стерильность, герметичность и апиrogenность раствора для внутривенной инфузии, исключая возможность контаминации и риск подделки. Кроме того, в приготовлении препарата Тивомакс-Дарница, в отличие от других препаратов L-аргинина, используется высококачественная субстанция японского производства, что существенно повышает безопасность применения данного средства. В одном флаконе содержится 100 мл раствора, 1 мл раствора содержит 42 мг аргинина гидрохлорид.

Особое значение с точки зрения практического применения Тивомакса следует назвать правильный выбор дозового режима. Нередко именно от правильно выбранной дозы ангиопротектора зависит конечный успех лечения. Тивомакс возможно применять в двух суточных дозах 100 мл и 200 мл однократно. Первая из них является базовой и рекомендуется при:

- начальных нарушениях мозгового кровообращения, ДЭ I–II степени на фоне АГ I–II стадии, в реабилитационный период инсульта при умеренно выраженных общемозговых и когнитивных симптомах;
- удовлетворительном общем состоянии пациента;
- положительном клиническом ответе на терапию.

Данный дозовый режим возможно применять как в госпитальных, так и в амбулаторных условиях.

Дозовый режим, включающий применение препарата Тивомакс 200 мл/сут возможен при:

- тяжелых формах нарушений мозгового кровообращения (ДЭ II–III степени на фоне АГ II–III стадии) с выраженными общемозговыми, неврологическими и когнитивными симптомами), в ранний постинсультный период, при тяжелых астенических состояниях и интоксикациях с неврологическими проявлениями;
- сохранности функции почек и эндокринных желез.

Ангіопротекція: захист судин головного мозку в практиці сімейного лікаря С.Г. Бурчинський

У статті розглянута роль цереброваскулярної патології у сучасній медицині і, зокрема, ендотеліальної дисфункції як одного з основних патогенетичних механізмів порушення функції судин головного мозку і розвитку ішемії центральної нервової системи. З цієї точки зору проаналізовані вимоги до вибору оптимальної фармакологічної стратегії корекції патологічних змін головного мозку при ішемії і, зокрема, переваги фармакотерапії із застосуванням L-аргініну. Особливу увагу присвячено клініко-фармакологічним ефектам препарату Тивомакс та його можливостям, що дозволяють реалізувати стратегію патогенетично обґрунтованої ангіопротекції і нейропротекції. Детально розглянуті клінічна ефективність препарату Тивомакс та особливості дозових режимів при його застосуванні.

Ключові слова: порушення мозкового кровообігу, ендотеліальна дисфункція, ангіопротекція, нейропротекція, L-аргінін, Тивомакс.

Данный режим возможен только в условиях стационара.

Схема применения Тивомакса достаточно проста. Препарат вводится в виде внутривенной капельной инфузии (первые 10–15 мин – 10 капель/мин, затем скорость введения можно увеличить до 30 капель/мин). При этом желательно не превышать рекомендованную скорость введения, поскольку именно с этим связано большинство побочных эффектов Тивомакса – гиперемия, ощущение жара, лабильность АД, головная боль, которые, как правило, купируются путем замедления скорости инфузии. В целом, безопасность и переносимость препарата Тивомакс позволяют рассматривать его как одно из наиболее благоприятных в этом плане средств, применяемых в клинической практике в целом.

Следует отметить, что применение препарата Тивомакс – это не просто заместительная терапия, направленная на поддержание нормальных уровней L-аргинина в эндотелии сосудов. С помощью Тивомакса достигается сочетанное ангиопротекторное и нейропротекторное воздействие, позволяющее нормализовать не только мозговой кровоток, но и функции ЦНС на клеточном (нейрональном) и системном (нейромедиаторном) уровнях. Именно с этих позиций рассмотренная терапевтическая стратегия заслуживает самого широкого внедрения в клиническую практику.

Angioprotection: brain vessels' protection in family medicine's practice S.G. Burchinsky

In the present paper the role of cerebrovascular pathology in a modern medicine and particularly the role of endothelial dysfunction as one of the main pathogenetical mechanisms of brain vessels' disturbances and ischemia of central nervous system has been looked. Based on this point of view, the requirements to choice of optimal pharmacological strategy concerning correction of brain pathological changes during ischemia, and particularly pharmacotherapy' advantages using L-arginine have been analyzed. A main attention paid to clinico-pharmacological effects of drug Tivomax, and possibilities of pathogenetically grounding of angioprotection and neuroprotection. A clinical efficacy of Mexiprim and peculiarities of it's dosage regimen's have been looked in detail.

