ZU_2013_05.qxd 22.03.2013 11:50 Page 35

В.В. Косарев, д.м.н., профессор, **С.А. Бабанов**, д.м.н., профессор, ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», РФ

Современные подходы к антиангинальной терапии при ишемической болезни сердца: в фокусе сиднонимины

Любому практикующему врачу известно о высокой эффективности нитратов при стенокардии. В то же время нитраты нередко вызывают различные побочные эффекты: головную боль (иногда непереносимую), тошноту, гиперемию лица, артериальную гипотензию, сердцебиение; при регулярном приеме возможно развитие толерантности к данной группе препаратов. Кроме того, установлено, что применение нитратов показано далеко не всем больным ишемической болезнью сердца (ИБС).

В качестве серьезной альтернативы нитратам можно рассматривать, пожалуй, только препараты из группы сиднониминов. Первый и типичный представитель этой группы – Сиднофарм, один из широко применяемых препаратов молсидомина, отличительной характеристикой которого является соотношение стоимость/эффективность.

Не являясь нитратом по химическому строению, Сиднофарм (молсидомин) оказывает схожее с этими препаратами действие, поскольку способен отщеплять молекулу оксида азота – NO. Сиднонимины и нитраты в настоящее время нередко объединяют в группу антиангинальных препаратов – донаторов оксида азота.

При попадании в организм молсидомин метаболизируется в печени, превращаясь в активное производное – SIN-1. Последний, попадая в кровь, активируется (SIN-1A), и от него отщепляется NO-группа, воздействующая на процесс активации гуанилатциклазы. В результате ГТФ превращается в цГМФ, что приводит к расслаблению клеток мышечной оболочки сосудов и вазодилатации.

Таким образом, вазодилатирующий эффект Сиднофарма близок к эффекту эндотелиального расслабляющего фактора. В коронарной системе расширяются главным образом эпикардиальные артерии. В венозной системе молсидомин расширяет преимущественно мелкие и средние сосуды, что способствует депонированию в ней крови, уменьшает приток крови к сердцу и преднагрузку на сердце. В больших дозах молсидомин оказывает расширяющее действие на артерии и артериолы, что способствует снижению периферического сопротивления, артериального давления (АД) и постнагрузки. В отличие от органических нитратов, активирующих гуанилатциклазу лишь после образования S-нитрозотиола, Сиднофарм стимулирует образование цГМФ без предварительного взаимодействия с SH-группами. Поскольку действие молсидомина не зависит от SH-групп, толерантность к нему не развивается, в то время как истощение SH-групп является причиной развития толерантности к нитратам. Снижается сопротивление коронарных артерий и на 20% увеличивается кровоток, что улучшает кровоснабжение ишемизированных участков миокарда, при этом не наблюдается феномена обкрадывания миокарда. Снижается агрегация тромбоцитов, уменьшается образование тромбоксана, подавляется адгезия тромбоцитов к сосудистой стенке, увеличивается синтез простагландина (простациклина), который ингибирует агрегацию тромбоцитов и оказывает сосудорасширяющее действие.

Гемодинамические эффекты SIN-1 включают снижение систолического и конечного диастолического давления в левом желудочке; уменьшение ударного объема, среднего артериального давления и системного сосудистого сопротивления; увеличение частоты сердечных сокращений и диастолического коронарного кровотока. Кроме того, SIN-1 ингибирует внутрикоронарную агрегацию тромбоцитов in vitro при внутрикоронарном введении и способствует высвобождению простациклина, также препятствующего тромбообразованию. Возможно также, что метаболит молсидомина SIN-1C обладает иммуномодулирующими свойствами, что может благоприятно влиять на течение иммунных процессов в очаге некроза при инфаркте миокарда. При длительном использовании сиднониминов толерантность к ним или к нитратам не развивается.

Действие молсидомина проявляется через 15-20 мин продолжительностью от 1 до 6 ч (в среднем 4 ч). Для профилактики приступов стенокардии принимают таблетки по 2-4 мг 2-3 р/сут после еды либо применяют форму пролонгированного действия – таблетки по 8 мг (ретард) 1 р/сут. В более тяжелых случаях можно применять таблетки по 4 мг (форте) 3 р/сут или по 8 мг (ретард) 2 р/сут. Для купирования приступов стенокардии при плохой переносимости нитроглицерина можно принять сублингвально 1-2 мг молсидомина ($^1/_2$-1 таблетку).

