

# Сиднофарм: оптимальный способ решения проблемы стенокардии

**Высокое качество жизни – атрибут, имеющий принципиальную значимость в рамках современной концепции лечения различных (и особенно хронических) заболеваний.**

**В полной мере это относится к кардиоваскулярной патологии, занимающей лидирующие позиции в структуре заболеваемости и смертности населения в большинстве стран мира.**

В настоящее время одним из наиболее распространенных и социально значимых сердечно-сосудистых заболеваний является ишемическая болезнь сердца (ИБС) – патологическое состояние, обусловленное абсолютным или относительным нарушением перфузии миокарда, возникающим в результате поражения коронарных артерий и проявляющееся в виде различных клинических синдромов – от бессимптомной ишемии миокарда и стенокардии до нестабильной стенокардии и острого инфаркта миокарда (ИМ). Результаты многочисленных исследований указывают на то, что риск смерти вследствие осложнений ИБС значительно повышается с возрастом. В частности, ИБС является причиной более половины летальных исходов в популяции лиц старше 65 лет.

Стратегия лечения пациентов с ИБС включает мероприятия, направленные на улучшение прогноза заболевания, что подразумевает снижение риска развития осложнений и увеличение продолжительности жизни больного, а также на повышение качества жизни пациентов за счет уменьшения частоты и тяжести приступов стенокардии. Уменьшение физического и психологического дискомфорта, связанного с персистирующей симптоматикой ИБС, достигается путем модификации образа жизни, медикаментозной (антиангинальной) терапии, чрескожного коронарного вмешательства или хирургической коррекции.

Начиная с 1851 г., когда нитроглицерин был впервые использован для лечения приступов стенокардии, и по сей день нитроглицерин остается одним из наиболее часто используемых антиангинальных средств. В настоящее время в клинической практике применяются производные органических нитратов, в числе которых тринитрат глицерина (нитроглицерин), изосорбид динитрат и изосорбид-5-мононитрат, а также сиднонимин, наибольшую распространенность среди которых получил молсидомин. Несмотря на различия в химическом строении, органические нитраты и молсидомин являются донаторами экзогенного оксида азота (NO) и обладают схожими фармакологическими эффектами.

После поступления в организм и прохождения через печень органические тринитраты (NO<sub>3</sub>) трансформируются в динитраты – диоксид азота (NO<sub>2</sub>), в частности изосорбид-2-динитрат. После этого динитраты в эндотелиальных и гладкомышечных клетках под действием мембранных ферментов и кофакторов (сероводородных радикалов) превращаются в мононитраты (NO). Последние стимулируют гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках, что приводит к интенсификации синтеза гуанозинмонофосфата, снижению цитозольной концентрации ионов кальция и, как следствие, к расслаблению миоцитов и расширению сосудов. Доказано, что NO, продуцируемый эндотелиальными клетками в ответ на стимуляцию серотонином, тромбоксанами, катехоламинами, обладает не только выраженным вазодилатирующим эффектом, но и способностью подавлять агрегацию и адгезию тромбоцитов, блокировать экспрессию генов, кодирующих структуру молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1 и P-селектина), тормозить синтез белка моноцитарного хемотактанта (MCP-1), а также нейтрализовать активные радикалы кислорода. Эти особенности лежат в основе антиатерогенного, противовоспалительного и антиоксидантного действия NO. Таким образом, применение нитратов у пациентов с ИБС позволяет достичь релаксации гладкой мускулатуры сосудистой стенки, в том числе коронарных сосудов, снизить пред- и постнагрузку на желудочки сердца, уровень давления наполнения, внутримышечное напряжение, усилить кровообращение с его перераспределением в пользу ишемизированных областей миокарда, уменьшить потребность миокарда в кислороде, а также улучшить реологические свойства крови. Несмотря на то что органические нитраты оказывают выраженное антиангинальное действие, они не могут изменить прогноз заболевания, и в частности

уменьшить смертность и частоту развития осложнений у пациентов, перенесших острый ИМ, что было доказано в ходе исследований ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico).

Многолетний опыт применения органических нитратов в клинической практике показывает, что основные сложности, с которыми приходится сталкиваться врачам и пациентам в процессе использования этих средств, связаны с формированием толерантности и побочными эффектами терапии. Под толерантностью к нитратам понимают уменьшение длительности и выраженности антиангинального эффекта при регулярном применении этих препаратов либо необходимость использования большей дозы для достижения того же терапевтического эффекта. Исследования показали, что риск формирования толерантности повышается при длительном нахождении постоянной концентрации препарата в крови, а привыкание к нитратам развивается под действием различных факторов: уменьшения количества доступных тиоловых групп (J. van Wijngaarden et al., 1996), снижения интенсивности образования метаболита нитроглицерина 1,2-динитрата (T. Gori, J.D. Parker, 2002; D.D. Gutterman, 2007), формирования толерантности рецепторов к NO и снижения его биодоступности вследствие гиперпродукции супероксида (J.D. Parker, T. Gori, 2001; T. Gori, J.D. Parker, 2002), влияния эндотелина (T. Gori, Parker J.D., 2002), увеличения объема плазмы крови, активации ренин-ангиотензиновой системы, повышения концентрации вазопрессина и катехоламинов в плазме крови (A. Daiber et al., 2009). Согласно результатам наблюдения С.Ю. Марцевича и соавт. (1984), в котором пациенты со стабильной стенокардией напряжения получали лечение изосорбидом динитратом (10-30 мг 4 р/сут) в течение 6 нед, к моменту завершения терапии у части (около 20%) из них антиангинальный эффект препарата полностью исчезал, у ряда больных он ослабевал, а у 40% сохранялся на исходном уровне. Как правило, при возникновении толерантности восстанавливать чувствительность организма к нитратам удается в течение нескольких дней после отмены препарата. Снизить риск развития устойчивости к действию данной группы средств возможно за счет эксцентричного назначения нитратов в минимально эффективных дозах, чередования их с другими противоишемическими препаратами, использования препаратов-корректоров.

