

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДОНОРА NO МОЛСИДОМИНА В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АТЕРОСКЛЕРОЗА

**В. Волков<sup>1</sup>**, кандидат медицинских наук,  
**Ю. Доценко<sup>1</sup>**, кандидат медицинских наук,  
**С. Гомбоева<sup>1</sup>, Г. Шиганова**

<sup>1</sup>РКНПК им. Мясникова, Москва,

<sup>2</sup>Кардиологический диспансер № 2 ЮАО, Москва

**E-mail:** viktor\_volkov\_e@rambler.ru

*Согласно результатам последних испытаний молсидомина, он способствует замедлению развития и стабилизации атеросклеротических бляшек. Это позволяет применять молсидомин для профилактики рестенозов и открывает новые возможности в лечении ишемической болезни сердца.*

**Ключевые слова:** молсидомин, атеросклероз, рестеноз, ишемическая болезнь сердца.

### NO В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА

Существует 3 изоформы NO-синтетазы (NOS), название каждой из которых связано с источником возникновения. Нейронная NOS (nNOS – 1-й тип) и эндотелиальная NOS (eNOS – 3-й тип) экспрессируются постоянно и синтезируют NO в ответ на повышение уровня кальция. Активная продукция 3-й формы NOS (iNOS – 2-й тип) может происходить в разных тканях в ответ на воздействие воспалительных медиаторов, ее деятельность не зависит от уровня кальция. NOS 2-го типа отсутствует в нормальных здоровых тканях, однако считается, что ее экспрессия в ответ на провоспалительные сигналы является частью врожденного защитного механизма [16].

В нормальных условиях небольшое количество NO постоянно участвует в различных физиологических процессах, в том числе в регуляции АД, кровотока и агрегации тромбоцитов. В ходе патологических процессов NO в высокой концентрации оказывает антибактериальное, антипаразитарное, противоопухолевое и противовирусное действие, может негативно влиять на ткани, например при эндотоксическом шоке или некоторых иммунологических или дегенеративных заболеваниях [15]. Продуцируемый эндотелием NO не только влияет на тонус гладкомышечных клеток в стенке сосудов, но и участвует в подавлении различных проатерогенных процессов, включая пролиферацию гладкомышечных клеток и их миграцию, агрегацию тромбоцитов, окисление липопротеидов низкой плотности, адгезию моноцитов и тромбоцитов и синтез провоспалительных цитокинов, что в конечном счете определяет антиатерогенный эффект NO.

В 1986 г. было обнаружено, что ацетилхолин вызывает расширение коронарных сосудов у здоровых людей, однако такой эффект отсутствовал у пациентов с диагностированным при помощи ангиографии атеросклерозом. Затем было показано, что при атеросклерозе сниженная продукция NO сосудистым эндотелием является следствием

его дисфункции. Вероятно, данный процесс сосуществует с продукцией iNOS в бляшке, вырабатывающей чрезмерное количество NO, и приводит к взаимодействию с активными формами кислорода, что вызывает дальнейшее ухудшение эндотелиальной функции [7].

### ПОТЕНЦИАЛЬНОЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ МОЛСИДОМИНА НА АТЕРОСКЛЕРОЗ

Наиболее изученным прямым донором NO является представитель сиднониминов молсидомин, который начали применять в Европе в 1970 г. для лечения стабильной стенокардии. Молсидомин – пролекарство, он подвергается ферментативному гидролизу и декарбоксилации в печени с образованием активного метаболита линсидомина SIN1, который затем в кровеносном русле трансформируется в активное промежуточное соединение SIN1A. Последний доставляет NO (идентично производимому эндотелием расслабляющему фактору EDRF) напрямую к гладкомышечным клеткам сосудистой стенки (возможно, поэтому привыкание к молсидомину выражено меньше, чем к органическим нитратам) [8]. В гладкомышечных клетках NO активирует растворимую гуанилатциклазу, ответственную за синтез циклического гуанозинмонофосфата из гуанозинтрифосфата. Последний и оказывает вазодилатирующее действие. Молсидомин также способен уменьшить потребление кислорода миокардом, давление наполнения и объем левого желудочка и таким образом снизить напряжение его стенки [13].

В некоторых исследованиях изучалось воздействие NO или NO-доноров на предотвращение гиперплазии интимы у пациентов, перенесших баллонную ангиопластику. В течение 6 мес одна группа пациентов получала SIN1, образующийся при применении перорального молсидомина, а другая – блокаторы кальциевых каналов. Несмотря на то что в 1-й группе не отмечено снижения смертности, частоты возникновения инфаркта миокарда или необходимости в повторном проведении операции, в ней частота рестенозов уменьшилась с 47 до 38%, чего не было у пациентов, получавших блокаторы кальциевых каналов (>50% стенозов) [10].

