ZU_2013_19.qxd 21.10.2013 15:35 Page 22

Нитраты короткого действия и молсидомин: возможность комбинации при лечении стенокардии

Периферический вазодилататор, антиангинальный препарат из группы сиднониминов молсидомин открывает новые возможности в терапии стенокардии. Молсидомин может применяться как при развитии толерантности к нитратам, так и для ее предупреждения, а также в составе комбинированной терапии.

Нитраты являются одними из старейших медикаментозных средств, используемых в клинической практике. Как известно, препараты данной группы обладают способностью препятствовать появлению ишемии миокарда или уменьшать ее выраженность, могут купировать (при использовании быстродействующих лекарственных форм) или предупреждать появление приступов стенокардии. В основе лечебного эффекта нитратов (нитровазодилататоров) лежит способность субстратно увеличивать содержание оксида азота, являющегося эндотелиальным релаксирующим фактором. Главный принцип терапии нитратами – обеспечить максимальную терапевтическую эффективность и, насколько возможно, снизить риск нежелательных и побочных эффектов. Основной проблемой при длительном применении нитратов является развитие толерантности, которая выражается в снижении продолжительности и выраженности эффекта указанных препаратов или необходимости их применения в более высоких дозах. В случае если привыкание к лекарственному средству развилось, после отмены чувствительность к нему обычно восстанавливается в течение нескольких дней. На этой закономерности основан главный способ предотвращения развития привыкания к нитратам – прерывистое применение. Реализовать в клинике данный принцип терапии нитратами можно путем дифференцированного назначения последних в зависимости от специфики течения болезни у каждого конкретного пациента, тяжести стенокардии, стабильности ее течения, особенностей образа жизни.

При длительном применении ослабления эффекта нитратов короткого действия не наблюдается. При регулярном применении пролонгированных форм нитратов и изосорбида динитрата, особенно пластырей и мазей, риск развития толерантности значительно возрастает. В случае снижения эффективности нитратов при вынужденном регулярном приеме рекомендуется прервать лечение хотя бы на 24 ч, разрешив больному только купировать приступы с помощью короткодействующего нитроглицерина. Однако при этом возможно развитие синдрома отмены, связанного с резким прекращением поступления нитроглицерина в организм.

Эксцентрический режим применения нитропрепаратов оправдан при лечении пациентов со стабильной стенокардией не выше II функционального класса (ФК), но практически не приемлем для больных со стенокардией III-IV ФК, у которых возникновение ангинозных приступов провоцируется минимальными нагрузками и нередко наблюдается в состоянии покоя. Отсутствие терапевтической концентрации нитровазодилататора 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 группам, у представителей которых создание терапевтического окна в нитратотерапии может быть потенциально опасным, относятся пациенты со значительным количеством безболевых 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 указанных категорий пациентов представляется обоснованным полная или частичная замена нитратов на молсидомин (Сиднофарм).

Молсидомин в настоящее время является основным клинически актуальным представителем сиднониминов. 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.

Молсидомин, отличаясь по своей химической структуре от нитратов, почти полностью идентичен им по механизму антиангинального действия. В отличие от нитратов для молсидомина не характерно развитие толерантности со снижением эффективности во время длительной терапии. В печени молсидомин трансформируется в активный метаболит SIN-1, который выделяет оксид азота, что, как известно, сопровождается отчетливым вазодилатирующим и умеренным антиагрегантным эффектами. В отличие от органических нитратов молсидомин стимулирует образование оксида азота без участия SH-групп. Это объясняет тот факт, что при лечении молсидомином толерантность развивается гораздо реже, чем при применении нитратов. Препараты молсидомина (Сиднофарм) отличаются умеренно пролонгированным действием (около 4-6 ч) и поэтому могут использоваться для профилактики приступов стенокардии.

Молсидомин увеличивает переносимость нагрузок, уменьшает количество приступов стенокардии при физической нагрузке; подавляет раннюю фазу агрегации тромбоцитов, снижает выделение и синтез серотонина, тромбоксана и других проагрегантов. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью (СН), снижая преднагрузку, препарат способствует уменьшению размеров камер сердца. Кроме того, молсидомин снижает давление в легочной артерии, уменьшает наполнение левого желудочка и напряжение стенки миокарда, ударный объем крови.

Установлено, 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. Показано, 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.

В ряде специально спланированных рандомизированных исследований выявлен благоприятный гемодинамический и клинический эффект молсидомина у пациентов с СН, развившейся вследствие ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, кардиомиопатии и хронического обструктивного заболевания легких; 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.

У пациентов со сниженной ФВ ЛЖ добавление молсидомина в дозе 6 мг/сут к стандартной терапии сопровождалось существенным достоверным возрастанием ФВ ЛЖ после 3 мес такого лечения. В исследованиях на фоне приема молсидомина 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 количеству эпизодов ишемии миокарда и частоте желудочковых аритмий между исследуемыми группами. Таким образом, молсидомин сохраняет свои позиции как лекарственное средство, позволяющее эффективно контролировать симптомы стенокардии напряжения и СН при проведении комбинированной терапии.

Действие молсидомина начинается через 20 мин после приема внутрь, достигает максимума через 0,5-1 ч и продолжается до 6 ч. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, режим дозирования и продолжительность терапии устанавливают индивидуально. Препарат назначают в начальной дозе 1-2 мг (0,5-1 таблетка) 2 р/сут. При недостаточной выраженности терапевтического эффекта кратность назначения увеличивают до 3 р/сут.

Таким образом, к преимуществам молсидомина относятся доказанная эффективность при стенокардии напряжения и застойной СН, лучшая по сравнению с таковой нитратов переносимость и отсутствие толерантности при регулярном приеме в течение длительного времени. Данные об ухудшении прогноза на фоне длительного приема молсидомина у какой-либо категории больных отсутствуют. Кроме того, вазодилатирующие качества метаболита молсидомина SIN-1 заметно превышают таковые органических нитратов, что нашло клиническое подтверждение в ряде специально спланированных рандомизированных клинических исследований.

Молсидомин (Сиднофарм) отличается приемлемым уровнем переносимости и безопасности, обычно не способствует реализации артериальной гипотензии, в том числе в ортостазе. Многие исследователи отмечают лучшую переносимость молсидомина и редкость возникновения толерантности к нему по сравнению с соответствующими показателями для золотого стандарта – нитроглицерина и изосорбида-5-мононитрата. Молсидомин можно применять при непереносимости нитратов, развитии толерантности к нитратам, а также в составе комбинированной терапии.

Подготовила ***Катерина Котенко***

Список литературы находится в редакции.