ZU_2013_23.qxd 19.12.2013 18:38 Page 17

Разнообразие эффектов молсидомина: возможности антиагрегантного влияния

Общеизвестно, что значимое влияние на качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) оказывают наличие и тяжесть симптомов стенокардии: показано, что клинические проявления стенокардии у больных ИБС ассоциируются с повышением риска смерти. Более 150 лет с целью профилактики и купирования приступов применяют органические нитраты.

Нитраты короткого действия (нитроглицерин, изосорбида динитрат в виде сублингвальных таблеток, спрея) используются с целью купирования острых симптомов стенокардии и ситуационной профилактики; нитраты пролонгированного действия – для реализации антиангинального эффекта и предотвращения приступов стенокардии. Существенно ограничивают возможности клинического применения нитратов риск побочных эффектов и развитие толерантности.

В случае непереносимости нитратов или снижения их лекарственного потенциала по причине устойчивости назначаются сиднонимины, в частности молсидомин.

Антиангинальный препарат молсидомин – производное сиднонимина – применяется в клинической практике с 1972 г. Препараты класса сиднониминов признаны эффективной и безопасной альтернативной нитратам в случае стенокардии.

Молсидомин метаболизируется в печени с образованием SIN-1, который впоследствии трансформируется в активное соединение SIN-1A с отщеплением NO-группы. Благодаря наличию в структуре активных метаболитов молсидомина SIN-1 и SIN-1A функционально активной группы NO его гемодинамическое действие сходно с таковым нитратов и реализуется посредством гуанилатциклазы (ГТФ трансформируется в цГМФ, что сопровождается расслаблением клеток мышечной оболочки сосудов и вазодилатацией).

В коронарной системе препарат расширяет преимущественно эпикардиальные артерии, в венозной – мелкие и средние сосуды, что способствует депонированию крови, снижению притока крови к сердцу и преднагрузки на сердце. При приеме молсидомина в высоких дозах отмечается дилатирующее влияние на артерии и артериолы, что создает предпосылки для снижения периферического сопротивления, артериального давления и постнагрузки.

Метаболит молсидомина SIN-1 характеризуется множественными гемодинамическими свойствами, такими как снижение систолического и конечного диастолического давления в левом желудочке, уменьшение ударного объема, среднего артериального давления и сосудистого сопротивления, увеличение частоты сердечных сокращений и диастолического коронарного кровотока.

Препарат реализует вазодилатирующее действие, сопоставимое с таковым нитратов, снижает конечное диастолическое давление, объем и внутримиокардиальное напряжение левого желудочка. Уменьшается сопротивление коронарных артерий, увеличивается кровоток (на 20%), посредством чего улучшается кровоснабжение ишемизированных участков миокарда. Доказано, что молсидомин угнетает раннюю фазу агрегации тромбоцитов и внутритромбоцитарный синтез тромбоксана, серотонина, способствует высвобождению простациклинов, что суммарно оказывает антитромботическое действие в коронарных артериях у пациентов с ИБС. Основываясь на результатах выполненных работ, можно сделать вывод об иммуномодулирующем влиянии метаболита SIN-1C, за счет чего обеспечивается благотворное влияние на иммунные процессы в очагах ишемии.

Толерантность к молсидомину в случае длительного приема наблюдается гораздо реже в сравнении с таковой на фоне терапии нитратами: устойчивость к нитритам связана с истощением сульфгидрильных групп нитратных рецепторов и снижением образования цГМФ внутри клетки, тогда как действие активных метаболитов молсидомина на гладкомышечные клетки не зависит от SH-групп – реализуется прямой стимулирующий эффект на гуанилатциклазу.

В течение многолетнего периода использования в отношении молсидомина накоплена обширная и убедительная доказательная база. В сублингвальной форме данное лекарственное средство с успехом применяется для купирования приступов стабильной стенокардии (при толерантности к нитратам), в таблетированной – в качестве курсового лечения стабильной стенокардии напряжения, ранней постинфарктной стенокардии, хронической сердечной недостаточности, дилатационной кардиомиопатии, легочной гипертензии, артериальной гипертензии у пациентов пожилого возраста, портальной гипертензии на фоне цирроза печени, острого коронарного синдрома (при непереносимости или толерантности к органическим нитратам).

Комплексное лечение стенокардии после проведения реваскуляризации (аортокоронарного шунтирования и стентирования коронарных сосудов) включает модификацию образа жизни, антитромбоцитарную и антикоагулянтную терапию, статины, β-адреноблокаторы, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона), блокаторы кальциевых каналов, нитраты и нитратоподобные препараты.

