

Молсидомин в терапии пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями и сформировавшейся толерантностью к нитратам

В.Г. Безшейко

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Резюме. В статье рассматриваются механизмы формирования толерантности к нитратам и подходы к решению этой проблемы. Описаны особенности применения производного сиднонимина — молсидомина — в терапии пациентов с ишемической болезнью сердца и сопутствующей патологией.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, толерантность к нитратам, стенокардия, хроническая сердечная недостаточность, дисфункция эндотелия, атеросклероз, молсидомин.

Введение

Лечение сердечно-сосудистых заболеваний является актуальной проблемой современной системы здравоохранения. Так, согласно официальным данным Министерства здравоохранения (МЗ) Украины количество ее жителей, имеющих кардиоваскулярные заболевания, достигло цифры 25 млн, а смертность от этой группы недугов в 2009 г. составила 65,2% общей смертности. Следует отметить, что лидирующие позиции среди этой группы заболеваний занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС), удельный вес которой в структуре смертности составляет около 65% (Лутай М.І., Дорогий А.П., 2002). Эти данные указывают на необходимость комплексного и превентивного (в отношении возможных осложнений) подхода к лечению этой патологии с позиции доказательной медицины.

Согласно действующему руководству Европейского кардиологического сообщества и рекомендациям МЗ Украины основным медикаментозным методом купирования приступов стенокардии при ИБС является назначение нитроглицерина (Fox K. et al., 2006; Лутай М.І. та співавт., 2010). Этот препарат применяют в лечении стенокардии с конца XIX ст. Как известно, на функционирование эндотелия оказывают воздействие различные вазоактивные вещества и стимулы, включая местно-секретируемые факторы, такие как эндотелиальный фактор расслабления сосудов (ЭФРС, эндогенный нитрат) и эндотелин. На их высвобождение влияют изменения в токе крови, гипоксия и оксидативный стресс. Механизм действия ЭФРС связан с активацией циклического гуанозин-3-5-монофосфата (цГМФ, вторичный мессенджер) в гладкомышечных клетках сосудов, что приводит к их расслаблению (Ignarro L.J. et al., 1981). Вазодилатирующий эффект органических нитратов достигается подобным образом. Их механизм действия связан с проникновением в гладкомышечные клетки и последующей транс-

формацией в оксид азота, повышенная концентрация которого, в свою очередь, приводит к активации растворимой гуанилатциклазы, повышению уровня цГМФ и цГМФ-зависимой протеинкиназы (Ahnger J. et al., 1991).

Если говорить о системном гемодинамическом действии, нитратобусловленная вазодилатация, возникающая преимущественно в венах, приводит к уменьшению преднагрузки на сердце и напряжения стенки левого желудочка. Эти механизмы приводят к увеличению соотношения доставляемого и необходимого кислорода. Кроме того, применение нитратов способствует нормализации соотношения субэндокардиального и субэпикардиального кровотока в случае ишемии. Один из механизмов развития стенокардии включает увеличение субэпикардиального кровотока (обычно спровоцированное физической нагрузкой) и соответствующее уменьшение субэндокардиального кровотока в области кровоснабжения ишемизированной коронарной артерии. Применение нитратов препятствует такому перераспределению крови.

Нитраты также могут запускать артериальную вазодилатацию, которая становится более выраженной при повышении дозы и их концентрации в плазме крови. В высоких дозах такой эффект нитратов уменьшает периферическое сосудистое сопротивление и, соответственно, постнагрузку на сердце. С другой стороны, высокие дозы нитратов ассоциированы с такими побочными эффектами, как сильная головная боль, головокружение и тошнота.

