

## Применение сиднониминов в кардиологической практике

А. Л. Верткин, В. А. Мошина

Кафедра клинической фармакологии Московского государственного медико-стоматологического университета (МГМСУ)

### Введение

Препараты — доноры NO-группы используются в кардиологической практике с 1867 года, когда L. Brunton, будучи 23-летним интерном, впервые испробовал вдыхание паров амилнитрита у больного с тяжелой грудной жабой, которому до этого могли помочь исключительно кровопусканием. Наиболее же широкое распространение получил глицерилтринитрат или нитроглицерин, впервые синтезированный в 1846 году итальянским химиком A. Sobrero, но внедренный в клиническую практику только в 1879 году Murrell. Использование нитроглицерина у больных вначале противодействовал тот же Brunton, который, будучи осведомленным о гипотензивном действии нитроглицерина, считал все же неприемлемым применение его у людей в связи с тяжелыми побочными эффектами (головной болью и рвотой). Характерной приметой времени является то, что эти выводы Brunton сделал, проведя серию опытов на самом себе. Лишь в 1903 году Francois-Frank предположил, что нитраты приводят к расширению коронарных артерий, и навряд ли кто мог подумать, что до вручения Нобелевской премии, присужденной в 1928 году Furchgott, Murad и Ignarro, и как бы подведшей итоги поискам механизма действия лекарств этой группы, пройдет почти столетие...

В 30-е годы в США и Швеции независимо друг от друга был синтезирован изосорбида динитрат, однако война помешала широкому внедрению этого препарата и первое исследование по нему было проведено в 1946 году. В 60-е начал использоваться активный метаболит изосорбида динитрата — изосорбида мононитрат. В 70-е появился новый класс антиангинальных препаратов — сиднонимины.

А. Л. Верткин — профессор, зав. кафедрой,

В. А. Мошина — врач.

Рецензент: В. Г. Кукес, зав. кафедрой клинической фармакологии ММА им. И.М. Сеченова академик РАМН

Ранее, когда широко употреблялся термин «нитраты», недоумение вызывало место сиднониминов в классификации лекарств. Действительно, не являясь нитратами по химическому строению, они оказывали сходный эффект. Объяснение механизма их действия появилось после выяснения роли оксида азота, сигнальной молекулы сердечно-сосудистой системы, того самого таинственного эндотелий-релаксирующего фактора, вызывающего расширение сосудов [33, 44, 45].

Описание механизма действия нитроглицерина послужило обоснованием к появлению нового названия группы антиангинальных препаратов — *доноры NO группы*.

В методическом указании речь пойдет о сиднонимах, основным представителем которой является препарат молсидомин.

### Фармакокинетика молсидомина

Молсидомин, который выпускается под торговым названием диласидом в таблетках пролонгированного действия для перорального приема в дозировках 2, 4 и 8 мг. С учетом того, что препарат начинает действовать только после прохождения через печень, оптимальным путем введения является прием внутрь. В литературе есть данные о применении инфузионных форм сиднониминов (препарат линсидомин), однако в широкой клинической практике эти способы не используются.

**Механизм действия молсидомина** связан с биотрансформацией препарата в печени в активный метаболит: 3-морфо-линосиднонимин (SIN-1), который, попадая в кровь активизируется в N-морфо-лино-M-аминосинтонитрил (SIN-1A), от него отщепляется NO-группа, воздействующая на процесс активации гуанилатциклазы, в результате чего ГТФ превращается в цГМФ, что приводит к запуску процесса расслабления клеток мышечной оболочки сосудов. [3, 42].

В отличие от нитратов, при введении которых развивается толерантность, связанная с окислением сульфгидрильных групп нитрат-

ных рецепторов и снижением образования цГМФ внутри клетки, действие активных метаболитов молсидомина на гладкомышечные клетки не уменьшается в зависимости от времени экспозиции, так как они стимулируют гуанилатциклазу прямо, а нитраты опосредуют свое действие через S-нитрозотиол с участием сульфгидрильных групп и цистеина [1-3, 37]

### Основные фармакокинетические свойства молсидомина

**Биодоступность.** После приема внутрь молсидомин абсорбируется практически полностью из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 60–70%. Остальные 30–40% метаболизируются в печени

**Максимальная концентрация в плазме крови** 3–5 нг/мл. Через 8 ч после приема внутрь ретардной формы концентрация в плазме составляет около 5 нг/мл. Максимальная концентрация в крови после приема внутрь таблетки ретард вдвое выше, чем после приема таблетки 2 мг.

