

Долгожданный донатор оксида азота

Конец XX века ознаменовался рядом выдающихся открытий, к которым, несомненно, относится и открытие функциональной роли оксида азота (NO). Огромное количество исследований, посвященных изучению свойств оксида азота, способствовало тому, что в 1992 г. NO был объявлен молекулой года.



В.И. Медведь, д.м.н.,
профессор, руководитель
отделения внутренней
патологии беременных
Института педиатрии,
акушерства и
гинекологии АМН
Украины, г. Киев

Аминокислота L-аргинин как лекарство

Сегодня нет ни одного врача, который бы не знал о том, что оксид азота (NO) является универсальным посредником в регуляции клеточных функций и межклеточных коммуникаций. А в XIX веке об этом не знал никто.

В 1847 г. был синтезирован тринитрат глицерина (нитроглицерин), который использовался для производства взрывчатых веществ на предприятиях Альфреда Нобеля. Тогда человечество не знало, какой силы «заряд» подложен под наши традиционные знания о механизмах развития болезней и физиологии регуляции систем организма. Для лечения стенокардии нитроглицерин начал применяться еще с 1879 г., и только через 100 лет, в 80-х гг. XX века был открыт механизм его действия (как и других органических нитратов) через высвобождение молекулы NO.

В ряде научных исследований, проведенных в конце XX века, было доказано участие NO во многих физиологических процессах, которые стали называть NO-зависимыми. К ним относятся:

- релаксация гладкомышечных клеток сосудов;
- передача нейронных сигналов в центральной и периферической нервной системе;
- высшая нервная деятельность (обучение, память);
- выделение гистамина тучными клетками;
- перистальтика кишечника;
- эрекция;
- уничтожение бактерий и опухолевых клеток лимфоцитами-киллерами.

В организме человека NO синтезируется из аминокислоты L-аргинин под влиянием ферментов NO-синтаз (NOS). В настоящее время выделены три изоформы NOS: нейрональная, индуцибельная и эндотелиальная.

Нейрональная NO-синтаза экспрессируется в нервной ткани, скелетных мышцах, кардиомиоцитах, эпителии бронхов и трахеи, принимает участие в механизмах памяти, координации между нервной активностью и сосудистым тонусом, реализацией болевого раздражения.

Индукцибельная NO-синтаза активируется под влиянием различных физиологических и патологических факторов (провоспалительные цитокины, эндотоксины) там и тогда, когда в этом есть необходимость.

Под влиянием эндотелиальной NO-синтазы происходит синтез физиологических уровней оксида азота. Образующийся из L-аргинина NO активирует в гладкомышечных клетках гуанилатциклазу, стимулирующую синтез цГМФ, который, в свою очередь, обуславливает вазодилатацию.

NO — гидрофобный газ, простая молекула, способная выполнять роль универсального регулятора многих биологических функций. Это прежде всего связано с тем, что он может существ-

ствовать в трех химических формах: нейтральный радикал NO, нитроксил (анион) NO⁻ и нитрозоний (катион) NO⁺.

С нарушением синтеза и/или выделения NO связаны многие патологии, в том числе артериальная гипертензия, атеросклероз, ИБС, бронхиальная астма, первичная легочная гипертензия, облитерирующие поражения сосудов нижних конечностей, сахарный диабет, эректильная дисфункция, тромбоцитоз, аллергические заболевания.

В акушерской практике считается доказанным, что дефицит NO лежит в основе развития преэклампсии, в том числе такой тяжелой формы этого осложнения беременности, как HELLP-синдром. В настоящее время проводятся исследования, направленные на изучение роли NO в невынашивании беременности и задержке роста плода.

В.А. Малахов, д.м.н., профессор кафедры невропатологии и нейрохирургии, Харьковская медицинская академия последипломного образования

Система оксида азота при цереброваскулярной патологии

Хронические и острые нарушения мозгового кровообращения являются в первую очередь сосудистыми заболеваниями и протекают на фоне изменений эндотелия.