Key words: cerebrovascular disturbances, endothelial dysfunction, angioprotection, neuroprotection, L-arginine, Tivomax.

Сведения об авторе

Бурчинский Сергей Георгиевич – ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», 01004, г. Киев, ул. Вышгородская, 67; тел.: (044) 254-15-62

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бабушкина А.В. L-аргинин с точки зрения доказательной медицины // Укр. мед. часопис. – 2009. – № 6. – С. 43–48.
2. Калашников В.И. Диагностика и коррекция эндотелиальной дисфункции у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией // Здоров'я України. – 2017. – № 2. – С. 27–28.
3. Мищенко Т.С. Эпидемиология цереброваскулярных заболеваний и ор-

4. Товажнянская Е.Л. Эндотелиальная дисфункция. Клинические аспекты проблемы и пути ее решения // Журн. неврол. им. Н.Б. Маньковского. – 2016. – № 3. – С. 17–21.
5. Трещинская М.А. Теоретические и практические аспекты применения

- L-аргинина с целью профилактики цереброваскулярной патологии // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5. – С. 97–109.
6. Boger R.H. The pharmacodynamics of L-arginine // J. Nutr. – 2007. – V. 137. – P. 1650S–1655S.
7. Briasoulis A., Tousoulis D., Androulakis E.S. et al. Endothelial dysfunction and atherosclerosis: focus on novel therapeutic approaches // Recent

- Pat. Cardiovasc. Drug Discov. – 2012. – V. 7. – P. 21–32.
8. Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy // Vasc. Med. – 2000. – V. 5. – P. 49–53.
9. Loscalzo J. L-arginine and atherothrombosis // J. Nutr. – 2004. – V. 134. – P. 2896–2897.
10. Lyons C.R. The role of nitric oxide in inflammation // Adv. Immunol. – 1995. – V. 60. – P. 323–371.

Статья поступила в редакцию 03.11.17

Тівомакс -Дарниця

АРГІНІНУ
ГІДРОХЛОРИД



Якість підтверджена
сертифікатом GMP

L-АРГІНІН для ЗМІЦНЕННЯ Й ОНОВЛЕННЯ СУДИН!

- ◆ відновлює функцію ендотелію¹
- ◆ запобігає утворенню атеросклеротичних бляшок¹
- ◆ сучасна технологія виробництва забезпечує високий профіль безпеки інфузійного розчину^{1,2,*}



*при виготовленні колапсуючого 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, Глоксичні стани, Гострі та хронічні гепатити різної етіології, Астенічні стани в процесі реконвалесценції, Затримка розвитку плода, Преєклампсія, **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, СИМПОЗИУМАХ З МЕДИЧНОЇ ТЕМАТИКИ.

З повною інформацією про препарат можна ознайомитися 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 ендотеліальної дисфункції в розвитку кардіоваскулярних захворювань: перспективи фармакологічної корекції донаторами оксида азота. - Укр. Мед. Часопис, 2015, 10 серпня (електронна публікація); www.umj.com.ua, 2. Чурсина Т.Я. і др. Самая мощественная аминокислота кардиологии: реалии и перспективы использования L-аргинаина для регуляции микроциркуляторного кровотока. - Therapia, № 5 (109) 2016.