**Пути выведения.** 10% молсидомина связывается с белками. Молсидомин в виде метаболитов выводится почками (90%) и через кишечник (9%); оставшийся процент выводится в неизменном виде.

**Период полувыведения:** таблетки 2 мг  $1,88 \pm 0,75$  часа, таблетки ретард 8 мг  $2,56 \pm 0,62$  часа. Период полувыведения увеличивается у больных с нарушениями функции печени и не изменяется у больных с нарушениями функции почек.

### Фармакодинамика

Действие препарата при приеме внутрь наступает в течение 20 минут, максимальный эффект достигается через 30–60 минут и продолжается от 4 до 6 часов.

#### Показания к применению молсидомина:

Благодаря своему влиянию на системный и коронарный кровоток, параметры центральной и периферической гемодинамики, эндотелий сосудистой стенки и агрегационные свойства крови препарат нашел применение в терапии:

- стенокардии;
- острого коронарного синдрома;
- острой и хронической сердечной недостаточности;
- хронической легочной патологии (легочной гипертензии);
- цирроза печени (портальной гипертензии).

#### Противопоказания:

- шок, сосудистый коллапс или выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 100 мм рт. ст.);

- понижение центрального венозного давления;
- закрытоугольная форма глаукомы;
- повышенная чувствительность к препарату;
- детский возраст;
- беременность (I триместр), лактация.

### Основные фармакодинамические эффекты молсидомина

#### 1. Периферическая вазодилатация

Молсидомин действует преимущественно на венозное сосудистое русло, снижая уровень преднагрузки на сердце, объемные параметры левого желудочка, давление в легочных сосудах и полостях сердца, лимитирует повышение давления в легочных артериях при проведении пробы с физической нагрузкой. В результате происходит разгрузка малого круга кровообращения, улучшается коронарное кровоснабжение в субэндокардиальных слоях миокарда, снижаются внутримикардальное напряжение и потребление сердцем кислорода.

По мнению ряда исследователей молсидомин обладает так же **артериодилатирующим эффектом**, который проявляется при применении высоких доз препарата, а по некоторым данным и обычных доз. Это приводит к снижению АД, общего сосудистого сопротивления, приросту ударного и сердечного индексов [6, 7, 13, 14, 24, 46].

#### 2. Антиагрегантный эффект

*В последние годы появились работы, свидетельствующие о влиянии молсидомина на механизмы агрегации и адгезии тромбоцитов, которое реализуется благодаря способности метаболита молсидомина SIN-1:*

- проникать в тромбоциты и тормозить активность фосфолипазы на мембране клетки [38];
- препятствовать потоку кальция внутрь тромбоцита, ингибировать образование тромбосана [48].

#### 3. Антиаритмический эффект

При применении молсидомина:

- увеличивается синтез простагландина I<sub>2</sub> (простаглицлина), обладающего мощной сосудорасширяющей активностью
- уменьшается биосинтез тромбосана A<sub>2</sub>, который наряду с вазоконстрикторным действием на резистивные сосуды, обладает способностью повышать электрическую нестабильность миокарда и вызывать фибрилляцию

**МОЛСИДОМИН НЕ ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ КУПИРОВАНИЯ ПРИСТУПОВ СТЕНОКАРДИИ!**

**С осторожностью назначают препарат больным:**

- с нарушениями мозгового кровообращения: (особенно геморрагическим инсультом);
- с повышенным внутричерепным давлением;
- больным, склонным к артериальной гипотензии;
- пожилым пациентам;
- пациентам после недавно перенесенного инфаркта миокарда.

**Необходимо помнить**, что

- при нарушенной функции почек концентрация молсидомина в плазме крови не изменяется;
- при выраженном нарушении функции печени, увеличиваются концентрация молсидомина в плазме крови и период полувыведения, что может потребовать корректировки дозы препарата;
- в период лечения (особенно в начале) необходимо воздержаться от вождения автомобиля и занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций;
- на время лечения следует исключить прием спиртного.

