

Сиднофарм в лечении ишемической болезни сердца

Учитывая широкую распространенность ишемической болезни сердца (ИБС) среди населения и высокую потребность этой категории больных в быстродействующих антиангинальных средствах, феномен толерантности к органическим нитратам составляет важную медицинскую проблему. Эффективное своевременное купирование стенокардической боли и профилактика ее возникновения позволяют повысить двигательную активность, улучшить переносимость физических нагрузок, прогноз и качество жизни пациентов в целом.

Органические нитраты традиционно используются в кардиологической практике для купирования ангинозной боли со второй половины XIX ст. С началом применения этих лекарственных средств стали появляться и первые сообщения о случаях толерантности к органическим нитратам: уже в 1867 г. L. Brunton описал снижение эффективности терапии у пациентов со стенокардией, длительно получающих нитраты (А.В. Бабушкина, 2011). При этом степень выраженности толерантности у разных пациентов неодинакова. Так, по данным ряда авторов (В.Н. Коваленко, 2008; М.И. Лутай и соавт., 2010), постоянный прием изосорбида динитрата в дозе 10-20 мг 4 р/сут в течение 1 мес ассоциируется с уменьшением антиангинального эффекта у 10-15% пациентов и значительным снижением результативности лечения у 60-70% лиц. При этом стабильная эффективность препарата сохраняется у 10-15% пациентов, в то время как у 10% больных со стенокардией развиваются побочные эффекты и явления непереносимости, требующие отмены препарата, еще 10% не отвечают на терапию.

Молекулярный механизм действия органических нитратов реализуется в гладкомышечных клетках сосудистой

стенки путем взаимодействия с тиоловыми (сульфгидрильными, SH⁻) группами эндогенных нитратных рецепторов, что приводит к высвобождению оксида азота (NO). Оксид азота активирует растворимую гуанилатциклазу и способствует накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) внутриклеточно. В результате происходит увеличение количества внутриклеточного ионизированного кальция, расслабление гладкомышечной клетки и в конечном итоге вазодилатация.

Оксид азота представляет собой эндогенный регуляторный фактор, вырабатываемый клетками эндотелия. Функциональная роль оксида азота состоит в регуляции тонуса сосудов и антикоагулянтных свойств крови, влиянии на адгезию лейкоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и апоптоз (В.Н. Коваленко, 2008), а также в адаптации сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям и физическим нагрузкам (В.С. Задюченко и соавт., 2002). Основными эффектами оксида азота являются вазодилатация, снижение общего периферического сосудистого сопротивления, противоспазмолитическое, антиатерогенное и антиагрегационное влияние, торможение

процессов ремоделирования сосудистой стенки. Во многих публикациях неоднократно сообщалось о вышеописанных эффектах, наблюдаемых при долгосрочном применении органических нитратов. Следует отметить, что они характерны не только для нитратов, но и для других донаторов оксида азота.

Длительное применение нитратов, особенно в высоких дозах, приводит к развитию толерантности. Предпосылками к этому служат поддержание терапевтической концентрации нитратов в плазме крови в течение 24-48 ч. Так, было неоднократно отмечено, что у пациентов, получающих инфузионную терапию нитратами в блоках интенсивной терапии, уже в 1-е сутки эффективность данных средств значительно снижалась вплоть до потери клинического эффекта. Подтверждением этому служит также масштабное исследование, организованное Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA), которое выявило, что постоянное трансдермальное применение нитроглицерина в виде пластыря (в т. ч. при назначении в высоких дозах) в конечном итоге было сопоставимо с таковым плацебо.

Исследование механизмов толерантности к нитратам продолжается и сегодня. Большинство исследователей связывают возникновение этого феномена с уменьшением количества доступных тиоловых групп, необходимых для ферментативного превращения нитратов и высвобождения оксида азота (J. van Wijngaarden et al., 1996). В качестве другого вероятного механизма толерантности рассматривается нарушение передачи NO-сигнала, что ведет к снижению сосудистого и гемодинамического ответа на нитраты. Толерантность рецепторов также может быть опосредована снижением активности растворимой гуанилатциклазы, повышенной активностью фосфодиэстераз (фермента, ответственного за клеточный катаболизм цГМФ) или сниженной активностью цГМФ-зависимой протеинкиназы, а также снижением биодоступности оксида азота в условиях гиперпродукции супероксида (А.В. Бабушкина, 2011).

Клинически толерантность проявляется снижением ответа на лечение, потребностью в увеличении дозы препарата. При этом повышение дозы нитрата приводит к кратковременному улучшению, однако через несколько дней явления толерантности возобновляются (А.Н. Окорочков, 2002). Для преодоления толерантности к нитратам разработаны прерывистые схемы назначения. В некоторой степени они предотвращают ее развитие, однако «безнитратные» периоды опасны развитием синдрома отмены (так называемой рикошетной стенокардии), с максимальным риском ассоциируются перерывы в ночное время, когда коронарное кровообращение остается медикаментозно незащищенным.

