

А.Н. Беловол, член-корреспондент НАМН України, д.м.н., профессор, **И.И. Князькова**, д.м.н., кафедра внутрішньої медицини № 1 і клінічної фармакології Харківського національного медичного університету

Фармакологічні ефекти молсидоміна при стабільній стенокардії напруження

Лечение больных со стабильной стенокардией должно быть комплексным и включать воздействие на факторы риска и образ жизни пациента, в том числе и нейропсихологический статус, его физическую активность, сопутствующие заболевания.

Устранение/уменьшение выраженности стенокардии и улучшение качества жизни является важной целью лечения больных со стабильной стенокардией наряду с предупреждением осложнений и улучшением прогноза пациентов.

С этой целью используют антиангинальные/антиишемические препараты (β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, нитраты, нитратоподобные, цитопротективные), а также реваскуляризацию миокарда (аорто-, маммарокоронарное шунтирование, ангиопластику).

Антиангинальные лекарственные средства — препараты, предупреждающие приступы стенокардии за счет профилактики ишемии миокарда, значительно улучшают самочувствие больных и повышают переносимость ими физических нагрузок. Это основная группа лекарственных средств, которые используют для лечения больных ИБС со стабильной стенокардией напружения. Действие всех антиангинальных препаратов при ИБС основано на гемодинамической разгрузке миокарда и изменении соотношения потребления миокардом кислорода и реальным коронарным кровообращением. Нитраты и нитратоподобные препараты наряду с β -адреноблокаторами и антагонистами кальция входят в тройку основных групп антиангинальных средств. По выраженности антиангинального эффекта нитраты в среднем не уступают или даже превосходят препараты других групп. Собственно антиангинальный эффект нитратов превосходит таковой у β -адреноблокаторов и антагонистов кальция. Важно подчеркнуть, что успешная реваскуляризация миокарда не означает, что больной не нуждается в приеме лекарственных средств, а порядка 40% пациентов после коронарной ангиопластики нуждаются в нитратах.

Ведущим патогенетическим компонентом развития ИБС и многих ее клинических симптомов является дисфункция эндотелия, проявляющаяся недостаточной продукцией вазодилатирующих (NO) и антитромботических (простаглицлины) эндотелиальных факторов и избыточным образованием вазоконстрикторных, протромботических факторов из группы эндотелинов. Продуцируемый эндотелием NO не только влияет на тонус гладкомышечных клеток, но и участвует в подавлении различных проатерогенных процессов, включая пролиферацию гладкомышечных клеток и их миграцию, агрегацию тромбоцитов, окисление липопротеидов низкой плотности, адгезию моноцитов и тромбоцитов и синтез провоспалительных цитокинов, что в конечном счете определяет антиатерогенный эффект NO. Кроме того, оксид азота, вступая во взаимодействие со свободными радикалами кислорода, способен оказывать противовоспалительный и антиоксидантный эффекты.

Эндотелиальная дисфункция — это нарушение эндотелийзависимой релаксации сосудов (способности расширяться и обеспечивать увеличение кровотока). Органические нитраты могут частично восполнить недостаток NO, образуя из L-аргинина под влиянием NO-синтазы при наличии эндотелиальной дисфункции. Продемонстрирована возможность коррекции и нормализации функции эндотелия под влиянием различных препаратов, в том числе нитратов, что служит одним из показателей адекватности медикаментозного лечения больных ИБС. Нитраты могут оказывать вазодилатирующий эффект, несмотря на прогрессирующий атеросклероз, и препятствуют агрегации тромбоцитов.

