

# Донаторы NO в лечении пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: перспективы клинического применения производных сиднонимина

А.Е. Березин

Запорожский государственный медицинский университет

**Резюме.** Обзор посвящен клиническому потенциалу донаторов NO-групп — производным сиднонимина. Обсуждаются вопросы, касающиеся особенностей фармакокинетики, фармакодинамики, переносимости и безопасности молсидомина. Приводятся основные сведения о перспективах применения молсидомина у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия напряжения, сердечная недостаточность, молсидомин, лечение, прогноз, клинические исходы.

## Введение

В настоящее время дисфункция эндотелия рассматривается как ключевой кондуктор сердечно-сосудистого континуума (Yetik-Apacak G., Catravas J.D., 2006). Установлена прямая корреляционная взаимосвязь между риском возникновения сердечно-сосудистых событий и дисфункцией эндотелия в различных когортах пациентов (Raos V., Bergovec M., 2004). Показана возможность улучшения клинических исходов у пациентов на фоне реверсии эндотелиальной дисфункции вследствие применения многих лекарственных средств: ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонистов рецепторов к ангиотензину II (АРА), блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), статинов и многих других (Fischer T., 2008). В то же время указанный эффект развивается далеко не всегда и может зависеть от этиологии заболевания, а также наличия сопутствующих факторов риска и коморбидных состояний (Zanger D.R. et al., 2000; Raos V., Bergovec M., 2004; Doggrel S.A., 2005). Все это нашло свое отражение в действующих клинических рекомендациях, настойчиво предлагающих врачу использовать для принятия решения не суррогатный маркер эффективности, а доказанное влияние лекарственного средства на твердые клинические конечные точки (выживаемость и смертность) (Komajda M. et al., 2003; Fox K. et al., 2006). Рассматривая в данном аспекте донаторы NO (органические нитраты и производные сиднонимина: молсидомин, пирсидомин и линсидомин {активный метаболит молсидомина SIN-1}), необходимо отметить, что их вазодилатирующий потенциал и позитивное влияние в отношении реверсии дисфункции эндотелия известны давно, тогда как самостоятельное влияние в отношении выживаемости и смертности у больных с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями точно не установлено

(Arkonac B.M. et al., 1996; Dendorfer A., 1996). Тем не менее, эндотелий стал рассматриваться как потенциальная мишень для реализации дополнительного влияния в отношении эволюции сердечно-сосудистых заболеваний, что приводит к новой волне интереса к традиционным средствам, оказывающим симптоматическое влияние на клиническую картину заболеваний (Darius H., 1999; Bhatt A.B., Stone P.H., 2006; Shavelle D.M., 2007). В настоящем обзоре фокусируется внимание на производном сиднонимина молсидомине\* и возможной области его клинического применения.

## Дисфункция эндотелия и сердечно-сосудистый риск

Снижение биологической доступности NO для эндотелиоцитов негативно отражается на вазодилатирующей способности сосудов и вносит важный вклад в прогрессирование многих сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ишемической болезни сердца (ИБС) и сердечной недостаточности (СН) (Mocada S., Higgs A., 1993). Кроме того, NO опосредует многие негемодинамические эффекты, непосредственно связанные с ростом и пролиферацией тканей, неоангиогенезом (Ziche M. et al., 1994), ограничением интенсивности процессов Fas-зависимого апоптоза эндотелиоцитов (Tzeng E. et al., 1997), ингибированием миграции молекул клеточной адгезии и лейкоцитов (Garg U.C., Hassid A., 1989; Mooradian D.L. et al., 1995; Lefter A.M., 1997; Kibbe M.R. et al., 2002). Для NO описан антикоагуляционный и антиагрегантный потенциал (Radomski M.W. et al., 1987), а также регулирующее влияние в отношении продукции внеклеточного коллагенового матрикса, преимущественно за счет ингибирования активности матриксных

\*В Украине зарегистрирован препарат СИДНОФАРМ производства компании «Sopharma» (Болгария).

металлопротеиназ (Snyder S.H., Bredt D.S., 1992; Kolpakov V. et al., 1995). В фармакологическом аспекте донация NO решалась не только за счет непосредственной разработки лекарственных средств, деградирующих с высвобождением последнего или содержащих предшественник L-аргинин, но и путем достижения контроля над оксидативным стрессом, в том числе снижения активности супероксиддисмутазы, восстановления эпителизации эндотелия, особенно в зоне эрозированной атеромы, снижения провоспалительной активности и нейрогуморальной активации. Необходимо отметить, что производные сиднонимина обладают уникальной способностью к реализации вазодилатирующего потенциала за счет реверсии дисфункции эндотелия фактически при любом исходном уровне продукции NO, а также при высокой активности супрессантов его синтеза (Arkonac B.M. et al., 1996).

