

Качество жизни пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) в значительной степени зависит от наличия и тяжести симптомов стенокардии. Кроме того, наличие симптомов стенокардии является прогностически неблагоприятным фактором, отражающим повышение риска смерти. В лечении и профилактике приступов стенокардии у больных ИБС используются донаторы оксида азота (NO). **Терапия антиангинальными препаратами продолжает оставаться значимой частью ведения пациентов с хронической ИБС, поскольку позволяет существенно повысить качество жизни больных.**

Среди многочисленных биологически активных веществ, вырабатываемых эндотелием, важнейшим является эндотелиальный фактор релаксации NO, определяющий практически во всех тканях. В 1980 г. R.F. Furchgott и J.V. Zawadzki впервые на экспериментальной модели установили наличие эндотелийзависимой релаксации гладкой мускулатуры сосудов. Авторы исследования отметили, что при удалении эндотелия из сосудов вазодилатация не отмечалась, но сохранялся ответ на нитроглицерин. Оксид азота присутствует во всех эндотелиальных клетках и является внутриклеточным фактором, способным регулировать физиологические функции, в частности активность нервной и сердечно-сосудистой систем. Нормально функционирующий эндотелий отличает непрерывная секреция NO, необходимая для поддержания тонуса артериальных сосудов.

Органические нитраты служат донаторами экзогенного NO, который по своему физиологическому действию идентичен эндогенному. Впервые купирование приступов стенокардии с помощью донаторов NO (нитроглицерина) было осуществлено в 1879 г. В 1950-х гг. появились нитраты пролонгированного действия, их стали использовать также для профилактики приступов стенокардии.

Известно, что органические нитраты являются пролекарствами, подвергающимися сложной метаболической биотрансформации преимущественно в гладкомышечных клетках

Донаторы NO в лечении стабильной стенокардии

Сравнение изосорбида динитрата и молсидомина

сосудов. Эта биотрансформация приводит к образованию радикала NO или связанных с ним S-нитрозотиолов, активирующих фермент гуанилатциклазу, который, в свою очередь, приводит к образованию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в сосудистой стенке. Последний регулирует (снижает) внутриклеточное содержание кальция, что приводит к венозной и артериальной вазодилатации, которая и является основным эффектом нитратов. Кроме того, имеются данные о способности этих препаратов усиливать образование и секрецию простаглицлина эндотелиальными клетками. Немаловажно, что нитраты действуют независимо от способности клеток эндотелия вырабатывать эндогенный NO. Несмотря на обилие новых препаратов для лечения стабильной стенокардии, нитраты широко используются и в настоящее время — как для купирования острых приступов стенокардии, так и для профилактики их развития (И.И. Князькова, 2012).

К нитросодержащим препаратам относятся органические нитраты и сиднонимы. Из органических нитратов в современной клинической практике применяются три препарата: тринитрат глицерина (нитроглицерин), изосорбида динитрат, а также изосорбид-5-мононитрат, являющийся естественным метаболитом изосорбида динитрата. Из сиднонимов в клинике широко используется молсидомин.

Известно, что при длительном применении антиишемическая эффективность нитратов может значительно ослабевать в связи с развитием толерантности. Попытки назначать нитраты таким образом, чтобы поддерживать их постоянный эффект в течение суток нередко заканчиваются развитием привыкания к этим препаратам. Иногда может наблюдаться исчезновение эффекта нитрата — в этих случаях говорят о развитии полного привыкания к ним (С.Ю. Марцевич, 2003). В среднем выраженность толерантности к нитратам тем больше, чем более длительно и постоянно поддерживается концентрация препарата в крови. В качестве причин появления толерантности

специалисты называют уменьшение образования NO, ускорение его инактивации из-за увеличения активности фосфодиэстеразы, а также повышение образования эндотелина-1, оказывающего сосудосуживающее действие.

В связи с проблемой толерантности к органическим нитратам ведутся поиски альтернативной терапии при ИБС. Известно, что предупредить снижение антиангинального эффекта нитратов можно с помощью их прерывистого применения. Для предотвращения резистентности необходимо, чтобы в течение нескольких часов в сутки нитраты не присутствовали в крови больных, то есть интервал между вечерней и утренней дозами должен составлять 8-12 ч. Однако такая стратегия имеет существенные недостатки. Так, далеко не всегда удается достичь соответствующего перерыва в приеме нитратов в связи с возникновением приступов стенокардии в это время, а резкое прекращение приема нитратов даже на сравнительно непродолжительный период может спровоцировать синдром отмены, чреватый риском серьезных осложнений. Кроме того, прерывистая стратегия не всегда способна предупредить развитие толерантности (J.C. Cowan, 1992). Немаловажно, что такой подход не обеспечивает круглосуточной защиты миокарда от ишемии и фактически не применим при стенокардии напряжения IV функционального класса (ФК), когда для обеспечения надлежащего эффекта необходимо постоянное присутствие нитратов в крови пациента. Для ликвидации уже развившейся толерантности нитраты следует временно отменять, заменяя их молсидомин. Данный препарат может с успехом применяться в длительной терапии совместно с нитратами, обеспечивая выраженный эффект и профилактику развития толерантности.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что молсидомин действует аналогично нитроглицерину, но его антиангинальный эффект длится дольше. В отличие от традиционных нитратов молсидомин не индуцирует формирование толерантности, что подтверждается многочисленными экспериментальными исследованиями (W. Jansen et al., 1987; J.-P. Vinel et al., 1990; R. Messin et al., 2008). Отсутствие привыкания объясняют тем, что метаболиты этого препарата образуют NO только лишь при взаимодействии с кислородом без участия ферментов и кофакторов (W.O. Foye et al., 2008).

