

В.П. ЛУПАНОВ, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса, Москва

МОЛСИДОМИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Рассмотрены механизмы действия и клиническое применение вазодилатора молсидомина (прямого донатора оксида азота) у больных стабильной ишемической болезнью сердца. Обсуждаются результаты клинических работ, оценивается эффективность применения и место молсидомина (Сиднофарма) в лечении больных стабильной стенокардией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, стенокардия, лечение, вазодилатация, молсидомин

Целью лечения хронической ишемической болезни сердца (ИБС) является улучшение качества жизни пациента за счет снижения частоты ангинозных приступов, профилактика острого инфаркта миокарда и улучшение выживаемости [1–3].

В профилактике приступов стенокардии на первое место обычно выходят фармакологические препараты, которые назначаются с целью снижения нагрузки на сердце и потребности миокарда в кислороде и увеличения перфузии миокарда. Широко применяются три класса препаратов: органические нитраты, бета-адреноблокаторы и антагонисты кальция.

■ Нитраты применяются только для облегчения симптомов стенокардии или профилактики повторных ишемических эпизодов

Долгосрочная профилактика стенокардии может достигаться с помощью различных вазодилаторов. Под общим названием *нитровазодилаторы* объединяют органические нитраты (нитроглицерин, изосорбида ди- и мононитрат), а также препараты нитратоподобного действия молсидомин, нитропруссид натрия и др. [4]. Нитраты по-прежнему являются надежными препаратами в лечении больных, страдающих стенокардией.

Нитратоподобным действием, и, следовательно, антиангинальным эффектом обладает молсидомин, зарегистрированный и применяющийся в течение многих лет в европейских странах и в РФ. Препарат назначается для профилактики приступов стабильной стенокардии.

Механизм действия. Молсидомин оказывает релаксирующее действие на гладкомышечные клетки сосудистой стенки благодаря стимуляции внутриклеточной растворимой гуанилатциклазы. Это приводит к повышению уровня циклического гуанозин-3',5'-монофосфата (цГМФ) и в конечном итоге – к активации эндотелиального фактора релаксации (EDRF), т. е. эндогенного нитровазодилатора [5–8].

С этим фактором тесно связывают и даже отождествляют оксид азота (NO). Активные метаболиты молсидомина ока-

зывают вазодилатирующий эффект, сходный с действием нитратов, но без участия сульфгидрильных групп (SH-групп): уменьшают пред- и постнагрузку на сердце благодаря вазодилатации (уменьшение периферического венозного сопротивления, увеличение эластичности артериальных сосудов крупного калибра), уменьшают напряжение стенки миокарда, что приводит к снижению потребности миокарда в кислороде. Молсидомин улучшает коллатеральное кровообращение в миокарде, обладает антиагрегационными свойствами: тормозит раннюю фазу агрегации тромбоцитов, подавляет внутритромбоцитарный синтез тромбосана, серотонина [9].

Долгосрочная профилактика стенокардии может достигаться с помощью различных форм нитратов, включая таблетки изосорбида ди- или мононитрата, однако ее ограничивает развитие толерантности к нитратам (т. е. уменьшение или исчезновение выраженности антиангинального эффекта при регулярном приеме и сохранении достаточно высокой концентрации в крови), которая в какой-то мере развивается у большинства пациентов. Этот нежелательный эффект может быть предотвращен созданием безнитратного промежутка продолжительностью не менее 8 ч – как правило, в ночное время, когда в действии нитратов нет необходимости. Этого также можно достичь, если ретардные формы принимать 1 раз в сутки, а обычные таблетки – 2 раза в первую половину дня [10, 11, 24].

