ZU_2014_17_COLLECT.qxd 17.09.2014 11:26 Page 15

Современные возможности превентивной антиангинальной терапии: место сиднонимин

Антиангинальное лечение, направленное на достаточное обеспечение миокарда кислородом, играет ключевую роль в комплексной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). Назначение антиангинальных средств, в первую очередь органических нитратов, с целью купирования приступов стенокардии – традиционная практика, которой придерживались кардиологи в течение многих десятилетий. В последнее время возрастает интерес к методам превентивного антиангинального лечения ИБС, которые позволяют повысить толерантность пациентов со стенокардией к физическим нагрузкам, улучшить двигательную и социальную активность этой группы больных, снизить риск фатальных сердечно-сосудистых событий.

Сегодня в практической кардиологии применяются следующие группы антиангинальных стредств: блокаторы β-адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов, органические нитраты и сиднонимины (нитратоподобные вещества).

Антиангинальный эффект нитратов обусловлен механизмом эндотелийзависимой вазодилатации, ключевая роль в котором принадлежит оксиду азота (NO). Оксид азота представляет собой один из важнейших эндогенных мессенджеров, который продуцируется эндотелиоцитами сосудистого русла и обеспечивает расслабление гладкомышечных волокон и дилатацию сосудов. Этот эффект удается воспроизвести с помощью лекарственных средств – донаторов экзогенного оксида азота, например нитроглицерина или нитратоподобных веществ. Молекулярную основу действия органических нитратов составляет взаимодействие нитровещества с тиоловыми (сульфгидрильными, SH^-) группами эндогенных нитратных рецепторов гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к высвобождению оксида азота. После высвобождения NO активирует растворимую гуанилатциклазу и способствует накоплению циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) внутриклеточно. В результате происходят накопление внутриклеточного ионизированного кальция, расслабление гладкомышечной клетки и в конечном итоге вазодилатация. Помимо прямого вазодилатирующего эффекта, оксид азота влияет на антикоагулянтные свойства крови, адгезию лейкоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и апоптоз (В.Н. Коваленко, 2008), а также оказывает регулирующее действие на адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям и физическим нагрузкам (В.С. Задионченко и соавт., 2002).

Этот механизм в целом универсален для всех медикаментозных средств, высвобождающих оксид азота. Однако клинический опыт показал, что длительное применение нитратов приводит к развитию толерантности. Предпосылкой к этому служит поддержание терапевтической концентрации нитратов в плазме крови в течение 24-48 ч. В качестве наиболее вероятного механизма развития данного феномена рассматривается уменьшение количества доступных тиоловых групп, необходимых для ферментативного превращения нитратов и высвобождения оксида азота (J. van Wijngaarden et al., 1996). Ряд авторов полагают, что толерантность рецепторов может быть опосредована снижением активности растворимой гуанилатциклазы, нарушением передачи NO-сигнала со снижением гемодинамического ответа на нитраты. Другими возможными механизмами развития толерантности представляются повышенная активность фосфодиэстераз (ферментов, ответственных за клеточный катаболизм цГМФ) или сниженная активность цГМФ-зависимой протеинкиназы – финального эффектора, а также снижение биодоступности NO в условиях гиперпродукции супероксида (А.В. Бабушкина, 2011).

Возникновение толерантности к органическим нитратам – серьезная проблема для клинициста, так как пациенты в условиях развившейся толерантности остаются беззащитным перед ангинозной болью. Толерантность носит перекрестный характер – при длительном применении нитроглицерина и развитии толерантности к нему другие нитраты также теряют эффективность.

Определенные успехи в преодолении толерантности достижимы при назначении нитратов прерывистыми курсами, однако такой режим дозирования имеет ряд значимых недостатков. Безнитратные периоды опасны для пациента развитием синдрома отмены – так называемой рикошетной стенокардии. Подобный режим дозирования нитратов неприемлем для пациентов со стенокардией IV функционального класса (ФК), а также для тех больных, у которых по данным ЭКГ или холтеровского мониторирования зарегистрированы эпизоды безболевой ишемии. Этой категории пациентов прерывистые схемы назначения нитратов противопоказаны ввиду большого риска развития осложнений (А.В. Бабушкина, 2011).

Учитывая вышеуказанные ограничения в использовании нитратов, альтернативной группой антиангинальных средств могут служить сиднонимины. Основным представителем сиднонимин на украинском рынке является молсидомин (Сиднофарм). Выгодное отличие данного препарата от нитратов – механизм действия. После приема внутрь молсидомин метаболизируется в печени в активный метаболит SIN-1, из которого переходит в нестойкое вещество SIN-1A, содержащее NO-группу. Молекула NO отщепляется от SIN-1A, запуская NO-зависимую вазодилатацию, а нестойкий метаболит после отщепления оксида азота переходит в неактивный SIN-1C. Как и нитроглицерин, молсидомин вызывает дилатацию коронарных сосудов, улучшает коллатеральное кровообращение, снижает частоту приступов стенокардии, а также увеличивает толерантность к физическим нагрузкам. В отличие от нитратов молсидомин не связывается с тиоловыми группами нитрорецепторов, длительное применение молсидомина не приводит к развитию толерантности. Более того, у пациентов с уже имеющейся толерантностью к нитратам молсидомин сохраняет свой клинический эффект (А.Е. Березин, 2010).

Сиднофарм может быть рекомендован пациентам:

- для приема перед физической нагрузкой с целью профилактики приступа ангинозной боли;
- для постоянного приема с целью профилактики ежедневных приступов;
- для сублингвального приема с целью неотложного купирования приступа (по данным М.Д. Машковского (1994), эффект от сублингвального приема препарата наступает в течение 5-10 мин).

Сопоставимыми дозами изосорбида динитрата и молсидомина являются 10 мг и 2 мг соответственно, 8-10 мг изосорбида-5-мононитрата биоэквивалентны 2-4 мг молсидомина. Возможно комбинированное назначение Сиднофарма для постоянного приема с нитратами короткого действия для купирования приступов. Такая тактика контроля симптомов позволяет значительно снизить частоту возникновения приступов загрудинной боли, предупредить вероятность ночных приступов, повысить переносимость физических нагрузок, уменьшить риск развития толерантности к нитратам.

Пациентам со стабильной стенокардией II ФК рекомендован прием Сиднофарма в дозе 2-4 мг за 30-60 мин до предполагаемой нагрузки с целью профилактики ангинозных приступов. Постоянный прием Сиднофарма показан пациентам со стенокардией III и IV ФК, а также лицам с безболевой ишемией. Суточная доза для таких больных составляет 6 мг. Для лечения пациентов с ранней постинфарктной стенокардией (после стабилизации гемодинамики) суточная доза может быть увеличена до 12 мг.

Таким образом, назначение антиангинальной терапии пациентам с ИБС сводится не только к улучшению прогноза и предупреждению осложнений, но и к эффективному контролю симптомов, что позволяет больным не ограничивать себя в повседневной и профессиональной активности. Традиционное назначение органических нитратов эффективно в отношении купирования приступов, однако длительное использование данных средств приводит к развитию толерантности к нитропрепаратам. Альтернативой нитратам служат сиднонимины. Сиднофарм (молсидомин) может быть рекомендован пациентам для приема перед физической нагрузкой, для постоянного приема с целью профилактики приступов, а также для сублингвального купирования приступа.

Подготовила ***Мария Маковецкая***