Помимо толерантности, лечение органическими нитратами сопряжено с риском развития синдрома отмены, зарегистрированного при снятии с кожи трансдермального пластыря с нитроглицерином, окончания действия таблеток нитроглицерина и изосорбид динитрата короткого действия, назначаемых внутрь. Это может привести к учащению приступов стенокардии, развитию ИМ, а также внезапной смерти. Особенно тяжело последствия синдрома отмены переносятся пациентами с частыми приступами стенокардии покоя и напряжения, низкой толерантностью к физическим нагрузкам, нестабильной стенокардией. Кроме этого, терапия органическими нитратами достаточно часто ассоциируется с возникновением различных побочных эффектов, таких как головная боль (в том числе непереносимая), тошнота, гиперемия лица, гипотензия, сердцебиение. Интенсивность головной боли, являющейся наиболее распространенным побочным эффектом нитратов и возникающей более чем у 50% пациентов после первого приема препарата, в большинстве случаев уменьшается в процессе терапии либо полностью исчезает. Тем не менее иногда выраженный характер головной боли служит причиной для прекращения лечения.

Сохранить высокий уровень комплаенса и эффективности антиангинальной терапии и избежать негативных явлений, ассоциированных с назначением органических нитратов, возможно за счет использования молсидомина (препарата Сиднофарм производства

компании «Софарма», Болгария). Несмотря на то что молсидомин обладает терапевтическим действием, сходным с таковым органических нитратов, он отличается от них по химическому строению, что позволяет снизить риск развития толерантности при его длительном применении (P. Agvald et al., 1999; K. Schror et al., 1991), в частности за счет того, что для реализации антиангинального эффекта молсидомин не нуждается в наличии свободных сульфгидрильных групп. При прохождении через печень молсидомин трансформируется в SIN-1, последний активируется при попадании в кровь (SIN-1A) с отщеплением NO-группы, активирующей гуанилатциклазу, в результате чего снижается внутриклеточная концентрация ионов кальция, наступает расслабление миоцитов и расширение сосудов.

Установлено, что молсидомин оказывает разносторонне положительное влияние на сердечно-сосудистую систему: способствует уменьшению систолического и конечного диастолического давления в левом желудочке, ударного объема, среднего артериального давления и системного сосудистого сопротивления, учащению сердечных сокращений и усилению коронарного кровотока в период диастолы (B.M. Arkonac et al., 1996), а также выделению простаглицина, ингибирующего процесс агрегации тромбоцитов и обладающего сосудорасширяющими свойствами (D. Salvemini et al., 1996). Некоторые наблюдения указывают на то, что метаболит молсидомина SIN-1C оказывает иммуномодулирующее действие, тем самым положительно влияя на течение иммунных реакций в очаге некроза при ИМ. В результате вазодилатации, уменьшения потребности сердечной

мышцы в кислороде, усиления коллатерального кровообращения в миокарде, замедления темпов продукции серотонина и тромбоксана, вызванных приемом Сиднофарма, повышается толерантность к физическим нагрузкам и уменьшается частота и тяжесть приступов стенокардии, связанных с физическим напряжением.

Эффективность и безопасность молсидомина были подтверждены в ходе ряда клинических исследований. Так, R. Messin и соавт. (1998) показали, что назначение молсидомина пациентам со стабильной стенокардией напряжения ассоциировалось с улучшением переносимости больными физическими нагрузками, уменьшением частоты приступов стенокардии и потребности в нитроглицерине. Кроме этого, по данным A. Spring и соавт. (1998), включение молсидомина в состав базисной терапии сердечной недостаточности приводило к увеличению фракции выброса с 33,8 до 44,8%, а также более эффективно снижало давление в легочной артерии у пациентов с сердечной недостаточностью II-III функционального класса по классификации NYHA (G. Lechman et al., 1998).

Таким образом, особенности механизма действия и многообразие клинических эффектов Сиднофарма позволяют с успехом использовать это лекарственное средство в целях профилактики приступов стабильной и нестабильной стенокардии, а также в составе комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Молсидомин является оптимальной альтернативой органическим нитратам, особенно при необходимости проведения длительных курсов антиангинальной терапии, индивидуальной непереносимости нитратов или в случае развития толерантности к ним, а также у пациентов пожилого возраста.

Подготовил **Антон Пройдак**

## СИДНОФАРМ®

### Molsidomine

табл. 2 мг



**Ефективне лікування  
СТЕНОКАРДІЇ  
без розвитку толерантності**

- ♥ **Зменшує частоту нападів стенокардії<sup>1</sup>**
- ♥ **Підвищує толерантність до фізичного навантаження<sup>1</sup>**
- ♥ **Не викликає звикання при тривалому застосуванні<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> R. Messin и соавт. «Эффект применения молсидомина в составе базисной терапии стенокардии». Европейский журнал кардиологии, 2002, 27, 17.

<sup>2</sup> R. Messin и соавт. «Исследования молсидомина в лечении стенокардии напряжения при сердечной недостаточности». Европейский журнал кардиологии, 1998, 23, 1071.

Препарат № 020000001-04 от 20.03.2009  
 Производителем ООО «Софарма» и филиалом  
 в Украине ООО «Сиднофарм» являются:  
 ООО «Сиднофарм» и ООО «Сиднофарм-Украина»

