

М.В. Мельник, д.м.н., профессор кафедры неотложных состояний в клинике внутренних болезней Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова

# Лечение ишемической болезни сердца Сиднофармом

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – дисбаланс между потребностями миокарда в кислороде и возможностями его доставки к сердечной мышце, клинически проявляющийся приступом загрудинных болей.**

**ИБС в течение многих лет является главной причиной смертности в экономически развитых странах. Смертность от болезней системы кровообращения в России составила в 2002 г. 56% смертности от всех причин. Из них около половины приходится на смертность от ИБС. Одновременно в странах Западной Европы, США, Канаде, Австралии в течение последних десятилетий наметилась устойчивая тенденция к снижению смертности от ИБС, резко отличаясь от ситуации в России, где, напротив, наблюдается рост этого показателя.**

Стабильная стенокардия – наиболее часто диагностируемая форма хронической ИБС, в основе которой лежит атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Как показало международное исследование ATR-Survey, проведенное в 2002 г. в 9 странах Европы, включая Россию, среди российских пациентов преобладали больные стенокардией II и III функционального класса (ФК), причем последних почти в два раза больше, чем в других странах, участвующих в исследовании. Следует иметь в виду, что стенокардия как первое проявление ИБС встречается почти у 50% больных.

Смертность больных стабильной стенокардией составляет около 2% в год, у 2-3% больных ежегодно возникает нефатальный инфаркт миокарда. Больные с диагнозом «стабильная стенокардия» и умирают от ИБС в 2 раза чаще, чем лица, не имеющие этого заболевания. Важно помнить, что в популяции только около 40-50% всех больных стенокардией знают о наличии у них болезни и получают соответствующее лечение, тогда как в 50-60% случаев заболевание остается нераспознанным.

Необходимо особо подчеркнуть, что при хронических формах ИБС и ее осложнениях, включая застойную сердечную недостаточность, терапия антиангинальными препаратами играет главную роль. Такая терапия особенно актуальна для России, поскольку доступность процедур реваскуляризации миокарда остается в целом крайне низкой.

Выраженность антиангинального эффекта различных классов препаратов значительно колеблется. Согласно результатам исследования КИАП у 27% больных самыми эффективными антиангинальными препаратами были нитраты, у 19% больных – антагонисты кальция, у 11% больных – бета-адреноблокаторы.

Нитраты занимают основное место среди препаратов, применяющихся у больных стенокардией. В последние годы численность этой группы препаратов значительно увеличилась за счет появления новых соединений и лекарственных форм. Нитраты правильнее называть нитроvasодилататорами, поскольку конечным продуктом их превращения в организме является окись азота (NO) или эндотелийзависимый фактор релаксации, который и определяет основной механизм действия – вазодилатацию.

Антиангинальное действие нитратов объясняется прежде всего способностью расширять венозные сосуды и депонировать в них кровь, следствием чего является уменьшение притока крови к сердцу, снижение конечного диастолического давления в левом желудочке и снижение потребности миокарда в кислороде за счет снижения преднагрузки. Нитраты умеренно расширяют артериолы в большом и малом круге кровообращения, что снижает постнагрузку на оба желудочка сердца. Наконец, нитраты уменьшают степень вазоконстрикции и устраняют спазм коронарных артерий.

Наряду с вазодилатацией нитраты обладают антитромбоцитарной и

антитромботической активностью, проявляющейся в снижении агрегации тромбоцитов, их адгезии и дисперсии образующихся скоплений тромбоцитов.

Согласно современной классификации к нитроvasодилататорам относят органические нитраты – нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбид-5-мононитрат, никорандил и др. К сидноминам относят молсидомин, линсидомин, пирсидимин и кормин. Другие донаторы оксида азота включают нитропруссид натрия и амилнитрит.

