ZU_2013_07.qxd 22.04.2013 17:44 Page 23

Место сиднониминов в лечении сердечно-сосудистой патологии

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре кардиоваскулярной заболеваемости. В лечении пациентов с ИБС основными задачами являются снижение риска сердечно-сосудистых событий и смертности, а также улучшение качества жизни больных. Известно, что среди клинических форм ИБС чаще всего встречается стабильная стенокардия напряжения. Согласно данным Фрамингемского исследования, стенокардические приступы являются первыми симптомами ИБС у мужчин в 40,7% случаев, а у женщин – в 56,5% случаев. Поэтому антиангинальная терапия в целях повышения толерантности к физическим нагрузкам, увеличения двигательной активности, улучшения качества жизни пациентов и прогноза в целом остается одним из важнейших компонентов комплексной терапии ИБС.

Основными препаратами для быстрого купирования и профилактики новых приступов стенокардии сегодня остаются нитраты и сиднонимины, которые объединены в общую группу донаторов оксида азота. Органические нитраты используются при данных состояниях уже более полутораста лет. Сиднонимины, изначально разработанные в Японии для контроля артериальной гипертензии, вошли в кардиологическую практику в конце 1970-х гг., когда был продемонстрирован их выраженный вазодилатирующий эффект преимущественно в отношении венечных сосудов. Механизмы действия как нитратов, так и сиднониминов тесно связаны с функцией эндотелия. Нитраты опосредуют свое действие через S-нитрозотиол (R-SNO) при участии сульфгидрильных групп (R-SH) и цистеина с активацией циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и последующим расслаблением клетки (рис.). При длительном применении нитратов возможно развитие толерантности, связанной с окислением сульфгидрильных групп нитратных рецепторов и снижением образования цГМФ внутри клетки. В отличие от нитратов метаболиты сиднониминов (молсидомина) способны напрямую стимулировать гуанилатциклазу без участия S-нитрозотиола, сульфгидрильных групп и цистеина. Этим объясняется отсутствие развития толерантности к препаратам ряда сиднониминов при длительном применении.

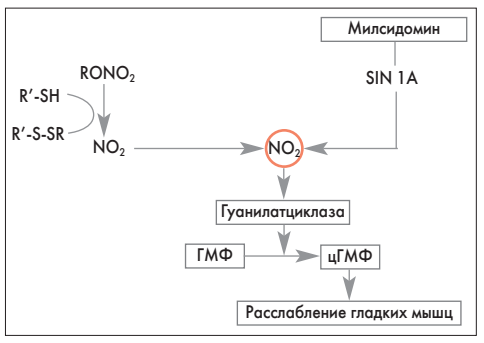

Рис. Сравнительная схема действия нитратов и сиднониминов (Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский, 2007)

Основной метаболизм молсидомина происходит в печени. После приема внутрь препарат превращается в активный метаболит SIN-1, из которого переходит в нестойкое вещество SIN-1A, содержащее NO-группу. После отщепления от SIN-1A NO активирует гуанилатциклазу, тем самым вызывая расслабление гладких мышц сосудов, а SIN-1A, «потерявший» NO, превращается в неактивный SIN-1C. Подобно нитроглицерину молсидомин вызывает дилатацию коронарных сосудов, улучшает коллатеральное кровообращение и снижает частоту приступов стенокардии, увеличивает толерантность к нагрузкам. Имеются данные о подавлении молсидомином агрегации тромбоцитов и выделения проагрегантов (активность SIN-1A). Несмотря на то что SIN-1C считается неактивным веществом, в литературе встречаются данные о возможной самостоятельной иммуномодулирующей активности этого метаболита в отношении благоприятного влияния на течение иммунных процессов в очаге некроза при инфаркте миокарда.

Сегодня молсидомин используется в основных действующих клинических рекомендациях как вазодилататор для симптоматической медикаментозной терапии. Его применение считается обоснованным у пациентов со стабильной стенокардией напряжения для контроля над симптомами; у лиц с сердечной недостаточностью, имеющих ишемические изменения на электрокардиограмме; в комплексном лечении острого коронарного синдрома, при купировании ранней постинфарктной стенокардии.

Эти рекомендации подкреплены обширной доказательной базой. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом перекрестном плацебо контролируемом исследовании R. Messin и соавт. (1998) было подтверждено, что у пациентов, принимавших молсидомин, значительно повышаются показатели работоспособности по сравнению с таковыми при исходном уровне и при приеме плацебо. У этой же группы больных наблюдалось уменьшение депрессии сегмента ST на ЭКГ, снижение частоты ангинозных приступов и потребности в нитроглицерине, причем более высокую эффективность продемонстрировала ретардная форма молсидомина.

Имеются данные также об эффективности препарата в отношении ранней постинфарктной стенокардии. В основную группу (приема молсидомина) были включены пациенты с Q- и не-Q-инфарктом миокарда, с сохраняющейся или возникшей на 3-5-е сутки стенокардией, в контрольную – лица с Q- и не-Q-инфарктом миокарда, получавшие изосорбида-5-мононитрат. К 14-м суткам исследования положительный эффект лечения зафиксирован в обеих группах. Однако нежелательные побочные эффекты отмечались чаще в группе изосорбид-5-мононитрата (8 случаев), в то время как в группе молсидомина их было значительно меньше (3 случая).

! Способность молсидомина снижать преднагрузку на сердце, уменьшать размеры камер сердца, понижать давление в легочной артерии делает его эффективным и у пациентов с синдромом сердечной недостаточности.

