

Место молсидомина в лечении ишемической болезни сердца

Нитраты традиционно применяются у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) уже более 100 лет, и с момента первых клинических сообщений об их использовании стала очевидной проблема развития толерантности.

В основе механизма действия нитратов лежит образование оксида азота (NO) при взаимодействии с рецепторами, содержащими сульфгидрильные группы (SH). Это приводит к активации растворимой гуанилатциклазы, которая способствует накоплению цГМФ и, как следствие, к расслаблению миоцитов. Такой механизм приводит к вазодилатации, однако важную роль в нем играет количество доступных SH-групп, с уменьшением которого связывают возникновение толерантности к нитратам. Показано также, что развитие толерантности может быть вызвано нарушением передачи сигнала NO, что в целом соответствует критериям эндотелиальной дисфункции и приводит к снижению сосудистого и гемодинамического ответа на нитраты.

Применение изосорбида динитрата в дозе 10-20 мг 4 р/сут у пациентов со стабильной стенокардией уже через 1 мес приводит к снижению эффективности у 60-70% больных, у 10-15% пациентов отмечается полная потеря антиангинального эффекта (В.Н. Коваленко, 2008; М.И. Лутай и соавт., 2010). Существует также группа пациентов, у которых нитраты не могут служить даже кратковременной стартовой терапией стенокардии. Так, 10% пациентов со стабильной стенокардией не отвечают на прием нитратов, еще у 10% больных развиваются побочные эффекты, требующие полной отмены лечения указанными препаратами.

Критериями развития толерантности к нитратам следует считать:

– ослабление (вплоть до полного исчезновения) антиангинального эффекта;

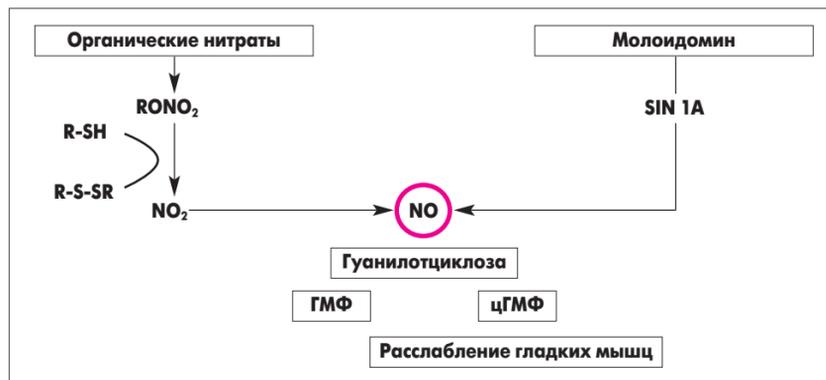


Рис.

– увеличение потребности в суточной дозе препарата (количестве принятых сублингвально таблеток или орошений спреем);
– снижение толерантности к физическим нагрузкам;
– увеличение количества эпизодов ишемии на ЭКГ.

В отличие от органических нитратов метаболиты молсидомина способны напрямую, без участия сульфгидрильных групп, стимулировать гуанилатциклазу, поэтому толерантность к данному препарату не развивается (Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский, 2007). После приема внутрь молсидомина подвергается трансформации в печени: происходит высвобождение NO-группы, превращение в активный метаболит SIN-1A, а затем – в неактивный SIN-1C. С действием последнего связаны антиишемический эффект и увеличение коронарного кровотока. Активный метаболит SIN-1A

оказывает вазодилатирующее влияние на субэндокардиальные и емкостные (магистральные) венозные сосуды, тем самым снижая пред- и постнагрузку на сердце, параметры левого желудочка, давление в легочных сосудах и полостях сердца.

Как свидетельствуют результаты клинических наблюдений, даже длительный (в течение года) прием молсидомина в терапевтических дозах (8 мг/сут) не приводит к развитию толерантности. С учетом этого становится понятным, что молсидомина является препаратом выбора у больных с толерантностью к нитратам или индивидуальной непереносимостью указанных лекарственных средств, а также для предупреждения ангинозных приступов у пациентов со стенокардией II-IV функционального класса (ФК). Благодаря своим гемодинамическим эффектам (снижение давления в системе легочной артерии, уменьшение пред- и постнагрузки на сердце) молсидомина эффективен и у пациентов с синдромом сердечной недостаточности, развившимся вследствие ИБС, артериальной гипертензии, кардиопатии, обструктивного заболевания легких.

У пациентов с установленной толерантностью рационально заменять нитраты на молсидомина, руководствуясь следующими принципами:

– отмену нитратов проводят постепенно (уменьшая дозу в течение 2-3 дней) для предотвращения синдрома отмены;
– лечение молсидомином начинают с малых доз (2-4 мг/сут), постепенно повышая дозу до терапевтической (8-12 мг/сут в зависимости от ФК стенокардии).

Риск развития толерантности прямо пропорционален длительности лечения и режиму приема препарата: чем дольше в крови поддерживается постоянная концентрация нитрата, тем выше риск развития толерантности. Таким образом, группу риска развития толерантности составляют пациенты со стенокардией III-IV ФК, постоянно принимающие нитраты в высоких дозах. У таких больных рационально назначать молсидомина в среднетерапевтических дозах (8-12 мг/сут) для снижения потребности в нитратах и предотвращения развития толерантности к ним.