Опыт применения органических нитратов при стенокардии насчитывает уже около полутора столетий. В то же время они нередко вызывают различные побочные эффекты – головную боль, тошноту, гиперемиию лица, артериальную гипотензию, сердцебиение; при регулярном приеме возможно развитие толерантности к нитратам. Кроме того, установлено, что применение нитратов показано далеко не всем больным ИБС. Согласно результатам исследований ISIS-4 и GISSI-3 (58 050 и 19 394 пациента соответственно) применение нитратов у пациентов с инфарктом миокарда не приводило к улучшению их прогноза. Более того, исследования MSMI (1072 пациента) и MDPIT (1779 пациентов) показали, что длительный прием нитратов после инфаркта миокарда приводит к ухудшению прогноза у этих больных. В последние годы появилось еще одно обстоятельство, затрудняющее применение органических нитратов у мужчин, страдающих ИБС: они несовместимы с ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа, применяемыми при часто сочетающейся с ИБС эректильной дисфункцией.

В качестве препаратов, альтернативных нитратам, может служить группа сиднониминов, типичным представителем которых является Сиднофарм (молсидомин). Не являясь нитратом по химическому строению, Сиднофарм оказывает схожее с ними действие. При попадании в организм он метаболизируется в печени, превращаясь в активное производное SIN-1, которое, попадая в кровь, активируется (SIN-1A), от него отщепляется NO-группа, воздействующая на процесс активации гуанилатциклазы. В результате образуется циклический гуанозинмонофосфат, что приводит к расслаблению гладкомышечных клеток сосудов и вазодилатации.

Гемодинамические эффекты SIN-1 включают уменьшение систолического и конечного диастолического давления в левом желудочке, ударного объема, среднего артериального давления и системного сосудистого сопротивления, увеличение частоты сердечных сокращений и диастолического коронарного кровотока. Кроме того, SIN-1 ингибирует внутрикоронарную агрегацию тромбоцитов, а также способствует высвобождению простаглицлина. Предполагают, что метаболит молсидомина SIN-1C обладает иммуномодулирующими свойствами, что может благоприятно влиять на течение иммунных процессов в очаге некроза при инфаркте миокарда. Важно подчеркнуть, что при

длительном использовании сиднониминов толерантность к ним не развивается.

Клиническая эффективность молсидомина при ИБС оценена в ряде клинических исследований. Так, R. Messin и соавт. (1998) провели многоцентровое рандомизированное исследование эффективности Сиднофарма у 90 больных стабильной стенокардией. На фоне терапии выявлено достоверное повышение толерантности к нагрузке и уменьшение депрессии сегмента ST во время нагрузочных проб, уменьшение частоты ангинозных приступов и потребности в нитроглицерине.

В исследовании ACCORD (1997), проведенном во Франции, изучалось влияние сиднониминов на просвет коронарных артерий и прогноз у 700 больных, перенесших ангиопластику. Получены данные о том, что линсидомин и молсидомин в большей степени, чем дилтиазем, увеличивают просвет коронарных артерий, уменьшают частоту рестенозов, но не влияют на прогноз жизни больных.

Как и нитраты, сиднонимины могут использоваться у больных с сердечной недостаточностью. A. Spring и соавт. изучали динамику изменения фракции выброса у 30 пациентов с сердечной недостаточностью. На фоне базовой терапии фракция выброса составляла 33,8%, а через 3 мес после добавления к терапии молсидомина (6 мг/сут) она увеличилась до 44,8%.

Биодоступность Сиднофарма при приеме внутрь составляет 44-59%, действие начинается через 20 мин после приема внутрь, через 5-10 мин – при сублингвальной приеме, достигает максимума через 0,5-1 ч и длится до 6 ч. Препарат не выделяется в неизменном виде, 90% метаболитов выводятся из организма с мочой. В пожилом возрасте при печеночной и сердечной недостаточности период полувыведения увеличивается. Сопоставимыми дозами изосорбида динитрата и молсидомина являются соответственно 10 мг и 2 мг.

При стенокардии напряжения II ФК препарат может применяться эпизодически в дозе 2-4 мг за 30-60 мин до физической нагрузки. При стенокардии напряжения III-IV ФК препарат может назначаться в суточной дозе 6 мг (2 мг 3 раза в день).