## Фармакокинетические и фармакодинамические особенности молсидомина

Молсидомин представляет собой этиловый эфир N-карбокси-3-морфолиносиднонимина (Schächinger V., Zeiger A.M., 1997). После приема внутрь практически полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность препарата колеблется в пределах 60–70%, а максимальная концентрация в плазме крови ( $C_{\max}$ ) составляет 4,4 мкг/мл и достигается через 60 мин. Прием пищи оказывает умеренное негативное влияние в отношении абсорбции препарата (Rosenkranz B. et al., 1996). Так,  $C_{\max}$  в плазме крови достигается на 30–60 мин позже, чем при приеме натощак. Минимальная эффективная концентрация молсидомина в плазме крови составляет 3–5 нг/мл. Связь препарата с белками крови чрезвычайно низка (3–11%). Эффект кумуляции

не описан (Rosenkranz B. et al., 1996). В пожилом и старческом возрасте, при печеночной и сердечной недостаточности выраженность эффекта первого прохождения через печень уменьшается, а период полувыведения препарата несколько увеличивается (Rosenkranz B. et al., 1996).

После приема внутрь молсидомин подвергается деградации в гепатоцитах с образованием активного метаболита SIN-1 (3-морфолино-сиднонимин) (Delonca J. et al., 1996). Последний секретируется в кровь, где после высвобождения NO-группы осуществляется его трансформация в SIN-1A (N-морфолино-N-аминосинтонитрил), воздействующего на интенсивность процесса активации гуанилатциклазы, и фармакологически неактивное соединение SIN-1c (Garg U.C., Hassid A., 1989; Rosenkranz B. et al., 1996). Активный метаболит молсидомина SIN-1A способствует накоплению внутриклеточного цГМФ в миоцитах сосудов, что приводит к преимущественно артериолярной вазодилатации (Delonca J. et al., 1996; Schächinger V., Zeiher A.M., 1997).

Молсидомин имеет несколько неактивных метаболитов, экскреция которых осуществляется преимущественно с мочой (90%) и с желчью (9%). Период полувыведения у здоровых добровольцев колеблется в пределах 0,85–2,35 ч (Rosenkranz B. et al., 1996). При тяжелой печеночной недостаточности отмечено замедление выведения и повышение концентрации препарата в плазме крови (Dendorfer A., 1996).

Препарат отличается приемлемым уровнем переносимости и безопасности, обычно не способствует реализации артериальной гипотензии, в том числе и в ортостазе (Delonca J. et al., 1996; Dendorfer A., 1996). Исключением являются ретардированные лекарственные формы молсидомина, для которых доказан мягкий антигипертензивный эффект в широком диапазоне доз (Fach W.A. et al., 1994). Ожидаемыми побочными эффектами являются головная боль, изредка — тошнота, головокружение, вздутие живота, диспептические расстройства, затруднение мочеиспускания (Dendorfer A., 1996).

Гемодинамические эффекты активного метаболита молсидомина SIN-1 близки к таковым у органических нитратов. Последние также подвергаются процессу денитрозирования с высвобождением NO-групп, что способствует реализации их терапевтического потенциала, в частности за счет благоприятного влияния в отношении функции эндотелия сосудов (Busse R., Bassenge E., 1982). Так, при приеме молсидомина внутрь отмечается редукция 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 объема коронарного кровотока (Arkopas B.M. et al., 1996). По данным G. Sütsch и соавторов (1997), метаболит молсидомина SIN-1 сохраняет вазодилатирующую ак-

тивность даже у пациентов с доказанной толерантностью к органическим нитратам, что является отражением протекторного влияния препарата в отношении сосудистого эндотелия. Внутривенное или интракоронарное введение SIN-1 вызывает быстрый вазодилатирующий эффект, не сопровождающийся синдромом обкрадывания (Hug J. et al., 1994). Причем длительная инфузия препарата не приводит к реализации тахифилаксии (Münzel T. et al., 1994), хотя и сопровождается умеренным снижением системного артериального давления и повышением частоты сердечных сокращений (Krüger R., Grewe R., 1994).

