

# Патогенетическое обоснование применения Сиднофарма® в терапии ишемической болезни сердца

**В течение последних десятилетий ведущей причиной смертности и инвалидизации населения Украины остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), среди которых наибольшей распространенностью и частотой развития осложнений характеризуется ишемическая болезнь сердца (ИБС), что объясняет неослабевающий интерес со стороны практического здравоохранения к вопросам оптимизации фармакологического лечения данной патологии.**

Главной целью терапии ИБС является улучшение прогноза и увеличение продолжительности жизни пациентов путем предупреждения развития инфаркта миокарда и внезапной смерти, а также повышение качества жизни посредством снижения частоты и интенсивности приступов стенокардии. Фармакологическое лечение ИБС предусматривает использование антиагрегантных средств, гиполипидемических препаратов, бета-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Не менее важным направлением лечения является оптимальная антиангинальная терапия, в рамках которой применяют препараты из группы нитратов, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция, ингибиторов I<sub>1</sub>-тока.

Механизм действия антиангинальных препаратов при ИБС базируется на гемодинамических эффектах, обеспечивающих оптимизацию соотношения между потребностями сердечной мышцы в кислороде и его доставкой. В настоящее время для предупреждения приступов стенокардии наиболее часто применяют нитраты, обладающие способностью уменьшать потребность миокарда в кислороде, снижать пред- и постнагрузку левого желудочка, артериальное давление, сосудистое сопротивление, в том числе коронарных артерий. На клеточном уровне вазодилатирующий эффект нитратов реализуется за счет метаболической

трансформации их в оксид азота (NO) – эндотелийзависимый фактор релаксации, высвобождаемый эндотелиальными клетками сосудов. Кроме того, они обладают антиагрегантными свойствами за счет способности ингибировать адгезию и агрегацию тромбоцитов. Однако применение нитратов сопряжено с рядом отрицательных явлений: сравнительно частым развитием побочных эффектов, формированием толерантности при регулярном приеме, возникновением синдрома рикошета при резкой отмене препарата. В связи с этим поиск альтернативных медикаментозных путей лечения ИБС, позволяющих исключить развитие указанных явлений, все еще не утратил своей актуальности.

В настоящее время установлена корреляция между риском возникновения сердечно-сосудистых событий и дисфункцией эндотелия (Березин А.Е., 2010), обусловленной главным образом нарушением образования или активности NO, что является ключевым патогенетическим компонентом ИБС (Щербак И.Б., 2011). Роль эндотелийзависимого релаксирующего фактора в кардиоваскулярном гомеостазе трудно переоценить. В физиологических условиях NO активно участвует в процессах адаптации сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям миокарда посредством вазодилатации и снижения общего периферического сопротивления

сосудов за счет расслабления гладкомышечных клеток. Антиагрегантные свойства NO обусловлены его способностью ингибировать адгезию и миграцию моноцитов, а также оказывать антиоксидантное действие. Кроме того, посредством подавления пролиферации и миграции гладкомышечных клеток эндотелийзависимый релаксирующий фактор тормозит ремоделирование сосудов, а в связи со снижением адгезии и агрегации тромбоцитов проявляет антиагрегантные эффекты (Задонченко В.С., 2002; Щербак И.Б., 2011). Нарушение образования NO оказывает негативное влияние на регуляцию тонуса сосудов и способствует прогрессированию ряда ССЗ, в частности ИБС (Березин А.Е., 2010). Поэтому важным компонентом терапии пациентов с ИБС является применение донаторов NO, в группу которых в настоящее время входят нитраты и сиднонимин.

Наиболее изученным представителем группы сиднонимин является молсидомин (Сиднофарм®; производитель АО «Софарма», Болгария), обладающий нитратоподобным антиангинальным эффектом. Молсидомин представляет собой пролекарство, которое при поступлении в организм подвергается деградации в гепатоцитах с образованием активного метаболита SIN-1. Последний после высвобождения NO-группы трансформируется в SIN-1A, воздействующий на интенсивность процесса активации гуанилатциклазы, и фармакологически неактивное соединение SIN-1C (Березин А.Е., 2010). цГМФ-опосредованная вазодилатация, обусловленная применением молсидомина, затрагивает преимущественно вены как мелкого, так и крупного калибра, следствием чего является значительная редукция преднагрузки на сердце, уменьшение сердечного выброса и напряжения стенки левого желудочка, что в свою очередь приводит к снижению потребности миокарда в кислороде, оптимизации соотношения между транспортом и утилизацией кислорода, а также улучшению коронарного кровоснабжения в субэндокардиальных слоях миокарда. Активные метаболиты молсидомина (SIN-1 и SIN-1A) обладают рядом гемодинамических эффектов, оказывающих благоприятное влияние на метаболизм миокарда в условиях ишемии за счет уменьшения систолического и конечного диастолического давления в левом желудочке, ударного объема сердца, среднего артериального давления, системного сосудистого сопротивления, увеличения частоты сердечных сокращений и диастолического коронарного кровотока («Новости медицины и фармации», № 7 (409), 2012). Реализация указанных эффектов молсидомина способствует предотвращению миокардиальной ишемии, что клинически проявляется в виде сокращения частоты приступов стенокардии, повышения толерантности к физической нагрузке и уменьшения депрессии сегмента ST (Безшейко В.Г., 2011).

