

Донаторы оксида азота в лечении стабильной стенокардии напряжения: фокус на молсидомин

Князькова И.И.

Сердечно-сосудистые заболевания с середины XX века до настоящего времени остаются основной причиной смерти населения во всем мире, при этом 42% случаев в структуре кардиоваскулярной смертности представлены ишемической болезнью сердца (ИБС) [1]. По данным ВОЗ, в мире от сердечно-сосудистой патологии ежегодно умирает 17 млн. человек, из них от ИБС - более 7 млн. Ожидается, что к 2020 г. ИБС станет причиной летального исхода у более 11 млн. человек ежегодно [2]. ИБС - один из основных факторов риска внезапной сердечной смерти и на ее долю приходится 2/3 случаев внезапной смерти при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Известно, что среди клинических форм ИБС чаще всего встречается стабильная стенокардия напряжения, которая, согласно данным Фремингемского исследования, является первым проявлением ИБС у мужчин в 40,7% случаев, а у женщин – в 56,5% [3]. В большинстве европейских стран заболеваемость стенокардией составляет 20-40 тыс. человек на 1 млн. населения. [4]. Следует отметить, что у многих пациентов выявляется сразу несколько клинических форм ИБС. Так, у пациента при опросе определяются ангинозные боли при физической нагрузке (стенокардия), в анамнезе - перенесенный инфаркт миокарда, при проведении суточного мониторирования электрокардиограммы - эпизоды безболевого ишемии миокарда, а также нарушения ритма, возможно, ишемического генеза. Распространенность ИБС с возрастом увеличивается, поэтому закономерно, что больные ИБС – это люди преимущественно среднего и пожилого возраста, нередко имеющие несколько хронических заболеваний и вынужденные принимать большое количество препаратов. Именно поэтому лечение пациентов с ИБС нередко представляет большие трудности.

Качество жизни пациентов с ИБС в значительной степени зависит от наличия и тяжести симптомов стенокардии, т.е. симптомы стенокардии являются основными детерминантами показателей качества жизни [5]. Более чем у половины пациентов со стенокардией тяжесть симптомов серьезно ограничивает их повседневную активность и часто приводит к преждевременному выходу на пенсию. Продемонстрировано, что у пациентов с ИБС наличие симптомов стенокардии является прогностическим признаком повышенного риска смерти [6].

Основными целями лечения при стабильной стенокардии напряжения являются улучшение качества жизни пациента за счет снижения частоты и интенсивности приступов стенокардии и улучшения прогноза пациентов [4]. Антиангинальные препараты (препараты, предупреждающие приступы стенокардии) за счет профилактики ишемии миокарда значительно улучшают самочувствие больных и повышают переносимость ими физической нагрузки. Для уменьшения симптомов заболевания применяются  $\beta$ -адреноблокаторы (при непереносимости ивабрадин), антагонисты кальция, органические нитраты и метаболические средства (триметазидин, ранолазин), а улучшения прогноза - дезагреганты, статины, ингибиторы АПФ и  $\beta$ -адреноблокаторы (у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, или с хронической сердечной недостаточностью) [7].

Органические нитраты используют для купирования и предотвращения приступов стенокардии уже более 150 лет. Одним из самых старых препаратов, применяемых в кардиологической практике, является нитроглицерин, в состав которого входит NO<sub>3</sub> (глицерин тринитрат). Нитроглицерин был впервые получен Асканио Собrero в 1847 году в Турине для промышленных целей (изготовление динамита), а через 6 лет Harting впервые применил его для лечения «грудной жабы» (клинический эквивалент приступов стенокардии). С 1879 г. нитроглицерин как препарат первого ряда стали широко применять при купировании ангинозных приступов. Спустя 120 лет после изучения биофармакодинамики нитратов и открытия эндотелийзависимого фактора релаксации (ЭЗФР) органические нитраты были приняты за основу лечения заболеваний, связанных с коронарной патологией [8]. К сожалению, при длительном применении антиишемическая эффективность нитратов может значительно ослабевать из-за развития толерантности. В настоящее время в качестве альтернативы нитратам при ИБС применяют препарат группы сиднониминов - молсидомин. Молсидомин оказывает схожее с

нитратами сосудорасширяющее действие, благодаря чему в соответствующих дозах он оказывает хороший антиишемический и антиангинальный эффект без развития толерантности при длительном приеме. В рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению стабильной стенокардии молсидомин относится к симптоматической медикаментозной терапии [4]. В то же время в нашей стране применение этого препарата ограничено, поскольку за последние несколько лет крупных зарубежных исследований по молсидомину не проводилось. В данном обзоре представлены данные клинической фармакологии донаторов оксида азота, в частности органических нитратов и молсидомина в лечении пациентов стабильной стенокардией напряжения.