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью Сиднофарм может расцениваться как дополнение к стандартной терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, диуретики, сердечные гликозиды, β-адреноблокаторы) в случаях ее недостаточной эффективности. Кроме того, Сиднофарм может назначаться на ночь при развитии ночных приступов сердечной астмы.

Таким образом, к преимуществам Сиднофарма относятся: доказанная эффективность при стенокардии напряжения и застойной сердечной недостаточности, лучшая по сравнению с нитратами переносимость и отсутствие толерантности при регулярном приеме в течение длительного времени.

«Медицинский вестник», № 30 (457), 2008 г.



## Кардиология • Новости

### Тканевая эхокардиография как метод оценки риска первичных коронарных событий у пациентов с артериальной гипертензией

С целью проверки гипотезы о том, что тканевая доплер-эхокардиография с оценкой диастолической функции левого желудочка является чувствительным методом прогнозирования сердечно-сосудистых событий у больных с хорошо контролируемой артериальной гипертензией (АГ), авторы проанализировали данные исследования ASCOT – в частности 980 участников с АГ, но без документированной коронарной патологии. Коронарным событием считались фатальный и нефатальный инфаркт миокарда (включая безболевого), вмешательства по реваскуляризации миокарда, впервые возникшая стенокардия (стабильная или нестабильная), фатальная или нефатальная сердечная недостаточность, а также угрожающие жизни аритмии. Анализ проводился одним исследователем, который не знал об исходах в анализируемой выборке.

За период наблюдения 4,2 ± 0,7 года у 980 пациентов было зафиксировано 56 первичных коронарных событий. Как показал анализ с применением модели пропорциональных рисков Кокса, наиболее достоверным эхокардиографическим предиктором первичного события является отношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка сердца к скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (E/E'). Рост отношения E/E' на единицу повышал риск наступления коронарного события на 17% (относительный риск 1,17; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,05-1,29; p=0,003).

По результатам анализа авторы заключили, что тканевая доплерография митрального кровотока с определением отношения E/E' позволяет с высокой точностью спрогнозировать вероятность наступления первичных коронарных событий у пациентов с АГ.

Sharp A.S. et al., Eur Heart J. 2009 Nov 26

### Симптомы депрессии и прогноз у пациентов с сердечной недостаточностью: данные исследования COACH

Целью исследования голландских ученых было определение прогностической ценности оценки симптомов депрессии у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) в отношении частоты повторных госпитализаций и смертности. Под наблюдением находилась большая и клинически релевантная популяция, стандартизованная по тяжести СН, которую определяли с помощью уровня натрийуретического пептида типа B.

Всего в исследование COACH (Coordinating Study evaluating Outcomes of Advising and Counseling in Heart Failure) было включено 958 пациентов, госпитализированных ранее по поводу СН; 37% – женщины; средний возраст – 71±11 лет; функциональный класс по NYHA – II (51%) или III/IV (49%). Фракция выброса левого желудочка составила 33%±14%, средний уровень натрийуретического пептида типа B – 454 пг/мл (75% ДИ 195-876 пг/мл). Наличие депрессии, т.е. сумма баллов по шкале CES-D (Centre for Epidemiological Studies Depression Scale) ≥16, установлено у 377 пациентов (39%). Тяжелую депрессию (сумма баллов по CES-D ≥24) диагностировали у 200 пациентов (21%).

В течение 18 месяцев наблюдения частота первичной конечной точки (повторная госпитализация по поводу СН или смерть) составила 40% (386 пациентов). Сумма баллов по CES-D достоверно ассоциировалась с риском развития первичной конечной точки (относительный риск (ОР)=1,13; p=0,02), а также с двумя отдельными компонентами первичной конечной точки: риском повторной госпитализации (ОР=1,165; p=0,02) и смерти (ОР=1,169; p=0,02). У пациентов с тяжелой депрессией риск повторной госпитализации по поводу СН или смерти был более чем на 40% выше.

Таким образом, у пациентов с СН депрессия является независимым фактором неблагоприятного прогноза.

Lesman-Leegte I et al., Eur J Heart Fail. 2009 Dec;11(12):1202-7