

Эндотелиальная дисфункция: что необходимо знать практическому врачу?

Зачастую значение эндотелиальной дисфункции (ЭД) в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы практически врачами недооценивается. Между тем именно ЭД играет существенную роль не только в понимании патогенеза кардиоваскулярной патологии, но и в правильном выборе препаратов для ее лечения. Рассмотрим прикладные аспекты данной проблемы на примере нарушения основной функции эндотелия – уменьшении синтеза оксида азота (NO).

В течение прошлых десятилетий стало очевидно, что сосудистый эндотелий ответствен за все, что происходит внутри сосуда: регулирование тонуса сосудистой стенки, поддержание суспензионной стабильности крови, обеспечение баланса локальных воспалительных, свободнорадикальных, метаболических и пролиферативных реакций. Но самое интересное и важное состоит, пожалуй, не в полифункциональности эндотелия, а в том, что он сам регулирует все «за» и «против», «больше»–«меньше». Для обеспечения каждого процесса эндотелий вырабатывает вещества, отвечающие за диаметрально противоположные эффекты, например тканевой активатор плазминогена и ингибитор тканевого активатора плазминогена, факторы роста сосудов и ингибиторы факторов роста сосудов, провоспалительные цитокины и противовоспалительные цитокины (рис. 1).

Поэтому в функционировании эндотелия наиболее важен баланс, который может обеспечить только здоровый, неповрежденный орган.

К сожалению, сегодня абсолютно очевидно, что здорового эндотелия у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы нет. Доказано, что ЭД – основной патогенетический механизм развития и прогрессирования этой патологии, причем данное положение подразумевает и первичную ЭД (в результате воздействия внешних стрессы, курение, несбалансированное питание, злоупотребление алкоголем и т. д.)

или внутренних (генетически обусловленное нарушение метаболизма и т. д.) факторов), и вторичное поражение эндотелия в результате острых или хронических заболеваний внутренних органов либо регуляторных нарушений, оказывающих токсическое влияние на эндотелий. При этом наибольшая опасность длительного воздействия повреждающих факторов на эндотелий состоит именно в разбалансировке, нарушении соотношения про- и антисубстанций.

Эндотелиоциты относятся к числу постоянно обновляющихся клеток, то есть эндотелий при длительном воздействии повреждающих факторов не погибает, а продолжает активно бороться за поддержание стабильности внутрисосудистого гомеостаза. Но при этом в сложившихся неблагоприятных условиях (активации свободнорадикального окисления, воспаления, воздействия модифицированных липопротеидов, избытка глюкозы, эндотоксинов и т. д.) постоянно востребуются преимущественно субстанции, обеспечивающие релаксацию сосуда, профилактику тромбообразования, противовоспалительную и антиоксидантную активность. В конечном итоге запас этих субстанций истощается и возникает дисбаланс с относительным преобладанием вазоконстрикторных, протромбогенных, провоспалительных эндотелиальных факторов, что и подтверждают результаты многочисленных исследований, посвященных изучению функционального состояния эндотелия при различных заболеваниях.

Оксид азота – «лицо» эндотелия

Когда заходит речь об эндотелии, именно оксид азота становится наиболее частым объектом внимания врачей и исследователей. Действительно, эта короткоживущая молекула, даже не молекула, а радикал, существующий в свободном состоянии несколько секунд, по сути своей является «лицом» эндотелия, поскольку в поддержании сосудистого гомеостаза обеспечивает:

- регуляцию сосудистого тонуса;
- ингибирование адгезии, агрегации тромбоцитов и тромбообразования;
- регуляцию пролиферации и апоптоза;
- регуляцию окислительных процессов;
- ингибирование лейкоцитарной адгезии.

Причем NO осуществляет регулирование всех этих процессов со знаком «+», то есть оказывает защитно-позитивное влияние на все перечисленные функции, а значит, относится к числу наиболее востребованных в условиях патологии субстанций.

Поэтому основным проявлением эндотелиальной дисфункции является нарушение биодоступности NO.

Обзор фармакологических средств

Врачи, как правило, сталкиваются с пациентами, у которых последствия ЭД стали уже симптомами сердечно-сосудистых заболеваний. Рациональная терапия должна быть направлена на устранение этих симптомов (клиническими проявлениями ЭД могут быть вазоспазм и тромбоз).

Так как до недавнего времени отдельного класса эндотелиопротекторных препаратов не существовало, в качестве средств, способных скорректировать ЭД, рассматривали другие классы лекарственных средств, обладающих плейотропными эффектами.

Основные классы препаратов, обладающих эндотелиопротекторным действием:

- заместительные органические протективные эндотелиальные вещества (аналоги простациклина и нитровазодилаторы);
- стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилаторов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ингибиторы фосфодиэстеразы, небиволол);
- ингибиторы или антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов (антагонисты кальция, антагонисты рецепторов ангиотензина II, ингибиторы рецепторов эндотелина, ингибиторы тромбосансинтазы и тромбосана);
- антиоксиданты;
- мембранопротекторы (статины, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, эссенциальные фосфолипиды).

Остановимся подробнее на особенностях эндотелиопротекторного эффекта приведенных препаратов с учетом их потенциальных ресурсов по восстановлению функциональных возможностей эндотелиоцитов.