Молсидомин (Сиднофарм®) является антиангинальным средством из группы сиднониминов. Не являясь нитратом по химическому строению, молсидомин оказывает схожее с ними действие, поскольку способен отщеплять молекулу оксида азота NO. В настоящее время сиднонимини и нитраты нередко объединяют в группу донаторов оксида азота. Гемодинамические эффекты активного метаболита молсидомина SIN-1 близки к таковым у органических нитратов. Последние также подвергаются процессу денитрозирирования с высвобождением NO-групп, что способствует реализации их терапевтических эффектов, в частности за счет благоприятного влияния в отношении функции эндотелия сосудов. Продемонстрировано, что при приеме молсидомина внутрь отмечается редукция систолического и конечного диастолического давления в левом желудочке,

ударного объема, системного среднего артериального давления и периферического сосудистого сопротивления, а также умеренное повышение частоты сердечных сокращений и объемного коронарного кровотока. Внутривенное или интракоронарное введение SIN-1 оказывает быстрый вазодилатирующий эффект, не сопровождающийся синдромом обкрадывания.

Вместе с тем благоприятная гемодинамическая активность не является единственным ожидаемым эффектом препарата. Экспериментально установлено, что этот препарат в невысоких дозах в отсутствие поступления холестерина в большей степени увеличивал толщину свободной от макрофагов субэндотелиальной зоны, состоящей из гладкомышечных клеток, чем простое отсутствие поступления холестерина. Кроме того, применение молсидомина способствовало нормализации продукции супероксида и экспрессии мРНК экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы в атеросклеротических бляшках на аорте.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием пациентов с ИБС, рандомизированных на прием молсидомина или плацебо в течение 48 ч, проводилось измерение диастолического диаметра плечевой артерии при ультразвуковом исследовании до и после гиперемии. В группе молсидомина наблюдалось увеличение диастолического диаметра на 60% после первого приема препарата и менее значимо в группе сравнения. Максимальное увеличение диастолического диаметра отмечено после последнего приема молсидомина. Это позволило авторам заключить, что молсидомину свойственно раннее положительное влияние на потокзависимую дилатацию в сочетании с вазодилатирующим эффектом.

В исследованиях изучено влияние донаторов NO на предотвращение гиперплазии интимы у пациентов, перенесших баллонную ангиопластику. Так, в проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании, включавшем пациентов после коронарной баллонной ангиопластики, проведено сравнение эффектов молсидомина и дилтиазема. Период наблюдения составил 6 мес. Несмотря на то что в группе молсидомина не отмечено снижение смертности, частота возникновения инфаркта миокарда или необходимости в повторном проведении операции, наблюдалось значительное улучшение результатов ангиографии: частота рестенозов уменьшилась с 47 до 38%, чего не было у пациентов, получивших блокаторы кальциевых каналов (>50% стенозов).

Наряду с вазодилатацией нитраты обладают антитромбоцитарной и антитромботической активностью, проявляющейся в снижении агрегации тромбоцитов, их адгезии и дисперсии образующихся скоплений тромбоцитов, а также улучшают реологические свойства крови. Установлено, что SIN-1 способен ингибировать агрегацию тромбоцитов in vitro, а также при приеме внутрь и при селективном внутривенном введении. Изучение эффектов молсидомина на механизмы агрегации и адгезии тромбоцитов позволило установить, что их реализация осуществляется благодаря способности метаболита молсидомина SIN-1 проникать в тромбоциты и тормозить активность фосфолипазы на мембране клетки, а также препятствовать потоку кальция внутрь тромбоцита. Кроме того, он способствует высвобождению простаглицлина, ингибирует образование тромбоксана A₂ и препятствует фиксации фибриногена на поверхности тромбоцитов. Сравнение влияния молсидомина и изосорбида 5-монитрата на агрегацию тромбоцитов в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 11 здоровых добровольцев показало, что молсидомин через 30 и 60 мин в большей степени ингибировал агрегацию тромбоцитов ($p < 0,01$) в отличие от препарата сравнения и плацебо. Результатом такого комплексного действия нитратов и молсидомина является увеличение порога возникновения ишемии миокарда. У больных стабильной стенокардией это проявляется в первую очередь увеличением переносимости физической нагрузки.

Существуют предположения, что так называемый фармакологически неактивный метаболит молсидомина SIN-1C обладает иммуномодулирующими и метаболическими свойствами.