Потокзависимая дилатация кровеносных сосудов – основной механизм адаптации и регуляции периферического кровотока и зависит от эндогенного NO. В ходе рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования с применением компьютерного УЗИ измеряли диастолический диаметр плечевой артерии до и после гиперемии в 2 группах по 10 человек с ишемической болезнью сердца (ИБС). Пациенты получали перорально либо плацебо, либо 12 мг молсидомина в день в течение 48 ч. В группе, принимавшей молсидомин, потокзависимая дилатация возросла на 60% после 1-го приема препарата и менее значительно – после последнего. Максимальное увеличение диастолического диаметра, напротив, наблюдалось после последнего приема молсидомина. Таким образом, молсидомину свойственно раннее положительное влияние на потокзависимую дилатацию в сочетании с сосудорасширяющим действием. Улучшение эндотелиальной функции при применении молсидомина пациентами с ИБС может открыть новые перспективы в терапевтическом использовании доноров NO [3].

Несмотря на то что гемодинамический эффект молсидомина и SIN1 хорошо изучен, только в нескольких исследованиях была сделана попытка объяснить положительный терапевтический эффект препарата в профилактике и(или)

лечения атеросклероза. Лечение молсидомин (1 мг/кг в день) кроликов, предварительно кормленных холестерином, при отмене холестерина не влияло на размер атеросклеротических бляшек, однако увеличивало толщину субэндотелиального слоя, не содержащего макрофаги, состоящего из гладкомышечных клеток и коллагеновых волокон и характеризующегося нормальной продукцией супероксида и экспрессией мРНК супероксиддисмутазы, что повышало эластичность атеросклеротической бляшки. Приведенные данные свидетельствуют о том, что молсидомин уменьшает признаки оксидативного стресса и повышает стабильность атеросклеротической бляшки [5].

Для объяснения данного феномена необходимо было отдельно изучить процесс ослабления притока макрофагов в артериальную стенку и отмену приема холестерина. Было показано, что доноры NO способны снижать экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках, включая VCAM1, и высказано предположение о том, какие факторы могут препятствовать диапедезу или миграции моноцитов. Утолщение после приема молсидомина субэндотелиального слоя, не содержащего макрофаги, можно объяснить также усилением их гибели. Позже было показано, что экспрессируемая макрофагами iNOS, устойчивая к эндогенному NO-зависимому апоптозу, становится чувствительной к клеточной гибели, провоцируемой экзогенными донорами NO [14]. Так, прием донора NO молсидомина способен селективно убивать активированные макрофаги, а затем снижать продукцию супероксида и оксидативный стресс. Действительно, было показано, что NO может индуцировать апоптоз макрофагов благодаря регуляции проапоптотического протеина p53

или индукции стресса эндоплазматического ретикулума. В исследовании W. Martinet и соавт. [11] показано, что NO-индуцированный стресс эндоплазматического ретикулума приводит к селективному исчезновению макрофагов из атеросклеротической бляшки, при этом апоптоз не затрагивает гладкомышечные клетки. Вероятно, в основе описанного механизма лежит подавление синтеза протеинов. Авторы открытия надеются, что сочетание доноров NO со статинами или другими препаратами станет новым подходом к достижению длительного стабилизирующего действия на атеросклеротическую бляшку.

Адгезия моноцитов к эндотелию сосудов – ключевой момент на ранней стадии атеросклероза. Возможно, она является следствием взаимодействия с молекулами адгезии, экспрессируемыми на поверхности эндотелиальных клеток. *In vitro* ИЛ1 $\beta$  значительно повышает экспрессию ICAM1 и VCAM1. SIN1 оказывает противоположное, дозозависимое действие. Данный эффект SIN1 исчезал в присутствии такого акцептора NO, как гемоглобин. В клиническом исследовании с apoE-модифицированными мышами уровень растворимого ICAM1 коррелировал со стадией атеросклероза. Это позволило предположить, что он является биомаркером атеросклероза [9]. Более того, снижение уровня растворимого ICAM1 может быть выигрышным, как, например, на модели мышей с атеросклерозом, у которых низкий уровень ICAM1 является защитой от дальнейшего прогресса атеросклероза. S. Blankenberg и соавт. [4] считают, что уровень молекул адгезии может коррелировать с клиническим риском и быть терапевтической мишенью.