При применении нитратов в невысоких дозах выраженной артериальной дилатации не возникает, однако, в таком случае возможно предупреждение вероятной вазоконстрикции коронарных сосудов. При эксцентрическом атеросклеротическом повреждении коронарной артерии гладкомышечные клетки остаются интактными и способными к сокращению или расслаблению. Очень часто при физи-

ческих нагрузках или спонтанно наблюдается вазоконстрикция этих поврежденных областей. Даже при невысоких дозах нитраты способны не допустить такого сокращения гладкомышечных клеток коронарных сосудов.

Указанные эффекты нитратов позволяют применять их как при ИБС, так и при хронической сердечной недостаточности и легочной гипертензии. Однако, несмотря на это, их применение связано с некоторыми трудностями, в частности довольно быстрым развитием толерантности.

Проблема толерантности к нитратам

Одним из главных недостатков применения органических нитратов является быстрое развитие толерантности при их частом либо длительном применении. Согласно данным многих исследований длительный прием нитратов ассоциирован с одним или более проявлением толерантности, включая более короткий период действия, снижение эффективности, необходимость в приеме высоких доз препарата. Так, показано, что постоянный прием 10–20 мг изосорбида динитрата каждые 6 ч на протяжении 1 мес ассоциирован со снижением антиангинального эффекта у 60–70% пациентов, а у 10–15% больных препарат полностью теряет свою эффективность (Коваленко В.Н. (ред), 2008). Согласно результатам другого исследования у половины пациентов с ИБС и хронической сердечной недостаточностью наблюдалось развитие толерантности к нитроглицерину на протяжении первых 12 ч непрерывного внутривенного ведения в начальной дозе 20 мкг/мин с постепенным повышением до 560 мкг/мин в течение 24 ч (Elkayam U. et al., 1987). Еще одно исследование, проведенное S. Silber и соавторами (1983), показало снижение позитивного эффекта изосорбида динитрата (80–160 мг/сут) в отношении повышения толерантности к физической на-

грузке и уменьшения депрессии сегмента ST у пациентов с ИБС от 8 до 2 ч после недельного курса лечения. При этом у многих пациентов наблюдалось ухудшение показателей тредмил-теста в течение 2-часового периода действия препарата в сравнении с базовыми характеристиками в начале эксперимента.

В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании с применением нитроглицериновых пластырей (15–105 мг/сут), в котором принимали участие 560 пациентов со стабильной стенокардией, также наблюдалось сравнительно быстрое развитие толерантности к назначаемым нитратам. Согласно данным тредмил-теста развитие этого феномена возникало спустя несколько дней после начала терапии и практически не зависело от принимаемой дозы (DeMots H., Glasser S.P., 1989).

На тип и степень развития толерантности оказывает влияние частота приема препарата, путь введения и величина дозы. Следует отметить, что формирование толерантности к нитратам может наблюдаться у любого пациента, независимо от принимаемой дозы или концентрации экзогенных нитратов в плазме крови, что свидетельствует о важной роли индивидуальных особенностей организма в развитии этого феномена (Mangione N.J., Glasser S.P., 1994).

Одной из первых гипотез, пытавшихся объяснить механизм формирования толерантности, было предположение о ключевой роли в этом феномене истощения уровня тиолов. В организме органические нитраты подвергаются метаболическим изменениям, что, в конечном счете, приводит к образованию сульфгидрилсодержащих нитрозотиолов, участвующих в активации гуанилатциклазы. Однако при их постоянной активации происходит истощение запаса донорных сульфгидрилсодержащих молекул, что клинически проявляется в возникновении толерантности к нитратам. Этот факт подтверждается данными о том, что введение сульфгидрилсодержащих молекул *in vitro* способно убрать сформировавшуюся толерантность к нитратам (Needleman P. et al., 1973). Однако результаты клинических исследований не были однозначны. С одной стороны, показано, что добавление высоких доз такого сульфгидрильного донора, как N-ацетилцистеин, восстанавливало эффективность нитратов при их внутривенном введении (Packer M. et al., 1986), с другой стороны, эксперименты с пероральным приемом нитратов продемонстрировали отсутствие какого-либо эффекта при введении этого вещества (Parker J.O. et al., 1987). Кроме того, наблюдаемые эффекты N-ацетилцистеина могут быть неспецифичны по отношению к толерантности и свидетельствовать о внеклеточных взаимодействиях с глицерил тринитратом (ГТН, нитроглицерином) (Münzel T. et al., 1989).