Главный принцип терапии нитратами — обеспечить максимальную терапевтическую эффективность и в максимальной степени снизить риск нежелательных и побочных эффектов. В первую очередь необходимо предотвратить развитие привыкания к нитратам. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Sutsch G. и соавт., установлено, что назначение сиднониминов на протяжении 7 сут позволяет предупредить развитие толерантности к терапии нитроглицерином, по данным венозной окклюзионной плетизмографии, продемонстрировавшей сохранение вазодилатирующих свойств и, таким образом, протекторных свойств в отношении сосудистого эндотелия.

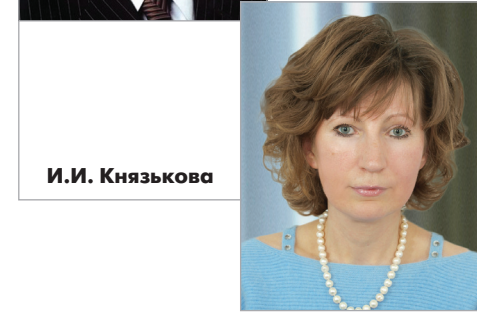
Проведение вторичной медикаментозной профилактики ИБС у больных с артериальной гипотензией представляет собой сложную и до настоящего времени во многом нерешенную проблему.

Результаты исследований, проведенных Идрисовой Е.М., показали достаточно низкую эффективность нитратов у больных ИБС в сочетании с артериальной гипотензией с развитием толерантности к их действию в ранние сроки — через 1-2 нед терапии у 70% больных с высоким процентом (14%) тахифилаксии. Альтернативная терапия молсидомин в качестве метода борьбы с толерантностью к нитратам у больных ИБС с артериальной гипотензией обеспечила высокую антиангинальную эффективность в течение годового курса и сопровождалась улучшением систолической функции миокарда левого желудочка без развития толерантности к его антиангинальному и гемодинамическому эффектам. В то же время отмечено увеличение побочных эффектов нитратов и молсидомина при артериальной гипотензии.

В исследовании Воробьевой Е.В. отмечено, что у больных со стенокардией в сочетании



А.Н. Беловол



И.И. Князькова

с хронической артериальной гипотензией антиангинальный эффект индивидуально подобранных доз верапамила, молсидомина и изосорбида динитрата по результатам острых проб сопоставим с эффектом комбинации верапамила с молсидомин и верапамила с изосорбида динитратом. Установлено, что оптимальность комбинированной терапии верапамилем с изосорбида динитратом значительно уступает комбинации верапамила с молсидомин при ИБС в сочетании с артериальной гипотензией. Развитие головной боли и (или) головокружения в острой лекарственной пробе требует отмены комбинации верапамила с изосорбида динитратом у 63% больных и верапамила с молсидомин у 23% больных стенокардией в сочетании с хронической артериальной гипотензией.

Таким образом, реализация терапевтического потенциала молсидомина (Сиднофарм) в условиях стабильной стенокардии напружения определяет широкие перспективы для его применения в клинической практике, особенно в условиях роста заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, роста резистентности к нитратам и зачастую их плохой переносимости.

Список литературы находится в редакции.

СИДНОФАРМ®

Molsidomine

табл. 2 мг

**Ефективне лікування
СТЕНОКАРДІЇ
без розвитку толерантності**

- Зменшує частоту нападів стенокардії**
- Підвищує толерантність до фізичного навантаження**
- Не викликає звикання при тривалому застосуванні**
- Зручне дозування (2 мг) для титрування на початку лікування**

sopharma®
PHARMACEUTICALS

Ліцензія № UA2006/01/01 №22/11.03.09
Представництво АД "Сиднофарм" в Україні
пр. Московський, 6, 9-й поверх, офіс 4-203, Київ, 04073
тел.: (044) 361-1399, e-mail: office@sopharma.net.ua

Дуактин

AMLODIPINUM

Свобода Вашого серця




МЕГАКОМ
Сприяємо здоров'ю

Мегаком дає можливість українському лікарю реалізувати свою найважливішу функцію - зцілювати, а українському пацієнту з будь-яким достатком - право на одужання.

Інформація для спеціалістів. Більш детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування. Р. с.: № P.08.03/07172