Молсидомин, отличающийся по своей химической структуре от нитратов, почти полностью идентичен им по механизму антиангинального действия. В печени молсидомин трансформируется в активный метаболит SIN-1A, который выделяет оксид азота (NO), что, как известно, сопровождается отчетливым вазодилатирующим и умеренным антиагрегантным эффектом (рис.). Характерно, что в отличие от органических нитратов молсидомин стимулирует образование оксида азота без участия SH-групп. Это объясняет тот факт, что при лечении молсидомин гораздо реже, чем при применении нитратов, развивается толерантность (Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский, 2007).



Рис.

Эффект молсидомина сравнительно длительный и наблюдается в течение 4-6 ч (B. Rosenkranz et al., 1996). Препарат начинает действовать через 10 мин после перорального приема, при сублингвальном применении — быстрее (S. Guerchicoff et al., 1978). При приеме этого препарата наблюдается преимущественно вазодилатация вен мелкого и крупного калибра, что приводит к значительной редукции преднагрузки на сердце, уменьшению сердечного выброса. Это имеет следствием снижение

потребления миокардом кислорода и увеличение соотношения доставляемого и потребляемого кислорода. Наблюдаемый эффект способствует предотвращению миокардиальной ишемии, что клинически проявляется в виде снижения частоты приступов стенокардии, повышения толерантности к физической нагрузке и уменьшения депрессии сегмента ST (E. Bassenge, 1982). В исследованиях доказана выраженная эффективность молсидомина, в том числе его воздействие на депрессию сегмента ST. Так, показательные результаты лечения молсидомин в дозе 8-16 мг 45 больных со стабильной стенокардией, состояние которых оценивалось через 3 мес от начала терапии (И.И. Синицина, 2009). Под воздействием молсидомина у 55% пациентов со стенокардией II ФК приступы полностью исчезли; их частота достоверно уменьшилась у 39% участников. Клиническая эффективность молсидомина в этом исследовании была подтверждена и данными велоэргометрической нагрузки: при той же мощности, что и до лечения, у 58% больных со II ФК исчезла депрессия сегмента ST, у 81% пациентов — приступы стенокардии. При стенокардии III ФК депрессия сегмента ST и приступы исчезли соответственно у 50 и 54% больных.

В ряде ранних исследований проводилось сравнение эффективности молсидомина с таковой других препаратов. Так, в одном из испытательных сравнений молсидомин и изосорбида динитрат длительного действия у пациентов с заболеваниями коронарных артерий. Результаты исследования оценивались по степени депрессии сегмента ST после дозированной физической нагрузки в базовый период и под влиянием препаратов. В первые 8 ч после их приема более выраженный антиангинальный эффект наблюдался при применении изосорбида динитрата в сравнении с приемом молсидомина, однако уже после 12 ч никаких антиангинальных эффектов у изосорбида динитрата не отмечено, несмотря на то что в крови сохранялась его терапевтическая концентрация. В то же время после коррекции дозы у пациентов, принимавших молсидомин, имело место уменьшение депрессии ST на 38%. Такие результаты можно объяснить ранним формированием у пациентов толерантности к изосорбида динитрату, а в случае молсидомина — более коротким периодом полувыведения (G. Lehmann et al., 1998). Еще в одном исследовании показано, что прием молсидомина (по 2 мг 3 р/сут) значительно снижает частоту приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина у пациентов со стабильной стенокардией. Результаты одного из системных обзоров показали, что молсидомин по сравнению с изосорбида динитратом является более эффективным средством для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью вследствие ишемической кардиомиопатии (M. Kmiec, W. Ochmanski, 1998). Кроме того, недавние исследования продемонстрировали одинаковую статистически значимую действенность молсидомина и ингаляций NO в отношении снижения легочного артериального давления и легочного сосудистого сопротивления у пациентов с легочной гипертензией (S.D. Lee et al., 2001).

Рассмотрим также эквивалентность доз молсидомина и изосорбида динитрата. В частности, таблетка препарата Сиднофарм® содержит 2 мг молсидомина, антиангинальный эффект которых сопоставим с таковым 10 мг изосорбида динитрата (С.Ю. Марцевич 2003). Для профилактики приступов стенокардии изосорбида динитрат назначают в начальной дозе 10 мг 4-5 р/сут (при недостаточной эффективности с 3-5-го дня лечения суточную дозу можно увеличивать до 60-120 мг). В составе комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности, при легочной гипертензии суточная доза составляет 30-80 мг. В то же время прием молсидомина начинают с малых доз — по 1-2 мг 2 р/сут. При недостаточной выраженности терапевтического эффекта кратность назначения увеличивают до 3 р/сут; максимальная суточная доза молсидомина составляет 12 мг. Наиболее удобными для пациента с точки зрения режима дозирования являются препараты, содержащие 2 мг молсидомина в одной таблетке (Сиднофарм®).

Подготовила **Катерина Котенко**

СИДНОФАРМ®

Molsidomine

табл. 2 мг



Ефективне лікування

СТЕНОКАРДІЇ

без розвитку толерантності

- ♥ **Зменшує частоту нападів стенокардії¹**
- ♥ **Підвищує толерантність до фізичного навантаження¹**
- ♥ **Не викликає звикання при тривалому застосуванні²**

1. I. E. Синицина и соавт. «Облет применения молсидомина у больных со стабильной стенокардией» — Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. №7.

2. I. E. Синицина и соавт. «Особенности лечения больных со стабильной стенокардией: сравнение молсидомина с нитроглицерином» — Кардиология. 2008. №1. С. 20-23.

Лицензия № 0203000101 от 02.10.2009
 Государственное АО «Сиднофарм» в Украине
 10, Митрофаново, в. 3, корпус: 04014-020, Киев, 04013
 тел.: (044) 361-1385, e-mail: info@sopharma.ua