**Побочные эффекты:**

- со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия, иногда вплоть до коллапса;
- со стороны ЦНС: в начале лечения — головная боль, возможно замедление психических и двигательных реакций, в редких случаях — головокружение;
- со стороны ЖКТ: тошнота, потеря аппетита, диарея;
- прочие: в редких случаях — аллергические реакции (кожные высыпания, бронхоспазм).

В ряде исследований показано, что в сравнении с органическими нитратами выраженность побочных эффектов (в частности головной боли) при использовании молсидомина значительно меньше [3].

### **Данные клинических испытаний по применению молсидомина при различных заболеваниях**

В последние годы стало просто невозможно говорить о каком-либо вмешательстве без упоминания результатов серии клинических испытаний. Одним лекарством в этом отношении повезло больше — они изучались в развернутых мультицентровых мега-исследованиях (иные — в качестве препарата сравнения), другим «повезло» меньше — опыт их изучения ограничен меньшим количеством исследований и меньшим количеством пациентов, которые были включены в эти испытания.

Сиднониминные препараты не изучались в крупных исследованиях — и в этом еще одна причина их «непопулярности». Однако, в подтверждение потенциала этих лекарств, можно все-таки привести данные ряда исследований [3].

### **Опыт применения сиднониминов у больных с ИБС**

**Лечение стенокардии**

В исследованиях, посвященных изучению эффектов молсидомина в лечении стенокардии, было показано, что более высокая антиангинальная активность наблюдалась при стенокардии напряжения по сравнению со стенокардией покоя [17, 18]. Отмечены повышение толерантности к физической нагрузке и снижение степени ишемической депрессии сегмента ST после приема молсидомина у больных ИБС [20, 34, 40]. Эффективным оказалось его применение у больных с рефрактерными к терапии формами стенокардии, особенно при развитии толерантности к нитратам [22]. Молсидомина улучшал результаты лечения больных со стабильной стенокардией при одновременном применении с бета-блокаторами [28]. При длительном приеме молсидомина (8 мг 3 раза в день) у больных ИБС отмечалось снижение частоты приступов стенокардии на 93%, дозы потребления нитратов на 83% [23], при этом не наблюдалось развития толерантности к препарату.

**Лечение острого коронарного синдрома:**

В 1997 году J. Delonca и соавт. были опубликованы данные рандомизированного мультицентрового исследования, где в параллельных группах изучалась эффективность 72-х часовой инфузии линсидомина и изосорбида динитрата у 568 пациентов с *нестабильной стенокардией IIIВ класса по Браунвальду*.

Все пациенты получали базовую терапию аспирином и бета-адреноблокаторами. Изучались летальность, частота рецидивирования стенокардии, количество эпизодов депрессии сегмента ST и частота развития желудочковых нарушений ритма. Ни по одному из исследуемых параметров не было выявлено значимой разницы между исследуемыми группами.

Таким образом, была подтверждена гипотеза о том, что инфузия линсидомина не менее эффективна, чем инфузия изосорбида динитрата при лечении нестабильной стенокардии.

**Сиднонимин при остром инфаркте миокарда** прошли клиническую проверку в проведенном в Европе исследовании *ESPRIM* (European Study of Prevention of Infarct with Molsidomine Group, 1994). Молсидомина назначали 2007 больным без клинических признаков сердечной недостаточности в первый день инфаркта миокарда, сначала внутривенно в дозе

1 мг в час в течение 48 часов, а потом в дозе 16 мг в день, 12 дней. Плацебо получали 2010 больных инфарктом миокарда. Пациенты, получавшие молсидомин, чаще жаловались на головную боль. Смертность в обеих группах не отличалась как через 35 дней, так и через 13 месяцев.

Таким образом, в ходе этого исследования молсидомин не показал своих преимуществ в лечении больных острым инфарктом миокарда. Впрочем, как и не продемонстрировали эффекта нитроглицерин и изосорбида-5-мононитрат, назначавшиеся у сходных пациентов в исследовании GISSI-3 и ISIS-4. Тем не менее, в ряде экспериментальных работ показано, что молсидомин предотвращает развитие коронарного тромбоза и уменьшает размеры зоны инфаркта [29]. Кроме того, отмечено усиление ингибирующего влияния ацетилсалициловой кислоты на функции тромбоцитов при одновременном назначении с молсидомин [38]. Возможно, что метаболит молсидомина SYN-1C обладает иммуномодулирующими свойствами, в частности может благоприятно влиять на течение иммунных процессов в очаге некроза при инфаркте миокарда.

