

И.И. Князькова, д.м.н., кафедра внутренней медицины № 1 и клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

Донаторы оксида азота в лечении стабильной стенокардии напряжения: фокус на молсидомин

Качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в значительной степени зависит от наличия и тяжести симптомов стенокардии, т.е. симптомы стенокардии являются основными детерминантами его показателей. Продемонстрировано, что у пациентов с ИБС наличие симптомов стенокардии является прогностическим признаком повышенного риска смерти.

Органические нитраты используют для купирования и предотвращения приступов стенокардии уже более 150 лет. Одним из самых старых препаратов, применяемых в кардиологической практике, является нитроглицерин, в состав которого входит NO₂. Нитроглицерин был впервые получен Асканио Соберо в 1847 году в Турине для промышленных целей (изготовление динамита), а через шесть лет Haffing впервые применил его для лечения грудной жабы. С 1879 г. нитроглицерин как препарат первого ряда широко применялся при купировании ангинозных приступов. Спустя 120 лет после изучения биофармадинамики нитратов и открытия эндотелийзависимого фактора релаксации органические нитраты были приняты за основу лечения заболеваний, связанных с коронарной патологией.

Органические нитраты служат донаторами экзогенного NO (оксида азота), идентичного по своему физиологическому действию эндогенному NO – эндотелийзависимому фактору релаксации. Они являются пролекарствами, подвергаясь сложной метаболической биотрансформации преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов. Эта биотрансформация приводит к образованию радикала NO или связанных с ним S-нитрозотриолов, активирующих фермент гуанилатциклазу, который, в свою очередь, приводит к образованию цГМФ в сосудистой стенке. Циклический гуанозинмонофосфат снижает внутриклеточное содержание кальция за счет уменьшения его выхода из цитоплазматического ретикула и снижения его поступления из внеклеточного пространства. Снижение внутриклеточного кальция приводит к венозной и артериальной вазодилатации, которая является основным сердечно-сосудистым эффектом этого класса препаратов. Кроме того, имеются данные о способности нитратов усиливать образование и секрецию простаглицлина эндотелиальными клетками. Следует отметить, что нитраты действуют независимо от способности клеток эндотелия вырабатывать эндогенный NO.

Несмотря на обилие новых препаратов для лечения стабильной стенокардии, нитраты по-прежнему широко используются, причем не только для купирования острых приступов стенокардии, но и для профилактики их развития.

Комбинации антиангинальных препаратов. Эффективная антиангинальная терапия требует выполнения ряда условий. Прежде всего, необходимо быть уверенным в диагнозе стенокардии. Лечение должно быть тщательно индивидуализировано. Это касается как монотерапии, так и комбинации антиангинальных препаратов.

При индивидуальном подборе терапии необходимо принимать во внимание переносимость и приемлемость для больного той или иной комбинации препаратов, а также предполагаемые эффекты при взаимодействии назначаемых препаратов. Так, установлен синергизм антиангинальных эффектов нитратов и недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема). У больных со стенокардией напряжения III и IV функционального класса, особенно у перенесших инфаркт миокарда, нитраты целесообразно комбинировать с β-адреноблокаторами, которые обладают кардиопротективным действием и также усиливают антиангинальный эффект нитратов, поскольку снижают

степень увеличения частоты сердечных сокращений во время физической нагрузки.

Толерантность к нитратам. К сожалению, при длительном применении антиишемическая эффективность нитратов может значительно ослабевать из-за развития к ним толерантности. Причинами появления толерантности к нитратам служат: уменьшение образования оксида азота, ускорение его инактивации из-за повышения активности фосфодиэстераз и повышение образования эндотелина-1, оказывающего сосудосуживающее действие. Предполагаемые механизмы развития толерантности к нитратам включают: избыточное поступление нитратов, приводящее к выработке в эндотелии супероксида и пероксинитрита, способных ингибировать гуанилатциклазу, нарушать продукцию цГМФ и повреждать функцию эндотелия; снижение биоактивации органических нитратов вследствие внутриклеточного уменьшения концентрации сульфгидрильных групп, необходимых для реализации эффекта NO; невозможность перехода нитратов в активную форму из-за нарушения внутриклеточного митохондриального фермента альдегиддегидрогеназы; развитие повышенной чувствительности к вазоконстрикторным стимулам вследствие усиления выработки катехоламинов, ренина, ангиотензина II, эндотелина-1 на фоне приема нитратов или, напротив, исчезновения вазодилатации, существовавшей в период действия нитропрепарата.