Клиническая эффективность молсидомина при ИБС оценена в ряде клинических исследований. В частности, R. Messin и соавт. провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое 6-недельное исследование эффективности обычной (4 мг) и ретардированной (8 мг) форм препарата у 90 больных стабильной стенокардией напряжения. На фоне терапии выявлены достоверные повышение толерантности к нагрузке и уменьшение депрессии сегмента ST во время нагрузочных проб; снижение частоты ангинозных приступов и потребности в нитроглицерине, причем пролонгированная форма оказалась несколько эффективнее.

Наряду с нитратами сиднонимины могут использоваться у больных сердечной недостаточностью. Так, A. Spring и соавт. изучали динамику изменения фракции выброса у 30 пациентов с сердечной недостаточностью. На фоне базовой терапии (ингибиторами АПФ, диуретиками, сердечными гликозидами) фракция выброса составляла 33,8%, а через 3 мес после добавления к терапии молсидомина (6 мг/сут) она значимо увеличилась (до 44,8%). Проведенное сравнение влияния 24-часовой инфузии молсидомина и изосорбида 5-мононитрата (IS-5-MN) на уровень давления в легочной артерии в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом перекрестном исследовании у 15 пациентов с NYHA II-III показало, что молсидомин в большей степени снижает давление в легочной артерии.

Интересное наблюдение сделали S.-D. Lee и соавт. (2001), описавшие трех пациентов с неспецифическим аортоартериитом и легочной гипертензией, у которых ингаляция оксида азота эффективно снижала давление в легочной артерии и легочное сосудистое сопротивление. Молсидомин (в отличие от нифедипина) в дозе 4 мг оказывал такой же эффект, на длительное время снижая одышку, улучшая гемодинамические параметры и увеличивая толерантность к нагрузке. В последнее время появились данные о возможности применения молсидомина при лечении первичной легочной гипертензии у новорожденных.

Одним из показаний для применения молсидомина также может быть цирроз печени с явлениями портальной гипертензии. Известно, что применение нитратов и β-блокаторов позволяет уменьшить давление в системе воротной вены. N. Hori и соавт. в 1996 г. были опубликованы результаты экспериментального исследования на крысах, в ходе которого было показано, что молсидомин эффективнее, чем пропранолол, снижает давление в воротной вене у экспериментальных животных, а комбинация этих препаратов имеет полный аддитивный эффект. Полученные данные создают предпосылки для продолжения исследования эффективности молсидомина (Сиднофарма) при легочной и портальной гипертензии.

Таким образом, Сиднофарм (молсидомин) может применяться при таких клинических состояниях, как:

- стабильная стенокардия напряжения – при стенокардии напряжения II ФК препарат может применяться эпизодически в дозе 2-4 мг за 30-60 мин до физической нагрузки (или иной ситуации, стереотипно вызывающей приступ стенокардии). При стенокардии напряжения III-IV ФК препарат может назначаться в суточной дозе 16 мг (4 мг 4 р/сут);
- острый коронарный синдром – применение Сиднофарма целесообразно в случаях непереносимости органических нитратов или быстрого развития толерантности к ним. Не следует применять Сиднофарм при наличии нестабильной гемодинамики;
- ранняя постинфарктная стенокардия – Сиднофарм не менее эффективно, чем органические нитраты, уменьшает количество приступов стенокардии в суточной дозе 16 мг (простая или ретардная формы);
- застойная сердечная недостаточность – Сиднофарм может использоваться как дополнение к стандартной терапии (ингибиторы АПФ, диуретики, сердечные гликозиды, β-адреноблокаторы) в случаях ее недостаточной эффективности. Кроме того, Сиднофарм может назначаться на ночь при развитии ночных приступов сердечной астмы.

Одновременное применение Сиднофарма с сосудорасширяющими, антигипертензивными средствами и этанолом увеличивает выраженность гипотензивного эффекта. При одновременном применении Сиднофарма с ацетилсалициловой кислотой усиливается ее антиагрегантное действие.

Таким образом, к преимуществам препарата относятся доказанная эффективность при ИБС, стенокардии напряжения и застойной сердечной недостаточности; лучшая по сравнению с нитратами переносимость и отсутствие толерантности к препарату при регулярном приеме в течение длительного времени. Все это определяет широкие перспективы применения в широкой клинической практике антиангинального препарата молсидомина (Сиднофарма), особенно в условиях роста заболеваемости сердечно-сосудистой патологией, резистентности к нитратам и зачастую их плохой переносимости.

Статья печатается в сокращении.
Русский медицинский журнал.
Кардиология, 2011, № 14

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476