На сегодняшний день реальной альтернативой органическим нитратам в клинической практике служат сиднонимин — лекарственные средства, оказывающие нитратоподобное действие путем высвобождения оксида азота. Одним из представителей данной группы препаратов, доступных на отечественном рынке, является молсидомин (Сиднофарм, «Софарма», Болгария). Молсидомин представляет собой пролекарство, трансформирующееся в печени. Активный метаболит молсидомина SIN-1 претерпевает превращение в SIN-1A, в процессе которого высвобождается оксид азота. После отщепления молекулы оксида азота SIN-1A инактивируется до метаболита SIN-1C и выводится из организма. Метаболизм молсидомина не затрагивает тиоловые группы нитрорецепторов,

что ограничивает возможность развития толерантности к данному лекарственному средству.

Клиническая эффективность молсидомина объясняется не только прямым вазодилатирующим NO-опосредованным действием препарата, но и самостоятельными гемодинамическими эффектами его активных метаболитов. Так, для SIN-1 характерны снижение систолического и конечного диастолического давления в левом желудочке, среднего артериального давления, уменьшение ударного объема сердца и системного сосудистого сопротивления, повышение частоты сердечных сокращений и диастолического коронарного кровотока (М.В. Мельник, 2008).

На сегодняшний день накоплен значительный положительный опыт применения сиднонимина в клинической практике. Так, R. Messin и соавт. (1998) наблюдали достоверное повышение толерантности к физическим нагрузкам у 90 пациентов со стабильной стенокардией на фоне приема препарата Сиднофарм. Применение молсидомина у пациентов с ИБС в дозе 12 мг/сут в течение 48 ч приводило к 60% приросту потокзависимой дилатации сосудов после первого приема препарата (A.G. Herman et al., 2005). В исследовании ACCORD (n=700) применение сиднонимина в большей степени, чем терапия дилтиаземом, увеличивало просвет коронарных артерий и снижало частоту рестенозов у больных, перенесших ангиопластику. A. Spring и соавт. (1998) сообщали об увеличении фракции выброса у пациентов с сердечной недостаточностью на фоне приема молсидомина на 11% через 3 мес лечения. Lechman и соавт. (1998) отмечали, что применение молсидомина в сравнении с изосорбид-5-мононитратом в большей степени снижало давление в легочной артерии у пациентов с сердечной недостаточностью II-III функциональных классов (ФК) по классификации NYHA.

Учитывая эти данные, Сиднофарм может быть рекомендован (В.В. Косарев, С.А. Бабанов, 2011):

- пациентам со стабильной стенокардией напряжения II ФК для профилактики приступов ангинозной боли в дозе 2-4 мг за 30-60 мин до предполагаемой нагрузки;
- больным со стенокардией III-IV ФК, а также с ранней постинфарктной стенокардией в суточной дозе 12-16 мг;
- для синдромальной терапии сердечной недостаточности с целью снижения давления в системе легочной артерии и для профилактики ночных приступов сердечной астмы.

Таким образом, проблема толерантности к органическим нитратам остается одной из наиболее актуальных в современной кардиологии. Необходимость адекватной антиангинальной терапии для пациентов с ИБС обуславливает поиск альтернативных средств. С этой целью успешно используются нитратоподобные донаторы оксида азота сиднонимин. В настоящее время в отношении молсидомина (препарата Сиднофарм) накоплена обширная доказательная база, подтверждающая высокую эффективность данного лекарственного средства, его безопасность и незначительный риск развития нежелательных эффектов, а также низкую вероятность возникновения толерантности даже при длительном использовании. Препарат может быть рекомендован к длительному применению у пациентов со стабильной стенокардией напряжения, постинфарктной стенокардией, сердечной недостаточностью. Сиднофарм является препаратом выбора для пациентов с непереносимостью или развившейся толерантностью к органическим нитратам.

Подготовила Мария Маковецкая



СИДНОФАРМ®

Molsidomine

табл. 2 мг

Ефективне лікування СТЕНОКАРДІЇ без розвитку толерантності

- ♥ Зменшує частоту нападів стенокардії¹
- ♥ Підвищує толерантність до фізичного навантаження¹
- ♥ Не викликає звикання при тривалому застосуванні²

1. М.И. Смирнов и соавт. «Путь применения молсидомина у больных со стабильной стенокардией» — Рациональные фармакотерапии в кардиологии. 2007. №2

2. М.И. Смирнов и соавт. «Накопление в лечении больных со стабильной стенокардией толерантности при непрерывности длительной дилатационной терапии» — «Здоровье Украины», темат. номер «Кардиология» №3, 2010

СКОПД: 1 таблетка содержит молсидомин 2 мг

ПОКАЗАНИЯ: Лечение коронарного сердца, профилактика нападів стабильной и нестабильной стенокардії (особливо у пацієнтів літнього віку і при індивідуальній непереносимості нитратів). У складі комбінованого лікування хронічної серцевої недостатності.

ПОБІЧНІ ЕФЕКТИ: артеріальна гіпотензія, тахикардія, набуття лікування — головний біль, запам'ятовування, відчуття тяжкості, анорексія, нудота, блювання, почервоніння обличчя, свідок зчепленості, загальна слабкість, алергічні реакції (діатези на шкірі, бронхіальні).

Інформація про лікарський засіб.

Інформація для використання у професійній діяльності медичників і фармацевтичних працівників