Вместе с тем, благоприятная гемодинамическая активность не является единственным ожидаемым эффектом препарата. Установлено, что SIN-1 способен ингибировать агрегацию тромбоцитов *in vitro* (Darius H. et al., 1984), а также при приеме внутрь (Wautier J.L., 1988; Bult H. et al., 1995) и при селективном интракоронарном введении (Ovize M. et al., 1990). Кроме того, он способствует высвобождению простаглицина, ограничению продукции тромбоспандина A2 и препятствует связыванию фибриногена (Bult H. et al., 1995; Salvemini D. et al., 1996). В то же время в ряде клинических исследований не доказано благоприятного влияния молсидомина на реологические свойства крови в когорте пациентов с ИБС (Wöhrlé J. et al., 2003b).

Существуют предположения, что так называемый фармакологически неактивный метаболит молсидомина SIN-1C все же может обладать иммуномодулирующими и метаболическими свойствами, а также предотвращать возникновение феномена no-reflow и реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при остром коронарном синдроме и инфаркте миокарда (Rehse K. et al., 1993; Schächinger V., Zeiher A.M., 1997). Более того, в эксперименте SIN-1C продемонстрирован протекторный эффект на ранних стадиях диабетической нефропатии (Mumtaz F.H. et al., 2004) и печеночно-клеточной недостаточности (Oztürk H. et al., 2002).

### Клиническая эффективность молсидомина у пациентов с документированной ИБС

В ряде ранних рандомизированных клинических испытаний (РКИ) клиническая результативность молсидомина в когортах больных с инфарктом миокарда и нестабильной стенокардией была сопоставима с таковой у нитроглицерина (Böttiger B.W., Fleischer F., 1994). В то же время в исследовании French Multicentre Study способность линсидомина и изосорбида динитрата являлись вполне сопоставимыми в отношении предотвращения возникновения эпизодов ангинозной боли (24,6 и 25,8% соответственно;  $p=0,74$ ), ишемии миокарда (32,6 и 36,9% соответственно;  $p=0,74$ ), вентрикулярных аритмий (43,5 и 46,5% соответственно;  $p=0,48$ ) и серьезных кардиоваскулярных событий

(смерть, инфаркт миокарда и потребность в проведении процедуры реваскуляризации в первые 72 ч госпитализации) у пациентов с нестабильной стенокардией (5 и 8% соответственно;  $p=0,17$ ) (Delonca J. et al., 1997). При этом многие исследователи отмечали лучшую переносимость молсидомина и редкость возникновения толерантности к нему по сравнению с золотым стандартом — нитроглицерином и изосорбида-5-мононитратом (Vapaatalo H., 1994; Dendorfer A., 1996; Schächinger V., Zeiher A.M., 1997). Кроме того, вазодилатирующие качества метаболита молсидомина SIN-1 заметно превышают таковые у органических нитратов, что нашло клиническое подтверждение в ряде специально спланированных РКИ (Vapaatalo H., 1994).

В последующем установлено, что повышение толерантности к физической нагрузке и уменьшение депрессии сегмента ST на электрокардиограмме (ЭКГ) во время выполнения теста с физическим усилием, а также снижение частоты возникновения ангинозных эпизодов и редукция потребности в нитроглицерине на фоне использования молсидомина могут носить отчетливый дозозависимый характер (Messin R. et al., 1995; 1998). Отметим, что дополнительное применение молсидомина может способствовать снижению выраженности рефрактерной ишемии на ЭКГ у пациентов, получающих комбинацию двух антиангинальных лекарственных средств, один из которых блокатор бета-адренорецепторов (Busse R., Bassenge E., 1982; De Backer G.G., Derese A., 1985; Broustet J.P. et al., 1987). Установлено, что в когортах пациентов с вазоспастической стенокардией, а также со стенокардией напряжения высоких функциональных классов (ФК), особенно отобранных для проведения реваскуляризационных процедур, применение комбинации нескольких антиангинальных лекарственных средств, включающей прямые вазодилататоры (нитраты, молсидомин), позволяет более эффективно контролировать симптомы заболевания (Siembab L. et al., 1995; Schächinger V., Zeiher A.M., 1997; Hajlaoui N. et al., 2010). Кроме того, существуют наблюдения, подтверждающие благоприятное влияние молсидомина в отношении регресса ФК стенокардии напряжения уже после проведения процедуры реваскуляризации (Wöhrlé J. et al., 2003b).