Также существуют данные, указывающие на участие растворимой гуанилатциклазы в развитии толерантности к нитра-

там. В научных работах, посвященных этой теме, содержится научно обоснованная информация о взаимосвязи этого феномена с изменениями в метаболизме цГМФ (Axelsson K.L., Anderson K.G., 1983). При этом на уровень цГМФ может оказывать влияние не только растворимая гуанилатциклаза, но и цГМФ-фосфодиэстераза, что доказано в ходе проведения экспериментов, в которых чувствительность эндотелия к нитратам была восстановлена при применении такого ингибитора цГМФ-фосфодиэстеразы, как дипиридабол (Bohyn M. et al., 1991).

В работах, сфокусированных на изучении роли снижения активности ферментов, участвующих в биотрансформации ГТН в оксид азота (NO), в формировании толерантности замечено и ряд других существенных фактов. Так, биоактивация ГТН нарушалась при предшествующем введении эндогенного NO, что показано во время проведения доклинических исследований на аортальном крысином материале. С учетом этого предполагается, что одной из причин наблюдаемой ГТН-индуцированной толерантности является угнетение биотрансформации ГТН ее конечным продуктом — NO (Hasegawa K. et al., 1999). Кроме того, в анаэробных условиях под действием ксантиноксидоредуктазы происходит биотрансформация NO в нитроксид, который инактивирует указанный фермент и, таким образом, участвует в поддержании высокой концентрации NO, приводящей к формированию толерантности к ГТН. Следует добавить, что NO инактивирует также цитохром P450, что, скорее всего, свидетельствует об участии этого фермента в снижении вазодилатирующего эффекта органических нитратов (Minamiyama Y. et al., 1997).

В недавних исследованиях, проведенных в конце 1990-х годов, начали появляться данные о вовлечении ренин-ангиотензиновой системы в формирование толерантности к нитратам. Так, в доклиническом исследовании S. Kurz и соавторов (1999) продемонстрирована активация этой системы в ответ на длительное применение глицерил динитрата, которая проявлялась в виде повышения циркулирующего в крови ангиотензина II и соответствующей активации протеиназы-С-опосредованной активации НАДН-оксидазы и повышения уровня супероксида. Взаимодействуя с нитроглицерин-индуцированным NO, повышенный уровень супероксида приводил к угнетению нитрат-опосредованной вазодилатации (Kurz S. et al., 1999). Этот факт подтвержден и в другом доклиническом исследовании, в котором сформировавшаяся толерантность эндотелия аорты к нитратам была преодолена при применении аналога супероксиддисмутазы (Münzel T. et al., 1995b).

По мере накопления научных знаний о вовлечении ренин-ангиотензин-альдостероновой оси в формирование толерантности к нитратам была предложена гипотеза нейрогуморальной активации и контроля образования свободных радикалов для объяснения данного феномена. Согласно

этой гипотезе длительная нитрат-обусловленная вазодилатация сосудов приводит к запуску нейрогуморальных механизмов, повышающих образование супероксидного анион-радикала O_2^- , что уменьшает чувствительность клеточ-мишеней к органическим нитратам и снижает активность ферментов, участвующих в биотрансформации ГТН. Кроме повышения уровня ангиотензина II, этот механизм включает и усиленное образование эндотелина-1. В доклинических исследованиях на моделях животных показано, что даже в невысоких концентрациях это вещество способно привести к гиперсенситизации клеток эндотелия к вазоконстрикторным агентам, что также наблюдается и при толерантности к нитратам (Münzel T. et al., 1995a).

