

Проблема толерантности к нитратам. Молсидомин

А.В. Бабушкина

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Резюме. В статье рассматривается феномен толерантности к нитратам, механизмы его возникновения, подходы к решению проблемы. Описаны свойства, механизм действия и преимущества представителя класса сиднониминов — молсидомина.

Ключевые слова: нитраты, толерантность к нитратам, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, сиднонимины, молсидомин, Сиднофарм.

Актуальность проблемы

Нитраты являются одними из старейших медикаментозных средств, используемых в клинической практике начиная со второй половины XIX в. (Отрохова Е.В., Иванова Н.В., 2008). Основными представителями группы органических нитратов являются глицерола тринитрат (нитроглицерин), изосорбида динитрат и изосорбида мононитрат (Коваленко В.Н. (ред.), 2008). Органические нитраты широко применяются в терапии при ишемической болезни сердца (ИБС) и застойной сердечной недостаточности (СН) (Parker J.D., 2004).

Однако основной проблемой при длительном применении нитратов является развитие толерантности, которая выражается в снижении продолжительности и выраженности их эффекта (Отрохова Е.В., Иванова Н.В., 2008) или необходимости применения этих препаратов в более высоких дозах (Данковцева Е.Н. и соавт., 2002). В клинической практике толерантность к нитратам может быть заподозрена, если пациенты сообщают о повышенной частоте эпизодов стенокардии, возникновении боли при ходьбе на коротких дистанциях или при увеличении количества нитроглицерина, применяемого сублингвально (Thadani U., 1993).

Проблема толерантности к нитратам была поднята с момента первых клинических сообщений об их применении в терапии: в 1867 г. L. Brunton отметил данный феномен у пациентов со стенокардией, а в 1888 г. D.D. Stewart сообщил о случае толерантности к нитратам у мужчины, нуждающегося в 20 гранах (1 гран = 0,0648 г) чистого нитроглицерина для достижения гипотензивного эффекта, аналогичного вызванному начальной дозой 1/100 грана (Klot H.J., 2003; Münzel T. et al., 2005). Феномен толерантности к сосудистым эффектам органических нитратов давно также известен в военной индустрии, где нитраты применяются для производства взрывчатых веществ. Головная боль, гиперемия кожных покровов, наблюдаемые у рабочих в начале контакта с нитратами, становились менее интенсивными или исчезали через несколько дней работы. Однако эта толерантность была кратковременной и после выходящих данные симптомы возникали вновь (Johnston G.D., 1998).

Хорошо известно, что основной предпосылкой к развитию лекарственной устойчивости к лобому из нитропрепаратов является поддержание его терапевтической концентрации в крови в течение продолжительного времени — от 24–48 ч при внутривенной инфузии нитроглицерина до нескольких недель

при соответствующем режиме приема пероральных форм (Воронков Л.Г., 2009). В исследовании U. Thadani и соавторов (1982) показано, что при приеме первой дозы изосорбида динитрата у пациентов со стенокардией отмечалось существенное увеличение времени нагрузки до появления признаков ишемии и возникновения приступа умеренной тяжести в течение 8 ч. Однако при приеме препарата 4 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии этот показатель повысился только в первые 2 ч приема. В этом же исследовании пероральный прием изосорбида динитрата в непродолжительной форме вызывал дозозависимое снижение артериального давления после первой дозы, но выраженность этого эффекта значительно уменьшалась при применении препарата 4 раза в сутки в качестве поддерживающей терапии.

Развитие толерантности к нитратам в значительной степени варьирует у разных пациентов. Например, постоянный прием обычных таблеток изосорбида динитрата по 10–20 мг 4 раза в сутки в течение 1 мес сопровождается полной потерей антиангинального эффекта у 10–15% больных стабильной стенокардией, у 60–70% — эффективность лекарственного средства существенно снижается и у остальных 10–15% — эффективность остается стабильной. Кроме того, 10% пациентов со стабильной стенокардией не отвечают на прием нитратов и еще у 10% развиваются побочные эффекты, требующие их отмены (Коваленко В.Н. (ред.), 2008).

Механизм толерантности к нитратам

Механизм, лежащий в основе развития толерантности к нитратам, — комплексный. Изначально его связывали с истощением запасов тиоловых групп. В настоящее время установлено, что этого не происходит, однако уменьшается количество доступных тиоловых групп, необходимых для ферментативного превращения нитратов в оксид азота (NO) (van Wijngaarden J. et al., 1996).

Гипотеза развития толерантности к нитратам вследствие нарушения процесса биотрансформации предложена почти 4 десятилетия назад. Нитроглицерин не является прямым вазодилатором, для вазоактивности он должен быть конвертирован до динитратов. Установлено, что толерантность сопровождается снижени-

ем формирования метаболита нитроглицерина 1,2 динитрата (Gori T., Parker J.D., 2002b; Gutterman D.D., 2007).

В исследованиях также показано, что толерантность к нитратам может быть вызвана нарушениями передачи сигнала NO, что ведет к снижению сосудистого и гемодинамического ответа на нитраты (толерантность рецепторов — end-organ tolerance). Толерантность рецепторов может быть опосредована снижением активности растворимой гуанилилциклазы, повышенной активностью фосфодиэстераз (фермента, ответственного за клеточный катаболизм циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ)) или сниженной активностью цГМФ-зависимой протеинкиназы, финального эффектора системы, а также снижением биодоступности NO, опосредованным повышением сосудистой продукции свободных радикалов, в особенности супероксида (Parker J.D., Gori T., 2001; Gori T., Parker J.D., 2002b).

В дополнение к окислительному стрессу и снижению конверсии нитроглицерина в его активные метаболиты клинической толерантности способствуют, вероятно, и другие факторы, а именно: увеличение объема плазмы крови, активация ренин-ангиотензиновой системы и повышение уровня вазопрессина и катехоламинов в плазме крови. Эти эффекты противодействуют вазодилаторной и разгружающей сердечную деятельность активности органических нитратов (Daiber A. et al., 2009).

Внимание исследователей толерантности к нитратам сфокусировалось на нейрогормональной активации в 1990-е годы (Fayers K.E. et al., 2003). Установлено, что терапия нитроглицерином ассоциирована с активацией нейрогормональной вазоконстрикции. Эти изменения не являются специфичными для нитроглицерина и наблюдаются при терапии другими вазодилаторами. Степень нейрогормональной стимуляции зависит от дозы нитроглицерина (Münzel T. et al., 2005). Роль в толерантности могут играть местные коронарные и/или системные нарушения в эндотелиальной нейрогормональной среде, которые ведут к нарушениям функции NO-синтазы (NOS). Отметим, что результаты недавних исследований показывают возможность роли нейрогормонального ответа в образовании свободных радикалов. Продукция ангиотензина II играет разрешающую или причинную роль в индуцированном нитратами повышении уровня супероксида за счет стимулирования ангио-

тензином II мембранной никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный (НАДФН)-оксидазы. Основным противоречием нейрогормональной гипотезы является возможность индуцирования толерантности в изолированных сосудах (Gori T., Parker J.D., 2002a).

Существуют также доказательства роли эндотелина в развитии толерантности. Продукция эндотелина стимулируется как ангиотензином II, так и окислительным стрессом в клетках эндотелия и гладких мышц. Эффект эндотелина-1 включает непосредственную вазоконстрикцию, повышение по положительной обратной связи продукции ангиотензина II и активацию протеинкиназы C. В свою очередь, протеинкиназа C стимулирует опосредованную НАДФН-оксидазой продукцию супероксида и может им аутокаталитически активироваться. Кроме того, опосредованное протеинкиназой C фосфорилирование ведет к ингибированию NOS (Gori T., Parker J.D., 2002a).

Полученные результаты исследований свидетельствуют, что нарушения регуляции автономной нервной системы, высвобождение ренина и окислительно-восстановительный статус тесно связаны и формируют комплексный механистический «пазл», фундаментальной частью которого являются маленькие неуловимые свободные радикалы кислорода (Gori T., Parker J.D., 2002a).

Впервые о роли окислительного стресса в развитии толерантности к нитратам сообщено Т. Münzel и соавторами в 1995 г.: исследователи установили, что продолжительная терапия нитроглицерином ассоциирована с повышенной сосудистой продукцией супероксида и последующим ингибированием опосредованной NO вазорелаксации (свободнорадикальная гипотеза). Точные триггеры этого феномена не установлены, хотя известно, что в процесс вовлечены усиление продукции ангиотензина II и эндотелина-1, активности протеинкиназы C, а также изменения метаболизма L-аргинина и тетрагидробиптерина (BH₄). В качестве источников супероксидного аниона указывают мембранную НАДФН- и ксантин-оксидазы, митохондрии и эндотелиальную NOS (eNOS). В настоящее время существуют четкие доказательства, что терапия нитроглицерином оказывает негативное влияние на функционирование NOS, фермента, отвечающего за эндотелиальный контроль сосудистого тонуса. В экспериментах *in vitro* установлено повышение экспрессии NOS при сниженной ее активности в течение продолжительной терапии нитроглицерином, ассоциированное с повышением образования супероксидного аниона (Parker J.D., Gori T., 2001; Gori T., Parker J.D., 2002a).

Терапия нитроглицерином также стимулирует сосудистую продукцию пероксинитрита — активной формы кислорода (АФК) — образованного в результате стремительной реакции NO с супероксидом (Münzel T. et al., 2005). Даже в невысоких концентрациях пероксинитрит оказывает непосредственный вазоконстрикторный эффект (Gori T.,

Parker J.D., 2002a). Повышенное сосудистое формирование пероксинитрита может воздействовать на специфическую функцию eNOS и таким образом индуцировать эндотелиальную дисфункцию за счет различных механизмов. Пероксинитрит может окислить BH₄ — кофактор eNOS, до дигидробиптерина, в результате недостаток BH₄ ведет к нарушениям функционирования eNOS. Далее eNOS высвобождает супероксид, что может еще больше усугубить окислительный стресс в сосудистой ткани. Результаты недавних исследований свидетельствуют, что высокоуязвимой мишенью для пероксинитрита является простаглицлин-синтаза, поэтому хроническое применение нитроглицерина *in vivo* ингибирует этот фермент. Как результат при толерантности к нитратам снижается формирование простаглицлина и повышается — простаглицлина H₂, что ведет к повышению сосудистого тонуса (Münzel T. et al., 2005). В различных исследованиях также продемонстрировано, что повышение концентрации пероксинитрита и супероксидного аниона ингибирует растворимую гуанилилциклазу, возможно, за счет окисления тиоловых групп в ее каталитическом сайте, который считается необходимым для непосредственной активации фермента нитроглицерином (Gori T., Parker J.D., 2002b).

Наблюдения свидетельствуют, что терапия нитроглицерином может вызвать существенные нарушения в митохондриальном дыхании и потреблении кислорода (Parker J.D., 2004). Хотя негативное воздействие органических нитратов на митохондрии было описано еще в 1960-х годах (набухание митохондрий, истощение тиоловых групп, нарушение дыхания), понадобилось более 40 лет для выяснения центральной роли митохондрий в токсичности нитроглицерина (Daiber A. et al., 2009). В 2002 г. Z. Chen и соавторы установили, что митохондриальная альдегиддегидрогеназа (АЛДГ-2) существенно метаболизирует нитроглицерин *in vitro* и *in vivo* и ингибирование этого фермента значительным образом снижает вазодилаторную мощь нитроглицерина.

Предположительно, окислительный стресс может способствовать непосредственно развитию толерантности как за счет окислительного ингибирования АЛДГ-2, так и/или, возможно, за счет истощения основных кофакторов, необходимых для реактивации окисленной АЛДГ-2. Усиленный митохондриальный окислительный стресс может быть решающим компонентом развития толерантности к нитратам. Механизмом, способствующим феномену толерантности, очевидно, является нитрат-индуцированная стимуляция продукции сосудистого (митохондриального) супероксида и/или пероксинитрита и последующее ингибирование АЛДГ-2, ведущее к нарушению биотрансформации нитроглицерина (Münzel T. et al., 2005). Центральная роль митохондриальных АФК в толерантности к нитратам может объясняться структурой АЛДГ-2, фермента, активируемого нитроглицерином. АЛДГ-2 имеет 3 смежных цистеин-тиоловых группы в активном сайте.

Одна из этих тиоловых групп непосредственно участвует в ферментном катализе протеина. Таким образом, окисление этих групп ведет к инактивации фермента. Это окислительное ингибирование АЛДГ-2 обеспечивает недостающее звено между концепцией роли окислительного стресса в толерантности к нитратам и концепцией снижения биоактивации органических нитратов (Daiber A. et al., 2009).

Подходы к решению проблемы

Следует отметить, что толерантность к нитратам соответствует всем критериям сосудистой (эндотелиальной) дисфункции (Daiber A. et al., 2009). В ряде рандомизированных клинических исследований (РКИ) показано, что продолжительный прием нитроглицерина ухудшает эндотелийзависимую вазодилатацию как у пациентов с ИБС, так и у здоровых лиц (Fayers K.E. et al., 2003) как в коронарной, так и периферической артериальной циркуляции (Parker J.D., 2004). При этом необходимо учитывать, что имеется прямая корреляционная взаимосвязь между риском возникновения сердечно-сосудистых событий и дисфункцией эндотелия в различных когортах пациентов (Березин А.Е., 2010). Y. Nakamura и соавторы (1999) показали повышение риска кардиальной смерти у пациентов с ИБС, продолжительный период принимающих нитраты.

Анализ выживаемости больных хронической СН (XCH) в подгруппах, проведенный в рамках многоцентровых исследований SAVE, SOLVD, TRACE и других, однозначно свидетельствует о негативном влиянии нитратов на течение и прогноз XCH. По данным 20-летнего ретроспективного исследования, проведенного в Научно-исследовательском институте кардиологии им. А.Л. Мясникова (Российский кардиологический научно-производственный комплекс) Минздравсоцразвития Российской Федерации, применение нитратов у больных с клинически выраженной XCH ассоциировалось с достоверным повышением риска смерти на 33% (цит. по: Отрохова Е.В., Иванова Н.В., 2008).

То, что частое применение нитратов может послужить поводом к возникновению толерантности, стало абсолютно ясным лишь тогда, когда стали широко применяться нитроглицериновые пластыри. Противостенокардический эффект этих пластырей исчезал по прошествии длительного периода. В крупном исследовании, организованном Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (U.S. Food and Drug Administration — FDA), выявили, что постоянное (трансдермальное) применение нитроглицерина в конечном итоге было не более эффективным, чем плацебо, даже в случаях применения в высоких дозах. С тех пор рекомендован прерывистый прием со свободным от нитратов интервалом. Из-за того, что жалобы на стенокардию в большинстве случаев связаны с напряжением, рекомендуется сочетание этого свободного от нитратов интервала с ночным отды-

хом. Впоследствии установлено, что частое применение изосорбида динитрата и мононитрата также приводит к развитию толерантности, главным образом при применении препаратов с регулируемым высвобождением. Для этих средств также разработаны прерывистые схемы дозировки (van Wijngaarden J. et al., 1997). Установлено, что для обеспечения этого условия вышеуказанный промежуток должен составлять для обычных форм изосорбида динитрата не менее 12 ч, для ретардных же форм последнего и для изосорбида мононитрата — не менее 16–17 ч (Воронков Л.Г., 2009). Однако во время этого интервала выявлено повышение частоты стенокардии (ночной), что наводит на мысль об эффекте рикошета. В других исследованиях также описан подобный феномен во время прерывистого применения нитроглицерина в форме пластырей (van Wijngaarden J. et al., 1997).

Вполне очевидно, что эксцентрический режим применения нитропрепаратов оправдан при лечении пациентов со стабильной стенокардией не выше II функционального класса (ФК), но мало приемлем для больных со стенокардией III–IV ФК, у которых возникновение ангинозных приступов провоцируется минимальными нагрузками и нередко наблюдается в состоянии покоя (Воронков Л.Г., 2009).

Отсутствие терапевтической концентрации нитровазодилатора в крови у таких пациентов в течение вышеуказанного периода является клинически небезопасным и нередко манифестирует в виде синдрома отмены нитратов, характеризующегося усилением либо появлением ангинозной боли и/или признаков ишемии на электрокардиограмме (ЭКГ). Помимо больных со стенокардией напряжения III–IV ФК, к клиническим категориям, у которых создание терапевтического окна в нитратотерапии может быть потенциально опасным, относятся пациенты со значительным числом безболевого эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ, особенно в состоянии покоя, а также больные с клиническими проявлениями левожелудочковой недостаточности, нуждающиеся в применении нитратов до полного устранения таковой. У вышеуказанных категорий пациентов представляется обоснованным полная или частичная замена нитратов на молсидомин (Сиднофарм), что достаточно успешно применяется в течение ряда лет в клинике Национального научного центра «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» Национальной академии медицинских наук Украины (Воронков Л.Г., 2009).

Сиднонимин. Молсидомин

Необходимо подчеркнуть, что производные сиднонимина обладают уникальной способностью к реализации вазодилатирующего потенциала за счет реверсии дисфункции эндотелия фактически при любом исходном уровне продукции NO, а также при высокой активности супрессантов его синтеза (Березин А.Е., 2010).

Молсидомин в настоящее время является основным клинически актуальным представителем сиднониминов — класса лекарственных препаратов, аналогичных нитратам по своему клинко-гемодинамическому действию, однако характеризующихся иной химической структурой. В молекулярном механизме действия сиднониминов имеется немаловажное отличие от соответствующего механизма действия нитратов, а именно — отсутствие вовлечения сульфгидрильных групп для активации цАМФ — гуанилатциклазного комплекса (Воронков Л.Г., 2009).

Синтезированный и испытанный в экспериментах на животных лишь в начале 70-х годов XX в. (Воронков Л.Г., 2009) молсидомин представляет собой этиловый эфир N-карбокси-3-морфолино-сиднонимина. После приема внутрь практически полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Биодоступность препарата колеблется в пределах 60–70% (Березин А.Е., 2010). Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови — 4,4 мкг/мл достигается в среднем через 1 ч (Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010). Прием пищи оказывает умеренное негативное влияние в отношении абсорбции препарата: C_{max} в плазме крови достигается на 30–60 мин позже, чем при приеме натощак. Минимальная эффективная концентрация молсидомина в плазме крови составляет 3–5 нг/мл. Связь препарата с белками крови чрезвычайно низка (3–11%). Эффект кумуляции не описан. В пожилом и старческом возрасте, при печеночной и сердечной недостаточности выраженность эффекта первого прохождения через печень уменьшается, а период полувыведения ($T_{1/2}$) препарата несколько увеличивается (Березин А.Е., 2010).

После приема внутрь молсидомин подвергается деградации в гепатоцитах с образованием активного метаболита SIN-1 (3-морфолино-сиднонимин). Последний секретируется в кровь, где после высвобождения NO-группы осуществляется его трансформация в SIN-1A (N-морфолино-N-амино-синтонитрил), воздействующий на интенсивность процесса активации гуанилатциклазы, и фармакологически неактивное соединение SIN-1c (Березин А.Е., 2010). $T_{1/2}$ молсидомина — 3,5 ч; элиминируется в виде метаболитов (с мочой на протяжении 1 сут выводится почти все количество SIN-1A) (Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010).

Гемодинамические эффекты активного метаболита молсидомина SIN-1 близки к таковым у органических нитратов (Березин А.Е., 2010). Активный метаболит SIN-1A оказывает выраженное вазодилатирующее действие, прежде всего на артериальные (магистральные) венозные сосуды (Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010), что обуславливает способность препарата снижать уровень пред- и постнагрузки на сердце, объемные параметры левого желудочка, давление в легочных сосудах и в полостях сердца, увеличивать коронарный кровоток и оказывать антиишемическое действие (Воронков Л.Г.,

2009). При приеме молсидомина внутрь отмечается редукция ударного объема, системного среднего артериального давления и периферического сосудистого сопротивления, а также умеренное повышение частоты сердечных сокращений. По данным G. Süssch и соавторов (1997) метаболит молсидомина SIN-1 сохраняет вазодилатирующую активность даже у пациентов с доказанной толерантностью к органическим нитратам, что является отражением протекторного влияния препарата в отношении сосудистого эндотелия (Березин А.Е., 2010). Молсидомин увеличивает диаметр субэндокардиальных сосудов, улучшает коронарное кровообращение и обеспечение миокарда кислородом, что, в свою очередь, повышает толерантность к физической нагрузке пациентов с ИБС. Препарат благоприятно влияет на метаболизм миокарда, в результате чего потребление в кислороде резко снижается (Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010). Антиангинальный эффект молсидомина доказан в соответствующих исследованиях (Ruapo J. et al., 1988; Messin R. et al., 1998), где он достоверно увеличивал продолжительность нагрузочного теста до появления ангинозной боли и признаков ишемии миокарда на ЭКГ у пациентов со стабильной стенокардией (Воронков Л.Г., 2009). Длительность антиангинального действия молсидомина — 6–12 ч. (Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010).

Установлено (Messin R. et al., 1995; 1998), что повышение толерантности к физической нагрузке и уменьшение депрессии сегмента ST на ЭКГ во время выполнения теста с физической нагрузкой, а также снижение частоты возникновения ангинозных эпизодов и редукция потребности в нитроглицерине на фоне применения молсидомина могут носить отчетливый дозозависимый характер. Результаты исследований G.G. De Backer, A. Derese (1985), J.P. Broustet и соавторов (1987) показали, что дополнительное применение молсидомина может способствовать уменьшению выраженности рефрактерной ишемии на ЭКГ у пациентов, получающих комбинацию двух антиангинальных лекарственных средств, один из которых блокатор β -адренорецепторов (Березин А.Е., 2010).

В ряде специально спланированных РКИ выявлен благоприятный гемодинамический и клинический эффект молсидомина у пациентов с СН, развившейся вследствие ИБС, артериальной гипертензии, кардиомиопатии и хронической обструктивной болезни легких (Kmieć M., Ochmański W., 1998). W. Rudolph, J. Dirschinger (1985) отмечали не только повышение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), но и существенный регресс клинических симптомов заболевания, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества жизни при вполне приемлемом профиле переносимости и безопасности этого лекарственного средства (Березин А.Е., 2010).

У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ добавление молсидомина в дозе 6 мг/сут к стандартной терапии сопровождалось су-

щественным достоверным возрастанием ФВ ЛЖ после 3 мес его приема (Spring A. et al., 1998). По данным Н.М. Мухарлямова и В.Ю. Мареева (1985), на фоне лечения молсидомин в разовых дозах 6–8 мг наблюдалось выраженное клиническое и гемодинамическое (объективизированное результатами эхокардиографии и катетеризации легочной артерии) улучшение у пациентов с тяжелой декомпенсированной СН. В сравнительном многоцентровом испытании эффективности инфузии молсидомина и изосорбида динитрата у 568 больных с нестабильной стенокардией не выявлено достоверных различий по числу эпизодов ишемии миокарда и частоте желудочковых аритмий между исследуемыми группами (цит. по: Воронков Л.Г., 2009).

Таким образом, молсидомин сохраняет свои позиции как лекарственное средство, позволяющее эффективно контролировать симптомы стенокардии напряжения и СН при проведении комбинированной терапии (Березин А.Е., 2010).

Установлено также, что SIN-1 способен ингибировать агрегацию тромбоцитов *in vitro* (Darius H. et al., 1984), при приеме внутрь, внутривенно (Wautier J.L., 1988; Bult H. et al., 1995) и при селективном внутрикоронарном введении (Ovize M. et al., 1990). Кроме того, он способствует высвобождению простаглинда, также препятствующего тромбообразованию, ограничению продукции тромбоксана A₂, и препятствует связыванию фибриногена (Bult H. et al., 1995; Salvemini D. et al., 1996).

Препарат отличается приемлемым уровнем переносимости и безопасности, обычно не способствует реализации артериальной гипотензии, в том числе и в ортостазе. Многие исследователи отмечают лучшую переносимость молсидомина и редкость возникновения толерантности к нему по сравнению с золотым стандартом — нитроглицерином и изосорбида-5-мононитратом (Березин А.Е., 2010). Сиднофарм можно применять при непереносимости нитратов и при развитии толерантности к нитратам (Компендиум 2010 — лекарственные препараты, 2010). Кроме того, вазодилирующие качества метаболита молсидомина SIN-1 заметно превышают таковые у органических нитратов, что нашло клиническое подтверждение в ряде специально спланированных РКИ (Березин А.Е., 2010).

Литература

- Березин А.Е.** (2010) Донаторы NO в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: перспективы клинического применения производных сиднонимина. Укр. мед. часопис, 4 (78): 49–52.
- Вертин А.Л., Тополянский А.В.** (2004) Молсидомин — новые перспективы. РМЖ, 12(5): 364–366.
- Воронков Л.Г.** (2009) Имеют ли сиднонимин перспективы в современной кардиологии? Здоров'я України, 3(1): 38–39.
- Данковцева Е.Н., Затеишиков Д.А., Сидоренко Б.А., Егорова Н.А.** (2002) Применение нитратов в медицине. Фарматека, 5: 55–62.
- Коваленко В.Н. (ред.)** (2008) Руководство по кардиологии. МОРИОН, Киев, 1424 с
- Компендиум 2010 — лекарственные препараты** (2010) В.Н. Коваленко, А.П. Виктор (ред.)

МОРИОН, Киев, с. Л-1384–1385 (<http://www.compendium.com.ua/info/2978/sopharma/sidnofarm>).

- Мухарлямов Н.М., Мареев В.Ю.** (1985) Лечение хронической сердечной недостаточности. Медицина, Москва, 208 с.
- Отрохова Е.В., Иванова Н.В.** (2008) Нитраты при хронической сердечной недостаточности: парадоксы применения во врачебной практике. Фарматека, 7(161): 34–38.
- Broustet J.P., Mora B., Douard H.** (1987) Mono- or combination therapy for stable angina pectoris. J. Cardiovasc. Pharmacol., 10(Suppl. 2): S38–47.
- Bult H., Bosmans J.M., Vrints C.J., Herman A.G.** (1995) Isosorbidedinitrate and SIN-1 as dilators of human coronary arteries and platelet inhibitors. J. Cardiovasc. Pharmacol., 25(4): 572–578.
- Chen Z., Zhang J., Stamler J.S.** (2002) Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 99(12): 8306–8311.
- Daiber A., Oelze M., Wenzel P. et al.** (2009) Nitrate tolerance as a model of vascular dysfunction: Roles for mitochondrial aldehyde dehydrogenase and mitochondrial oxidative stress. Pharmacological Reports, 61: 33–48.
- Darius H., Ahland B., Rücker W. et al.** (1984) The effects of molsidomine and its metabolite SIN-1 on coronary vessel tone, platelet aggregation, and eicosanoid formation *in vitro*—inhibition of 12-HPETE biosynthesis. J. Cardiovasc. Pharmacol., 6(1): 115–121.
- De Backer G.G., Derese A.** (1985) Double-blind, randomized, placebo-controlled study of molsidomine in patients with stable effort angina receiving beta-blocker therapy with atenolol. Am. Heart J., 109(3 Pt 2): 678–681.
- Fayers K.E., Cummings M.H., Shaw K.M., Laight D.W.** (2003) Nitrate tolerance and the links with endothelial dysfunction and oxidative stress. Br. J. Clin. Pharmacol., 56: 620–628.
- Gori T., Parker J.D.** (2002a) The puzzle of nitrate tolerance: pieces smaller than we thought? Circulation, 106: 2404–2408.
- Gori T., Parker J.D.** (2002b) Nitrate tolerance: a unifying hypothesis. Circulation, 106: 2510–2513.
- Gutterman D.D.** (2007) Combating nitrate tolerance: a novel endogenous mechanism. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 27: 1673–1676.
- Johnston G.D.** (1998) Ulster says 'NO'; explosion, resistance and tolerance. Nitric oxide and the actions of organic nitrates. The Ulster Medical Journal, 67(2): 79–90.
- Kmieć M., Ochmański W.** (1998) Molsidomine: importance in treatment of circulation disorders. Przegl. Lek., 55(10): 532–536.
- Knot H.J.** (2003) Nitrate tolerance in hypertension. New insight into a century-old problem. Circ. Res., 93: 799.
- Messin R., Boxho G., De Smedt J., Buntinx I.M.** (1995) Acute and chronic effect of molsidomine extended release on exercise capacity in patients with stable angina, a double-blind cross-over clinical trial versus placebo. J. Cardiovasc. Pharmacol., 25(4): 558–563.
- Messin R., Karpov Y., Baikova N. et al.** (1998) Short- and long-term effects of molsidomine retard and molsidomine nonretard on exercise capacity and clinical status in patients with stable angina: a multicenter randomized double-blind crossover placebo-controlled trial. J. Cardiovasc. Pharmacol., 31(2): 271–276.
- Münzel T., Sayegh H., Freeman B.A. et al.** (1995) Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. J. Clin. Invest., 95(1): 187–194.
- Münzel T., Daiber A., Mülsch A.** (2005) Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. Circ. Res., 97: 618–628.
- Nakamura Y., Moss A.J., Brown M.W. et al.** (1999) Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Am. Heart J., 138 (3 Pt 1): 577–585.

Ovize M., de Lorgeril M., Cathignol D. et al. (1990) Inhibition of coronary artery thrombosis by SIN-1, a donor of nitric oxide. J. Cardiovasc. Pharmacol., 16(4): 641–645.

Parker J.D. (2004) Nitrate tolerance, oxidative stress, and mitochondrial function: another worrisome chapter on the effects of organic nitrates. J. Clin. Invest., 113: 352–354.

Parker J.D., Gori T. (2001) Tolerance to the organic nitrates: new ideas, new mechanisms, continued mystery. Circulation, 104: 2263–2265.

Ruano J., Zueco J., López C. et al. (1988) Assessment of single doses of 8 mg sustained-release molsidomine using serial exercise tests. Eur. Heart J., 9(4): 403–411.

Rudolph W., Dirschinger J. (1985) Effectiveness of molsidomine in the long-term treatment of exertional angina pectoris and chronic congestive heart failure. Am. Heart J., 109(3 Pt 2): 670–674.

Salvemini D., Currie M.G., Mollace V. (1996) Nitric oxide-mediated cyclooxygenase activation. A key event in the antiplatelet effects of nitrovasodilators. J. Clin. Invest., 97(11): 2562–2568.

Spring A., Jorda-Mydlowska B., Kosmala W., Witkowska M. (1998) The influence of 3-month treatment with molsidomine on structure, function and some neurohormonal parameters in patients with chronic heart failure treated with digoxin, diuretic and angiotensin converting enzyme inhibitors. Pol. Merkur. Lekarski., 4(24): 315–318.

Slitsch G., Kim J.H., Bracht C., Kiowski W. (1997) Lack of cross-tolerance to short-term linsidomine in forearm resistance vessels and dorsal hand veins in subjects with nitroglycerin tolerance. Clin. Pharmacol. Ther., 62(5): 538–545.

Thadani U. (1993) Nitrate therapy and the development of tolerance. Arch. Fam. Med., 2: 880–885.

Thadani U., Fung H.L., Darke A.C., Parker J.O. (1982) Oral isosorbide dinitrate in angina pectoris: comparison of duration of action and dose-response relation during acute and sustained therapy. Am. J. Cardiol., 49: 411–419.

van Wijngaarden J., van Veldhuisen D.J., de Graeff P.A. (1997) Лечение стенокардии нитратами. РМЖ, 5(8): 2.

Wautier J.L. (1988) Role of molsidomine on platelet activation in coronary ischemia. Presse Med., 17(20): 1037–1040.

Проблема толерантності до нитратів. Молсидомін

А.В. Бабушкіна

Резюме. У статті розглядається феномен толерантності до нитратів, механізми його виникнення, підходи до вирішення проблеми. Описані властивості, механізм дії та переваги представника класу сиднонімів — молсидоміну.

Ключові слова: нитрати, толерантність до нитратів, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, сидноніміни, молсидомін, Сиднофарм.

Problem of nitrate tolerance. Molsidomine

A.V. Babushkina

Summary. The phenomenon of nitrate tolerance, mechanisms of its occurrence, approaches to solution of the problem is considered in the article. Properties, the mechanism of action and advantages of molsidomine (the representative of sidonimines) are described.

Key words: nitrates, nitrate tolerance, ischemic heart disease, chronic heart failure, sidonimines, molsidomine, Sydnopharm.