### Перспективы клинического применения молсидомина у пациентов с СН

В ряде специально спланированных РКИ выявлен благоприятный гемодинамический и клинический эффект молсидомина у пациентов с СН, развившейся вследствие ИБС, артериальной гипертензии, кардиомиопатии и хронического обструктивного заболевания легких (Kmieć M., Ochmański W., 1998). Исследователи отмечали не только повышение фракции выброса левого желудочка, но и суще-

ственный регресс клинических симптомов заболевания, повышение переносимости физических нагрузок, улучшение качества жизни при вполне приемлемом профиле переносимости и безопасности этого лекарственного средства (Rudolph W., Dirschinger J., 1985; Beyerle A., Rudolph W., 1986).

**Эффективность молсидомина в когортах больных с портальной и легочной гипертензией**

Клиническая эффективность адыовантного применения молсидомина оценивалась у пациентов с легочной артериальной (ЛАГ) и портальной гипертензией. В первом случае в испытание были отобраны пациенты с СН, развившейся вследствие документированной ЛАГ, отвечающие на ингаляционное введение синтетического простагландина или прием силденафила в рекомендованных дозах. Оказалось, что 24-часовая внутривенная инфузия молсидомина более эффективно способствует реверсии клинических признаков СН и уровня систолического давления в легочной артерии, чем изосорбида-5-мононитрат (Lehmann G. et al., 1998). В другом исследовании была подтверждена способность молсидомина к повышению толерантности к физическим нагрузкам и реверсии одышки у пациентов с ЛАГ без манифестной СН, развившейся вследствие аортоартериита (Lee S.D. et al., 2001). Кроме того, установлено, что молсидомин оказывает благоприятное влияние при лечении ЛАГ у новорожденных (Ryerson C.J. et al., 2010).

Существуют наблюдения о благоприятном влиянии молсидомина в отношении редукции величины давления в системе портальной вены, однако документированные предпосылки к расширению области клинического применения препарата еще предстоит детально уточнить (Combis J.M. et al., 1996; Garcia-Pagan J.C. et al., 1996; Hori N. et al., 1996).

**Область клинического применения молсидомина**

В соответствии с действующими клиническими рекомендациям (Fox K. et al., 2006; Gibbons R.J. et al., 2003), использование вазодилаторов (органических нитратов и производных сидномина) считается обоснованным у пациентов со стабильной стенокардией напряжения для контроля над симптомами заболевания, при наличии противопоказаний к применению блокаторов бета-адренорецепторов, а также в комбинации с последними/БМКК/ивабрадином или активаторами калиевых каналов, если монотерапия этими лекарственными средствами или их комбинированное использование были недостаточно эффективными. В когорте пациентов с СН молсидомин рекомендован при сохранении ишемических изменений на ЭКГ при условии, что больная получает рекомендованную терапию в соответствующих дозах, или как средство для реверсии симптомов заболевания при III–IV ФК по NYHA (New York Heart Association —

Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация). Инфузионное введение молсидомина может быть рассмотрено для лечения острого коронарного синдрома/инфаркта миокарда/осложненного гипертензивного криза/острой левожелудочковой недостаточности. Вместе с тем, следует отметить, что препарат в инфузионной форме в нашей стране не зарегистрирован.

**Молсидомин в стратегии достижения адекватной помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями**

В последнее время большое внимание уделяется рациональной фармакотерапии, в том числе и сердечно-сосудистых заболеваний. Созданы и широко внедряются в клиническую практику стандарты качества оказания медицинской помощи, в основу которых положены современные клинические рекомендации. С другой стороны, использование стратегий лечения, оказывающих благоприятное влияние на отдаленный прогноз и исходы не всегда сопровождается достижением адекватного контроля за клиническими признаками заболевания. Так, по мнению W. Banasiak и соавторов (2008), оптимальная фармакотерапия стабильной стенокардии напряжения должна основываться на применении как минимум четырех препаратов, включающих в качестве обязательного компонента лекарственное средство, оказывающее доказанное благоприятное влияние в отношении твердых конечных точек (ИАПФ, ацетилсалициловая кислота (АСК), статин и блокатор бета-адренорецепторов). Анализ сложившейся ситуации, ассоциированной с необходимостью применения тех или иных лекарственных средств по показанию «стабильная стенокардия напряжения», свидетельствует о том, что на фоне использования указанных классов препаратов врач вынужден прибегать и к иным способам достижения адекватного контроля за клиническими при-