Одним из наиболее противоречивых моментов традиционной нейрогуморальной гипотезы является тот факт, что экспериментально толерантность может быть запущена на изолированных сосудах без вовлечения в этот процесс любых других медиаторов, роль которых в формировании этого феномена также считается доказанной. Кроме того, наблюдаемое повышение уровня эндотелина-1 и ангиотензина II после длительного введения экзогенных нитратов может быть опосредовано активацией симпатической нервной системы (Gori T., Parker J.D., 2002). Результаты исследований показывают, что ГТН взаимодействует с автономной нервной системы и это взаимодействие является комплексным. Так, синтез NO в мозговой ткани оказывает постоянный угнетающий эффект на участки мозга, ассоциированные с симпатической нервной системой. В то же время при формировании толерантности наблюдается нарушение этой взаимосвязи (Zanzinger J. et al., 1998). Такая «симпатическая толерантность» дополнительно препятствует NO-зависимой вазодилатации на резистентных сосудах, внося свой вклад в образование толерантности к ГТН. Если учесть и тот факт, что психологическое состояние организма вносит значительный вклад в активность симпатической нервной системы, то количество факторов, участвующих в развитии толерантности, выглядит очень внушительно.

На сегодняшний день наиболее актуальной является интегративная гипотеза развития данного феномена, включающая участие всех вышеуказанных механизмов, сложные взаимодействия между которыми, а также индивидуальные особенности организма и общий соматический и психологический фон формируют развитие толерантности к нитратам.

Молсидомин и его применение при кардиоваскулярной патологии

В связи с проблемой толерантности к органическим нитратам постоянно ведутся поиски альтернативной терапии при ИБС, применение которой смогло бы обойти данный феномен. Согласно результатам исследований предупредить снижение анти-

ангинального эффекта нитратов можно с помощью их прерывистого применения. Однако такая стратегия имеет существенные недостатки. Во-первых, далеко не всегда удается достичь 8–12-часового перерыва в приеме нитратов в связи с возможным возникновением приступов стенокардии в это время, во-вторых, резкое прекращение приема нитратов даже на сравнительно непродолжительный период может спровоцировать синдром отмены, который может обусловить серьезные осложнения, и, в-третьих, даже такая прерывистая стратегия не всегда способна предупредить развитие толерантности (Cowan J.C., 1992). В связи с этим перспективным направлением в лечении при ИБС со сформировавшейся толерантностью к органическим нитратам является применение сиднониминов (Воронков Л.Г., 2009).

Молсидомин (N-этоксикарбонил-3-морфолиносиднонимин) является антиангинальным препаратом, принадлежащим к группе сиднониминов, впервые синтезированный в Японии Y. Masuda с коллегами в 70-х годах XX ст.* В печени препараты этой группы ферментативно трансформируются в активный метаболит SIN-1, который впоследствии вовлекается в двухступенчатую реакцию. Вначале SIN-1 проходит каталитическое превращение в SIN-1A. SIN-1A имеет в своем составе фармакологически активную группу NO, которая выделяется при его взаимодействии с кислородом. Побочным продуктом этой реакции является образование стабильного метаболита SIN-1C. Эта цепь трансформаций с образованием NO обеспечивает терапевтический эффект сиднониминов (Bohn H., Schopfinger K., 1989).

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что молсидомин действует подобным образом, как и ГТН, но его антиангинальный эффект длится дольше. В связи с этим сиднонимин и нитраты объединяют в одну группу препаратов — донаторов NO. Однако, в отличие от традиционных нитратов, молсидомин не индуцирует формирование толерантности, что подтверждается многочисленными экспериментами (Jansen W. et al., 1987; Vinel J.-P. et al., 1990; Messin R. et al., 2008). Этот эффект объясняется тем, что метаболиты этого препарата образуют NO только лишь при взаимодействии с кислородом без участия ферментов и кофакторов (Foye W.O. et al., 2008).