UA17ML6.08.01

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

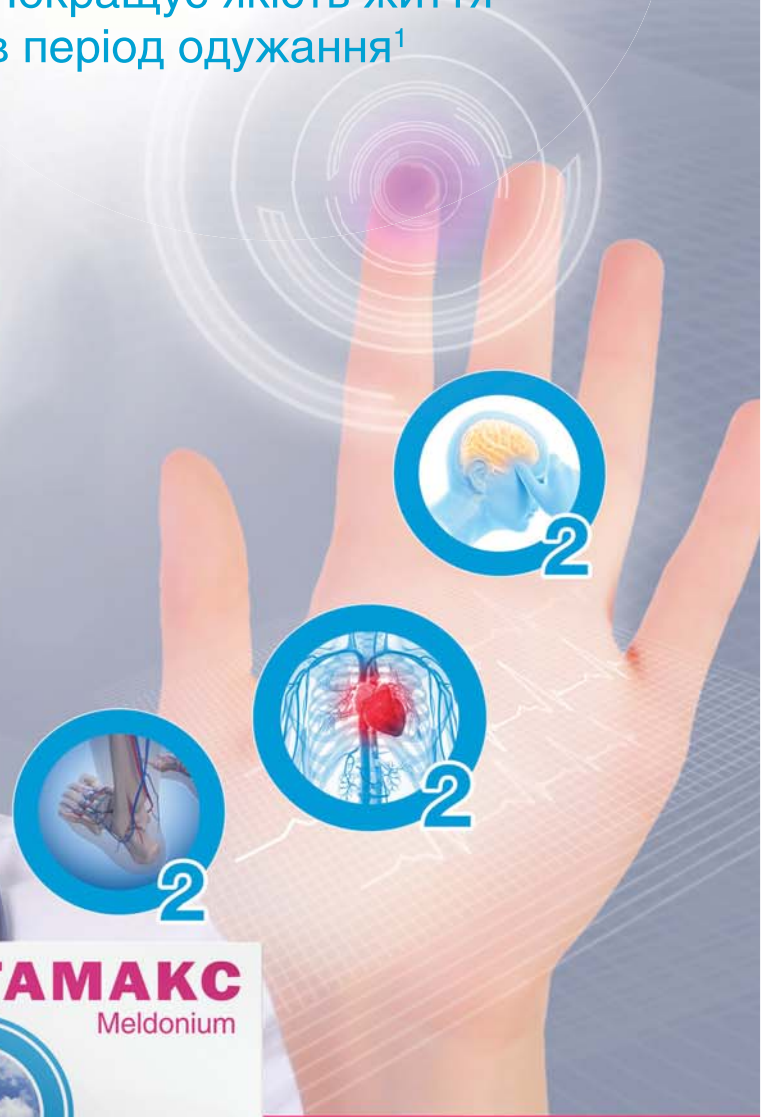
ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця

МЕТАМАКС

(МЕТАМАХ)

Мельдоній

- Оптимізує споживання кисню¹
- Збільшує толерантність до фізичного навантаження¹
- Покращує якість життя в період одужання¹



Розчин для ін'єкцій. 1 мл розчину містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату (мельдонію) – 100 мг.

Капсули. 1 капсула містить 3-(2,2,2-триметилгідразиній) пропіонату дигідрату (мельдонію) – 250 мг.

¹Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Метамакс.

Показання. У комплексній терапії таких захворювань: захворювання серця та судинної системи: стабільна стенокардія навантаження, хронічна серцева недостатність (NYHA I–III функціональний клас), кардіоміопатія, функціональні порушення діяльності серця та судинної системи; гострі та хронічні ішемічні порушення мозкового кровообігу; знижена працездатність, фізичне та психоемоційне перенапруження; у період одужання після цереброваскулярних порушень, травм голови та енцефаліту, Гемофтальм і крововиливи у сітківку, тромбоз центральної вени сітківки та її гілок, ретинопатії. Знижена працездатність, фізичне перевантаження. Абстинентний синдром при хронічному алкоголізмі. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до мельдонію та/або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; підвищення внутрішньочерепного тиску; органічні ураження центральної нервової системи; тяжкі порушення функції печінки та/або нирок, тяжка печінкова та/або ниркова недостатність. **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньовенно або внутрішньо. Захворювання серця та судинної системи; порушення мозкового кровообігу. Доза становить 500–1000 мг (5–10 мл) на добу. Максимальна добова доза становить 1000 мг. Тривалість курсу лікування 4–6 тижнів. Курс лікування можливо повторити 2–3 рази на рік. **Побічні реакції.** Алергічні реакції, підвищена чутливість, включаючи алергічний дерматит. Головні болі, парестезії, тремор. Серцебиття, тахікардія, фібриляція передсердь, аритмія. Підвищення/зниження артеріального тиску. Втрата апетиту, нудота, блювання, метеоризм та інші. Упаковка. По 5 мл в ампулі; по 5 ампул у контурній чарунковій упаковці; по 2 контурні чарункові упаковки в папці. По 10 капсул у контурній чарунковій упаковці; по 4 контурні чарункові упаковки в папці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р. п. № UA/3572/02/01, № UA/3572/01/01, Наказ МОЗ України № 687 від 21.10.2015 р., № 661 від 09.10.2015 р.

Інформація для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Метамакс.
ПРАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця», Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13. www.darnitsa.ua

ФАРМАЦЕВТИЧНА ФІРМА
Дарниця