

Современные взгляды на развитие толерантности к нитратам

Традиционная практика применения органических нитратов в качестве антиангинальных средств сегодня пересматривается в связи с высокой частотой развития толерантности к этим препаратам. Попытки преодоления толерантности путем назначения прерывистых курсов нитратов недостаточно эффективны, в связи с чем все больший интерес вызывают альтернативные антиангинальные средства, в частности сиднонимин.

Органические нитраты используются в клинической кардиологии уже более 100 лет. Еще в 1879 г. впервые были опубликованы результаты успешного применения 1% спиртового раствора нитроглицерина для лечения больных стенокардией. В 1925 г. стали доступны капсулы нитроглицерина, затем таблетки для сублингвального приема. Во второй половине XX века появились пролонгированные формы нитроглицерина, были разработаны растворы для парентерального введения, аэрозольные формы и трансдермальные пластыри (А.Н. Манак, 1995). Несмотря на разнообразие лекарственных форм, группа органических нитратов сегодня не столь многочисленна: глицерина тринитрат (нитроглицерин), изосорбида моно- и динитрат являются наиболее часто назначаемыми представителями органических нитратов, в то время как другие соединения данного класса не получили широкого распространения в клинической практике.

Проблема толерантности к нитратам отнюдь не нова. Сообщения о случаях толерантности к нитропрепаратам стали появляться еще в первые годы их широкого применения. Так, уже в 1867-1888 гг. L. Brunton и D.D. Stewart отмечали случаи толерантности к данным препаратам у пациентов со стенокардией. Феномен толерантности к нитратам неоднократно наблюдался и у рабочих военных промышленных предприятий, где нитраты использовались в производстве взрывчатых веществ. По данным G.D. Johnston (1998), гиперемия кожных покровов и головная боль, отмечаемые у рабочих при начальном контакте с нитратами, исчезали через несколько дней работы. Факт формирования толерантности к нитратам был окончательно засвидетельствован в ходе исследования, организованного Управлением по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration – FDA). Было установлено, что постоянное применение трансдермальной формы нитроглицерина в виде пластыря, который обеспечивал непрерывно высокие концентрации данного действующего вещества в крови пациентов, в конечном итоге было не более эффективным, чем плацебо, даже при использовании в высоких дозах (А.В. Бабушкина, 2011).

Механизм развития толерантности к нитратам тесно связан с молекулярными механизмами их действия. Вазодилатация (основной гемодинамический эффект органических нитратов) достигается путем релаксации гладкомышечных клеток сосудистой стенки при взаимодействии эндогенного оксида азота (NO) с сульфгидрильными (SH) группами. Нитроглицерин в данном случае является прототипом оксида азота, соединяется с доступными SH-группами, обеспечивая расслабление гладкомышечных клеток и вазодилатацию. В результате происходит расширение периферических вен, что уменьшает сердечную преднагрузку, улучшает наполнение субэндокардиальных сосудов и коронарное кровообращение, расширение периферических артерий (Н.А. Манак, 1995).

Возникновение толерантности традиционно связывают с уменьшением количества доступных SH-групп. Описанная P. Needleman и соавт. (1973) теория сульфгидрильного истощения долгое время оставалась основной в понимании механизмов толерантности. Однако вскоре стало появляться все больше сведений, указывающих на то, что истощение SH-рецепторов является, по-видимому, не единственным механизмом развития толерантности. Так, J.D. Parker и соавт. (1991-1993) в своих публикациях указывают на рефлекторный выброс вазоконстрикторных гормонов в ответ на введение нитратов, обуславливающих активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой

системы. По мнению авторов, именно активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы объясняет снижение вазодилатирующего эффекта нитратов при длительном их применении, однако на сегодняшний день ни подтверждения, ни опровержения этой теории не получено (С.Н. Терещенко, 2013). T. Munzel и соавт. (1995) сообщают также о выработке вазопрессорного фактора эндотелина в ответ на введение нитратов, что, по-видимому, играет определенную роль в снижении гемодинамического ответа на прием препаратов данного класса. Имеются также данные, что используемые в терапевтических целях нитраты могут уменьшать синтез стероидных гормонов надпочечниками и гонадами. Дефицит кортизола способен нарушать экскрецию жидкости и приводить к ее накоплению в организме, а дефицит альдостерона может стать причиной снижения уровня натрия и повышения уровня ренина (Panesar, Chan, 2000). Ряд авторов связывают возникновение толерантности также с увеличением продукции супероксиданиона и повышенным содержанием свободных радикалов, производимых эндотелием сосудистой стенки (T. Munzel et al., 1995; R.A. Yeates et al., 1992). Однако убедительных доказательств в пользу этой теории все еще не получено, как и не показано устранения толерантности к нитратам на фоне сопутствующей терапии антиоксидантами.

На нынешнем этапе механизмы развития толерантности к нитратам и пути ее преодоления представляют собой предмет активного научного поиска. Важным моментом является то, что развитие толерантности к нитратам может наблюдаться у любого пациента независимо от принимаемой дозы или концентрации экзогенных нитратов в плазме крови, что свидетельствует о важной роли индивидуальных особенностей организма в развитии этого феномена (N.J. Mangione, S.P. Glasser, 1994).

