

Сірководень — важлива сигнальна молекула в патогенезі серцево-судинних захворювань.

Можливості терапевтичного впливу



О.М. Барна

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) не випадково вже багато десятиліть займають першу сходинку серед причин смертності населення не лише в Україні, а й у світі. Попри прискіпливу увагу медичної науки до винайдення нових методів лікування та профілактики, все ще залишається багато запитань, як-от: чому саме ССЗ мають таку поширеність? На думку деяких дослідників, необхідно ретельніше вивчати саме різні ланки патогенезу захворювань серця та судин, адже патогенетичне лікування є найефективнішим. Саме тому нещодавно було виділено серед усіх інших новий регуляторний фактор серцево-судинної діяльності – сірководень (H_2S). Знання про його роль у виникненні патологічних станів дозволяє відкрити нові шляхи боротьби з гіпертонічною хворобою, ішемічною хворобою серця (ІХС) тощо.

Роль сірководню в регуляції діяльності серцево-судинної системи

Сірководень (H_2S) – це газоподібна речовина, яка синтезується в організмі людини. Його відкриття саме як регулятора діяльності серця та судин відбулося разом із винайденням таких відомих лікарям речовин, як оксид азоту і монооксид вуглецю [1, 2].

В різних тканинах сірководень синтезується з L-цистеїну за допомогою певних ферментів: цистатіонін- γ -ліази, цистатіонін- β -синтази, 3-меркаптопіруватсульфуртрансферази та цистеїнамінотрансферази. Експресія цих ферментів є тканинспецифічною. Цистатіонін- β -синтаза міститься здебільшого в центральній нервовій системі, печінці, нирках, матці та плаценті; цистатіонін- γ -ліаза переважно зосереджена в серцево-судинній системі, тоді як 3-меркаптопіруватсульфуртрансфераза знаходиться здебільшого в мітохондріях [3]. Синтез сірководню може відбуватися

й неферментативним шляхом, але в такий спосіб утворюється лише незначна його частка. Експериментальним шляхом у щурів було досліджено, як саме відбувається синтез H_2S у стінці судин (у клітинах ендотелію): під впливом модуляторів ацетилхоліну та брадикініну формується інозитол-1,4,5-трифосфат, що зумовлює збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів кальцію. Останні в комплексі з білком кальмодуліном активують специфічний фермент цистатіонін- γ -ліазу, в результаті чого в клітинах ендотелію зростає концентрація H_2S . Попередник сірководню L-цистеїн потрапляє до організму з їжею, утворюється з L-метіоніну чи внаслідок розпаду білків. Водночас швидкість синтезу цієї молекули різна (залежно від тканини, в якій він виробляється): найшвидше сірководень синтезується в мозку, серцево-судинній системі, нирках та печінці (Levonen et al., 2000; Lu et al., 1992; Yap et al., 2000; Van der Molen et al., 1997; Distrutti, Sediari, Mencarelli,

2006). Екзогенний та ендогенний сірководень впливає на судинну систему не лише людини, а й чинить такий вплив на всіх хребетних тварин.

Наразі дедалі більше наукових даних підтверджують захисні ефекти H_2S при ССЗ [4-11], як-от гіпертрофія міокарда, серцева недостатність (СН), ішемічно-реперфузійне ушкодження міокарда [12], артеріальна гіпертензія (АГ) [6, 13] та атеросклероз [14], через його дію як активатора ангиогенезу [15], базального судинорозширювального агента [16], регулятора артеріального тиску (АТ) і серцевого ритму [17, 18]. Крім того, було продемонстровано, що відповідні механізми дії, відповідальні за цю кардіопротекторну активність, включають антиоксидантну та протизапальну дію, інгібування клітинного апоптозу, проангіогенез, регуляцію іонних каналів (рис.) [3, 19, 20].

H_2S чинить кардіопротекторну дію, активуючи різні ендотеліозалежні сигнальні шляхи [21]; знижує АТ, спричиняючи

вазорелаксацію, що є наслідком відкриття K-АТФ-каналів і збільшення потоків K^+ , а це зумовлює гіперполяризацію мембрани гладком'язових клітин [22]. Крім того, H_2S чинить антигіпертензивний ефект за рахунок активації ендотеліальної синтази оксиду азоту та збільшення біодоступності NO [23].