# В СЕРДЦЕ ДОЛЖНА ЖИТЬ ЛЮБОВЬ

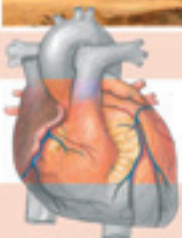
## А НЕ БОЛЕЗНЬ



## СИДНОФАРМ

Антиангинальный препарат  
из группы сиднониминов

Длительно действующее средство для лечения больных с коронарной недостаточностью, содержащее молсидомин - вещество, относящееся к новому классу кардиотропных соединений (сиднониминны), способные устранять или предотвращать кислородное голодание сердечной мышцы путем воздействия на периферическую систему кровообращения без влияния на миокард.



**показания к применению:**  
приступы стенокардии, возникающие на фоне  
хронической коронарной недостаточности,  
в том числе после перенесенного инфаркта миокарда

Рег. уд. ГНП 008922 от 31.03.2006

РЕКЛАМА



## ПРИМЕНЕНИЕ МОЛСИДОМИНА В КЛИНИКЕ

При использовании ангиопластики на подкожной бедренной артерии только у 50% пациентов достигалось длительное симптоматическое улучшение. Исход данной операции зависит от нескольких параметров: гемодинамических условий и восстановления сосудистой стенки после операции, реактивных и адаптационных процессов перестройки и, наконец, тромбоемболических осложнений. Адекватный подход предотвращения рестеноза после ангиопластики и окклюзии артерии — доставка лекарственного препарата в сосуд. Данным условиям отвечают доноры NO.

Молсидомин не обладает способностью к специфическому интрамуральному связыванию, однако при проведении баллонной ангиопластики может избирательно доставляться в ткани. Более того, данный препарат способен накапливаться в значительных количествах в толще сердечной мышцы и сосудистой стенки. В исследованиях препарата на модели свиньи было показано, что молсидомин предотвращал рестеноз благодаря действию на NO и гладкомышечные клетки сосудов [17]. В этом исследовании локальная доставка молсидомина во время ангиопластики приводила к более длительному сохранению просвета сосуда выше места постановки баллона, чем при использовании плацебо. Преимуществами молсидомина перед плацебо были также благоприятные изменения после ангиопластики гемодинамических свойств сосудистой стенки, а также подавление пролиферативного ответа стенки подкожной бедренной артерии. Помимо этого, продемонстрировано, что локальная доставка молсидомина минимизировала снижение скорости кровотока, которое могло вызвать повреждение сосуда, и способствовала фокальному утолщению интимы или, наоборот, меди с увеличением соотношения интима-медиа, что привело к увеличению диаметра артерии. И, наконец, безопасность чрескожной ангиопластики подтверждена результатами ангиографии, которая не выявила каких-либо повреждений сосудистой стенки или различий в местной доставке плацебо или молсидомина.

В 1997 г. во Франции проведено исследование ACCORD, в котором изучалось влияние сиднониминов на просвет коронарных артерий и прогноз у 700 больных, перенесших баллонную транслюминальную ангиопластику [10]. Препаратом сравнения был дилтиазем. В качестве первичной точки отслеживалась 6-месячная летальность в группах сравнения, вторичными точками были частота рестенозов и изменение просвета коронарных артерий при повторной коронарографии через полгода. В ходе исследования было показано, что линсидомин и молсидомин в большей степени увеличивают просвет коронарных артерий и уменьшают частоту рестенозов, чем дилтиазем, но не влияют на прогноз жизни больных. Этим данным отчасти противоречат результаты двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, проведенного J. Wohrle, M. Hoher и соавт. [19]. В исследование было включено 166 пациентов после коронарной ангиопластики, получавших в течение 6 мес молсидомин (8 мг/сут) или плацебо. На фоне лекарственной терапии частота рестенозов оказалась такой же, как в группе плацебо, однако функциональный класс (ФК) стенокардии заметно снизился [1].

Как уже говорилось выше, растворимый ICAM1 является важнейшим маркером эндотелиальной дисфункции.

Уровень ICAM1 коррелирует с выраженностью атеросклероза, что позволяет проследить этапы его естественного развития. Более того, ICAM1 связан с вазодилатирующими свойствами эндотелия и может быть предвестником прогрессирования сердечно-сосудистой патологии. При низком уровне ICAM1 можно говорить о слабой атеросклеротической активности, как было показано на моделях мышей, у которых низкий уровень ICAM1 защищал от развития атеросклероза.