знаками заболевания. В табл. 1 приведены данные о реальной частоте назначения различных лекарственных средств у пациентов со стабильной стенокардией напряжения по данным регистра ROSETTA-ABG (Okraїnes K. et al., 2006), Швейцарского национального исследования (Muntwyler J. et al., 2003) и РКІ RECENT (Banasiak W. et al., 2008). Так, пациенты, перенесшие реваскуляризационные процедуры, сохраняют приверженность к органическим нитратам и производным сидномина в 20–22% случаев, используя их для снижения частоты возникновения стенокардии напряжения или реверсии симптомов последней (Okraїnes K. et al., 2006). Более того, в РКІ RECENT установлено, что необходимость в дополнительном назначении средств, контролирующих симптомы ИБС (нитраты и молсидомин) составляет 53 и 18,2% соответственно, несмотря на то, что частота назначения ИАПФ, блокатора бета-адренорецепторов, АСК и статина заметно превышает 70% (Banasiak W. et al., 2008). По данным Швейцарского национального исследования (Muntwyler J. et al., 2003) пролонгированные нитраты и молсидомин назначались в 20 и 16% случаев соответственно. Это свидетельствует о том, что в условиях реальной клинической практики применение четырехкомпонентной терапии ИБС либо невозможно, либо не способствует достижению адекватного контроля за симптомами заболевания. Безусловно, данные указанных регистров не представляют возможность обсудить адекватность дозирования тех или иных лекарственных средств. Однако факт дополнительного применения вазодилаторов с частотой в диапазоне 16–53% у пациентов этой категории в некоторой степени характеризует предпочтительность в назначениях врача.

По данным регистра EuroHeart Failure Survey (Komajda M. et al., 2003) у пациентов с СН вазодилаторы используются более чем в 30% случаев, то есть практически также часто, как и блокаторы бета-адренорецепторов и сердечные гликозиды

**Таблица 1** Частота назначения различных лекарственных средств у пациентов со стабильной стенокардией напряжения по данным регистра ROSETTA-CABG, Швейцарского национального исследования и РКІ RECENT

Название лекарственного средства	Частота назначения лекарственных средств, %		
	ROSETTA-CABG	PKI RECENT	National survey on prescription of cardiovascular drugs in Switzerland
ИАПФ	33	78,8	50
АРА	Нет данных	1,7	50
Антиагреганты/антикоагулянты	7	6,6	91
АСК	71	75,3	70
Блокаторы бета-адренорецепторов	57	81,1	58
БМКК	20	23,8	49
Метаболические средства (триметазидин)	Нет данных	13,4	Нет данных
Диуретики	Нет данных	43,5	Нет данных
Нитроглицерин	Нет данных	33,1	Нет данных
<b>Пролонгированные нитраты</b>	<b>22</b>	<b>53,0</b>	<b>20</b>
<b>Молсидомин</b>	<b>20</b>	<b>18,2</b>	<b>16</b>
Статины	55	71,9	63
Фибраты	Нет данных	4,7	Нет данных
Препараты, не относящиеся к сердечно-сосудистым лекарственным средствам	Нет данных	36,2	Нет данных

Таблиця 2

Частота назначения различных лекарственных средств по показанию «сердечная недостаточность» в 24 странах Европейского региона (по данным регистра EuroHeart Failure Survey, n=11 016)

Название лекарственных средств	Частота назначения лекарственных средств, %	
	Медиана	95% доверительный интервал
ИАПФ	61,8	40–85,1
АРА	4,5	1,9–14
Антиагреганты/антикоагулянты	77,6	57,7–92,7
АСК	29,1	27,1–73
Блокаторы бета-адренорецепторов	36,9	10–65,8
БМКК	21,2	9,8–33,4
Сердечные гликозиды	35,7	17,3–53,5
Диуретики	86,9	64,2–96,4
Негликозидные инотропные средства (допамин, добутамин)	7,2	0,5–19,5
<b>Нитраты/производные сиднонимина</b>	<b>32,1</b>	<b>6,3–70,6</b>
Спиронолактон	20,5	5,7–58,5

Таблиця модифіцирована із роботи М. Котайда і соавторів (2003).

(табл. 2). Однако необходимость в их дополнительном применении возрастает пропорционально ФК СН. Более того, по данным исследования Acute Decompensated Heart Failure (ADHERE) раннее (в первые 6 ч после госпитализации) внутривенное применение вазодилаторов, преимущественно нитратов, у пациентов с острой/остро декомпенсированной СН позволяет достоверно снизить вероятность наступления смертельного исхода на протяжении 48 ч лечения по сравнению с поздним (после 6 ч госпитального периода) их назначением (Krajačević et al., 2006).