Сірководень також чинить інгібувальну дію на патогенез атеросклерозу, запобігаючи запальній реакції, опосередкованій запальними цитокинами [14], і надаючи антиоксидантну дію за рахунок активації ядерного фактора, пов'язаного з еритроїдним 2-залежним фактором 2. Кардіопротекція H_2S також пов'язана із пригніченням апоптозу кардіоміоцитів після ушкодження міокарда. Фактично він пригнічує активацію каспази-3 та посилює експресію кінрази глікогенсинтази-3. Антиоксидантний ефект H_2S втілюється також у збереженні мітохондріальних функцій за рахунок інгібування мітохондріального дихання [24].

Як було показано в одному з досліджень (Longchamp A. et al., 2021), пацієнти із судинними захворюваннями мають значно знижену здатність до продукування H_2S і концентрації сульфідів порівняно

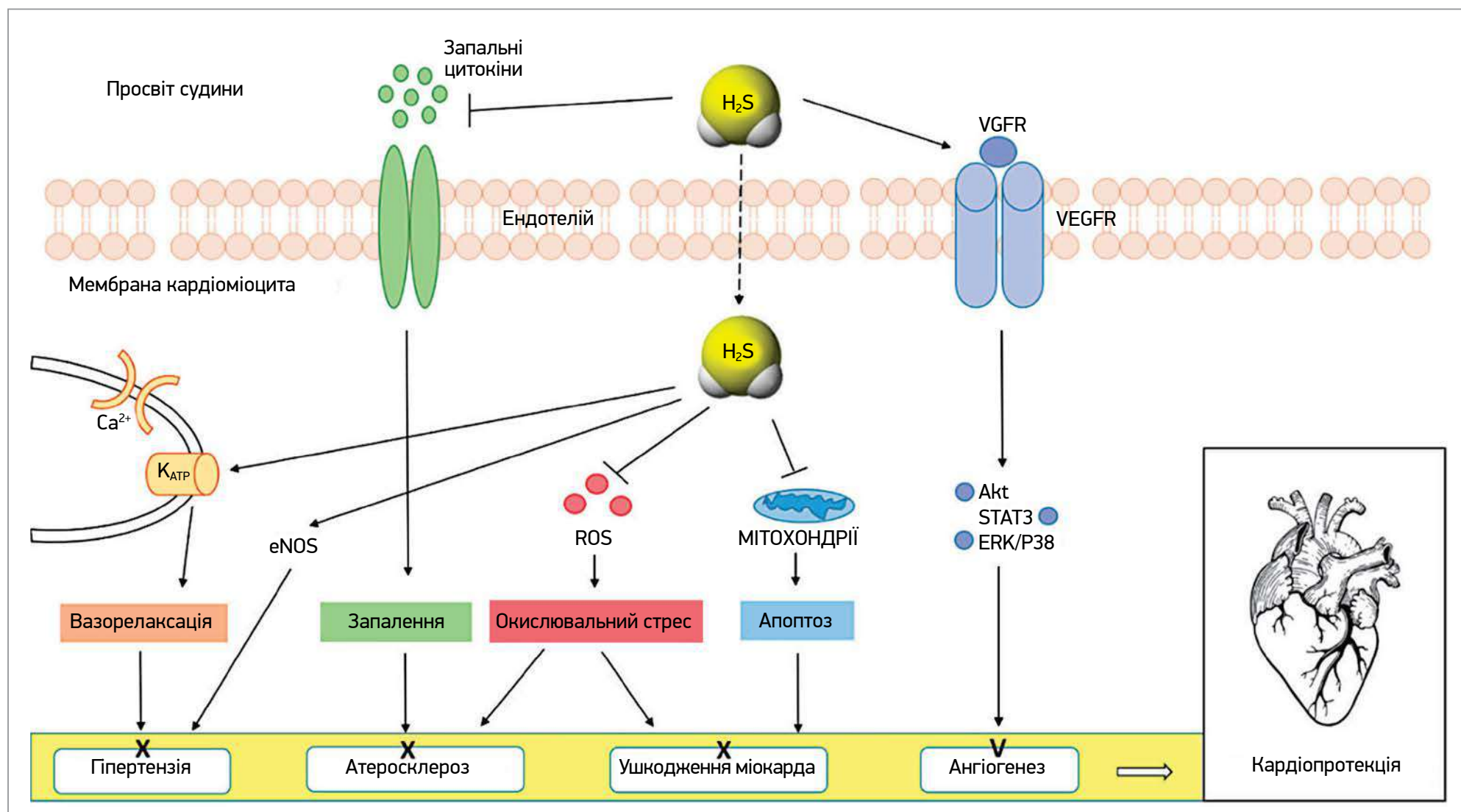


Рис. Схематичне зображення ефектів H_2S при різних захворюваннях серця та молекулярні механізми, що лежать в основі H_2S -індукованої кардіопротекції [3]