C. Van Hove и соавт. [18] показали, что при приеме молсидомина в дозе 16 мг пациентами со стабильной стенокардией значительный антиангинальный эффект был достигнут уже на 4-й неделе, при этом уровень циркулирующего ICAM1 — провоспалительного маркера эндотелиальной дисфункции и возможной терапевтической мишени в условиях атеросклероза — снизился на 10%. После анализа динамики уровня ICAM1 за год стало понятно, что снижение потребления сублингвального изосорбида нитрата в период между началом и концом исследования было наиболее значимым в группе пациентов с существенным снижением уровня ICAM1.

Высвобождающийся при приеме молсидомина NO расширяет венозные сосуды, снижая тем самым левожелудочковое давление наполнения, что приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. Более того, он увеличивает снабжение миокарда кислородом благодаря дилатации эпикардиальных коронарных артерий, главным образом — в области атероматозного повреждения. В исследовании C. Van Hove подтвержден данный эффект молсидомина, так как частота приступов стенокардии и сублингвального приема нитратов у пациентов со стабильной стенокардией в данном эксперименте снизилась уже через 4 нед. При дальнейшем использовании препарата эффект либо был устойчивым, либо улучшался со временем. По результатам эксперимента был сделан вывод, согласно которому при наличии антиангинального эффекта молсидомин также снижает активность эндотелия и может контролировать развитие атеросклероза у пациентов со стабильной стенокардией.

R. Messin и соавт. [12] провели многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое 6-недельное исследование эффективности обычной (4 мг) и ретардированной (8 мг) форм препарата у 90 больных стабильной стенокардией напряжения. На фоне терапии выявлены достоверные повышение толерантности к нагрузке и уменьшение депрессии сегмента ST во время нагрузочных проб, снижение частоты ангинозных приступов и потребности в нитроглицерине, причем пролонгированная форма оказалась несколько эффективнее. Отмечено, что дополнительное применение молсидомина может способствовать снижению выраженности рефрактерной ишемии на ЭКГ у пациентов, получающих комбинацию 2 антиангинальных лекарственных средств, одно из которых — блокатор β-адренорецепторов. Установлено, что в когортах пациентов с вазоспастической стенокардией, а также со стенокардией напряжения высоких ФК, особенно отобранных для проведения реваскуляризационных процедур, применение комбинации нескольких антиангинальных лекарственных средств, в число которых входят прямые вазодилататоры (нитраты, молсидомин), позволяет более эффективно контролировать симптомы заболевания [6]. Кроме того, существуют наблюдения, подтверждающие воздей-

ствие молсидомина на регресс ФК стенокардии напряжения уже после проведения реваскуляризации [20].

В исследовании И. Синициной [2] антиангинальная активность молсидомина была более выраженной у больных со стенокардией II ФК, чем с III ФК. В ходе эксперимента монотерапия молсидоминотом оказалась возможной у 75,6% больных стенокардией II–III ФК. Оценивалось также влияние препарата при его длительном применении на число приступов стенокардии в неделю. Период подбора доз составил 4 нед. Средняя частота приступов в неделю после подбора доз составила  $9,1 \pm 1,1$ , через 1 мес она уменьшилась до  $4,7 \pm 0,8$ , через 2 мес сохранялась на уровне  $3,7 \pm 0,8$ . Отметим, что приступы стенокардии не учащались в течение 3 мес при использовании любых доз и форм препарата. Без проведения велоэргометрической нагрузки на пике действия препарата и без оценки продолжительности действия разовой дозы нельзя объективно судить о наличии или отсутствии толерантности к физической нагрузке, однако данные исследования свидетельствуют о стабильности достигнутого антиангинального эффекта в течение 3 мес, тем более что увеличения числа приступов стенокардии в неделю не отмечено ни у одного больного.

В настоящее время в соответствии с действующими клиническими рекомендациями использование таких вазодилататоров, как молсидомин, считается обоснованным у пациентов со стабильной стенокардией напряжения для контроля над симптомами заболевания и при наличии противопоказаний к применению препаратов I-й линии. Однако, по последним данным, производные сидномина становятся все более популярными у пациентов с атеросклерозом. Так, больные, перенесшие реваскуляризационные процедуры, сохраняют приверженность к производным сидномина в 20–22% случаев, используя их для снижения частоты приступов стенокардии напряжения или реверсии симптомов последней. Более того, установлено, что дополнительный прием таких средств, контролируемых симптомами ИБС, как молсидомин, необходим в 18,2% случаев, несмотря на то, что частота назначения препаратов выбора при данной патологии заметно превышает 70%. Все это свидетельствует о предпочтительности молсидомина как средства обеспечения эффективного контроля за симптомами стенокардии напряжения. Вместе с тем недостаточная изученность эффективности препарата в предупреждении рестенозов делает целесообразным продолжение исследований.