После приема внутрь препарат почти полностью абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Его биодоступность составляет около 65%, максимальная концентрация в плазме крови достигается через 30–60 мин при пероральном приеме и составляет 4,4 мкг/мл. Эффект молсидомина сравнительно длительный и наблюдается в течение 4–6 ч (Rosenkranz V. et al., 1996). Препарат начинает действовать спустя 10 мин после приема *per os* и даже быстрее при его сублингвальном применении (Guerschicoff S. et al., 1978). ЦГМФ-опосредованная вазодилатация

*В Украине зарегистрирован препарат Сиднофарм («Sorpharma», Болгария).

при приеме этого препарата затрагивает преимущественно вены как мелкого, так и крупного калибра, что приводит к значительной редуции преднагрузки на сердце, уменьшению сердечного выброса и напряжению стенки левого желудочка. Это приводит к снижению потребления миокардом кислорода и увеличению соотношения доставляемого и потребляемого кислорода. Наблюдаемый эффект способствует предотвращению миокардиальной ишемии, что клинически проявляется в виде урежения частоты приступов стенокардии, повышению толерантности к физической нагрузке и уменьшения депрессии сегмента ST (Bassenge E., 1982).

Подобно нитроглицерину молсидомин также способствует дилатации коронарных артерий. Этот эффект становится более выраженным при повышении дозы. Следовательно, при таком применении молсидомин улучшает коллатеральный кровоток, что вдобавок к увеличению субэндокардиальной перфузии дополнительно снижает напряжение стенки левого желудочка и, следовательно, способствует уменьшению потребления кислорода миокардом. Однако, в отличие от традиционных нитратов, молсидомин практически не оказывает влияния на периферическое сопротивление. Этот эффект начинает проявляться только после приема сверхвысоких доз. В целом молсидомин-опосредованное повышение частоты сердечных сокращений и уменьшение сердечного выброса имеют небольшую амплитуду, что позволяет при необходимости вносить значительные изменения в назначаемую дозу (Bassenge E., 1982).

Также, кроме NO, SIN-1 образует пероксинитрит ONOO⁻, который усиливает антиагрегантные свойства NO. Так, при проведении экспериментов *in vitro* установлено, что SIN-1 ингибирует агрегацию тромбоцитов (Darius H. et al., 1984). Кроме того, было выявлено, что молсидомин влияет на соотношение тромбоксана A₂ и простаглицлина в сторону повышения уровня последнего, что также способствует угнетению агрегации тромбоцитов (Bassenge E., Kukovetz W.R., 1984). Следует добавить, что нарушения в континууме простаглицлин/тромбоксан A₂ отмечаются при повреждении эндотелия. Это можно наблюдать при многих заболеваниях, в том числе ИБС.

Одним из примечательных эффектов молсидомина является его способность снижать уровень некоторых провоспалительных маркеров. В частности, продемонстрировано, что применение этого препарата в течение 1 года в дозе 16 мг/сут способствовало редуции уровня такого провоспалительного маркера, как sICAM-1, что свидетельствует о меньшей активации эндотелия при применении молсидомина (van Hove C. et al., 2005). Как известно, уровень провоспалительных маркеров позитивно ассоциирован со степенью активности атеросклеротического процесса. Снижение их концентрации может свидетельствовать не только о вазодилатирующем эффекте молсидомина, но и о его патогенетическом действии относительно

ИБС, а именно торможении дальнейшего атеросклеротического повреждения эндотелия.