### Заключение

Таким образом, молсидомин сохраняет свои позиции как лекарственное средство, позволяющее эффективно контролировать симптомы стенокардии напряжения и СН при проведении комбинированной терапии. Возможности этого препарата в лечении ЛАГ и портальной гипертензии, вероятно, следует принять во внимание, однако расширение диапазона назначения молсидомина можно рекомендовать только после завершения дополнительных исследований в этом направлении.

### Литература

Arkonac B.M., Kersten J.R., Wynsen J.C. et al. (1996) Differential hemodynamic effects of the nitric oxide donor pilsidomine in comparison to SIN-1, nitroprusside and nitroglycerin. *Pharmacology*, 52(2): 92–100.

Banasiak W., Wilkins A., Pociupany R., Ponikowski P. (2008) Pharmacotherapy in patients with stable coronary artery disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicentre RECENT study. *Kardiol. Pol.*, 66(6): 642–649.

Beyerle A., Rudolph W. (1986) Treatment of stress-induced angina pectoris and chronic heart failure with molsidomine. *Med. Klin. (Munich)*, 81(2): 41–44.

Bhatt A.B., Stone P.H. (2006) Current strategies for the prevention of angina in patients with stable coronary artery disease. *Curr. Opin. Cardiol.*, 21(5): 492–502.

Böttiger B.W., Fleischer F. (1994) Medical therapy for coronary heart disease. *Perioperative relevance. Anaesthesist*, 43(11): 699–717.

Broustet J.P., Mora B., Douard H. (1987) Mono- or combination therapy for stable angina

pectoris. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 10(Suppl. 2): S38–47.

Bult H., Bosmans J.M., Vrints C.J., Herman A.G. (1995) Isosorbidedinitrate and SIN-1 as dilators of human coronary arteries and platelet inhibitors. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 25(4): 572–578.

Busse R., Bassenge E. (1982) Effect of nitrates, nitrate-like substances, calcium antagonists and beta-adrenergic receptor blockers on peripheral circulation. *Herz*, 7(6): 388–405.

Combis J.M., Vinel J.P., Badia P. et al. (1996) Haemodynamic effects of molsidomine and propranolol in patients with cirrhosis. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 41(5): 409–413.

Darius H. (1999) Role of nitrates for the therapy of coronary artery disease patients in the years beyond 2000. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 34(Suppl. 2): S15–20.

Darius H., Ahland B., Rücker W. et al. (1984) The effects of molsidomine and its metabolite SIN-1 on coronary vessel tone, platelet aggregation, and eicosanoid formation *in vitro* — inhibition of 12-HPETE biosynthesis. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 6(1): 115–121.

De Backer G.G., Derese A. (1985) Double-blind, randomized, placebo-controlled study of molsidomine in patients with stable effort angina receiving beta-blocker therapy with atenolol. *Am. Heart J.*, 109(3 Pt 2): 678–681.

Delonca J., Giraud T., Beauflis P. et al. (1997) Comparative efficacy of the intravenous administration of linsidomine, a direct nitric oxide donor, and isosorbide dinitrate in severe unstable angina. A French multicentre study. *French Group of Investigators. Eur. Heart J.*, 18(8): 1300–1306.

Delonca J., Giraud T., Lennuyeux E., Charansonney O. (1996) Linsidomine, direct donor of EDRF/NO: a new treatment for unstable angina. *Arch. Mal. Coeur Vaiss.*, 89(Spec. No 5): 19–25.

Dendorfer A. (1996) Pharmacology of nitrates and other NO donors. *Herz*, 21(Suppl. 1): 38–49.

Doggrell S.A. (2005) Has the controversy over the use of calcium channel blockers in coronary artery disease been resolved? *Expert Opin. Pharmacother.*, 6(5): 831–834.

Fach W.A., Kostanecka T., Kober G. (1994) Long-term antihypertensive effect of delayed-action molsidomine. *Z. Kardiol.*, 83(9): 646–651.

Fischer T. (2008) New possibilities in the pharmacologic prevention of age-related macular degeneration. *Orv. Hetil.*, 149(3): 121–127.

Fox K., Garcia M.A., Ardissino D. et al. (2006) 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.*, 27(11): 1341–1381.

Garcia-Pagán J.C., Escorsell A., Feu F. et al. (1996) Propranolol plus molsidomine vs propranolol alone in the treatment of portal hypertension

in patients with cirrhosis. *J. Hepatol.*, 24(4): 430–435.

