

Современные возможности антиангинальной терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца

Несмотря на значительные успехи современной кардиологии, сердечно-сосудистые заболевания продолжают занимать лидирующие позиции в структуре смертности во многих странах мира. В Украине ишемическая болезнь сердца (ИБС) является вторым по распространенности заболеванием сердечно-сосудистой системы после артериальной гипертензии. Стенокардия как клинический синдром является первым проявлением ИБС у 40,7% мужчин и 56,5% женщин (по данным Фрамингемского исследования). Этим объясняется важность антиангинальной терапии для контроля симптомов заболевания в комплексном лечении данной патологии.

Классическими препаратами для купирования ангинозных приступов являются органические нитраты, которые применяются в клинической кардиологии уже более 100 лет. Нитроглицерин был впервые синтезирован в 1846 г., а в 1879 г. впервые были опубликованы успешные результаты применения нитроглицерина 1% спиртового раствора для лечения больных с грудной жабой (стенокардией). С 1925 г. в клиническую практику вошли желатиновые капсулы нитроглицерина для перорального применения, которые уже с 1939 г. были рекомендованы не только для купирования загрудинной боли, но и для профилактики ангинозных приступов. Во второй половине XX в. появились пролонгированные формы нитроглицерина, были разработаны растворы для парентерального введения, аэрозольные формы и трансдермальные пластыри (А.Н. Манак, 1995). Группу нитратов дополнили и другие нитросоединения. Так, в конце 40-х гг. XX в. был синтезирован, а в начале 60-х гг. внедрен в практику изосорбид динитрат. В 1981 г. была создана таблетированная форма изосорбид-5-моонитрата (С.Н. Терещенко и соавт., 2013).

Несмотря на разнообразие лекарственных форм, группа органических нитратов сегодня не столь многочисленна: глицерина тринитрат (нитроглицерин), изосорбид моно- и динитрат являются наиболее назначаемыми представителями органических нитратов, в то время как другие соединения данного класса не получили практического применения в кардиологии.

Механизм действия нитратов основан на NO-зависимой вазодилатации. Так, при взаимодействии молекулы нитропрепарата с сульфгидрильной (SH-) группой (рецептором) на поверхности гладкомышечной клетки сосуда происходит отщепление молекулы NO, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудистой стенки и расширению просвета сосуда. Вследствие дилатации сосудов венозного и частично артериального русла уменьшается венозный возврат крови к сердцу, снижается потребность миокарда в кислороде, увеличивается объемный и перераспределяется аортальный коронарный кровоток за счет раскрытия трансмуральных артерий. Следует отметить, что вышеуказанные гемодинамические эффекты характерны для нитратов как класса, в то время как разные нитропрепараты отличаются по своим фармакокинетическим свойствам (табл.).

Изосорбид динитрат по сравнению с нитроглицерином имеет более продолжительное действие и, как правило, реже приводит к нежелательным побочным явлениям (головной боли, снижению артериального давления, обморокам). Это связано с особенностью молекулы: изосорбид динитрат на 70% состоит из долгоживущего метаболита изосорбид мононитрата, а на 20% – из короткоживущего изосорбид-2-моонитрата. В отличие от изосорбид динитрата моонитраты обладают 100% биодоступностью, при этом эффект первого прохождения через печень у данных препаратов отсутствует (С.Н. Терещенко и соавт., 2013). Учитывая фармакокинетическую неоднородность нитратов, сегодня созданы разнообразные лекарственные формы,

отвечающие требованиям различных клинических ситуаций. Так, препараты ультракороткого и короткого действия (<60 мин) применяют для купирования типичного приступа стенокардии. С этой целью используют нитроглицерин и изосорбид динитрат в форме таблеток для сублингвального приема и аэрозольные формы (спреи) данных препаратов для орального применения. Препараты умеренно пролонгированного и пролонгированного действия (1-6 и 6-24 ч) назначают с целью профилактики приступов в течение дня, а также перед физическими нагрузками. С этой целью используют ретардированные формы изосорбид моно- и динитрата, пластыри с нитроглицерином, таблетки нитроглицерина для приема внутрь, буккальные формы нитратов (А.Г. Евдокимова, В.В. Евдокимов и соавт., 2013).

Необходимо помнить о том, что частое применение нитратов в высоких дозах, а также назначение пролонгированных форм, при которых поддерживается непрерывно высокая концентрация нитропрепарата в сыроворотке крови, приводит к развитию толерантности. Основным механизмом ее формирования, по-видимому, является истощение доступных SH-групп, которые выполняют функцию рецептора для нитропрепарата и расположены на поверхности гладкомышечных клеток сосудов. В то же время исследуются и другие возможные причины развития толерантности: имеются данные об активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (J.D. Parker et al., 1993), выработке вазопресорного фактора эндотелина (T. Munzel et al., 1995), вторичном дефиците кортизола и повышении уровня ренина (Panesar, Chan, 2000), увеличении продукции супероксид-аниона и повышенной выработке свободных радикалов в ответ на введение нитратов (T. Munzel et al., 1995; R.A. Yeates et al., 1992). В качестве другого вероятного механизма толерантности рассматривается нарушение передачи NO-сигнала, что ведет к снижению сосудистого и гемодинамического ответа на нитраты (А.В. Бабушкина, 2011). При использовании энтеральных и трансдермальных форм, как правило, наблюдается постепенное развитие толерантности, в случае длительной непрерывной инфузии уже через несколько часов наступает потеря терапевтического эффекта от нитропрепарата (Steering, 1991).