**Органические нитраты** служат донорами экзогенного NO [9], идентичного по своему физиологическому действию эндогенному NO - ЭЗФР. Они являются пролекарствами, подвергающимися сложной метаболической биотрансформации преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов [10]. Эта биотрансформация приводит к образованию радикала NO или связанных с ним S-нитрозотиолов, активирующими фермент гуанилатциклазу, который в свою очередь приводит к образованию цГМФ в сосудистой стенке. Циклический гуанозинмонофосфат снижает внутриклеточное содержание кальция за счет уменьшения его выхода из цитоплазматического ретикула и снижения его поступления из внеклеточного пространства. Снижение внутриклеточного кальция приводит к венозной и артериальной вазодилатации, которая является основным сердечно-сосудистым эффектом этого класса препаратов. Кроме того, имеются данные о способности нитратов усиливать образование и секрецию простаглицлина эндотелиальными клетками [11]. Следует отметить, что нитраты действуют независимо от способности клеток эндотелия вырабатывать эндогенный NO.

Основным моментом в механизме действия нитратов является венодилатация, в результате чего уменьшается венозный возврат к сердцу, снижается преднагрузка и потребность миокарда в кислороде [12]. Кроме дилатации вен, нитраты умеренно расширяют артериолы в большом и малом круге кровообращения, что снижает посленагрузку на оба желудочка сердца. Нитраты уменьшают степень вазоконстрикции и устраняют спазм коронарных артерий, расширяют как пораженные атеросклерозом коронарные сосуды, так и интактные, при этом отсутствует синдром коронарного обкрадывания [13]. Кроме того, органические нитраты улучшают реологические свойства крови (увеличивается подвижность эритроцитов и ингибирование агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов) [14]. Итак, вазодилатационный эффект органических нитратов приводит к значительному снижению пред- и постнагрузок желудочков сердца, что уменьшает давление наполнения, внутримиокардиальное напряжение и улучшает кровообращение в субэндокардиальных и интрамуральных областях в диастолу с перераспределением кровоснабжения в пользу ишемизированных областей (табл.1) [15].

Несмотря на обилие новых препаратов для лечения стабильной стенокардии, нитраты по-прежнему используют широко, причем не только для купирования острых приступов стенокардии, но и для профилактики их развития. Известно, что нитраты в составе комбинированной терапии получают более половины пациентов с ИБС, в частности, в США - 61% [16]. Органические нитраты наиболее быстро устраняют симптомы ИБС, что является причиной столь частого их назначения, и способствует улучшению качества жизни пациентов. Данные исследования COURAGE [17] свидетельствуют о том, что качественно назначенная фармакотерапия при стенокардии (в том числе с применением нитратов) по позитивному влиянию на прогноз сопоставима с результатами чрескожного коронарного вмешательства. В группе пациентов, получавших медикаментозную терапию и перенесших чрескожное коронарное вмешательство (n=1149), показатели были не лучше, чем показатели в группе, получавшей только фармакотерапию (n=1138). В группе больных, получавших только медикаментозную терапию, на разных этапах лечения 57–72% пациентов принимали изосорбид-5-мононитрат, 43–52% - антагонисты кальция, 86-89% -  $\beta$ -адреноблокаторы.

Лекарственные формы нитратов и рекомендуемые дозы представлены в таблице 1.

Таблица 1. Лекарственные формы нитратов и молсидомина для лечения стабильной стенокардии напряжения [18]

| Активное вещество | Форма                               | Суточная доза                                       | Начало / продолжительность действия |
|-------------------|-------------------------------------|---|-------------------------------------|
| Нитроглицерин     | Сублингвальные таблетки             | 0,3-0,6 мг до 1,5 мг                                | 1,5-2 мин / 10-30 мин               |
|                   | Спрей                               | 0,4 мг (одна ингаляция), 1-2 впрыскивания, до 3 доз | 2 мин / 10-30 мин                   |
|                   | Мазь 2%                             | 7,5-40 мг<br>6×6,15 × 15см                          | 20-60 мин / 3-8 ч                   |
|                   | Накожный пластырь с нитроглицерином | 0,2-0,8 мг/час                                      | >60 мин / 8-12 час                  |
| ИСНД              | Внутрь                              | 5-80 мг, 2-3 раза в сутки                           | 30-60 мин / 4-12 ч                  |
| ИС-5-МН           | Внутрь                              | 20 мг, 2 раза в день                                | 30-60 мин / 6-8 ч                   |
| Молсидомин        | Внутрь                              | 2-4 мг, 3-4 раза в день                             | 10-15 мин / 6-8 ч                   |

Сокращения: ИСДН - изосорбида динитрат; ИС-5-МН - изосорбида-5-мононитрат.

