

А. И. Ячник, Н. И. Гуменюк
ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЗМА ОКСИДА АЗОТА
ПРИ НАРУШЕНИЯХ ЛЕГОЧНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»

Ряд открытий конца XX века позволил по-новому взглянуть на особенности патогенеза некоторых заболеваний, когда впервые была установлена в их развитии роль эндотелиальной дисфункции и очерчены пути к коррекции ее нарушений. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что наиболее выраженными сосудорасширяющими свойствами обладает оксид азота (NO), присутствующий во всех эндотелиальных клетках. Образовавшийся NO оказывает аутокринное и паракринное действие, т.е. будучи синтезирован в каких-либо клетках, он способен влиять на метаболические процессы как в этих клетках, так и в соседних. В организме человека NO образуется из аминокислоты L-аргинина. Аргинин — кислота условно заменимая. Организм человека способен ее производить лишь при определенных условиях — только в организме взрослого и абсолютно здорового человека L-аргинин производится в необходимых количествах, однако после 50 лет производство его в организме практически прекращается.

Спектр NO-зависимых физиологических процессов в организме человека очень широк, среди хорошо изученных можно назвать релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, передачу нейронных сигналов в центральной и периферической нервной системе, регулирование синтеза биологически активных веществ, регуляцию функций пищеварительного тракта, эндокринную регуляцию, цитостатический и цитотоксический эффекты макрофагов, в том числе и при онкологических заболеваниях и др. Области применения NO в организме человека могут быть кардиология (за счет ингибции синтеза протеинов адгезии, снижения продукции и концентрации свободных радикалов в плазме и тканях, подавления синтеза наиболее мощного эндогенного вазоконстриктора — эндотелина-1, уменьшения адгезии тромбоцитов, аритмогенного и антиатерогенного действие и др.), эндокринология (ангиопатии сетчатки, почек и периферических сосудов при сахарном диабете II типа), ангиология (болезнь Рейно), неврология (состояния после перенесенных нарушений мозгового кровообращения), септические состояния, клиника инфекционных болезней.

Клиническая эффективность тех или иных терапевтических воздействий зависит от возможности оказывать влияние на основные патогенетические механизмы. Рассматривая и оценивая пути воздействия на метаболизм NO в организме можно выделить три основные: введение донаторов, стимуляция синтеза эндогенного NO и ингибция синтеза этого вещества в организме. Первая группа препаратов представлена нитратами, сиднонимидами, неорганическими нитросоединениями, биохимические превращения которых в организме сопровождаются высвобождением молекул NO. Клиническим подтверждением эффективности этого пути воздействия может служить тот факт, что препараты нитроглицерина уже более 100 лет с успехом применяются при ИБС. Вторая, обширная группа препаратов, включает химические вещества, из которых в организме с участием ферментных систем (NO-синтаз) происходит образование этого соединения. Сюда относятся различные лекарственные препараты (некоторые β-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, интерфероны, M-холиноблокаторы), препараты магния и динитрозильные комплексы железа, аминокислоты (L-аргинин) и др. К третьей группе — ингибиторов синтеза NO — относят, главным образом, глюкокортикостероидные препараты и иммунодепрессанты, эффект которых объясняет, в частности, повышение артериального давления, уровня глюкозы в крови и другие побочные реакции на фоне их применения. Следует ука-

зать, что интерес к NO-зависимым состояниям продолжает оставаться в центре внимания медицинской общественности. Подтверждением может служить статья Y. Bai и соавт. (2009) в "American Journal of Clinical Nutrition" с результатами метаанализа 13 клинических исследований эффектов применения L-аргинина. Исходя из представленных в литературе данных, можно сделать вывод, что точками приложения NO в пульмонологии могут быть состояния, обусловленные патологией сосудов малого круга кровообращения — легочная гипертензия (ЛГ): идиопатическая ЛГ, хроническая постэмболическая ЛГ, послеоперационная ЛГ, ЛГ новорожденных и ЛГ на фоне системных заболеваний соединительной ткани (системная склеродермия, узелковый периартериит, СКВ). Применение препаратов, стимулирующих образование NO, при ХОЗЛ противопоказано из-за возможности развития нарушений вентилиционно-перфузионного баланса.

NO является одним из наиболее мощных вазодилататоров. Проникая из эндотелиальных в гладкомышечные клетки сосудистой стенки он активирует ряд ферментов, что обуславливает ослабление сосудов. Наибольшее внимание среди стимуляторов синтеза NO привлекает к себе L-аргинин. Многочисленные исследования его эффективности при ЛГ позволяют сделать вывод, что препарат способствует снижению СДЛА на 20 % и более, среднего давления в ЛА на 9 % и более, а также уменьшению легочно-сосудистого сопротивления на 15 % и более. Среди доступных на рынке Украины препаратов, содержащих L-аргинин, с учетом соотношения цена-качество внимания следует выделить Тивортин® (Юрия-Фарм), содержащий в 100 мл инъекционного раствора 3,44 г L-аргинина. В настоящее время проведенными клиническими исследованиями доказана эффективность Тивортина® в кардиологии, интенсивной терапии, гепатологии, акушерстве и клинике инфекционных болезней, продолжают масштабные исследования в пульмонологии. Препарат прост в применении: вводится внутривенно капельно со скоростью 10 кап./мин в течение первых 10–15 мин с последующим увеличением скорости до 30 кап./мин, суточная доза препарата составляет 100 мл, однако при тяжелых состояниях доза может быть увеличена в 2–3 раза без опасности развития побочных эффектов. Препарат, в отличие от стимуляторов фермента оксид-синтаза, которые действуют опосредованно, является предшественником и непосредственным субстратом NO, а также имеет более высокую концентрацию L-аргинина, чем препараты сравнения. При многих патологических состояниях в пульмонологии, клинике неотложных состояний и инфекционных болезней имеет место так называемая ступенчатая терапия — начало лечения внутривенными формами препарата с последующим переходом на пероральный прием. Существование еще одной формы препарата Тивортин® аспарат в виде раствора для перорального применения позволяет добиться преимуществ ступенчатой терапии стимуляторами синтеза NO, а именно: сохранение высокой клинической эффективности терапии, сокращения сроков пребывания пациента в стационаре, возможность продлить лечение в амбулаторных условиях.

Многоплановая роль L-аргинина в метаболизме обуславливает широкий спектр его клинической эффективности. L-аргинин, являясь условно незаменимой аминокислотой, необходим для обеспечения физиологической потребности, при патологических состояниях обеспечивает эффективное восстановление гомеостаза. Результаты проведенных исследований подтверждают пользу применения L-аргинина при различных патологических состояниях в пульмонологии, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией.