

Европейский вектор лечения пациентов с ишемической болезнью сердца



European Heart Journal (2013) 34, 2949–3003
doi:10.1093/eurheartj/ehz296

ESC GUIDELINES

2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease

Стратегия лечения пациентов с ИБС включает мероприятия, направленные на улучшение прогноза заболевания, что подразумевает снижение риска развития осложнений и увеличение продолжительности жизни больного, а также на повышение качества жизни пациентов за счет уменьшения частоты и тяжести приступов стенокардии. Уменьшение физического и психологического дискомфорта, связанного с персистенцией симптомов ИБС, достигается путем модификации образа жизни, медикаментозной (антиангинальной) терапии, чрескожного коронарного вмешательства или хирургической коррекции.

В Рекомендациях 2013 года Европейского общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии напряжения молсидомин включен в перечень антиишемических препаратов.

7. Lifestyle and pharmacological management

7.1 Risk factors and ischaemia management

7.1.3 Pharmacological management of stable coronary artery disease patients

7.1.3.3 Anti-ischaemic drugs

7.1.3.3.1 Nitrates

7.1.3.3.2 b-Blockers

7.1.3.3.3 Calcium channel blockers

7.1.3.3.4 Ivabradine

7.1.3.3.5 Nicorandil

7.1.3.3.6 Trimetazidine

7.1.3.3.7 Ranolazine

7.1.3.3.8 Allopurinol

7.1.3.3.9 Molsidomine

Начиная с 1851 г., когда нитроглицерин был впервые использован для лечения приступов стенокардии, и по сей день нитроглицерин остается одним из наиболее часто используемых антиангинальных средств. В настоящее время в клинической практике применяют производные органических нитратов, в числе которых тринитрат глицерина (нитроглицерин), изосорбид динитрат и изосорбид-5-мононитрат, а также сиднонимин, наибольшую распространенность среди которых получил молсидомин. Несмотря на различия в химическом строении, органические нитраты и молсидомин являются донаторами экзогенного оксида азота (NO) и обладают схожими фармакологическими эффектами. После поступления в организм и прохождения через печень органические тринитраты (NO₃) трансформируются в динитраты – диоксид азота (NO₂), в частности, изосорбид-2-динитрат. После этого динитраты в эндотелиальных и гладкомышечных клетках под действием мембранных ферментов и кофакторов (сероводородных радикалов) превращаются в мононитраты (NO). Последние стимулируют гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках, что приводит к ин-

тенсификации синтеза гуанозинмонофосфата, снижению цитозольной концентрации ионов кальция и, как следствие, к расслаблению миоцитов и расширению сосудов. Доказано, что NO, продуцируемый эндотелиальными клетками в ответ на стимуляцию серотонином, тромбоксанами, катехоламинами, обладает не только выраженным вазодилатирующим эффектом, но и способностью подавлять агрегацию и адгезию тромбоцитов, блокировать экспрессию генов, кодирующих структуру молекул адгезии (ICAM-I, VCAM-I и P-селектина), тормозить синтез белка моноцитарного хемоаттрактанта (MCP-I), а также нейтрализовать активные радикалы кислорода. Эти особенности лежат в основе антиатерогенного, противовоспалительного и антиоксидантного действия NO. Таким образом, применение нитратов у пациентов с ИБС позволяет достичь релаксации гладкомышечной ткани сосудистой стенки, в том числе коронарных сосудов, снизить пред- и постнагрузку на желудочки сердца, уровень давления наполнения, внутримиекардиальное напряжение, усилить кровообращение с его перераспределением в пользу ишемизированных областей миокарда, уменьшить потребность миокарда в кислороде, а также улучшить реологические свойства крови. Несмотря на то что органические нитраты оказывают выраженное антиангинальное действие, они не могут изменить прогноз заболевания, и, в частности, уменьшить смертность и частоту развития осложнений у пациентов, перенесших острый ИМ, что было доказано в ходе исследований ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico).

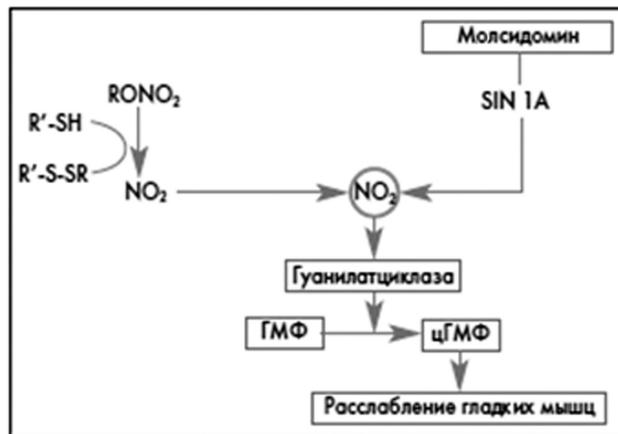
Эффективность и безопасность молсидомина были подтверждены в ходе ряда клинических исследований. Так, R. Messin и соавторы (1998) сообщают, что назначение молсидомина пациентам со стабильной стенокардией напряжения ассоциировалось с улучшением переносимости большими физическими нагрузками, уменьшением частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине. Кроме этого, по данным A. Spring и соавторов (1998), включение молсидомина в состав базисной терапии сердечной недостаточности приводило к увеличению фракции выброса с 33,8% до 44,8%, а также более эффективно в сравнении с изосорбид-5-мононитратом снижало давление в легочной артерии у пациентов с сердечной недостаточностью II–III функционального класса по классификации NYHA (Lechman G. et al., 1998).

Наиболее изученным представителем группы сиднонимин является молсидомин (препарат Сиднофарм – производитель АО «Софарма», Болгария), обладающий нитратоподобным антиангинальным эффектом. Молсидомин представляет собой пролекарство, которое при поступлении в организм подвергается деградации в гепатоцитах с образованием активного метаболита SIN-1 (рисунок). Последний после высвобождения NO-группы трансформируется в SIN-1A, воздействующий на интенсивность процесса активации гуанилатциклазы, и фармакологически неактивное соединение SIN-1C (Берзин А.Е., 2010).

цГМФ-опосредованная вазодилатация, обусловленная применением молсидомина, затрагивает преимущественно вены как мелкого, так и крупного калибра, след-

ствием чего является значительная редукция преднагрузки на сердце, уменьшение сердечного выброса и напряжения стенки левого желудочка, что в свою очередь приводит к снижению потребности миокарда в кислороде, оптимизации соотношения между транспортом и утилизацией кислорода, а также улучшению коронарного кровоснабжения в субэндокардиальных слоях миокарда. Активные метаболиты молсидомина (SIN-1 и SIN-1A) обладают рядом гемодинамических эффектов, оказывающих благоприятное влияние на метаболизм миокарда в условиях ишемии за счет уменьшения систолического и конечного диастолического давления в левом желудочке, ударного объема сердца, среднего артериального давления, системного сосудистого сопротивления, увеличения частоты сердечных сокращений и диастолического коронарного кровотока («Новости медицины и фармации», № 7 (409), 2012). Реализация указанных эффектов молсидомина способствует предотвращению миокардиальной ишемии, что клинически проявляется в виде сокращения частоты приступов стенокардии, повышения толерантности к физической нагрузке и уменьшения депрессии сегмента ST (Безшейко В.Г., 2011).

Установлено, что молсидомина оказывает разностороннее положительное влияние на сердечно-сосудистую систему: способствует уменьшению систолического и конечного диастолического давления в левом желудочке, ударного объема, среднего артериального давления и системного сосудистого сопротивления, учащению сердечных сокращений и усилению коронарного кровотока в период диастолы (Arkopac B.M. et al., 1996), а также выделению простаглицлина, ингибирующего процесс агрегации тромбоцитов и обладающего сосудорасширяющими



Сравнительная схема действия нитратов и сиднонимов (Г.Е. Ройтберг, А.В. Стругинский, 2007)

свойствами (Salvemini D. et al., 1996). Некоторые наблюдения указывают на то, что метаболит молсидомина SIN-1C оказывает иммуномодулирующее действие, тем самым положительно влияя на течение иммунных реакций в очаге некроза при ИМ. В результате вазодилатации, уменьшения потребности сердечной мышцы в кислороде, усиления коллатерального кровообращения в миокарде, замедления темпов продукции серотонина и тромбоксана, вызванных приемом Сиднофарма, повышается толерантность к физическим нагрузкам и уменьшается частота и тяжесть приступов стенокардии, связанных с физическим напряжением.

(Список литературы находится в редакции)