Толерантность к нитратам носит преходящий характер. Установлено, что уже через 12-17 ч эффективность обычных форм изосорбида моно- и динитрата восстанавливается (Л.Г. Воронков, 2009). В связи с этим одним из рекомендованных терапевтических подходов является прерывистая схема назначения нитропрепаратов. Другим распространенным методом профилактики толерантности является спорадический прием, когда нитраты назначаются лишь перед ситуациями, потенциально опасными в отношении развития приступа стенокардии. Оба метода эффективны в качестве профилактики развития толерантности, но имеют существенный недостаток. Так, риск развития так называемой рикошетной стенокардии в безнитратный период существенно повышается. Особо опасны для пациента эпизоды ночной ишемии, которые могут носить в том числе безболевого характера. Группу риска в отношении синдрома отмены нитратов составляют пациенты со стенокардией III-IV функционального класса, у которых отмечается высокая вероятность развития ангинозных приступов между приемами нитропрепарата, а также лица, у которых по данным суточного мониторирования ЭКГ отмечаются безболевые эпизоды ишемии миокарда; у последней категории пациентов прерывистая схема терапии не используется (А.В. Бабушкина, 2011).

На сегодняшний день эффективной альтернативой органическим нитратам являются сиднонимин – эндогенные донаторы оксида азота. Механизм действия сиднонимина не связан с SH-группами, поэтому толерантность к этим препаратам не развивается даже при длительном приеме. Представителем сиднонимина на отечественном рынке является молсидомин (Сиднофарм, «Софарма»). Накоплен значительный клинический опыт, который

демонстрирует эффективность молсидомина как в профилактике приступов стенокардии, так и в комплексной терапии сердечной недостаточности.

Особый интерес в контексте данной статьи представляют исследования, демонстрирующие отсутствие толерантности к молсидомину даже при длительном его применении в рекомендованных дозах. Так, сравнение эффективности и безопасности молсидомина пролонгированного действия (16 мг 1 р/сут) и обычных таблеток (8 мг 2 р/сут) показало отсутствие существенных различий относительно побочных эффектов у участников исследования всех возрастных групп. Применение пролонгированной формы препарата сопровождалось более выраженным антиангинальным эффектом у лиц в возрасте старше 75 лет, в то время как у пациентов моложе 75 лет наблюдалась более высокая антиишемическая эффективность непродолжительных форм. При этом, как сообщают исследователи, не отмечено ни одного случая развития толерантности к молсидомину (R. Messin et al., 2006). Не менее интересны результаты, полученные в ходе исследования G. Lehmann и соавт. (1998). В сравнении пролонгированной формы изосорбида динитрата и молсидомина по степени влияния на депрессию сегмента ST в первые 8 ч более выраженный эффект

отмечался в группе изосорбида динитрата. Однако уже через 12 ч антиангинальный эффект изосорбида динитрата не наблюдался, несмотря на сохраняющуюся высокую концентрацию в плазме крови. В то же время после обновления дозы у пациентов, принимавших молсидомин, сохранялся выраженный антиангинальный эффект, реализованный в виде уменьшения депрессии ST.

Сиднофарм может быть рекомендован пациентам с ишемической болезнью сердца для профилактики приступов стенокардии. Он также показан к применению при комбинированном лечении хронической сердечной недостаточности. В терапии сердечной недостаточности данный препарат используют с целью снижения давления в системе легочной артерии и для профилактики ночных приступов сердечной астмы (В.В. Косарев, С.А. Бабанов, 2011).

Применение органических нитратов в кардиологической практике ограничено развитием толерантности к этим препаратам, механизмы развития которой до конца не изучены. Существующие сегодня пути преодоления толерантности к нитропрепаратам связаны с высокими рисками для пациентов. В качестве альтернативы могут быть использованы сиднонимин – эндогенные донаторы оксида азота. На отечественном рынке представлен препарат данного класса молсидомин (Сиднофарм), который рекомендован к постоянному приему пациентам со стабильной стенокардией II-IV функционального класса для профилактики ангинозных приступов.

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 J.K. Sawada и соавт. «Лечебное применение изосорбида в форме стабильной стенокардии» — 4-е издание, фармакология и клинические исследования 2007 №2
² J.K. Sawada и соавт. «Обладание в течение длительного периода стабильной стенокардией повышенной толерантностью к длительной дилатации коронарных артерий» — Справочник Украины, Киев: издательство «Лікарська справа», 2011

Ліцензія САНЕПІДБОРОМ № 02/10/098
 Представитель АО «Софарма» в Україні
 гр. Маковецький, в. в. 4 корпус, 08010 Київ, УКРАЇНА
 тел. (044) 501-1000, e-mail: info@sofarm.com.ua

СОСТАВ: 1 таблетка содержит молсидомин 2 мг
 ПОКАЗАНИЯ: длительная форма стенокардии; профилактика ночных приступов стенокардии (особенно у пациентов пожилого и старческого возраста); при индивидуальной непереносимости нитратов. У складі комбінованого лікування хронічної серцевої недостатливості.
 ПОСІБНІ ДІЯЧІ: адреналінові гомони, кальцій, на початку лікування – головний біль, запор, нудота, відсутність апетиту, підвищення температури тіла, запор, нудота, біль у животі, погіршення обличчя, запора, втомиленість, загальна слабкість, алергічні реакції (застежка на шкідливі, бронхоспазм).
 Інформація про лікарський засіб.
 Інформація для використання у професійній діяльності медичних і фармацевтичних працівників