Garg U.C., Hassid A. (1989) Nitric oxide-generating vasodilators and 8-bromo-cyclic guanosine monophosphate inhibit mitogenesis and proliferation of cultured rat vascular smooth muscle cells. *J. Clin. Invest.*, 83(5): 1774–1777.

Gibbons R.J., Abrams J., Chatterjee K. et al. (2003) ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina — summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*, 107(1): 149–158.

Hajlaoui N., Tarragano F., Raïsky P. et al. (2010) Coronary spastic angina refractory to optimal medical therapy treated by angioplasty and stenting. A case report and review of literature. *Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris)*, 59(2): 103–106.

Hori N., Okanoue T., Sawa Y. et al. (1996) Haemodynamic effects of combined treatment with molsidomine and propranolol on portal hypertension in conscious and unrestrained cirrhotic rats. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 11(10): 985–992.

Hug J., Hasenfuss G., Wollschläger H. et al. (1994) Coronary dilatation after intracoronary administration of SIN-1 and intravenous molsidomine administration. *Med. Klin. (Munich)*, 89(Suppl. 2): 34–37.

Kibbe M.R., Li J., Nie S. et al. (2002) Potentiation of nitric oxide-induced apoptosis in p53-/-vascular smooth muscle cells. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 282(3): C625–634.

Kmieć M., Ochmański W. (1998) Molsidomine: importance in treatment of circulation disorders. *Przegl. Lek.*, 55(10): 532–536.

Kolpakov V., Gordon D., Kulik T.J. (1995) Nitric oxide-generating compounds inhibit total protein and collagen synthesis in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ. Res.*, 76(2): 305–309.

Kotajda M., Follath F., Swedberg K. et al.; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology (2003) The EuroHeart Failure Survey programme — a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur. Heart J.*, 24(5): 464–474.

Krüger R., Grewe R. (1994) The hemodynamic effectiveness of molsidomine infusions in patients with acute coronary insufficiency. *Med. Klin. (Munich)*, 89(Suppl. 2): 26–29.

Lee S.D., Kim D.S., Shim T.S. et al. (2001) Nitric oxide and molsidomine in the management of pulmonary hypertension in Takayasu's arteritis. *Chest*, 119(1): 302–307.

Lefter A.M. (1997) Nitric oxide: nature's naturally occurring leukocyte inhibitor. *Circulation*, 95(3): 553–554.

Lehmann G., Reiniger G., Beyerle A., Schömig A. (1998) Clinical comparison of antiischemic efficacy of isosorbide dinitrate and molsidomine. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 31(1): 25–30.

Messin R., Boxho G., De Smedt J., Buntinx I.M. (1995) Acute and chronic effect of molsidomine extended release on exercise capacity in patients with stable angina, a double-blind crossover clinical trial versus placebo. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 25(4): 558–563.

Messin R., Karpov Y., Baikova N. et al. (1998) 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.*, 31(2): 271–276.

Moncada S., Higgs A. (1993) The L-arginine-nitric oxide pathway. *N. Engl. J. Med.*, 329(27): 2002–2012.

Mooradian D.L., Hutsell T.C., Keefer L.K. (1995) Nitric oxide (NO) donor molecules: effect of NO release rate on vascular smooth muscle cell proliferation *in vitro*. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 25(4): 674–678.

Mumtaz F.H., Dashwood M.R., Khan M.A. et al. (2004) Down-regulation of nitric oxide synthase in the diabetic rabbit kidney: potential relevance to the early pathogenesis of diabetic nephropathy. *Curr. Med. Res. Opin.*, 20(1): 1–6.

Murtwyler J., Noseda G., Darloli R. et al. (2003) National survey on prescription of cardiovascular drugs among outpatients with coronary artery disease in Switzerland. *Swiss Med. Wkly*, 133(5–6): 88–92.

Münzel T., Kasper W., Just H. (1994) Continuous molsidomine infusions in patients with unstable angina pectoris and acute myocardial infarct. *Med. Klin. (Munich)*, 89(Suppl. 2): 30–33.

Okrainec K., Pilote L., Platt R., Eisenberg M.J. (2006) Use of cardiovascular medical therapy among patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: results from the ROSETTA-CABG registry. *Can. J. Cardiol.*, 22(10): 841–847.

Ovize M., de Lorgeril M., Cathignol D. et al. (1990) Inhibition of coronary artery thrombosis by SIN-1, a donor of nitric oxide. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 16(4): 641–645.