із хворими без клінічних ознак ураження коронарних або периферичних артерій ($p < 0,001$ та $p = 0,013$ відповідно). Разом ці результати свідчать про те, що пацієнти з атеросклеротичним захворюванням судин мають знижену здатність генерувати H_2S . Крім того, хворі з вищою здатністю до продукування H_2S , виміряною до операції на судинах, мали меншу післяопераційну смертність через 36 міс спостереження порівняно з пацієнтами з нижчим продукуванням H_2S ($p = 0,003$). Це також передбачає можливе терапевтичне застосування донорів H_2S для відновлення або підвищення рівня H_2S у людей.

Ефективність зофеноприлу, що містить сульфгідрильну групу, при ССЗ

Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) широко використовуються як терапевтичні засоби при лікуванні ССЗ, як-от АГ, ІХС та дисфункція лівого шлуночка (ЛШ) в експериментальних і клінічних дослідженнях [25-27]. Захисні механізми ІАПФ були здебільшого опосередковані інгібуванням ангіотензину II та деградацією брадикініну. Зокрема, механізми кардіопротекції у пацієнтів, які лікуються ІАПФ, можуть включати зниження переднавантаження та післянавантаження ЛШ, пригнічення симпатичної стимуляції, відновлення балансу постачання та потреби міокарда в кисні, покращення ендогенного фібринолізу, полегшення діастолічної дисфункції тощо [28]. Порівняно з іншими ІАПФ зофеноприл, що містить сульфгідрильну групу, продемонстрував кращу клінічну ефективність і безпеку в пацієнтів з АГ, гострим інфарктом міокарда (ГІМ) або ІХС, особливо в пацієнтів із високим ризиком, як-от цукровий діабет, у багатьох клінічних і доклінічних дослідженнях, наприклад у випробуваннях серії SMILE [29-31]. Borghi та співавт. порівняли різницю в ефективності зофеноприлу та інших ІАПФ у пацієнтів із ГІМ. Результати цього дослідження показали, що раннє призначення зофеноприлу пацієнтам із ≥ 1 серцево-судинним фактором ризику мало кращий прогноз і менший ризик серцево-судинних подій, ніж призначення лізиноприлу та раміприлу [30]. Повідомлялося, що особливі захисні ефекти зофеноприлу, включаючи здатність зменшувати концентрацію активних форм кисню, запобігати ендотеліальній дисфункції, пригнічувати запальну відповідь, сприяти утворенню та біоактивності NO, а також регулювати апоптоз клітин, можуть бути пов'язані з його сульфгідрильними групами [28]. Проте Вуссі та співавт. виявили, що H_2S може вивільнятися із S-зофеноприлату, активного метаболіту S-зофеноприлу, та безпосередньо мати вазорелаксувальний ефект *in vitro*. Крім того, експресія ключового ферменту цистатіонін- γ -ліази, що бере участь у синтезі H_2S у судинах, і ендотеліальна вазодилатація в щурів зі спонтанною гіпертензією, які отримували S-зофеноприл, відновилися до нормального рівня [32]. Крім регуляції функції судин, H_2S опосередковує проангіогенний ефект зофеноприлу; це підтверджується тим, що інгібітор цистатіонін- γ -ліази блокує індукований зофеноприлом ангіогенез *in vivo* та *in vitro* [33]. Цистатіонін- γ -ліаза-залежний H_2S також брав участь у протизапальній дії зофеноприлу на моделі ендотеліального запалення, індукованого IL-1 β [34]. Цікаво, що

підвищення рівня H_2S і NO в тканині міокарда та плазмі крові виявилось пов'язаним із кардіопротекторним ефектом зофеноприлу, який попередньо вживався перед ішемічно-реперфузійною травмою в мишей і свиней [35].

У дослідженнях на тваринах було показано, що на рівні серця, де блокада АПФ дозволяє запобігати ішемічному ушкодженню, зофеноприл забезпечував потужніше та триваліше інгібування АПФ, ніж раміприл, каптоприл, лізиноприл, фозиноприл, еналаприл. Після прийому препарату ефект блокади АПФ у міокарді зберігався до 60% щонайменше протягом 8 год, тоді як інші ІАПФ показували значно нижчі результати. І навпаки, в легенях зофеноприл демонстрував нижчу ефективність – як у пригніченні АПФ, так і в сповільненні

метаболізму брадикініну. Накопичення брадикініну в дихальних шляхах під час лікування зофеноприлом є нижчим, ніж на тлі прийому інших ІАПФ, що також може частково пояснювати відносно низький ризик кашлю, який спостерігається при застосуванні цієї групи препаратів.

