

И.И. Князькова, д.м.н., кафедра клинической фармакологии Харьковского национального медицинского университета

## Клиническая эффективность молсидомина

**Ишемическая болезнь сердца (ИБС) преобладает и, предполагается, будет преобладать в структуре смертности. Около 12% смертей от ИБС приходится на трудоспособный возраст. ИБС может дебютировать остро — возникновением инфаркта миокарда или даже наступлением внезапной смерти, но нередко она сразу переходит в хроническую форму.**

В соответствии с современными рекомендациями по ведению пациентов со стабильной ИБС выделяют два основных направления лечения:

- мероприятия, направленные на улучшение прогноза;
- мероприятия, направленные на уменьшение частоты и выраженности приступов стенокардии и/или эпизодов ишемии, улучшение качества жизни.

Несмотря на обилие новых препаратов для лечения стабильной стенокардии, нитраты по-прежнему используют достаточно широко, причем не только для купирования острых приступов стенокардии, но и с целью профилактики их развития. Известно, что нитраты в составе комбинированной терапии получают более половины пациентов с ИБС (например, в США — 61%). Столь высокая частота назначения препаратов данного класса может быть обусловлена более тяжелым течением заболевания. Так, в исследовании ATP Synergy показано, что более пяти приступов стенокардии в неделю переносят 63% пациентов, а доля тех, кто испытывает 10-20 приступов, составляет 25,14%. В знаменитом исследовании COURAGE, продемонстрировавшем, что по позитивному влиянию на прогноз эффективность оптимальной фармакотерапии при стенокардии (включая применение нитратов) сопоставима с результатами чрескожного коронарного вмешательства, в группе больных, получавших только медикаментозную терапию (n=1138), на разных этапах лечения 57-72% пациентов принимали изосорбид-5-мононитрат, 43-52% — антагонисты кальция, 86-89% —  $\beta$ -адреноблокаторы.

Механизмы действия нитратов впервые были представлены R. Fuchgott в 1980 г. В этом исследовании показано, что вазодилатирующее действие ацетилхолина возможно лишь при сохраненном эндотелии в присутствии продуцируемого последним собственно эндотелиального релаксирующего фактора (endothelium derived relaxing factor, EDRF), являющегося эндогенной оксидом азота. Установлено, что нитроглицерин подвергается денитрированию с высвобождением свободного нитридного иона в гладкомышечных клетках и в других тканях под действием глутатион-S-трансферазы. В результате ферментативных реакций из исходной молекулы высвобождается оксид азота, являющийся активным вазодилататором, который сам по себе может высвобождать оксид азота. Оксид азота активизирует гуанилатциклазу и повышает уровень цГМФ в гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а также в тромбоцитах, вследствие чего происходит расслабление гладкой мускулатуры и торможение агрегации тромбоцитов. Таким образом реализуется сосудорасширяющее действие нитратов, направленное в основном на венозную систему. Кроме того, наблюдается уменьшение венозного возврата крови к сердцу, ведущее к снижению давления в желудочках сердца. Представленный гемодинамический эффект нитратов уменьшает потребность миокарда в кислороде и снижает ишемию миокарда. Под действием нитратов отмечается увеличение объема и перераспределение артериального коронарного кровотока посредством раскрытия трансмуральных артерий с активизацией ретроградного кровотока в субэндокардиальных слоях миокарда. Также нитраты способствуют повышению парциального давления кислорода в перинфарктной зоне и ограничению ее размеров. В результате наблюдается улучшение контрактильности левого желудочка вследствие уменьшения зон дискинезий. Кроме того, нитраты вызывают дилатацию коронарных артерий через конечный продукт метаболизма нитратов — оксид азота, который в норме обеспечивает дилатацию коронарных

артерий, и количество которого снижается при атеросклерозе. В связи с этим терапия нитратами, способствующая восполнению дефицита эндогенного эндотелиального релаксирующего фактора, в определенной степени может рассматриваться как заместительная. Итак, нитраты устраняют ишемию миокарда и ее основное клиническое проявление — стенокардию, влияют на показатели качества жизни пациента. Установлено, что у больных со стабильной стенокардией регистрируется низкий суммарный показатель качества жизни по всем оцениваемым критериям, величина которого имеет прямую зависимость от тяжести стенокардии. В то же время на фоне антиангинальной терапии в стационаре суммарный показатель качества жизни достоверно увеличивается, причем его прирост зависит от типа антиангинальной терапии. Антиангинальная терапия органическими нитратами у больных со стабильной стенокардией оказывает существенное влияние на динамику всех составляющих интегрального показателя качества жизни.

Молсидомин является антиангинальным средством из группы сиднониминов. В настоящее время сиднонимин и нитраты нередко объединяют в группу донаторов оксида азота. Молсидомин является пролекарством, в процессе метаболизма которого образуется оксид азота, за счет чего обеспечивается его антиангинальное действие, подобное таковому органических нитратов. Препарат снижает потребность миокарда в кислороде (почти на 1/3). Гемодинамические эффекты активного метаболита молсидомина SIN-1 сопоставимы с таковыми органических нитратов. В то же время молекулярный механизм действия сиднониминов имеет немаловажное отличие от соответствующего механизма действия нитратов, а именно отсутствие вовлечения сульфгидрильных групп для активации цАМФ — гуанилатциклазного комплекса.

