

Сиднофарм — донатор оксиду азота

Уже более столетия в клинической кардиологии для купирования приступов стенокардии применяются органические нитраты, однако изучение механизма действия этих средств растянулось на многие годы. Лишь в 1997 году F. Mugad описал высвобождение окиси азота (NO) из нитроглицерина и действие NO на гладкую мускулатуру сосудов. Авторы открытия в 1998 г. были удостоены Нобелевской премии, а исследование физиологических свойств оксида азота продолжается и сейчас.

Пристальное внимание исследователей эта молекула привлекла еще в начале 1980-х гг., когда Р. Фуршготт и Дж. Завадски показали, что расширение кровеносного сосуда под влиянием ацетилхолина происходит только при наличии функционирующего эндотелия. При этом исследователями было выделено искомого вазодилатирующее вещество — эндотелиальный сосудорасширяющий фактор; впоследствии было доказано, что этим фактором и является NO (А.А. Сосунов, 2000).

В организме человека NO синтезируется в присутствии кислорода под действием ферментов NO-синтазы (NOS) из L-аргинина. Синтезировать NO способны многие клетки организма человека и животных, однако наиболее хорошо изучены процессы синтеза оксида азота в эндотелиальных клетках, клетках нервной ткани и макрофагах соединительной ткани. В зависимости от тканевой принадлежности выделяют три изоформы NOS: эндотелиальную, нейрональную и макрофагальную (NOS I, II и III); при этом NOS является единственным известным сегодня ферментом, осуществляющим процесс синтеза оксида азота. Эндотелиальная и нейрональная NOS постоянно присутствуют в тканях, в то время как макрофагальная NOS является индуцибельной и активируется в присутствии воспалительных цитокинов и бактериальных эндотоксинов. При этом выброс NO в ответ на активацию макрофагальной NOS в сотни раз превышает физиологические уровни NO. Нейрональная NOS постоянно присутствует в нейронах, где обеспечивает непрерывный синтез оксида азота в физиологических концентрациях. NO в нервных волокнах выполняет функцию трансммитера, преимущественно в норадренергических автономных нервных волокнах (А.В. Бабушкина, 2009). Эндотелиальная NOS образуется в основном в эндотелиоцитах сосудистой стенки, ее синтез регулируется ацетилхолином и брадикинином, а также напрямую зависит от концентрации внутриклеточного кальция. Этот фермент также обнаружен в эритроцитах, кардиомиоцитах, мегакариоцитах и тромбоцитах (М.А. Гуревич, Н.В. Стуров, 2006; R.H. Boger, 2007; E. Gkaliagkousi et al., 2007).

Образование NO в эндотелиальных клетках регулируется через изменение экспрессии или активности самого фермента NOS либо путем изменения активности кофакторов или активации ингибиторов (Н.А. Кравченко, Н.В. Ярмыш, 2008). В нормальных условиях NOS поддерживает оптимальный уровень синтеза NO, необходимый для реализации его физиологических функций. Оксид азота имеет широкий спектр биологических действий, представляя собой универсальный мессенджер. Молекула NO проста, не нуждается в рецепторах или специальных каналах, она легко проникает через мембрану клетки и компоненты межклеточного вещества. Время полужизни NO в среднем составляет не более 5 с, а расстояние возможной диффузии невелико (в среднем 30 мкм), однако молекула обладает крайне высокой реакционной способностью, что делает ее эффективным посредником в регуляции ряда физиологических реакций (А.А. Сосунов, 2000).

В настоящее время описаны эффекты NO в различных органах и тканях. Так, выброс NO приводит к расслаблению гладкомышечной ткани трахеи, желудка, кишечника, мочевого пузыря, матки, сердечной мышцы. Описано участие NO в формировании памяти, восприятии боли, зрительном анализе в центральной нервной системе.

Посредством синтеза оксида азота осуществляется регуляция синтеза и секреции многих гормонов (инсулина, пролактина, гормонов щитовидной железы, надпочечников). В контексте данной статьи наибольший интерес представляют эффекты, оказываемые оксидом азота на сердечно-сосудистую систему и взаимодействие лейкоцитов и тромбоцитов с сосудистой стенкой. Доказано, что NO уменьшает активацию и адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке, а также адгезию тромбоцитов, тем самым препятствуя тромбообразованию; подавляет синтез эндотелина-1 (мощного эндогенного вазоконстриктора и стимулятора пролиферации миоцитов сосудистой стенки), препятствует избыточному нагромождению внеклеточного матрикса (В.А. Слободской, 2009). Постоянная выработка физиологических доз NO поддерживает необходимый для адекватного кровотока просвет сосудов. Нарушение выработки NO является прямым следствием дисфункции эндотелия и рассматривается сегодня как патогенетическое звено в развитии артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца (ИБС), атеросклеротического поражения сосудов, цереброваскулярных заболеваний, диабетической ангиопатии (А.В. Бабушкина, 2009).