Ozürk H., Yağmur Y., Buyukbayram H. et al. (2002) Effects of the nitric oxide donor molsidomine on the early stages of liver damage in rats with bile duct ligation: a biochemical and immunohistochemical approach. *Eur. Surg. Res.*, 34(4): 285–290.

Radomski M.W., Palmer R.M., Moncada S. (1987) The role of nitric oxide and cGMP in platelet adhesion to vascular endothelium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 148(3): 1482–1489.

Rao V., Bergovec M. (2004) Antilanginal and antiadrenergic therapy in acute coronary syndrome. *Acta Med. Croatica*, 58(2): 123–127.

Rehse K., Schletter K.J., Ciborski T., Bohn H. (1993) New NO-donors with antithrombotic and vasodilating activities. II: 3-alkyl-N-nitroso-5-sydrone imines. *Arch. Pharm. (Weinheim)*, 326(10): 791–797.

Rosenkranz B., Winkelmann B.R., Parnham M.J. (1996) Clinical pharmacokinetics of molsidomine. *Clin. Pharmacokinet.*, 30(5): 372–384.

Rudolph W., Dirschinger J. (1985) Effectiveness of molsidomine in the long-term treatment of exertional angina pectoris and chronic congestive heart failure. *Am. Heart J.*, 109(3 Pt 2): 670–674.

Ryerson C.J., Nayar S., Swiston J.R., Sin D.D. (2010) Pharmacotherapy in pulmonary arterial hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Res.*, 11: 12.

Salvemini D., Currie M.G., Mollace V. (1996) Nitric oxide-mediated cyclooxygenase activation. A key event in the antiplatelet effects of nitrovasodilators. *J. Clin. Invest.*, 97(11): 2562–2568.

Schäching V., Zeiher A.M. (1997) Nitric oxide in therapy of angina pectoris: nitrates or molsidomine? *Internist (Berl.)*, 38(5): 438–447.

Shavelle D.M. (2007) Long term medical treatment of stable coronary disease. *Heart*, 93(11): 1473–1477.

Siembał L., Kitiński M., Piwowarska W. (1995) Current views on the clinical significance of coronary artery spasm. *Przegl. Lek.*, 52(8): 395–399.

Snyder S.H., Bredt D.S. (1992) Biological roles of nitric oxide. *Sci. Am.*, 268(5): 68–71, 74–7.

Sütach G., Kim J.H., Bracht C., Kłowski W. (1997) Lack of cross-tolerance to short-term linsidomine in forearm resistance vessels and dorsal hand veins in subjects with nitroglycerin tolerance. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 62(5): 538–545.

Tzeng E., Kim Y.M., Pitt B.R. et al. (1997) Adenoviral transfer of the inducible nitric oxide synthase gene blocks endothelial cell apoptosis. *Surgery*, 122(2): 255–263.

Vapaatalo H. (1994) NO-donors in cardiology. *Pol. J. Pharmacol.*, 46(6): 531–540.

Wautler J.L. (1988) Role of molsidomine on platelet activation in coronary ischemia. *Presse Med.*, 17(20): 1037–1040.

Währle J., Höher M., Nasser T. et al. (2003a) 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.*, 19(5): 495–500.

Währle J., Nasser T., Hoffmeister A. et al. (2003b) Effect of molsidomine on rheological parameters and the incidence of cardiovascular events. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 128(24): 1333–1337.

Yetik-Anacak G., Catravas J.D. (2006) Nitric oxide and the endothelium: history and impact on cardiovascular disease. *Vascul. Pharmacol.*, 45(5): 268–276.

Zanger D.R., Solomon A.J., Gersh B.J. (2000) Contemporary management of angina: part II. Medical management of chronic stable angina. *Am. Fam. Physician*, 61(1): 129–138.

Ziche M., Morbidelli L., Masetti E. et al. (1994) Nitric oxide mediates angiogenesis *in vivo* and endothelial cell growth and migration *in vitro* promoted by substance P. *J. Clin. Invest.*, 94(5): 2036–2044.

**СИДНОФАРМ**  
Molsidomine

**Эффективное лечение  
СТЕНОКАРДИИ  
без развития толерантности**

- Снижает частоту приступов стенокардии
- Повышает толерантность к физической нагрузке
- Не вызывает привыкания при длительном применении

**sopharma**  
PHARMACEUTICALS

**Адрес для переписки:**

Березин Александр Евгеньевич

69121, Запорожье, а/я 6323

Запорожский государственный медицинский университет,  
кафедра внутренних болезней № 2