#### **Лечение ранней постинфарктной стенокардии**

В работе А. Верткина и соавт. были получены данные о возможности применения молсидомина (Polfa, Польша) в качестве средства для лечения ранней постинфарктной стенокардии [3]. В основную группу (группу молсидомина) включено 28 пациентов, 12 с Q-образующим инфарктом миокарда (у 7-инфаркт нижней локализации, у 5-передней) и 16 с не-Q инфарктом миокарда. У всех пациентов в течение первых пяти суток сохранялись или возникали вновь приступы стенокардии. В качестве контрольной рассматривалась группа из 24 пациентов, получавших изосорбида-5-мононитрат (Эфокс, Schwarz Pharma, Германия), включающая 11 пациентов с Q-инфарктом миокарда (6 с нижним и 5 с передним) и 13 с не-Q инфарктом миокарда. Молсидомин назначался по схеме 4 мг 4 раза в сутки, ИСМН по 20 мг 2 раза в сутки. Все пациенты получали терапию аспирином (125 мг/сут), пропранололом (80–160 мг/сут). Пациенты с Q-инфарктом передней локализации получали аналаприл 5–20 мг/сут. К 14-м суткам зафиксирован положительный эффект от проводимой терапии у пациентов как основной, так и контрольной групп. В основной группе частота ангинозных приступов снизилась с 4,4/сут до 1,7/сут. В контрольной группе отмечено снижение частоты приступов с 4,0/сут до 1,5/сут. Разница между группами достоверна. В обеих группах зафиксировано по 1 случаю

смерти от рецидива инфаркта. Головная боль отмечалась чаще в группе пациентов, получавших изосорбид-5-мононитрат (8 случаев) против 3 случаев в группе пациентов, получавших молсидомин.

Полученные данные свидетельствуют о возможности применения молсидомина в качестве средства для лечения ранней постинфарктной стенокардии.

#### **Применение сиднониминов у больных, перенесших коронарную ангиопластику**

В 1997 году было проведено исследование, в котором изучалось влияние сиднониминов на просвет коронарных артерий и прогноз у больных, перенесших баллонную транслюминальную ангиопластику. Препаратом сравнения был дилтиазем. Всего в исследование было включено 700 пациентов. В качестве первичной точки отслеживалась шестимесячная летальность в группах сравнения, вторичными точками были частота рестенозов и изменение просвета коронарных артерий при повторной коронарографии через полгода. Основной вывод — линсидомин и молсидомин (Л+М) в большей степени увеличивают просвет коронарных артерий, уменьшают частоту рестенозов по сравнению с дилтиаземом (Д), но не влияют на прогноз жизни коронарных больных.

#### **Применение молсидомина у больных застойной сердечной недостаточностью**

Как и нитратные препараты, сиднониминны могут использоваться у больных сердечной недостаточностью [1, 4, 7, 32]. По мнению ряда исследователей молсидомин обладает так же артериодилатирующим эффектом, который проявляется при применении высоких доз препарата, а по некоторым данным и обычных доз. Это приводит к снижению АД, общего сосудистого сопротивления, приросту ударного и сердечного индексов при повышенном уровне преднагрузки на сердце [6, 7, 13, 14, 24]. При сниженном уровне преднагрузки молсидомин, вызывая неадекватное уменьшение венозного притока крови к сердцу, наоборот может уменьшить показатели насосной функции [11, 13, 14]. А. Spring и соавт. изучали динамику изменения фракции выброса у 30 пациентов с сердечной недостаточностью. На фоне базовой терапии (иАПФ, диуретики, сердечные гликозиды) ФВ составляла 33,8%. Через 3 месяца после добавления к терапии молсидомина (6 мг/сут) ФВ значимо увеличилась (44,8%).

По данным В.Ю. Мареева [6], применение препарата у больных с хронической сердечной недостаточностью IIА-IIБ стадии вызывает снижение венозного тонуса (на 28%), центрального венозного давления, диастолического наполнения левого желудочка что позволяет добиться улучшения насосной функции

сердца и клинического состояния у 76% больных при отсутствии прямого влияния препарата на сократимость.