В Україні зареєстровано єдиний оригінальний сірковмісний ІАПФ зофеноприл під торговою маркою Зокардіс®, який широко призначається в повсякденній клінічній практиці. Застосування цього ІАПФ визнано доступною та ефективною терапією в багатьох підгрупах пацієнтів із серцево-судинною патологією і супутніми метаболічними захворюваннями. З огляду на це зофеноприл (як й інші ІАПФ) рекомендується призначати для лікування ССЗ, включаючи СН, ГІМ, дисфункцію ЛШ,

а не лише для контролю АТ. У сучасних протоколах наголошується на тому, що ІАПФ необхідно призначати пацієнтам із симптомами СН зі зниженою фракцією викиду ЛШ із метою зменшення ризику госпіталізації через СН, а також пацієнтам, котрі перенесли ГІМ з елевацією сегмента ST. Варто зазначити, що зниження ризику смертності та повторного інфаркту міокарда притаманне не певному препарату цієї групи; це, найімовірніше, класспецифічний ефект, тому вибір конкретного ІАПФ має урахувати допоміжні характеристики кожного лікарського засобу, здатні забезпечити додаткові переваги від терапії у тому чи іншому конкретному клінічному випадку.

Список літератури знаходиться в редакції. 3

Зокардіс® зофеноприл

Оригінальний та єдиний Зофеноприл в Україні¹

Зокардіс® - особливий сульфгідрильний інгібітор АПФ з вираженими антиоксидантними та кардіопротекторними властивостями²

Інформація про лікарський засіб для медичних та фармацевтичних працівників.

1. За даними ДРЛЗ <http://www.driz.com.ua/lbp/ddsite.nsf/all/shlist?opendocument&sklad=%E7%EE%F4%E5%ED%EE%EF%F0%E8%EB>. Дата входу 14.11.2023.
2. Ambrosioni, E. (2007). Defining the Role of Zofenopril in the Management of Hypertension and Ischemic Heart Disorders. American Journal of Cardiovascular Drugs, 7(1), 17-24.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЗОКАРДІС®

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить зофеноприлу кальцію 7,5 мг або 30 мг. **Показання:** Лікування есенціальної гіпертензії легкого та середнього ступеня тяжкості; лікування хворих на гострий інфаркт міокарда у перші 24 години з ознаками або симптомами (або без них) серцевої недостатності зі стабільною гемодинамікою за умови, що їм не проводили тромболітичну терапію. **Протипоказання:** гіперчутливість до зофеноприлу кальцію або до іншого інгібітора АПФ, ангіоневротичний набряк в анамнезі; важка ступінь порушення функції печінки, вагітні жінки або жінки, які планують завагітніти; білатеральний ренальний артеріальний стеноз чи однобічний у разі наявності однієї нирки, одночасне застосування із сакубітрилом/валсартаном та інші. **Спосіб застосування та дози:** Зокардіс® приймають незалежно від прийому їжі. При артеріальній гіпертензії звичайно ефективна доза дорівнює 30 мг на добу, максимальна доза становить 60 мг на добу в 1 або 2 прийоми. Гострий інфаркт міокарда. Лікування Зокардісом® слід розпочинати протягом 24 годин після появи перших симптомів інфаркту міокарда та продовжувати протягом 6 тижнів. Слід застосовувати таку схему дозування: 1 та 2 доба: 7,5 мг кожні 12 годин; 3 та 4 доба: 15 мг кожні 12 годин; з 5-ї доби і далі: 30 мг кожні 12 годин. Побічні реакції: часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$): запаморочення, головний біль, кашель, нудота, блювота. Побічні реакції, що зустрічались нечасто ($\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$) – наведені в інструкції. **Виробник:** А. Менаріні Мануфактурінг Логістікс енд Сервісес С.р.л./Менаріні - Фон Хейден ГмбХ. Місцезнаходження: Віа Кампо ді Пале, 67100 Л'Акваїла (АК), Італія /Лейпцігер штрассе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина. Зокардіс® 7,5 РП № UA/3246/01/01 та Зокардіс® 30 РП № UA/3246/01/02, наказ МОЗ України від 11.11.2020 №2595. UA_Zoc_02_2024_V1_Press. Затверджено до друку 19.02.2024

BERLIN-CHEMIE
MENARINI

Адреса Представництва «Берлін-Хемі/А. Менаріні Україна ГмбХ»
Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88.