Так, в одном из доклинических исследований показано, что этот препарат в высоких дозах в отсутствие поступления холестерина в большей степени увеличивал толщину свободной от макрофагов субэндотелиальной зоны, состоящей из гладкомышечных клеток, чем простое отсутствие поступления холестерина. Кроме того, применение молсидомина способствовало нормализации продукции супероксида и экспрессии мРНК экстрацеллюлярной супероксиддисмутазы в атеросклеротических бляшках на аорте (De Meyer G.R. et al., 2003). Видимо, в связи с такими особенностями сиднонимин, результаты проспективного многоцентрового рандомизированного исследования, проведенного J.-M. Lablanche и соавторами (1997), показали значительное улучшение результатов ангиографии у пациентов после коронарной баллонной ангиопластики, проходивших 6-месячный курс лечения молсидомин, в сравнении с теми, кто принимал дилтиазем. Следует добавить, что вышеописанные изменения уровня тромбосана A₂ и простаглицлина также могут свидетельствовать о положительном влиянии молсидомина на эндотелий. Однако для получения более полной картины касательно этого факта, а также влияния сиднонимин на атеросклеротический процесс необходимо проведение дальнейших исследований в этой области.

Следует отметить показательные в плане особенностей действия молсидомина исследования, в которых проводилось сравнение его эффективности с другими препаратами. В одном из них проводилось сравнение молсидомина и изосорбида динитрата длительного действия у пациентов с заболеваниями коронарных артерий (n=16). Результаты исследования оценивались по степени депрессии сегмента ST после дозированной физической нагрузки в базовый период и под влиянием препаратов. В первые 8 ч после их приема более выраженный антиангинальный эффект наблюдался при применении изосорбида динитрата (ST после 2 ч — 82%, после 8 ч — 64%) в сравнении с молсидомин (ST после 2 ч — 68%, ST после 8 ч — 9%). Однако уже после 12 ч никаких антиангинальных эффектов у изосорбида динитрата не отмечено, несмотря на то что его концентрация в крови находилась в пределах терапевтической эффективности. В то же время, после обновления дозы у пациентов, принимавших молсидомин, наблюдалось уменьшение депрессии ST на 38%. Такие результаты можно объяснить ранним формированием у пациентов толерантности к изосорбида динитрату, а в случае молсидомина — более коротким периодом полувыведения, что объясняет его недостаточную эффективность спустя 8 ч после введения, и отсутствием признаков толерантности при повторном введении. При применении указанных препаратов у обследуемых никаких побочных эффектов не было (Lehmann G. et al., 1998).

Еще в одном исследовании при сравнении с плацебо показано, что прием молсидомина (по 2 мг 3 раза в сутки) значительно снижает частоту приступов стенокардии и количество принимаемых таблеток нитроглицерина у пациентов со стабильной стенокардией. Кроме того, при применении этого препарата наблюдалось статистически значимое уменьшение депрессии сегмента ST во время проведения тредмил-теста, которое в среднем длилось около 6 ч (Majid P.A. et al., 1980).

Сравнение эффективности и безопасности молсидомина пролонгированного действия (16 мг 1 раз в сутки) и обычных таблеток (8 мг 2 раза в сутки) показало отсутствие существенных различий относительно побочных эффектов у участников исследования всех возрастных групп. Однако при применении пролонгированной формы более выраженный антиангинальный эффект наблюдался у лиц в возрасте ≥ 75 лет, в то время как у пациентов < 75 лет наблюдалась более высокая антиишемическая эффективность непродолжительных форм. При этом ни у одного из пациентов не отмечалось развития толерантности к молсидомину (Messin R. et al., 2006).

Результаты одного из системных обзоров показали, что молсидолин является более эффективным средством для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью вследствие ишемической кардиомиопатии в сравнении с изосорбидом динитратом (Kmiec M., Ochmanski W., 1998). Кроме того, недавние исследования продемонстрировали одинаковую статистически значимую действенность молсидомина и ингаляций NO в отношении снижения легочного артериального давления и легочного сосудистого сопротивления у пациентов с легочной гипертензией (Lee S.D. et al., 2001).