Для предупреждения развития толерантности к нитратам рекомендуется прерывистое назначение нитратов длительного действия (интервал между вечерней и утренней дозами должен быть не менее 12 ч). Необходимо, чтобы в течение нескольких часов в сутки в крови больных не было нитратов. Поэтому нитроглицериновые пластыри или мази рекомендуется держать на коже не более 12 ч. Прерывистое назначение нитратов длительного действия позволяет предотвратить развитие толерантности, однако не обеспечивает круглосуточной защиты миокарда от ишемии. Для ликвидации развившейся толерантности к нитратам следует их отменять на 3-6 дней (в это время можно назначить молсидомин).

Нитратоподобные донаторы оксида азота. Еще одним способом профилактики толерантности является применение препаратов с нитратоподобным действием, к которым с меньшей частотой и степенью выраженности развивается толерантность. К таким препаратам относятся никорандил и молсидомин*. Первый обладает свойствами органических нитратов и одновременно активирует АТФ-зависимые калиевые каналы. Молсидомин относится к вазодилаторам нитратоподобного действия и в оптимальной дозировке является эффективным антиишемическим и антиангинальным лекарственным средством. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии молсидомин относится к средствам симптоматической медикаментозной терапии.

Молсидомин является пролекарством, в процессе метаболизма которого образуется оксид азота, что делает его подобным органическим нитратом по антиангинальному действию. Препарат снижает потребность миокарда в кислороде почти на 1/3. Под влиянием молсидомина снижаются тонус периферических емкостных сосудов

(венул) и венозный приток к сердцу, давление в легочной артерии, давление наполнения левого желудочка и напряжение стенки миокарда, увеличивается ударный объем, улучшается коллатеральный кровоток в миокарде. Кроме того, молсидомин тормозит раннюю фазу агрегации тромбоцитов, подавляет внутритромбоцитарный синтез тромбоксана, серотонина. По существующим данным, метаболит молсидомина SIN-1C оказывает иммуномодулирующее действие, что благотворно влияет на течение иммунных процессов в очагах ишемии. При приеме внутрь молсидомина в дозе 2 мг антиангинальный эффект развивается через 15 мин и продолжается примерно 6-8 ч. Обычно начальная доза препарата составляет 2 мг 3-4 раза в день после еды. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 16 мг (по 4 мг 3-4 раза в день). Препарат выводится почками на 85-90% (в виде метаболитов), 9% – через кишечник. Период полувыведения составляет 0,85-3,5 ч, увеличивается при тяжелой печеночной недостаточности и не изменяется у больных с нарушениями функции почек. Поэтому при печеночной недостаточности доза препарата уменьшается.

Клиническая эффективность молсидомина при ИБС была оценена в ряде клинических исследований. В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании ACCORD, включившем 700



И.И. Князькова

больных, перенесших баллонную транслюминальную ангиопластику, изучалось влияние сидномина на просвет коронарных артерий. Препаратом сравнения был дилтиазем. Продемонстрировано достоверное снижение частоты рестенозов коронарных артерий в течение полугодового лечения молсидомин. В то же время в другом исследовании с участием 166 пациентов с коронарной ангиопластикой при одинаковом количестве рестенозов отмечено снижение функционального класса стенокардии в группе принимавших молсидомин 8 мг/сут в течение 6 мес по сравнению с группой плацебо. Заслуживает внимания экспериментальная работа, в которой установлено, что локальное введение молсидомина сразу после баллонной ангиопластики ингибирует гиперплазию интимы коронарных артерий.

Таким образом, при стабильной стенокардии напряжения в качестве симптоматической медикаментозной терапии может быть использован молсидомин, обладающий выраженным антиангинальным эффектом и практически не вызывающий развития толерантности.

3

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 № UA020981/01 від 22.10.2009
Представництво АД "Сиднофарм" в Україні
пр. Московський, 6, 8. 4 поверх, офіс А-203, Київ, 04073
тел. (044) 301-1308, e-mail: office@sopharma.net.ua