Нитраты применяются только для облегчения симптомов стенокардии или профилактики повторных ишемических эпизодов. Наиболее частыми побочными эффектами этих препаратов являются головная боль, головокружение, артериальная гипотензия и сердцебиение за счет рефлекторной синусовой тахикардии. Последняя может быть уменьшена при комбинации нитратов с бета-блокаторами. Требуется осторожность при использовании нитратов у больных, получающих другие вазодилаторы (ингибиторы АПФ, антагонисты кальция), а также диуретики (из-за возможности избыточного снижения АД, особенно у тех больных, у которых систолическое АД не превышает 100–110 мм рт. ст.). Более выраженную реакцию можно ожидать у пожилых больных, принимающих одновременно с нитратами дигидропиридиновые антагонисты кальция (нифедипин, амлодипин, фелодипин и т. д.). Не существует убедительных данных, что у больных хронической ИБС нитраты улучшают выживаемость или предотвращают развитие инфарктов.

Сиднонимины являются производными сиднонов – группы химических соединений с уникальной циклической структурой, которая впервые была синтезирована химиками Сиднейского университета в Австралии. В честь города Сиднея новая группа веществ была названа сиднонами. В конце 1960-х гг. в Японии был синтезирован молсидомин – нитровазодилатор из группы сиднонов, который, как и органические нитраты, является донатором оксида азота. Молсидомин представляет собой пролекарство, которое после метаболизации в печени превращается в фармакологически активные соединения SIN-1 (3-морфолино-сиднонимин) и SIN-1A (N-морфолино-N-аминоацетонитрил), а в конечном итоге, подобно тому как это происходит при биотрансформации нитратов, образуется оксид азота.

Активный метаболит молсидомина SIN-1 может рассматриваться как фармакологический заместитель EDRF у больных с нарушенной функцией эндотелия, например при коронарной болезни сердца, в то время как ацетилхолин вызывает вазоспазм. В нормальных условиях у здоровых людей они приводят к эндотелий-зависимой вазодилатации.

Молсидомин (ТН Сиднофарм, Болгария) является вазодилатором, который по механизму действия сходен с нитратами. В адекватных дозах он является эффективным противоишемическим и антиангинальным лекарственным средством [12]. Препарат может быть использован для профилактики приступов стенокардии (4–12 мг/сут), в т. ч. у больных с привыканием к нитратам [2].

Фармакокинетика. Молсидомин выпускают в таблетках 2, 4 мг (форте) и в таблетках пролонгированного действия 8 мг (ретард), а также в комплекте для инъекций – ампулы с 2 мг молсидомина и 1 мл растворителя. Фармакокинетические характеристики молсидомина приведены в *таблице 1*.

После приема обычной таблетки молсидомина внутрь (2 мг) максимальный эффект наступает через 1 ч и продолжается 5–7 ч. Таблетки 8 мг могут оказывать эффект до 12 ч. Для профилактики приступов стенокардии назначают таблетки по 2–4 мг 2–3 раза в день либо форму пролонгированного действия – таблетки 8 мг (ретард) 1 раз в день. В более тяжелых случаях можно применять таблетку 4 мг (форте) 3 раза в день или таблетку 8 мг (ретард) 2 раза в день.

Клинические исследования молсидомина. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 90 пациентов со стабильной стенокардией напряжения в течение полутора месяцев оценивали сравнительную

эффективность пролонгированной лекарственной формы молсидомина (8 мг 1 раз в сутки per os) и лекарственной формы молсидомина обычного высвобождения (4 мг 2 раза в день per os). Оказалось, что вне зависимости от лекарственной формы препарата наблюдалось статистически значимое ($p < 0,05$) уменьшение депрессии сегмента ST на ЭКГ, увеличение переносимости физических нагрузок, уменьшение количества ангинозных приступов [15].

Молсидомин может вызывать ингибирование ранней фазы агрегации тромбоцитов (опосредованное цГМФ), снижает активность ингибитора тканевого активатора плазминогена в плазме, приводит к снижению внутритромбоцитарного синтеза тромбосана, что способствует снижению констрикторного тонуса коронарных артерий, ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [5]. Эти эффекты и улучшение функции эндотелия могут оказывать благоприятное влияние на рестеноз после коронарной баллонной ангиопластики.

■ Молсидомин является вазодилатором, который по механизму действия сходен с нитратами. В адекватных дозах он является эффективным противоишемическим и антиангинальным лекарственным средством

В 1997 г. было проведено проспективное мультицентровое рандомизированное исследование ACCORD [16], в котором у 700 больных стабильной коронарной болезнью сердца изучалось влияние прямых донаторов оксида азота сиднонимин (инфузия лисидомина с последующим пероральным приемом молсидомина) на просвет коронарных артерий и прогноз у больных, перенесших баллонную транслюминальную ангиопластику. Препаратом сравнения был дилтиазем. В качестве первичной конечной точки отслеживалась 6-месячная летальность в группах сравнения; вторичными точками были частота рестенозов и изменения просвета коронарных артерий при повторной коронарографии через полгода. Было установлено, что молсидомин и лисидомин в большей степени увеличивают просвет коронарных артерий по сравнению с дилтиаземом (уменьшают частоту рестенозов после ангиопластики; минималь-

Таблица 1. Фармакокинетические характеристики молсидомина [4, 13, 14]

Препарат	Биодоступность	Начало действия	ТС _{max} **	t _{1/2} ***	Продолжительность действия	Метаболизм	Выведение
1. Таблетки обычного высвобождения	60–70%	20 мин *	30–60 мин	110 мин	4–6 ч	В печени	С мочой 90%, остальное с желчью через кишечник
2. Таблетки пролонгированные	60–70%	30–60 мин	2 ч	160 мин	8–12 ч	-//-	-//-

* При сублингвальном приеме через 5 мин.

** Максимальная концентрация в крови.

*** Период полувыведения (полуэлиминации препарата).

ный диаметр артерии 1,94 против 1,81 мм при приеме дилтиазема, $p = 0,01$), но не влияют на прогноз жизни коронарных больных. Эти данные отчасти противоречат результатам другого исследования, в котором также после ангиопластики назначали молсидомин.

В 2003 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования 166 пациентов, которые после баллонной транслюминальной ангиопластики в течение 6 мес. получали внутрь терапию высокими дозами молсидомина (8 мг 3 раза в сутки). Оказалось, что количество рестенозов ($\geq 50\%$ просвета сосуда) в группах пациентов, получавших молсидомин ($n = 83$), не отличалось от такового в группе плацебо ($n = 83$) и составляло 25,6 и 29,9% соответственно [17]. Вместе с тем в группе пациентов, получавших молсидомин, наблюдалась тенденция к уменьшению функционального класса стенокардии напряжения ($p < 0,026$).

■ Молсидомин применяют для профилактики приступов стенокардии, в т. ч. при плохой переносимости нитроглицерина. Может заменять нитраты при развитии толерантности к ним

В многоцентровом рандомизированном двойном слепо-м плацебо-контролируемом исследовании у 533 пациентов со стабильной стенокардией напряжения в сравнительном исследовании оценивали эффективность пролонгированной лекарственной формы молсидомина (16 мг 1 раз в сутки) и лекарственной формы обычного высвобождения (8 мг 2 раза в сутки) как при остром лекарственном тесте в начале лечения, так и после 2-недельной терапии. Переносимость физических нагрузок на фоне приема молсидомина (вне зависимости от лекарственной формы) статистически значимо увеличивалась по сравнению с группой плацебо: в остром лекарственном тесте в начале лечения – на 15% ($p < 0,001$) и после 2-недельной терапии – на 13% ($p < 0,001$) [12].

В дополнительном исследовании 133 пациентов со стабильной стенокардией те же авторы проанализировали полученные результаты и пришли к заключению, что при использовании молсидомина (в дозе 16 мг 1 раз в сутки) удалось достичь статистически значимого ($p = 0,039$) уменьшения количества ангинозных приступов лишь у пациентов старше 75 лет [18, 21]. В других возрастных группах и при других схемах лечения убедительных положительных результатов получено не было.

Эффективность молсидомина (16 мг 1 раз в сутки) была подтверждена в рандомизированном двойном слепо-м плацебо-контролируемом исследовании, в котором приняло участие 528 пациентов со стабильной стенокардией напряжения [19]. Авторы подчеркивают, что на фоне применения молсидомина не было выявлено случаев развития толерантности к препарату.

В другом рандомизированном перекрестном исследовании, проведенном в РФ, у 18 больных со стабильной стенокардией напряжения после 3 нед. подобранной дозы молсидомина или изосорбида динитрата признаки развития полной толерантности к препарату отмечены у 3 больных, принимавших изосорбида динитрат, и у одного больного, получавшего молсидомин [20].

Показаниями к применению молсидомина являются профилактика приступов стенокардии; возможно, замена нитратов при развитии толерантности к ним; хроническая застойная сердечная недостаточность – комбинированная терапия с диуретиками, ингибиторами АПФ, сердечными гликозидами.

Молсидомин может добавляться к терапии при неэффективности проводимого лечения у больных стабильной стенокардией [21]. Препарат может назначаться в комбинации с динитратами (изосорбида динитрат) [22], бета-блокаторами (атенолол) [23].

Одновременное применение молсидомина с сосудорасширяющими антигипертензивными средствами увеличивает эффект гипотензивных препаратов. При одновременном применении молсидомина с ацетилсалициловой кислотой усиливается ее антиагрегантное действие.

В исследовании Messin R. et al. при ежедневном приеме 16 мг молсидомина (таблетки пролонгированного действия) у 320 пациентов со стабильной стенокардией в течение 1 года было показано, что препарат хорошо переносился и оставался клинически эффективным в течение всего периода лечения, независимо от возраста пациента и сопутствующей антиангинальной терапии [24].

К наиболее частым побочным эффектам молсидомина относятся головная боль, головокружение, снижение АД. Однако эти явления выражены в меньшей степени, чем аналогичные проявления на фоне применения органических нитратов.

Среди дженериков молсидомина в РФ наиболее распространен Сиднофарм, который не отличается от оригинального молсидомина в отношении дозировки, безопасности, качества и эффективности, выпускается в соответствии с требованиями стандартов GMP.

Заключение. Несмотря на появление в последнее время новых эффективных препаратов, нитраты по-прежнему занимают прочные позиции в лечении больных с различными клиническими формами ИБС. Молсидомин – более молодой, чем нитраты, препарат – назначается при их непереносимости и обладает антиангинальным, сосудорасширяющим, антиагрегационным и обезболивающим действием. Сначала молсидомин применялся у больных с артериальной гипертонией, в дальнейшем – при лечении стенокардии и при хронической сердечной недостаточности.

Еще в 1977 г. была опубликована статья Takeshita A. et al. об увеличении толерантности к физической нагрузке при длительном пероральном приеме 2 мг молсидомина у больных стабильной стенокардией [25].

В дальнейших клинических испытаниях было подтверждено, что препарат в адекватных дозах (8–12 мг/сут) повы-

шает толерантность к физическим нагрузкам, уменьшает проявления стенокардии напряжения, увеличивает продолжительность нагрузки до появления боли и ишемии.

Поэтому появление толерантности к нитратам при длительном их применении, зачастую их плохая переносимость являются показаниями к применению в качестве альтернативы вазодилатора молсидомина. Вазодилатирующий эффект

молсидомина близок к эффекту эндотелиального расслабляющего фактора (прямой донатор оксида азота). Отсутствие толерантности к молсидомину при регулярном приеме в течение длительного времени, доказанная эффективность препарата при стенокардии напряжения обосновывают целесообразность его назначения у больных стабильной ИБС.