Заклучение

Таким образом, представленные данные об эффектах молсидомина раскрывают причины успешности его применения при кардиоваскулярных заболеваниях, а именно — для профилактики приступов стенокардии у пациентов с ИБС. Вопрос применения препарата у этой категории пациентов становится еще более актуальным при формировании резистентности к органическим нитратам. Кроме того, молсидолин продемонстрировал свою эффективность и в отношении терапии сердечной недостаточности при наличии ишемической кардиомиопатии в составе комбинированной терапии. А если учесть и приемлемый уровень безопасности молсидомина, то становится совершенно понятной важность места и роли препарата в терапии при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Литература

Воронков Л.Г. (2009) Имеют ли сидномимны перспективу в современной кардиологии? Медицинская газета «Здоров'я України XXI сторіччя», 3(1): 38–39.

Коваленко В.Н. (ред.) (2008) Руководство по кардиологии. Моріон, Киев, 1424 с.

Луцай М.І., Дорогий А.П. (2002) Захворюваність і смертність від хвороб системи кровообі-

гу в Україні: поточні проблеми і перспективи. Нова медицина, 3: 18–21.

Луцай М.І., Лисенко А.Ф.; Робоча група з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС (2010) Медикаментозне лікування стабільної стенокардії. Методичні рекомендації Робочої групи з проблем атеросклерозу та хронічних форм ІХС Асоціації кардіологів України. Київ, 64 с.

Ahliner J., Andersson R.G., Torfgård K., Axelsson K.L. (1991) Organic nitrate esters: clinical use and mechanisms of actions. *Pharmacol. Rev.*, 43(3): 351–423.

Axelsson K.L., Anderson K.G. (1983) Tolerance towards nitroglycerin, induced *in vivo*, is correlated to a reduced cGMP response and an alteration in cGMP turnover. *Eur. J. Pharmacol.*, 88(1):71–79.

Bassenge E. (1982) Pharmacological basis of therapy with molsidomine. *Herz*, 7(5): 296–306.

Bassenge E., Kukovetz W.R. (1984) Molsidomine. In: A. Scriabine (Ed.) *New drugs annual*. Vol. 2: Cardiovascular drugs. New York, Raven Press, p. 177.

Bohn H., Schonafinger K. (1989) Oxygen and oxidation promote the release of nitric oxide from sydnonimines. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 14(11): 6–12.

Bohyn M., Berkenboom G., Fontaine J. (1991) Effect of nitrate tolerance and diprydamole on the response to SIN1 in human isolated saphenous vein. *Cardiovasc. Drugs Ther.*, 5(2): 457–461.

Cowan J.C. (1992) Avoiding nitrate tolerance. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 34(2): 96–101.

Darius H., Ahland B., Rucker W. (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 Meyer G.R., Kockx M.M., Knaepen M.W. et al. (2003) Nitric oxide donor molsidomine favors features of atherosclerotic plaque stability during cholesterol lowering in rabbits. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 41(6): 970–978.

DeMots H., Glasser S.P. (1989) Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 13(4): 786–795.

Elkayam U., Kulick D., McIntosh N. et al. (1987) Incidence of early tolerance to hemodynamic effects of continuous infusion of nitroglycerin in patients with coronary artery disease and heart failure. *Circulation*, 76(3): 577–584.

Fox K., Garcia M.A., Ardisino 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.

Foye W.O., Lemke T.L., Williams D.A. (2008) Foye's principles of medicinal chemistry. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, 1377 p.

Gori T., Parker J.D. (2002) The puzzle of nitrate tolerance: pieces smaller than we thought? *Circulation*, 106(18): 2404–2408.

Guerschicoff S., Vazquez A., Kunik H. et al. (1978) Acute double blind trial of a new anti-anginal drug: molsidomine. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 13(4): 247–250.

Hasegawa K., Taniguchi T., Takakura K. (1999) Possible involvement of nitroglycerin converting step in nitroglycerin tolerance. *Life Sci.*, 64(24): 2199–2206.

Ignarro L.J., Lippton H., Edwards J.C. et al. (1981) Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 218(3): 739–749.