По выраженности антиангинального эффекта нитраты в среднем не уступают или даже превосходят препараты других групп. Собственно антиангинальный эффект нитратов превосходит таковой у  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов кальция [13].

#### Комбинация с другими антиангинальными препаратами

Для эффективной антиангинальной терапии представляется необходимым выполнение ряда условий. Прежде всего, необходимо быть уверенным в диагнозе стенокардии. Лечение необходимо тщательно индивидуализировать. Это касается как монотерапии, так и комбинации антиангинальных препаратов.

В таблице 1 суммированы основные эффекты препаратов, применяемых для антиангинальной терапии.

Таблица 1. Механизмы антиишемического действия основных групп антиангинальных препаратов [13]

| Механизм действия                                  | Нитраты | БАБ | Антагонисты кальция |           |           |
|--|---------|-----|---------------------|-----------|-----------|
|  |         |     | верапамил           | дилтиазем | нифедипин |
| <b>Уменьшение потребности миокарда в кислороде</b> |         |     |                     |           |           |
| Уменьшение сократимости                            | 0       | +   | +                   | +         | 0         |
| Уменьшение ЧСС                                     | 0       | +++ | +                   | +         | 0         |
| Уменьшение посленагрузки                           | +       | +   | +                   | +         | +++       |
| Уменьшение преднагрузки                            | +++     | 0   | 0                   | 0         | 0         |
| <b>Увеличение доставки кислороде к миокарду</b>    |         |     |                     |           |           |
| Уменьшение коронарной вазоконстрикции              | ++      | 0   | ++                  | ++        | +++       |
| Удлинение времени диастолической перфузии миокарда | 0       | +++ | ++                  | +         | 0         |

Сокращения: БАБ –  $\beta$ -адреноблокаторы;

Учитывая примерно одинаковую эффективность комбинации антиангинальных препаратов, при индивидуальном подборе терапии необходимо принимать во внимание переносимость и приемлемость для больного той или иной комбинации препаратов. Так, установлен синергизм антиангинальных эффектов нитратов и недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамил, дилтиазем). У больных со стенокардией напряжения III и IV функционального класса, особенно у перенесших инфаркт миокарда, нитраты целесообразно комбинировать с  $\beta$ -адреноблокаторами, которые обладают кардиопротективным действием и также усиливают антиангинальный эффект нитратов, поскольку снижают степень увеличения частоты сердечных сокращений во время физической нагрузки [19].

**Толерантность к нитратам.** Возможность длительного приема нитратов ограничена из-за развития толерантности, проявляющейся уменьшением продолжительности и выраженности эффекта этого класса препаратов при регулярном их применении либо потребностью в увеличении дозы для достижения того же эффекта. В многочисленных исследованиях показано, что реакция гемодинамики на прием нитратов значительно уменьшается в первые 12-24 час терапии [20].

Причиной появления толерантности к нитратам считают: уменьшение образования оксида азота, ускорение его инактивации из-за повышения активности фосфодиэстераз и повышение образования эндотелина-1, оказывающего сосудосуживающее действие. Предполагаемые механизмы развития толерантности к нитратам включают [21,22]: 1) избыточное поступление нитратов приводит к выработке в эндотелии супероксида и пероксинитрита, способных ингибировать гуанилатциклазу и нарушать продукцию цГМФ и повреждать функцию эндотелия; 2) снижение биоактивации органических нитратов вследствие внутриклеточного уменьшения концентрации сульфгидридных групп, необходимых для реализации эффекта NO; 3) невозможность перехода нитратов в активную форму из-за нарушения внутриклеточного митохондриального фермента альдегиддегидрогеназы; 4) развитие повышенной чувствительности к вазоконстрикторным стимулам вследствие усиления выработки катехоламинов, ренина, ангиотензина II, эндотелина-1 на фоне приема нитратов или, напротив, исчезновением вазодилатации, существовавшей в период действия нитропрепарата.