## Литература

1. Верткин А.Л., Тополянский А.В. Молсидомин – новые перспективы // Рус. мед. журн. – 2005; 7: 430–433.
2. Синицина И.И., Орлов В.А., Захарова Г.Ю. и др. Опыт применения молсидомина у больных со стабильной стенокардией // Рацион. фармакотер. в кардиологии – 2007; 2: 20–25.
3. Belhassen L., Carville C., Pelle G. et al. Molsidomine improves flow-dependent vasodilation in brachial arteries of patients with coronary artery disease // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2000; 35: 560–563.
4. Blankenberg S., Barbaux S., Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis // Atherosclerosis. – 2003; 170: 191–203.
5. De Meyer G., Kockx M., Knaepen M. et al. Nitric oxide donor molsidomine favors features of atherosclerotic plaque stability during cholesterol lowering in rabbits // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2003; 41: 970–978.

6. Hajlaoui N., Tarragano F., Raisky P. et al. Coronary spastic angina refractory to optimal medical therapy treated by angioplasty and stenting. A case report and review of literature // Ann. Cardiol. Angeiol. – 2010; 59: 103–106.

7. Herman A., Moncada S. Therapeutic potential of nitric oxide donors in the prevention and treatment of atherosclerosis // E. Heart J. – 2005; 26: 1945–1955.

8. Kirsten R., Nelson K., Kirsten D. et al. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II // Clin. Pharmacokinet. – 1998; 35: 9–36.

9. Kitagawa K., Matsumoto M., Sasaki T. Involvement of ICAM-1 in the progression of atherosclerosis in APOE-knockout mice // Atherosclerosis. – 2002; 160: 305–310.

10. Lablanche J., Grollier G., Lusson J. et al. Effect of the direct nitric oxide donors linsidomine and molsidomine on angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty. The ACCORD Study. Angioplastic Coronaire Corvasal Diltiazem // Circulation. – 1997; 95: 83–89.

11. Martinet W., Verheye S., De Meyer G. Selective depletion of macrophages in atherosclerotic plaques via macrophage-specific initiation of cell death // Trends Cardiovasc Med. – 2007; 17: 69–75.

12. Messin R., Karpov Y., Baikova N. et al. 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. – 1998; 31: 271–276.

13. Messin R., Opolski G., Fenyvesi T. et al. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris // Int. J. Cardiol. – 2005; 98: 79–89.

14. Mohr S., McCormick T., Lapetina E. Macrophages resistant to endogenously generated nitric oxide-mediated apoptosis are hypersensitive to exogenously added nitric oxide donors: dichotomous apoptotic response independent of caspase 3 and reversal by the mitogen-activated protein kinase (MEK) inhibitor PD 098059 // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 1998; 95: 5045–5050.

15. Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // Pharmacol. Rev. – 1991; 43: 109–142.

16. Nathan C. Natural resistance and nitric oxide // Cell. – 1995; 82: 873–876.

17. Rolland P., Bartoli J., Piquet Ph. et al. Local Delivery of NO-Donor Molsidomine Post-PTA Improves Haemodynamics, Wall Mechanics and Histomorphometry in Atherosclerotic Porcine SFA // Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2002; 23: 226–233.

18. Van Hove C., Carreer-Bruhwyler F., Ge'czy J. et al. Long-term treatment with the NO-donor molsidomine reduces circulating ICAM-1 levels in patients with stable angina // Atherosclerosis. – 2005; 180: 399–405.

19. Wohrle J., Hoher M., Nusser T. et al. 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. – 2003; 19: 495–500.

20. Wöhrle J., Nusser T., Hoffmeister A. et al. Effect of molsidomine on rheological parameters and the incidence of cardiovascular events // Dtsch. Med. Wochenschr. – 2003; 128: 1333–1337.

## EFFICIENCY OF THE NITRIC OXIDE DONOR MOLSIDOMINE IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF ATHEROSCLEROSIS

**V. Volkov<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences; **Yu. Dotsenko<sup>1</sup>**, Candidate of Medical Sciences<sup>1</sup>; **S. Gomboyeva<sup>1</sup>**; **G. Shiganova<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Russian Cardiology Research-and-Production Complex; <sup>2</sup>Cardiology Dispensary Two, South Administration District, Moscow

According to the results of the latest trials of molsidomine, the latter promotes the decelerated development and stabilization of atherosclerotic plaques. This allows the use of molsidomine to prevent restenoses and opens up fresh opportunities for the treatment of coronary heart disease.

**Key words:** molsidomine, atherosclerosis, restenosis, coronary heart disease.