На сегодняшний день пути преодоления толерантности к нитратам не разработаны. Предложены прерывистые схемы назначения, в которых безнитратный период должен составлять минимум 12 ч, однако использование таких схем имеет ряд недостатков. Так, больным с эпизодами безболевого ишемии (по данным суточного мониторирования электрокардиограммы), а также пациентам со стенокардией III-IV функционального класса, имеющим высокий риск ангинозных приступов между приемами препарата, прерывистые схемы назначения нитратов противопоказаны (А.В. Бабушкина, 2011). Кроме того, риск развития синдрома отмены и возникновения рикошетной стенокардии в безнитратные периоды значительно повышается, тогда как в условиях развившейся толерантности к нитратам пациент оказывается беззащитным перед ангинозной болью.

Таблица. Фармакокинетика различных нитратов (А.Г. Евдокимова, В.В. Евдокимов и соавт., 2013)

	Изосорбид-5-моонитрат	Изосорбид динитрат	Нитроглицерин
Эффект первого прохождения	-	+	+
Биодоступность	Перорально – 100%	Сублингвально – 59%, перорально – 22%	Сублингвально – 50%
Время действия	300-600 мин	Сублингвально – 30-60 мин, перорально – 180-360 мин	Сублингвально – 10-30 мин
Период полувыведения	240-360 мин	30-40 мин	2-4 мин

Единственной альтернативой органическим нитратам сегодня являются сиднонимин – класс нитратоподобных веществ, которые обладают сходным механизмом действия и гемодинамическими эффектами, оказываемыми на сердечно-сосудистую систему. Представитель сиднонимин (молсидомин) доступен сегодня и на украинском фармацевтическом рынке в виде препарата Сиднофарм («Софарма», Болгария). Важным отличием Сиднофарма от органических нитратов является механизм действия, в котором не участвуют SH-рецепторы гладкомышечных клеток. Активные метаболиты молсидомина напрямую взаимодействуют с гладкомышечной клеткой, в результате чего происходит отщепление молекулы NO и опосредованная этим вазодилатация. Таким образом, толерантность к Сиднофарму не развивается даже при длительном применении. Важно, что данный препарат сохраняет вазодилатирующую активность даже у пациентов с доказанной толерантностью к органическим нитратам. Его внутривенное или интракоронарное введение, как было показано, оказывает быстрый вазодилатирующий эффект, не сопровождающийся синдромом обкрадывания (А.Е. Березин, 2010). Биодоступность Сиднофарма при приеме внутрь составляет 44-59%, действие препарата начинается через 20 мин после его приема и продолжается от 4 до 6 ч. Сопоставимыми дозами Сиднофарма и изосорбид

динитрата являются 10 и 2 мг, Сиднофарма и изосорбид-5-моонитрата – 8-10 и 2-4 мг соответственно.

Сиднофарм рекомендован:

- пациентам со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса в дозе 2-4 мг за 30 мин до предполагаемой нагрузки;
- больным со стабильной стенокардией III-IV функционального класса для постоянного приема с целью профилактики приступов в дозе 6 мг/сут (по 2 мг 3 р/сут);
- пациентам с ранней постинфарктной стенокардией (после стабилизации гемодинамики) в суточной дозе не более 12 мг;
- для купирования типичного приступа ангинозной боли: для сублингвального приема назначают по 1/2-1 таблетке, действие препарата наступает уже через 5-10 мин (М.Д. Машковский, 1994).

Таким образом, органические нитраты по-прежнему являются основной группой антиангинальных средств для предупреждения и купирования стенокардитической боли. Типичные представители группы – нитроглицерин, изосорбид динитрат, изосорбид-5-моонитрат – сегодня выпускаются в различных формах, что облегчает подбор индивидуального средства для пациента. Однако проблема толерантности к нитратам до сих пор не решена и вынуждает прибегать к использованию альтернативных антиангинальных средств. Сиднофарм (молсидомин), принадлежащий к группе сиднонимин, является нитратоподобным донатором оксида азота и может быть рекомендован как для неотложного купирования ангинозного приступа, так и для постоянного применения с целью профилактики стенокардитических приступов у больных ИБС.

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.L. Svecina et al.: «Общеприменение молсидомина у больных со стабильной стенокардией — оригинальная фармакологическая разработка» 2007-09-2
2. J.L. Svecina et al.: «Молсидомин в лечении больных со стабильной стенокардией: преимущества при intolerance к другим лекарственным препаратам» — «Здоровье Украины», темат. номер «Кардиология» №3, 2010

Лицензия № UA02050101 від 22.10.2008
Гарантія на АД «Софарма» в Україні
пр. Московський, 6, 9-й поверх, офіс 4-203, Київ, 04075
тел. (044) 301-5300, e-mail: info@sofarmabg.com