Для предупреждения развития толерантности к нитратам рекомендуется прерывистое назначение нитратов длительного действия (интервал между вечерней и утренней дозами должен быть не менее 12 ч). Необходимо, чтобы в течение нескольких часов в сутки в крови больных не было нитратов. Поэтому нитроглицериновые пластыри или мази рекомендуется держать на коже не более 12 ч. Прерывистое назначение нитратов длительного действия позволяет предотвратить развитие толерантности, однако не обеспечивает круглосуточной защиты миокарда от ишемии. Для ликвидации развившейся толерантности к нитратам следует отменять их на 3-6 дней (в это время можно назначить молсидомин, см. ниже).

**Нитратоподобные донаторы оксида азота.** Еще одним способом профилактики толерантности является применение препаратов с нитратоподобным действием, к которым с меньшей частотой и степенью выраженности развивается толерантность. К таким препаратам относится никорандил и молсидомин. Первый обладает свойствами органических нитратов и одновременно активирует АТФ-зависимые калиевые каналы. Молсидомин относится к вазодилаторам нитратоподобного действия и в оптимальной дозировке является эффективным антиишемическим и антиангинальным лекарственным средством. Молсидомин является пролекарством, в процессе метаболизма которого образуется оксид азота, что делает похожим антиангинальное действие препарата органическим нитратом. Препарат снижает потребность миокарда в кислороде (почти на 1/3) [23]. Под влиянием молсидомина снижается тонус периферических емкостных сосудов (венул) и венозный приток к сердцу, давление в легочной артерии, давление наполнения левого желудочка и напряжение стенки миокарда, увеличивается ударный объем, улучшается коллатеральный кровоток в миокарде; тормозит раннюю фазу агрегации тромбоцитов, подавляет внутритромбоцитарный синтез тромбосана, серотонина [24]. Имеются данные, что метаболит молсидомина SIN-1С оказывает иммуномодулирующее действие, что благотворно влияет на течение иммунных процессов в очагах ишемии [15]. При приеме внутрь молсидомина в дозе 2 мг антиангинальный эффект развивается через 15 мин и продолжается

примерно 6-8 ч (табл.1). Обычно начальная доза препарата составляет 2 мг 3-4 раза в день после еды. При необходимости суточная доза может быть увеличена до 16 мг (по 4 мг 3-4 раза в день). Выводится почками на 85-90% (в виде метаболитов), 9% - через кишечник. Период полувыведения составляет 0,85-3,5 ч, увеличивается при тяжелой печеночной недостаточности и не изменяется у больных с нарушениями функции почек. Поэтому при печеночной недостаточности доза препарата уменьшается.

Клиническая эффективность молсидомина при ИБС была оценена в ряде клинических исследований. В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании ACCORD [25], включавшем 700 больных, перенесших баллонную транслюминальную ангиопластику, изучалось влияние сиднониминов на просвет коронарных артерий. Препаратом сравнения был дилтиазем. Продемонстрировано достоверное снижение частоты рестенозов коронарных артерий в течение полугодового лечения молсидомином. В то же время в другом исследовании [26], проведенном у 166 пациентов с коронарной ангиопластикой, при одинаковом количестве рестенозов отмечено снижение функционального класса стенокардии в группе принимавших молсидомина 8 мг/сут в течение 6 мес по сравнению с группой плацебо. Заслуживает внимание экспериментальная работа, в которой установлено, что локальное введение молсидомина сразу после баллонной ангиопластики ингибирует гиперплазию интимы коронарных артерий [27].

В Польском эпидемиологическом исследовании [28], включавшем 2593 пациентов со стабильной ИБС, показано, что 18% пациентов получали молсидомина и 53% - длительно действующие нитраты.

Таким образом, применение оптимальной лекарственной терапии у больных со стабильной стенокардией считается необходимым условием улучшения качества жизни и прогноза. И хотя органические нитраты не влияют на прогноз, однако эти препараты занимают важное место в лечении ИБС. Основным недостатком этого класса препаратов является быстрое развитие толерантности к ним. Для профилактики толерантности к нитратам рекомендуется свободный «безнитратный» период. В то же время при стабильной стенокардии напряжения в качестве симптоматической медикаментозной терапии может быть использован молсидомина, обладающий выраженным антиангинальным эффектом и практически не вызывающим развития толерантности.

#### Литература

1 The World Health Report 2008 - primary Health Care (Now More Than Ever) // [www.who.int/whr/2008/en/](http://www.who.int/whr/2008/en/)

2 Поздняков Ю.М., Волков В.С. Стенокардия. -М 2006. С.1 -336.

3 D'Agostino R.B., Russel M.W., Huse D.M. et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. Am Heart J. 2000; 139: 272-281.