Ключевым эффектом NO является вазодилатация. При этом из других биологически активных вазодилаторов, продуцируемых эндотелием сосудов, NO является наиболее мощным. Диффузия NO в гладкомышечную клетку сосудистой стенки приводит к дефосфорилированию гуанозинтрифосфата с образованием цГМФ, который блокирует поступление ионов кальция в гладкомышечную клетку. Результатом является расслабление гладкомышечных клеток сосудистой стенки и расширение сосудов. Значительный клинический интерес представляет тот факт, что экзогенный NO, высвобожденный от донаторов, действует таким же образом, как и эндогенно продуцируемый. Способность гладкомышечных клеток утилизировать экзогенный оксид азота получила название эндотелийзависимой вазодилатации (Н.Л. Gornik, М.А. Creager, 2004; E. Lubos et al., 2009).

Именно этот механизм лежит в основе действия органических нитратов, традиционно применяемых в кардиологии в качестве периферических вазодилаторов для купирования и профилактики приступов стенокардии. Сосудорасширяющее действие нитратов реализуется путем соединения с сульфгидрильной группой-рецептором (SH-) на поверхности эндотелиальной клетки, внутриклеточно происходит отщепление NO от молекулы действующего вещества, после чего оксид азота реализует вазодилатирующий эффект. Однако эффективность нитратов значительно снижается при длительном применении в высоких дозах. Это связано с истощением доступных сульфгидрильных рецепторов, что делает невозможным проникновение лекарства внутрь клетки и высвобождение NO. Клинически это проявляется толерантностью к нитропрепаратам, отсутствием эффекта или необходимостью повышения дозы, которая ранее была достаточной. В то же время в современной литературе появляется все больше данных о том, что истощение сульфгидрильных групп — не единственный механизм развития толерантности к нитратам. Продолжается активное изучение как механизмов развития, так и путей преодоления толерантности к нитропрепаратам.

Альтернативными препаратами могут служить сиднонимин. Это донаторы оксида

азота, которые обладают нитратоподобным действием, однако не вызывают развития толерантности даже при длительном применении. Препараты данной группы обладают способностью к реализации вазодилатирующего потенциала за счет реверсии дисфункции эндотелия фактически при любом исходном уровне продукции NO, а также при высокой активности супрессантов его синтеза (А.Е. Березин, 2010). Представителем сиднонимин на отечественном рынке является препарат молсидомина Сиднофарм («Софарма»). После приема внутрь молсидомина метаболизируется в печени в активный метаболит SIN-1. Данный метаболит неэнимным путем превращается в соединении SIN-1A, содержащее свободную, фармакологически активную группу NO. После отщепления оксида азота SIN-1A трансформируется в неактивный SIN-1C, в то время как NO реализует вазодилатирующий эффект. Важно отметить, что в реализации вазодилатации под действием молсидомина не задействованы сульфгидрильные рецепторы, поэтому толерантность к препарату не развивается.

Об этом свидетельствуют и данные клинических исследований. Сравнение пролонгированного молсидомина (16 мг 1 р/сут) и обычных таблеток (8 мг 2 р/сут) показало отсутствие существенных различий в плане эффективности, при этом развития толерантности ни у одного из пациентов отмечено не было (R. Messin et al., 2006). У пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС во время продолжительной (в течение 4 нед) терапии молсидомином в дозе 4 мг 3 р/сут per os при повышении работоспособности и лучшей переносимости физической нагрузки развития толерантности не выявлено (W. Jansen et al., 1987). В сравнительном исследовании влияния молсидомина

и пролонгированной формы изосорбида динитрата на степень депрессии сегмента ST было установлено, что уже через 12 ч антиангинальный эффект изосорбида динитрата не отмечался, несмотря на высокую концентрацию препарата в плазме крови. В то же время после обновления дозы у пациентов, принимавших молсидомина, сохранялся выраженный антиангинальный эффект в виде уменьшения депрессии ST (G. Lehmann et al., 1998).

Таким образом, оксид азота сегодня рассматривается как внутри- и внеклеточный мессенджер, ответственный за регуляцию ряда физиологических процессов, таких как синтез и экскреция гормонов, индукция иммунных реакций, регуляция сосудистого тонуса и агрегации тромбоцитов. Современное понимание эндотелиальной дисфункции в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и цереброваскулярной патологии тесно связано с дефицитом выработки эндогенного NO. В связи с этим терапия донаторами оксида азота может рассматриваться как патогенетическое лечение заболеваний, сопровождающихся поражением сосудистой стенки. Традиционное применение нитратов сопряжено с определенными недостатками: нередко отмечаются индивидуальные непереносимость этих средств, толерантность к нитратам при длительном применении. Сиднонимин представляет собой реальную альтернативу органическим нитратам. Препарат молсидомина Сиднофарм может быть рекомендован пациентам со стабильной стенокардией, ранней постинфарктной стенокардией, а также использоваться в комплексном лечении сердечной недостаточности как патогенетический донатор оксида азота и периферический вазодилатор.

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.H. Swenson and coauthors: «Only prolonged molsidomine in higher doses stabilizes ST-segment depression in patients with stable angina pectoris». *Journal of Card Pharmacology* 2002; 34:2.

2. B.H. Prineas and coauthors: «Molsidomine in the treatment of stable angina pectoris: comparison with nitroglycerin in the treatment of angina pectoris». *Journal of Card Pharmacology* 1991; 23:1020.

Ліцензія № UA02000101 від 22.10.2009
Продукція АТ «Софарма» в Україні
пр. Московський, 8, 4-й поверх, офіс-4020, Київ, 04077
тел. (044) 561-1000, e-mail: info@sofarm.com.ua

© Sopharma Pharmaceuticals