ЛИТЕРАТУРА

1. Fox K, Garcia MAA, Ardissimo D et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris – executive summary. The Task Force on the Management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2006, 27: 1341-1381.
2. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Разработаны Комитетом экспертов ВНОК. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2008, 6 (4): 40.
3. Лупанов В.П. Лечение и профилактика атеросклероза и ишемической болезни сердца. *Медицинский совет*, 2012, 5: 9-16.
4. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2005: 1528.
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Современные подходы к антиангинальной терапии при ишемической болезни сердца: в фокусе сиднонимина. *Русский мед. журнал*, 2011, 14: 895-901.
6. Rosenkranz B, Winkelmann BR, Pamham MJ. Clinical pharmacokinetics of molsidomine. *Clin Pharmacokinet*, 1996, 30(5): 372-384.
7. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Нитраты. М.: ЗАО «Инфоматик», 1998.
8. Herman AG, Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Eur Heart J*, 2005, 26: 1945-1955.
9. Korner A, Ol'binskaia LI, Sizova ZhM, Morozov IuA. The physicochemical properties of molsidomine preparations and their efficacy in treating IHD and circulatory failure. *Ter Arkh*, 1995, 67(8): 25-27.
10. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Дифференцированное применение нитратов при ишемической болезни сердца в зависимости от клинической формы и тяжести заболевания. *Кардиология*, 2006, 1: 74- 83.
11. Мазур Н.А. Роль нитратов в лечении кардиологических больных в соответствии с принципами доказательной медицины и рекомендации по их практическому применению. *Кардиология*, 2005, 8: 92-96.
12. Messin R, Boxho G, De Smedt J, Buntinx IM. Acute and chronic effect of molsidomine extended release on exercise capacity in patients with stable angina, a double-blind cross-over clinical trial versus placebo. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1995, 25(4): 558-563.
13. Herchuelz A, Carreer-Bruhwyler F, Crommen J et al. Clinical pharmacokinetics of once-daily molsidomine. From immediate-release to prolonged-release once-daily formulations. *Am J Drug Deliv*, 2004, 2: 131-141.
14. Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Лекарственные средства для лечения коронарной болезни сердца. Лекция 2. Часть 2. Органические нитраты и их место в фармакотерапии коронарной болезни сердца. *Терапевт*, 2011, 4: 46-58.
15. Messin R, Karpov Y, Baikova N et al. Short- and long-term effects of molsidomine retard and molsidomine nonretard on exercise capacity and clinical status in patients with stable angina: a multicenter randomized double-blind crossover placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1998, 31(2): 271-276.
16. Lablanche J-M, Grollier G, Lusson JR et al. Effect of the direct nitric oxide donors linsidomine and molsidomine on angiographic restenosis after coronary ballon angioplasty. The ACCORD Study. Angioplastic Coronaire Corvasal Diltiazem. *Circulation*, 1997, 95(1): 83-89.
17. Wohrie J, Honer M, Nusser T et al. No effect of highly dosed nitric oxide donor molsidomine on the angiographic restenosis rate after percutaneous coronary angioplasty: a randomized, placebo controlled, double-blind trial. *Can J Cardiol*, 2003, 19(5): 495-500.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.

СИДНОФАРМ 2 мг 30 таблеток
Молсидомин

Сиднофарм – препарат, применяемый для профилактики приступов стенокардии и при ХСН.

ДЕЙСТВИЕ, ПРОВЕРЕННОЕ ВРЕМЕНЕМ:

- 1 венодилатирующее
- 2 антиагрегантное
- 3 антиангинальное
- 4 анальгезирующее
- 5 повышает толерантность к физическим нагрузкам*

*Инструкция по применению

www.sidnopharm.ru

ИМЕЮТ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. СОВМЕСТИМО С ИНСТРУКЦИЕЙ

РУ - П. №008922 от 16.01.2013. Ревизия