4 ESC. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary, Eur Heart J. 2006

5 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur Heart J. 2007; 28: 2375-2414.

6 Brorsson B., Bernstein S.J., Brook R.H., Werkö L. and for the SECOR/SBU Project Group. Quality of life of patients with chronic stable angina before and four years after coronary revascularisation compared with a normal population // Heart. 2002 February; 87(2): 140-145.

7 Лупанов В.П. Нитраты в лечении больных стабильной стенокардией // Справочник поликлинического врача.- 2007. - №14.

8 Fox K. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris // Eur. Heart J.- 2006.- Vol. 27.-P.1341-1381.

9 Беловол А.Н., Князькова И.И. К вопросу о лечении стабильной стенокардии напряжения // Здоров'я України.- 2012.- N.9.- С.22-23.

10 Ignarro L.J., Lipton H., Edwards J.C. et al. Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates // J. Pharmacol. Exp. Ther. -1981.-Vol.218.-P.739-749.

11 De Caterina R., Dorso C.R., Tack-Goldman K. et al. Nitrates and endothelial prostacyclin production: studies in vitro // Circulation.- 1985.-Vol.71.-P.176-182.

- 12 Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Нитраты в лечении больных стабильной стенокардией. Сердце. Журнал для практикующих врачей. 2005; 4 (1): 36–41.
- 13 Комисаренко И.А. Лечение стабильной стенокардии // Болезни сердца и сосудов.- 2007.- Том 02.- N 2.
- 14 Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Применение нитратов для профилактики приступов у больных стабильной стенокардией напряжения – каким препаратам следует отдать предпочтение? Рос. кардиол. журн. 2005; 1 (51): 70–2.
- 15 Шилов А.М., Осия А.О., Еремина И.В. Место нитратов и нитратоподобных препаратов в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца // Consilium Medicum.- 2011.- т.13.- №5.
- 16 Pepine C.J. Angina pectoris in a contemporary population: characteristics and therapeutic implications. TIDES Investigators. Cardiovasc Drugs Ther. 1998 Oct; 12: Suppl 3: 211–6.
- 17 Boden W.E., O'rourke R.A., Teo K.K. et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. 2007 Apr 12; 356 (15): 1503–16.
- 18 Гуревич М.А. Место нитратов в фармакотерапии хронических форм ишемической болезни сердца // Справочник поликлинического врача.- 2007.- Том 05.-N 2.
- 19 Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Стабильная стенокардия напряжения // Справочник поликлинического врача.- 2002.- Том 1.-N 1.
- 20 Thadani U. Nitrate tolerance, rebound, and their clinical relevance in stable angina pectoris, unstable angina, and heart failure // Cardiovasc. Drugs Ther., 10, 1997, 735-742.
- 21 Староверов И.И. Нитраты при острых коронарных синдромах // Кардиология
- 22 Беловол А.Н., Князькова И.И. Фармакологические эффекты молсидомина при стабильной стенокардии напряжения// Здоров'я України.- 2012.- Тем. номер «Кардіологія» №1.- С.73.
- 23 Клінічна фармакологія: підручник / Колектив авторів: за ред.. О.Я.Бабака, О.М.Біловола, І.С.Чекмана.- К.: Медицина, 2008.- 768 с.
- 24 Раев Д. Место на донорите на азотен оксид в лечението на стабилната ангина пекторис. Фокус върху молсидомин // Българска кардиология.- 2011.- № 4.- С.5-11.
- 25 Lablanche J.M., Grollier G., Lusson J.R. et al. Effect of the direct nitric oxide donors linsidomine and molsidomine on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The ACCORD Study. Angioplastie Coronaire Corvasal Diltiazem // Circulation.- 1997.- Vol.95(1).-P. 83–89.
- 26 Wohrie J, Hoher M, Nusser T et al. No effect of highly dosed nitric oxide donor molsidomine on the angiographic restenosis rate after percutaneous coronary angioplasty a randomized placebo controlled, double-blind trial. Can J Cardiol 2003; 19 (5): 495–500.
- 27 Harnek J., Zoucas E., de Sá V.P et al. Intimal Hyperplasia in Balloon Dilated Coronary Arteries is Reduced by Local Delivery of the NO Donor, SIN-1 Via a cGMP-Dependent Pathway // BMC Cardiovascular Disorders 2011, 11:30 doi:10.1186/1471-2261-11-30
- 28 Banasiak W. Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicentre RECENT study // Kardiol. Pol.- 2008.- Vol. 66. 642-649.