Необходимо подчеркнуть, что к числу важнейших механизмов возникновения и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудистой системы относятся системное воспаление и связанные с ним нарушения в свертывающей системе крови (Бугаенко В.В., 2009). Современные эпидемиологические и экспериментальные данные свидетельствуют о наличии протромботических изменений в системе гемостаза при ИБС. Поэтому признание атеротромбоза ключевым звеном патогенеза большинства ССЗ сделало антиагрегантные препараты основой лечения, в том числе и ИБС. По данным крупных многоцентровых

исследований, антиагреганты существенно влияют на частоту развития и исход острых сосудистых ситуаций, улучшают качество и продолжительность жизни пациентов. В связи с этим несомненным достоинством молсидомина является свойство его активного метаболита SIN-1 ингибировать агрегацию тромбоцитов in vitro, при приеме внутрь, внутривенном и селективном внутрикоронарном введении, что обусловлено способностью проникать в тромбоциты, тормозить активность фосфолипазы на мембране клетки, а также препятствовать потоку кальция внутрь тромбоцита. Кроме того, препарат влияет на соотношение тромбоскана А2 и простаглицлина в сторону повышения уровня последнего, что способствует угнетению агрегации тромбоцитов (Bassenge E., Kukovetz W.R., 1984), а также препятствует связыванию фибриногена (Bult H. et al., 1995; Salvemini D. et al., 1996).

В настоящее время многие исследователи рассматривают атеросклероз как хронический системный воспалительный процесс низкой градации с преимущественным поражением сосудистой стенки. При этом уровень провоспалительных маркеров находится в прямой связи со степенью активности атеросклеротического процесса. По этой причине определенный интерес вызывает способность молсидомина снижать уровень некоторых провоспалительных маркеров. В частности, продемонстрировано, что применение препарата в течение одного года в дозе 16 мг/сут способствовало редукции уровня провоспалительного маркера sICAM-1, это свидетельствует о меньшей активации эндотелия при применении молсидомина (van Nove S. et al., 2005). Снижение концентрации провоспалительных маркеров может подтверждать не только вазодилатирующий эффект молсидомина, но и его положительное влияние на процессы атерогенеза при ИБС посредством торможения дальнейшего атеросклеротического повреждения эндотелия.

В современной кардиологии ключевая роль в инициации повреждения эндотелия и патогенезе развития ИБС отводится оксидативному стрессу, возникающему вследствие резкой интенсификации свободнорадикальных процессов, усиленного образования активных форм кислорода, эндогенных прооксидантов и органических свободных радикалов, детоксикация которых представляет собой сложный многоступенчатый процесс с участием низкомолекулярных антиоксидантов и антиоксидантных ферментов, в частности супероксиддисмутазы. Нарушение функционирования антиоксидантной системы на любом уровне может привести к разрыву оксидативного стресса и связанным с ним необратимым повреждениям кардиомиоцитов. Таким образом, активация антиоксидантных систем, определяющих устойчивость миокарда при развитии оксидативного стресса в условиях ишемии, целесообразна. В свете вышеизложенного важной особенностью молсидомина является то, что применение препарата способствует нормализации продукции супероксида и экспрессии мРНК экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы в атеросклеротических бляшках на аорте (De Meyer G.R. et al., 2003).

В заключение необходимо отметить, что полноценной альтернативой нитратам в настоящее время служит молсидомин (Сиднофарм®) в связи с его способностью оказывать комплексное позитивное действие на патогенетические процессы ишемизации миокарда при ИБС. Многочисленные благоприятные эффекты молсидомина являются убедительным основанием для его применения в лечении пациентов данной категории.

Подготовила **Наталья Малютина**

## 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>**

1. К.К. Сидномина и др. «Обычное применение вазодилатора и бета-блокатора стабилизирует состояние при ишемической болезни сердца». 2007, № 7.  
2. К.К. Сидномина и др. «Молсидомин в лечении больных со стабильной стенокардией: кардинальные преимущества длительного применения препарата». «Українська Фармація», темат. випуск «Кардиологія», № 1, 2010.

Ліцензія № СМД0000101 від 02.10.2009  
Продукція АО «Софарма» (Болгарія)  
пр. Московський, 6. 114 Корпус, м. Київ, 04075  
тел. (044) 351 1300. e-mail: info@sofarm.com.ua

 **sopharma®**

Склад: 1 таблетка містить молсидоміну 2 мг.  
ПОКАЗАННЯ: Ізольована стенокардія; профілактика нападів стабільної і нестабільної стенокардії (особливо у випадку відсутності інтенсивності атаки). У складі комплексного лікування хронічної стенокардії недостатності.  
ПІДЛІЧНИЙ ОБ'ЄКТ: адреналіни (гетероциклічний, талоксид), на початку лікування – головний біль, запорочення, відсутність токсичності, атеросклероз, підвищення тиску, атеросклероз, шкідливість, загальна слабкість, внутрішній розлад (диспепсія на шлунку, бронхіти).

Інформація про лікарський засіб:  
Інформація для використання у професійній діяльності медичного і фармацевтичного персоналу