Продемонстрировано, что при приеме молсидомина внутрь отмечается уменьшение систолического и конечного диастолического давления в левом желудочке, ударного объема, системного среднего артериального давления и периферического сосудистого сопротивления, а также умеренное повышение частоты сердечных сокращений и объемного коронарного кровотока. Внутривенное или интракоронарное введение SIN-1 оказывает быстрый вазодилатирующий эффект, не сопровождающийся синдромом обкрадывания.

Клиническая эффективность молсидомина при ИБС была оценена в ряде исследований. В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании ACCORD, включившем 700 больных, перенесших баллонную транслюминальную ангиопластику, изучалось влияние сиднониминов на просвет коронарных артерий. Препаратом сравнения был дилтиазем. Продемонстрировано достоверное снижение частоты рестенозов коронарных артерий в течение полугодового лечения молсидомин. В то же время в другом исследовании, проведенном с участием 166 пациентов, перенесших коронарную ангиопластику, при одинаковом количестве рестенозов отмечено снижение функционального класса стенокардии в группе больных, принимавших молсидомин 8 мг/сут в течение 6 мес. по сравнению с группой плацебо. Экспериментально установлено, что локальное введение молсидомина сразу после баллонной ангиопластики ингибирует гиперплазию интимы коронарных артерий.

Наряду со способностью вызывать вазодилатацию нитраты обладают антиагрегаторной и антитромботической активностью, проявляющейся в снижении агрегации тромбоцитов, их адгезии и

дисперсии образующихся скоплений тромбоцитов, а также улучшают реологические свойства крови. Известно, что SIN-1 может ингибировать агрегацию тромбоцитов in vitro при приеме внутрь и селективным внутривенным введением. Изучение воздействия молсидомина на механизмы агрегации и адгезии тромбоцитов позволило установить, что их реализация осуществляется благодаря способности метаболита молсидомина SIN-1 проникать в тромбоциты и тормозить активность фосфолипазы на мембране клетки, а также препятствовать потоку кальция внутрь тромбоцита. Кроме того, препарат обеспечивает высвобождение простагландина, ингибирует образование тромбоксана A<sub>2</sub> и препятствует фиксации фибриногена на поверхности тромбоцитов. Сравнение влияния молсидомина и изосорбид-5-мононитрата на агрегацию тромбоцитов в рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 11 здоровых лиц показало, что молсидомин через 30 и 60 мин в большей степени ингибировал агрегацию тромбоцитов (p<0,01) в отличие от препарата сравнения и плацебо. Результатом такого комплексного действия нитратов и молсидомина является увеличение порога возникновения ишемии миокарда. У больных со стабильной стенокардией это проявляется в первую очередь увеличением переносимости физической нагрузки. Кроме того, предполагается, что фармакологически неактивный метаболит молсидомина



И.И. Князькова

SIN-1C обладает иммуномодулирующими и метаболическими свойствами.

Главный принцип лечения нитратами — обеспечить максимальную терапевтическую эффективность и в максимальной степени снизить риск нежелательных побочных реакций. В первую очередь необходимо предотвратить развитие привыкания к нитратам. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном G. Sutsch и соавт., установлено, что применение сиднониминов на протяжении 7 суток позволяет предупредить формирование толерантности к терапии нитроглицерином (согласно данным венозной окклюзионной плетизмографии, продемонстрировавшей сохранение вазодилатирующих и, следовательно, протекторных свойств в отношении сосудистого эндотелия).

Таким образом, молсидомин является высокоэффективным и безопасным средством лечения стабильной стенокардии, что определяет перспективы для его применения в составе комбинированной терапии с целью более выраженного снижения частоты ангинозных приступов и повышения качества жизни пациентов.

Список литературы находится в редакции.



# 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. В.И. Сидоров и соавт. «Область применения молсидомина у больных со стабильной стенокардией» — Украинский фармакологический журнал, 2005, 9(2).  
2. В.В. Пучков и соавт. «Молсидомин в лечении больных со стабильной стенокардией: влияние на переносимость длительной физической нагрузки» — Украинский фармакологический журнал, 2005, 9(2).

Регистр № С/02050101 №02/10/009  
Препарат молсидомин зарегистрирован в Украине  
г. Харьков, ул. В. Кременя, 49а, 61013, 0673  
тел. (046) 321-1000, e-mail: info@pharm.ua

СКОЛАД: 1 таблетка містить молсидомину 2 мг  
ПОКАЗАННЯ: Ізольована форма стабільної/нестабільної стенокардії (обливи) у пацієнтів з високим ризиком при індивідуальній інтенсивності нитратів. У складі комбінованого лікування хронічної серцевої недостатності.  
ПОСІДНІ ЕФЕКТИ: збільшення толерантності до фізичного навантаження — позитивний вплив, зменшення ударного об'єму, зменшення частоти серцевих скорочень, зменшення частоти нападів стенокардії (випадки нападів), бронхоспазм.  
Інформація про лікарський засіб.  
Інформація для лікарів та фахівців: фармакологічні властивості, фармакокінетика, фармакодинаміка.