Общая масса эндотелия у человека колеблется в пределах 1600-1900 г, что больше массы печени; площадь поверхности эндотелиоцитов равна 900 м², что соответствует примерно 6 теннисным кортам.

В настоящий момент переосмыслена функциональная роль эндотелиальных клеток сосудистого русла: доказано, что, осуществляя синтез локально действующих медиаторов, эндотелиоциты обеспечивают оптимальное регулирование органного кровотока.

Все вещества, продуцируемые эндотелием, можно разделить на несколько групп:

1. Факторы, регулирующие тонус гладкой мускулатуры сосудов:
 - констрикторы (эндотелин, ангиотензин II, тромбосан A2);
 - дилататоры (NO, простаглицлин, эндотелиальный фактор деполаризации).
2. Факторы гемостаза:
 - антитромбогенные (NO, тканевой активатор плазминогена, простаглицлин);
 - протромбогенные (тромбоцитарный фактор роста, ингибитор активатора плазминогена, фактор Виллебранда, ангиотензин IV, эндотелин-1).

Эндотелиальная дисфункция

Под воздействием различных повреждающих факторов способность эндотелиальных клеток синтезировать вазодилататоры уменьшается, тогда как синтез сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается, то есть формируется эндотелиальная дисфункция (ЭД).

Наиболее вероятным звеном ЭД является система синтеза важного эндотелиального фактора — NO, так как основным проявлением ЭД является нарушение биодоступности NO за счет дефицита субстрата NO — L-аргинина, нарушения экспрессии eNOS, ускоренного метаболизма NO.

ЭД — универсальный механизм патогенеза многих заболеваний. Патогенетическая роль ЭД доказана при атеросклерозе, артериальной гипертензии, легочной гипертензии, сердечной недостаточности, дилатационной кардиомиопатии, ожирении, гиперлипидемии, сахарном диабете.

ЭД при цереброваскулярной патологии

Существует связь повреждающих механизмов при хронической и острой церебральной ишемии с ЭД. Негативные последствия этого патологического состояния способствуют нарушению сосудодвигательной функции, пролиферации сосудистой стенки, изменению структуры и числа эндотелиоцитов, приобретению сосудистой стенкой адгезивных свойств, увеличению ее проницаемости для провоспалительных агентов, что в итоге приводит к макро-микроциркуляторному дисбалансу. Клинически это проявляется уже на прединсультных стадиях.

Сегодня очень актуальным является вопрос прединсультной патологии головного мозга, ранних и даже начальных форм цереброваскулярных заболеваний, когда патологические процессы еще обратимы, а патогенетически обоснованные лечебно-профилактические мероприятия помогают надолго сохранить человеку активную жизнедеятельность.

Применение L-аргинина у пациентов с цереброваскулярной патологией обосновано его эндотелийзависимыми механизмами:

- включением в синтез NO;
- увеличением эластичности артерий;
- восстановлением эндотелийзависимой вазодилатации при атеросклерозе.

В.А. Слободской, ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

Роль L-аргинина в лечении пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Известно, что скорость атерогенеза зависит от влияния факторов внешней среды. Первым барьером на пути реализации этих факторов является эндотелий. Потеря нормальной функции эндотелия (ЭД) — первый этап развития атеросклеротического процесса. Доказано, что в местах атеросклеротических поражений венечных сосудов синтез и биодоступность NO снижены. Это изменяет динамическое равновесие факторов, влияющих на тонус сосудов (вазоконстрикторов и вазодилаторов), и провоцирует развитие вазоконстрикции.

Основные механизмы влияния NO на процессы развития и прогрессирование атеросклероза:

- уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов к эндотелию;
- уменьшает адгезию тромбоцитов и предупреждает развитие тромбозов;
- подавляет синтез протеинов адгезии: VCAM-1, MCP-1;
- подавляет синтез эндотелина-1 — мощного эндогенного вазоконстриктора и стимулятора пролиферации и миграции миоцитов сосудистой стенки;
- препятствует избыточному накоплению внеклеточного матрикса;
- подавляет синтез асимметричного диметиларгинина.