Jansen W., Eggeling T., Meyer L. et al. (1987) Acute and chronic effects of molsidomine on pulmonary artery pressure and work capacity in patients with coronary heart disease. *Eur. Heart J.*, 8(8): 870–877.

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

Kurz S., Hink U., Nickenig G. et al. (1999) Evidence for a causal role of the renin-angiotensin system in nitrate tolerance. *Circulation*, 99(24): 3181–3187.

Lablanche J.-M., Grollier G., Lusson J.-R. et al. (1997) Effect of the direct nitric oxide donors linsidomine and molsidomine on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The ACCORD Study. *Angioplasty Coronary Corvasal Dilatation. Circulation*, 95(1): 83–89.

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.

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.

Majid P.A., DeFeyer P.J., Van der Wall E.E. et al. (1980) Molsidomine in the treatment of patients with angina pectoris. *N. Engl. J. Med.*, 302(1): 1–6.

Mangione N.J., Glasser S.P. (1994) Phenomenon of nitrate tolerance. *Am. Heart J.*, 128(1): 137–146.

Messin R., Carreer-Bruhwyler F., Dubois C. et al. (2006) Efficacy and safety of once- and twice-daily formulations of molsidomine in patients with stable angina pectoris: double-blind and open-label studies. *Adv. Ther.*, 23(1): 107–130.

Messin R., Dubois C., Famaey J.-P. (2008) Comparative effects of once-daily molsidomine in coronary patients from two distinct European ethnicities. *Adv. Ther.*, 25(11): 1200–1214.

Minamiyama Y., Takemura S., Imaoka S. et al. (1997) Irreversible inhibition of cytochrome P450 by nitric oxide. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283(3): 1479–1485.

Münzel T., Giald A., Kurz S. et al. (1995a) Evidence for a role of endothelin 1 and protein kinase C in nitroglycerin tolerance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92(11): 5244–5248.

Münzel T., Holtz J., Mülsch A. et al. (1989) Nitrate tolerance in epicardial arteries or in the venous system is not reversed by N-acetylcysteine *in vivo*, but tolerance-independent interactions exist. *Circulation*, 79(1): 188–197.

Münzel T., Sayegh H., Freeman B.A. et al. (1995b) Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J. Clin. Invest.*, 95(1): 187–194.

Needleman P., Jakschik B., Johnson E.M. Jr. (1973) Sulfhydryl requirement for relaxation of vascular smooth muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 187(2): 324–331.

Packer M., Medina N., Yushak M., Lee W.H. (1986) Hemodynamic factors limiting the response to transdermal nitroglycerin in severe chronic congestive heart failure. *Am. J. Cardiol.*, 57(4): 260–267.

Parker J.O., Farrell B., Lahay K.A., Rose B.F. (1987) Nitrate tolerance: the lack of effect of N-acetylcysteine. *Circulation*, 76(3): 572–576.

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

Silber S., Krause K.H., Garner C. et al. (1983) Anti-ischemic effects of an 80 mg tablet of isosorbide dinitrate in sustained-release form before and after 2 weeks treatment with 80 mg once daily or twice daily. *Z. Kardiol.*, 72(Suppl. 3): 211–217.

Van Hove C., Carreer-Bruhwyler F., Géczy J., Herman A.G. (2005) Long-term treatment with the NO-donor molsidomine reduces circulating ICAM 1 levels in patients with stable angina. *Atherosclerosis*, 180(2): 399–405.

Vinel J.-P., Monnin J.-L., Combis J.-M. et al. (1990) Hemodynamic evaluation of molsidomine: a vasodilator with antianginal properties in patients with alcoholic cirrhosis. *Hepatology*, 11(2): 239–242.

Zaninger J., Czachurski J., Seller H. (1998) Impaired modulation of sympathetic excitability by nitric oxide after long-term administration of organic nitrates in pigs. *Circulation*, 97(23): 2352–2358.