В исследовании A. Spring и соавт. (1998) у больных, получавших молсидомин в дозе 2 мг трижды в сутки в течение 3 мес, показано достоверное увеличение фракции выброса (с 33,8 до 44,8%) с сохранением предшествующего лечения (ингибиторами АПФ, диуретиками, сердечными гликозидами).

В исследовании ACCORD (1997) показано влияние сиднониминов на просвет коронарных артерий и прогноз жизни у 700 пациентов, перенесших баллонную транслюминальную ангиопластику. По результатам исследования молсидомин по сравнению с дилтиаземом в большей степени увеличивал просвет коронарных артерий и уменьшал частоту рестенозов, однако не влиял на прогноз жизни коронарных больных.

Таким образом, молсидомин имеет достаточно широкий спектр применения в кардиологической практике и используется в качестве альтернативы нитратам при непереносимости либо толерантности к последним. В Украине зарегистрирован препарат молсидомина Сиднофарм компании Sopharma, который выпускается в таблетках по 2 мг. Рекомендуемая суточная доза препарата от 4 до 8 мг распределяется на 2-4 равномерных приема. У пациентов со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса применение Сиднофарма возможно эпизодически в дозе 2-4-мг для профилактики приступа за 30-60 мин до нагрузки. У больных стабильной стенокардией III-IV функционального класса рекомендован постоянный прием препарата в дозе 2 мг 4 раза в сутки. Для купирования ранней постинфарктной стенокардии (при условии стабильной гемодинамики у пациента) препарат назначают в дозе 4 мг 4 раза в день.

По результатам сравнительных клинических тестов, частота побочных эффектов у Сиднофарма ниже, чем у органических нитратов, однако у некоторых пациентов возможно возникновение артериальной гипотензии (особенно при одновременном приеме алкоголя), головной боли, редко – головокружения, тошноты, кожных высыпаний, бронхоспазма. Противопоказаниями к применению данного препарата (как и нитратов) являются кардиогенный шок, артериальная гипотонония, закрытоугольная глаукома, I триместр беременности и период лактации. Сиднофарм не применяют при остром приступе стенокардии, остром инфаркте миокарда с нестабильной гемодинамикой у пациента. Выраженность гипотензивного эффекта лекарственного средства возрастает при одновременном назначении с антигипертензивными препаратами. Применение Сиднофарма в комплексе с ацетилсалициловой кислотой повышает антиагрегантный эффект последней.

! Важная особенность молсидомина, отмеченная при клинических испытаниях, – отсутствие толерантности при его длительном приеме.

Как уже было сказано, развитие толерантности к нитратам обусловлено насыщением их рецепторов на гладкомышечных клетках сосудов, снижением свободных SH-групп, обеспечивающих превращение нитратов в оксид азота. К примеру, длительное применение изосорбида динитрата в дозе 10-20 мг 4 раза в сутки у пациентов со стабильной стенокардией уже через 1 мес лечения приводит к снижению эффективности в 60-70% случаев, в 10-15% эпизодов наступает полная потеря антиангинального эффекта. Повышение дозы препарата вызывает кратковременный положительный эффект (как правило, в течение нескольких дней), после чего толерантность возобновляется. Прерывистое применение нитратов с целью предотвратить развитие толерантности способствует продлению периода эффективного действия данных препаратов. Однако в промежуточные периоды возможно возникновение синдрома отмены с развитием спазма венечных сосудов (рикошетной стенокардии).

В то же время метаболиты Сиднофарма (молсидомина), в частности SIN-1, не приводят к истощению рецепторов гладкомышечных клеток и SH-групп, так как напрямую активируют гуанилатциклазу (рис.). В исследовании, проведенном W. Jansen и соавт. (1987), показано, что терапия молсидомином у пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС в течение 1 мес в дозе 12 мг в сутки повышала толерантность к физической нагрузке и работоспособность, при этом толерантности к препарату выявлено не было. Даже у больных с уже имеющейся толерантностью к нитратам введение SIN-1 вызывает вазодилатацию. Его внутривенное или интракоронарное введение оказывает быстрый вазодилатирующий эффект, который не сопровождается синдромом обкрадывания, в то время как использование органических нитратов нередко может вызвать парадоксальную реакцию (феномен обкрадывания) из-за неравномерного расширения склерозированных и здоровых сосудов и, как следствие, неравномерного перераспределения объема крови в них.

Таким образом, Сиднофарм (молсидомин) имеет на сегодняшний день широкий спектр применения в кардиологической практике. Эффективность данного препарата подтверждена в клинических испытаниях у больных:

- стабильной стенокардией (II-IV функционального класса);
- острым коронарным синдромом (у пациентов с непереносимостью нитратов или толерантностью к ним при стабильной гемодинамике);
- ранней постинфарктной стенокардией;
- сердечной недостаточностью (как дополнение к основному лечению, а также на ночь для профилактики ночных приступов сердечной астмы).

Длительное применение Сиднофарма не вызывает к нему толерантности и феномена обкрадывания, эффективность сохраняется и у пациентов, имеющих доказанную толерантность к нитратам. Результаты клинических исследований показали, что переносимость данного препарата достоверно лучше, нежели таковая нитратов, что в целом делает Сиднофарм высокоэффективной и безопасной альтернативой традиционным антиангинальным средствам группы органических нитратов.

Подготовила ***Мария Маковецкая***