Из вышеизложенного можно сделать вывод, что терапия с использованием L-аргинина (предшественника NO) — новый шаг в борьбе с атеросклерозом и его осложнениями.

На этом благоприятные фармакодинамические свойства аргинина не исчерпываются: начиная с конца 90-х годов появились работы, в которых описывается самостоятельный антиангинальный эффект препарата. Это особенно актуально в лечении пациентов с рефрактерной стенокардией.

Рефрактерная стенокардия характеризуется следующими признаками:

- наличие объективных показателей ишемии миокарда;
- тяжелые клинические симптомы;
- все известные (и общепринятые) терапевтические средства лечения в максимально переносимых дозах исчерпаны.

По итогам многоцентровых исследований описаны основные подходы к лечению рефрактерной стенокардии. В качестве одного из фармакологических агентов рассматривается L-аргинин. В настоящее время только L-аргинин, тестостерон и эстроген одобрены Food and Drug Administration (США) для лечения рефрактерной стенокардии.

В отделении атеросклероза и хронической ИБС ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины на протяжении 8 недель проводилось исследование, в ходе которо-

го больным назначали L-аргинин в дозе 6 г/сут per os. После проведенной терапии значительно улучшилось качество жизни пациентов — в три раза уменьшилось потребление нитроглицерина, у многих пациентов исчезла боль в покое.

М.Ф. Зиньковский, член-корреспондент АМН Украины, д.м.н., профессор, заведующий отделением врожденных пороков сердца Национального института сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова АМН Украины, г. Киев

Оксид азота и легочная артериальная гипертензия

Легочная гипертензия является одним из тяжелых проявлений гемодинамических нарушений при врожденных пороках сердца. К сожалению, в некоторых случаях она может сохраняться и даже прогрессировать, несмотря на адекватное хирургическое лечение.

Повреждение эндотелия, происходящее вследствие гидродинамических нагрузок, приводит к нарушению реактивности легочных сосудов и пролиферации гладкомышечных клеток легочных сосудов и фибробластов. Повышение реактивности легочных сосудов проявляется в послеоперационном периоде в виде легочных гипертонических кризов, которые представляют угрозу для жизни в условиях, когда сообщение между левым и правым отделами сердца закрыто хирургическим путем.

В настоящее время активно изучается роль NO в патогенезе легочной гипертензии и легочных гипертонических кризов. Усиленный синтез оксида азота является адаптивной реакцией, противодействующей чрезмерному повышению давления в легочной артерии в момент острой вазоконстрикции и хронической легочной гипертензии. Использование NO в виде ингаляций или в/в введение предшественника NO — L-аргинина — является одним из методов лечения и профилактики легочных гипертонических кризов.



И.И. Топчий, д.м.н., профессор, заведующий отделом нефрологии, Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков

Роль оксида азота при патологии почек

Известно, что расширение сосудов, опосредованное NO, защищает почку от последствий недостаточной перфузии. Так, физиологическая роль NO в почках — это в первую очередь регуляция почечной гемодинамики, модуляция транспорта жидкости и электролитов, коррекция функции почек в ответ на действие поражающих факторов.

На основании обследованных нами более 500 пациентов с хронической болезнью почек установлено, что у всех групп пациентов наблюдалось значительное снижение уровня субстрата NO-синтазы — L-аргинина:

- в 1,9 раза у пациентов с АГ;
- в 9,3 раза — с хроническим гломерулонефритом;
- в 4,6 раза — с диабетической нефропатией;
- в 18,5 раза — с хронической почечной недостаточностью.

Сегодня в нашей клинике эффективно используются новые схемы коррекции выявленных нарушений с применением донаторов L-аргинина (в виде 4,2% раствора аргинина гидрохлорида для инфузий).

В настоящее время продолжается ряд многоцентровых исследований по изучению эффективности лечения данной категории больных донаторами NO, однако для нас всегда актуальным будет афоризм выдающегося нефролога Claudio Ponticelli: «Нет такого руководства, которое может заменить опыт и размышления врача при принятии решения, когда и как лечить наших пациентов».