Отдельную группу составляют пациенты с непереносимостью органических нитратов (выраженные головные боли с тошнотой, рвотой, артериальная гипотензия) и отсутствием ответа на лечение указанными препаратами. Таким пациентам для предотвращения приступов стенокардии показана монотерапия молсидомином. Рекомендуемая начальная доза 8 мг/сут при необходимости может быть увеличена до 12 мг/сут или 16 мг/сут в зависимости от ФК стенокардии. К преимуществам подобной терапии можно отнести доказанную эффективность при стенокардии напряжения, лучшую по сравнению с таковой лечения нитратами переносимость и отсутствие толерантности при регулярном приеме в течение длительного времени.

Данные рекомендации находят свое подтверждение в клинических испытаниях.

Так, G. Sutsch и соавт. проведено двойное слепое плацебо контролируемое исследование, в котором показано, что назначение сидномина на протяжении 7 сут позволяет предупредить развитие толерантности к терапии нитроглицерином. В исследовании, проведенном R. Messin и соавт. (1998), у 90 больных стабильной стенокардией напряжения на фоне терапии молсидомином выявлены достоверное повышение толерантности к нагрузке и уменьшение депрессии сегмента ST во время нагрузочных проб, а также снижение частоты ангинозных приступов и потребности в нитроглицерине. В работе Е.М. Идрисовой и соавт. показана достаточно низкая эффективность нитратов у пациентов с ИБС в сочетании с артериальной гипотензией. Толерантность к нитратам фиксировалась в ранние сроки – через 1-2 нед терапии у 70% больных с высокой долей (14%) тахифилаксии. В то же время альтернативная терапия молсидомином у этой категории больных обеспечила высокую антиангинальную эффективность в течение годового курса и сопровождалась улучшением систолической функции миокарда левого желудочка без развития толерантности. В ряде исследований отмечен клинический эффект молсидомина у пациентов с сердечной недостаточностью. Повышение фракции выброса левого желудочка отмечалось уже через 3 мес приема препарата, наблюдались существенный регресс клинических симптомов заболевания, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества жизни пациентов. В когорте пациентов с сердечной недостаточностью молсидомина рекомендован при сохранении ишемических изменений на ЭКГ при условии, что больной получает рекомендованную терапию в соответствующих дозах, или как средство для реверсии симптомов заболевания при III-IV ФК по NYHA.

Эффективность монотерапии молсидомином изучалась на базе 8 российских центров с участием 356 больных со стенокардией II-III ФК. По результатам наблюдений, монотерапия стенокардии молсидомином оказалась эффективной у 76,1% участников. При проведении контрольной велоэргометрии через 3 мес лечения наблюдались достоверное увеличение максимальной мощности нагрузки с 69,7 до 86,8 Вт, уменьшение частоты снижения сегмента ST с 67,5 до 43,5%, приступов стенокардии с 84 до 55,1%.

В Украине зарегистрирован препарат молсидомина Сиднофарм компании Sopharma, выпускаемый в таблетках по 2 мг. Для контроля над стенокардией II ФК рационально использовать Сиднофарм для профилактики ангинозного приступа за 30-60 мин до нагрузки в дозе 2-4 мг. При стенокардии III-IV ФК рекомендуется назначение молсидомина в дозе 2-4 мг внутрь 2-3 р/сут. В случае хорошей переносимости и необходимости усилить терапевтическое действие разовую дозу препарата увеличивают до 8 мг, сохраняя кратность приема.

Таким образом, Сиднофарм является эффективным антиангинальным и антиишемическим препаратом, который показан пациентам со стенокардией II-IV ФК, а также лицам с хронической сердечной недостаточностью. Применение Сиднофарма как альтернативного антиангинального средства обоснованно у больных высокой группы риска развития толерантности к нитратам (пациенты со стенокардией III-IV ФК, имеющие постоянную потребность в нитратах), у пациентов с уже имеющейся толерантностью к данным препаратам или их непереносимостью. Монотерапия Сиднофармом эффективна у большинства пациентов в отношении снижения частоты ангинозных приступов и повышения толерантности к физическим нагрузкам. Применение препарата Сиднофарм у пациентов с сердечной недостаточностью позволяет достичь увеличения фракции выброса левого желудочка, снижения давления в легочной артерии и полостях сердца и предупреждать развитие ишемических атак.

Подготовила Мария Маковецкая

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 застосуванні¹**

¹ Р.И. Савельев и соавт. «Объём применения молсидомина у больных со стабильной стенокардией» — Российский фармакологический журнал. 2007, 9(1).

² Л.В. Зинченко и соавт. «Молсидомина в лечении больных со стабильной стенокардией: сравнение при переносимости длительности действия лекарственных препаратов» — Украинский журнал фармакологии. 2010, 1(1).

Львівська філія СФ «Сиднофарм» № 20 10 3000
Продовження СФ «Сиднофарм» в Україні
№ 10, Миколаївська, с.п.б. Кабул: 044-4323 1646, 04273
Тел.: (044) 301 1288, e-mail: sifarm@sidnofarm.com.ua

СФ «Сиднофарм» № 20 10 3000
Львівська філія СФ «Сиднофарм» № 20 10 3000
Продовження СФ «Сиднофарм» в Україні
№ 10, Миколаївська, с.п.б. Кабул: 044-4323 1646, 04273
Тел.: (044) 301 1288, e-mail: sifarm@sidnofarm.com.ua

СФ «Сиднофарм» № 20 10 3000
Львівська філія СФ «Сиднофарм» № 20 10 3000
Продовження СФ «Сиднофарм» в Україні
№ 10, Миколаївська, с.п.б. Кабул: 044-4323 1646, 04273
Тел.: (044) 301 1288, e-mail: sifarm@sidnofarm.com.ua