Достоверное снижение частоты рестеноза коронарных артерий на фоне терапии молсидомином курсом 6 мес зафиксировано во французском исследовании ACCORD (1997) с участием 600 больных ИБС. Преимущества 6-месячного приема молсидомина в дозе 8 мг/сут в сравнении с терапией плацебо показаны в работе J. Wohrle и соавт. (2003): при одинаковом количестве рестенозов у 166 участников, перенесших коронарную ангиопластику, у получающих молсидомин было зарегистрировано снижение ФК стенокардии. Сравнение 2 режимов терапии молсидомином – 8 мг 2 р/сут и 16 мг 1 р/сут – показало большую эффективность последнего у пациентов со стенокардией (R. Messin, 2005). Получены данные, подтверждающие положительное влияние метаболита молсидомина SIN-I на гиперплазию интимы, возникшую после чрескожного коронарного вмешательства.

У пациентов со стенокардией II ФК молсидомин принимают с профилактической целью в дозе 2-4 мг, III ФК – в дозе 6-8 мг 3-4 р/сут. Молсидомин (Сиднофарм®) характеризуется высокой биодоступностью (44-59% при пероральном использовании), быстрой реализацией действия (через 20 мин после приема с максимальным проявлением эффекта через 30-60 мин) и его продолжительностью (около 6 ч). Считается, что 2-4 мг молсидомина сопоставимы по эффективности с 8-10 мг изосорбида-5-мононитрата.

Выраженная гемодинамическая активность является не единственным благоприятным ожидаемым эффектом молсидомина.

Особого внимания клиницистов заслуживает следующий факт. SIN-1 уменьшает адгезию тромбоцитов и формирование тромбов в условиях in vitro (H. Darlus et al., 1984), при приеме внутрь (G.L. Wautier et al., 1998; H. Bult et al., 1995) и при селективном внутрикоронарном введении (M. Ovize et al., 1990). Важно, что антиадгезивные эффекты молсидомина не зависят от системной гемодинамики. Предполагается, что назначение донатора оксида азота может оказывать влияние на патологические изменения после реперфузионных нарушений. Помимо NO, SIN-1 образует пероксинитрит $ONOO^-$, который усиливает антиагрегантные свойства оксида азота. Еще в 1984 г. E. Bassenge и W.R. Kukovetz было установлено, что молсидомин (Сиднофарм®) влияет на соотношение тромбоксана А2 и простациклина в сторону повышения уровня последнего, что также способствует угнетению агрегации тромбоцитов.

После получения положительных результатов в лабораторных условиях французскими докторами M. Ovize и соавт. (1990) было принято решение оценить антитромботические эффекты молсидомина в эксперименте на собаках (использовалась модель тромбоза коронарной артерии, симулирующая инфаркт миокарда или нестабильную стенокардию у человека); SIN-1 применялся в виде внутривенных инфузий. Сделан вывод о том, что антиишемические эффекты препарата могут частично реализоваться за счет его антитромботической активности; это было убедительно показано в эксперименте на собаках.

В работе бельгийских ученых H. Bult и соавт. (1995) сравнивался антитромбоцитарный потенциал изосорбида динитрата и SIN-1 при внутривенном введении у 23 пациентов, которым рекомендовалось выполнение диагностической ангиокоронарографии; на основании полученных данных акцентируется внимание на предпочтительном выборе молсидомина в качестве ингибитора активации тромбоцитов в сравнении с изосорбида динитратом. G.L. Wautier и соавт. (1998) объяснили антитромботический эффект SIN-1 при инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии его воздействием на поступление кальция и активность фосфолипазы на ранней стадии активации тромбоцитов (так достигаются подавление образования тромбоксана и препятствование связыванию фибриногена).

В инструкции по медицинскому применению препарата указано, что при сочетанном использовании молсидомина и ацетилсалициловой кислоты антиагрегантный эффект последней усиливается. Описанное свойство мосидомина имеет важное клиническое значение в терапии ИБС.

Доказанная эффективность препарата в когорте больных с указанной патологией, лучшая по сравнению с нитратами переносимость и минимальный риск развития толерантности даже при длительном приеме, свидетельства антитромбоцитарного влияния предопределяют широкие перспективы использования молсидомина (препарата Сиднофарм®) в практике врача: совершенно ясно, что, несмотря на долгие годы присутствия на фармацевтическом рынке, препарат не только не собирается сдавать позиции, но и ежедневно способствует их укреплению посредством выявления новых клинических преимуществ.

Подготовила ***Ирина Радченко***