К первому классу предлагаемой классификации относятся заместительные органические протективные эндотелиальные вещества (аналоги простациклина и нитровазодилаторы); это самый «проблемный» класс для практических врачей.

Аналоги простациклина

Хорошо известно, что аналоги простациклина – это в основном инфузионные препараты. Их введение возможно только в стационаре и по строгим показаниям, поэтому отнести их к классу протекторных препаратов для практического применения достаточно сложно.

Нитровазодилаторы

Нитропрепараты – хорошо известная, широко применяемая группа лекарственных средств, однако их использование в качестве эндотелиопротекторов крайне нежелательно.

Во-первых, любое введение готовой заместительной субстанции приводит не к стимулированию, а к дальнейшему подавлению функции органа (это очевидно и хорошо известно на примере любых заместительных препаратов).

Во-вторых, нитропрепараты способствуют образованию пероксинитрита, который

вызывает повреждение ДНК и мутации. В высоких концентрациях пероксинитрит очень токсичен: индуцирует апоптоз, нарушает функционирование системы простаглицлиносинтазы, индуцирует окисление липопротеидов низкой плотности, ингибирует активность эндотелиальной NO-синтазы.

Длительный прием нитропрепаратов и связанная с этим стабильная вазодилатация по механизму обратной связи может стимулировать нейрогуморальную активность ренин-ангиотензиновой и симпатoadреналовой систем, что крайне нежелательно для пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Кроме того, длительный прием нитропрепаратов истощает запас SH-групп, посредством которых реализуется эффект NO, и может блокировать работу этой системы.

Таким образом, применение нитропрепаратов, рекомендованных отдельным категориям пациентов с ИБС, для профилактики и лечения ЭД нецелесообразно.

Два следующих класса эндотелиопротекторов – стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилаторов и ингибиторы/антагонисты эндотелиальных вазоконстрикторов – вполне могут использоваться с эндотелиопротекторной целью.

Однако следует помнить, что ингибиторы выработки эндотелиальных вазоконстрикторов не улучшают функцию эндотелия, а только способствуют относительному сбалансированию соотношения эндотелиальных вазоактивных веществ на более низком уровне. Использование препаратов, направленных на стимулирование выработки оксида азота, зачастую не дает ожидаемого эффекта из-за истощения субстрата. По этой же причине мы можем не достичь желаемого и при применении мембраностабилизаторов, хотя эффективность статинов в качестве препаратов с доказанной эндотелиопротекторной эффективностью неоспорима.

Таким образом, применения препаратов, которые стимулируют истощенный эндотелий недостаточно; крайне важно предоставить субстрат, из которого эндотелий может синтезировать требуемые вещества. Поэтому возникла необходимость в новом классе эндотелиопротекторных препаратов, которые не только стимулируют эндотелий, но и поставляют ему субстрат.

Тивортин® – незаменимый донатор оксида азота

Почему же недостаток субстрата является настолько важным препятствием на пути стабилизации функционального состояния эндотелия и как его преодолеть?

Рассмотрим эту проблему на примере синтеза оксида азота.

Напомним, что единственным субстратом для синтеза NO является L-аргинин (рис. 2)

Следует отметить, что система синтеза и высвобождения NO эндотелием обладает значительными резервными возможностями, поэтому первой реакцией на неадекватное повышение сосудистого тонуса становится увеличение продукции оксида азота. Однако в последующем хроническая потребность в постоянном стимулировании синтеза NO приводит к истощению резерва L-аргинина, восполнить который призван новый класс эндотелиопротекторов – донаторов оксида азота. Представителем данного класса препаратов является Тивортин® – препарат, содержащий оптимальную суточную концентрацию L-аргинина.

Таким образом, коррекция ЭД должна быть рутинной и обязательной; частью терапевтических и профилактических программ при лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Имеющийся арсенал лекарственных средств и немедикаментозных методов лечения уже; сегодня позволяет эффективно корректировать ЭД.

Практическому врачу необходимо помнить, что только стимулировать истощенный эндотелий; малоэффективно, крайне важно предоставить субстрат, из которого эндотелий может синтезировать требуемые вещества.

| Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию | | | |
|--|-----------------------------------|--|--|
| Факторы, влияющие на воспаление | | Факторы, влияющие на тонус гладкой мускулатуры сосудов | |
| Стимуляторы | Ингибиторы | Констрикторы | Дилататоры |
| Фактор некроза опухоли (TNF-α) | Оксид азота | Эндотелин | Оксид азота |
| Супероксидные радикалы | С-натриуретический пептид | Ангиотензин II | Простаглицлин (PGI ₂) |
| | | Тромбосан А ₂ | Эндотелиальный фактор деполаризации (EDHF) |
| Факторы гемостаза | | Факторы, влияющие на рост и пролиферацию | |
| Протромбогенные | Антитромбогенные | Стимуляторы | Ингибиторы |
| Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF) | Оксид азота | Эндотелин-1 | Оксид азота |
| Ингибитор активатора плазминогена | Тканевой активатор плазминогена | Ангиотензин II | Простаглицлин (PGI ₂) |
| Фактор Виллебранда | Простаглицлин (PGI ₂) | Супероксидные радикалы | С-натриуретический пептид |
| Ангиотензин IV | | Эндотелин-1 | |

Рис. 1. Факторы, синтезируемые эндотелиоцитами и регулирующие их функцию



Рис. 2. Образование и механизм действия оксида азота