Проводилось также исследование, в котором оценивалось гемодинамическое действие молсидомина в сравнении с изосорбидом динитратом у больных ишемической болезнью сердца стабильного течения, осложненной хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса NYHA.

Изменения центральной и периферической гемодинамики при терапии молсидомином были более выражены, чем на фоне применения нитросорбида, что сочеталось с достоверным уменьшением клинических проявлений ХСН [15]. У больных с рефрактерными формами сердечной недостаточности молсидомина оказывал хороший клинический эффект [15, 39, 40].

У больных с декомпенсированными пороками сердца молсидомина способствовал снижению давления в легочной артерии, конечного диастолического объема, повышению толерантности к физической нагрузке [1, 2, 12–14].

Эффективность молсидомина выше у больных с давлением наполнения левого желудочка более 18 мм. рт. ст. и положительной фармакологической пробой с нитроглицерином.

Сравнение влияния 24-х часовой инфузии молсидомина и изосорбида 5-мононитрата на уровень давления в легочной артерии (Lechman и соавт., 1998) в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании у 15 пациентов с NYHA II–III показало, что молсидомина в большей степени снижает давление в легочной артерии.

**Применение молсидомина в лечении больных хроническими обструктивными заболеваниями легких**

Легочную гипертензию считают основным фактором формирования хронического легочного сердца у больных хроническим обструктивным бронхитом. В последние годы показана роль эндотелиального расслабляющего фактора в регуляции легочного кровообращения. В ряде исследований было показано, что применение молсидомина у больных хроническим обструктивным бронхитом приводит к снижению систолического давления в легочной артерии, объемных показателей правого сердца, улучшению функции внешнего дыхания, отсутствию ухудшения оксигенации крови [16].

Действие препарата проявляется как при умеренной, так и при тяжелой стадиях легоч-

ной гипертензии. В последнее время появились данные о возможности применения молсидомина при лечении первичной легочной гипертензии у новорожденных.

**Применение молсидомина у больных циррозом печени**

Еще одним показанием для применения молсидомина может быть цирроз печени с портальной гипертензией. Известно, что применение нитратов и бета-блокаторов уменьшают давление в системе воротной вены. N. Hori и соавт. в 1996 г. опубликовали результаты экспериментального исследования на крысах, в ходе которого было показано, что молсидомина эффективнее, чем пропранолол снижает давление в воротной вене у экспериментальных животных, а комбинация этих препаратов имеет полный аддитивный эффект.

**Рекомендации по применению молсидомина**

**Стабильная стенокардия напряжения** — при стенокардии напряжения 2 ФК препарат может применяться эпизодически в дозе 2–4 мг за 30–60 мин до физической нагрузки (или иной ситуации), стереотипно вызывающей приступ стенокардии.

При стенокардии напряжения 3–4 ФК препарат может назначаться в суточной дозе 16 мг (4 мг 4 раза в день).

**Острый коронарный синдром** — применение молсидомина целесообразно в случаях непереносимости органических нитратов или быстрого развития толерантности к ним. Предпочтительнее простую форму молсидомина (16 мг/сут). Не следует применять молсидомина при наличии нестабильной гемодинамики. Не следует принимать ретардные формы для купирования приступа стенокардии.

**Ранняя постинфарктная стенокардия** — молсидомина не менее эффективно, чем органические нитраты уменьшает количество приступов стенокардии в суточной дозе 16 мг (простая или ретардная формы).

**Застойная сердечная недостаточность** — молсидомина может расцениваться как дополнение к стандартной терапии (иАПФ, диуретики, сердечные гликозиды, бета-адреноблокаторы) в случаях ее недостаточной эффективности. Кроме того, молсидомина может назначаться на ночь при развитии ночных приступов сердечной астмы. В этом случае следует предпочесть ретардную форму препарата (диласидом).

*Таким образом, молсидомина (диласидом) является приемлемой альтернативой органическим нитратам в лечении ИБС, сердечной недостаточности, в особенности в случае непереносимости нитратов, а также развития толерантности к ним. Кроме того, изучаются возможности применения молсидомина при хронической легочной патологии и при циррозе печени.*