ВЪЗМОЖНОСТИ ЗА ПРИЛОЖЕНИЕ НА МОЛСИДОМИН В КЛИНИЧНАТА ПРАКТИКА

Антония Кишева¹, Йото Йотов¹,
Сава Огнянов², Полина Нинчева³

¹Втора кардиологична клиника - неинвазивна,
УМБАЛ „Св. Марина“ - Варна;

УНС по кардиология, Катедра по вътрешни
болести, Факултет по медицина, Медицински
университет „Проф. д-р П. Стоянов“ - Варна

²Софийски университет

„Св. Климент Охридски“, София

³УНСС, София

РЕЗЮМЕ

Дефицитът на ендогенен азотен окис (NO), водещ до ендотелна дисфункция е включен в патогенезата и еволюцията на редица сърдечно-съдови заболявания. Основните медикаменти, които се използват за доставка на NO са органичните нитрати. Те притежават висока антиангинозна и антиишемична ефективност, но имат и редица неблагоприятни ефекти. Водещ недостатък при приложението им е развитието на толеранс. Той може да се избегне като се назначават медикаменти с нитрато-подобно действие, чиито представител е молсидомин - директен донор на NO. Ефективността на молсидомин е изследвана и доказана в редица клинични проучвания, най-често при пациенти със стабилна ишемична болест на сърцето и след перкутанна коронарна интервенция. Клиничният опит от приложението му показва отлични резултати и много добра поносимост.

Ключови думи: молсидомин, ишемична болест на сърцето, антиишемични лекарства

ВЪВЕДЕНИЕ

Ендотелната дисфункция води до изявата на редица сърдечно-съдови заболявания. Тя е свързана с количествен или функционален дефицит на азотен окис (NO), който уврежда нормалната клетъчна функция, като ограничава NO-зависимите сигнални пътища. (1). В организма NO се образува с помощта на ендотелната азотен окис синтаза (eNOS) или чрез независими от този ензим механизми. В условията на ишемия се потиска eNOS-свързаното отделяне на NO, тъй като процесът е кислородозависим. Загубата на ендогенен NO води до неблагоприятни последици, като вазоконстрикция, активация на тромбоцитите и акумулация на клетки на възпалението на мястото на ендотелна

OPPORTUNITIES FOR MOLSIDOMINE APPLICATION IN THE CLINICAL PRACTICE

Antoniya Kisheva¹, Yoto Yotov¹,
Sava Ognyanov², Polina Nincheva³

¹Second Cardiology Clinic - Noninvasive,
St. Marina University Hospital, Varna;
TRS of Cardiology, Department of Internal Diseases,
Faculty of Medicine, Medical University of Varna

²Sofia University St. Kliment Ohridsky, Sofia

³University of National and World Economy, Sofia

ABSTRACT

The deficit of endogenous nitric oxide (NO) which leads to endothelial dysfunction is the cornerstone of the pathogenesis and plays an important role in the evolution of cardiovascular diseases. The basic medications used for NO supplementation are the organic nitrates. They have high anti-anginal and anti-ischemic effectiveness but possess various adverse effects. A major disadvantage of their application is the development of drug tolerance. It may be overcome by prescribing medications with a nitrate-like effect, among which is molsidomine - a direct donor of NO. The effectiveness of molsidomine is tested and proven in various clinical trials, mostly in patients with stable ischemic heart disease and after percutaneous coronary interventions. The clinical experience after its application shows excellent results and very good tolerability.

Keywords: molsidomine, ischemic heart disease, anti-ischemic drugs

INTRODUCTION

Endothelial dysfunction leads to a number of cardiovascular diseases. It is linked to quantitative and qualitative functional deficit of nitric oxide (NO), which impairs the normal cell function by inhibiting the NO-dependent signaling pathways (1). NO is formed in the body with the help of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) or via mechanisms independent of this enzyme. In the presence of ischemia, the eNOS-mediated production of NO is suppressed because the process is oxygen-dependent. The loss of endogenous NO leads to unfavorable consequences such as vasoconstriction, platelet activation, and inflammatory cell accumulation at the location of endothelial damage. The supply of low concentrations of exogenous NO is an attractive therapeutic option. The main medications used when following this route are nitrates (2).

увреда. Доставката на ниски концентрации екзогенен NO е привлекателна терапевтична възможност. Основните медикаменти, които се използват в тази насока, са нитратите. (2)

Приложение на нитрати

Настоящите индикации за приложението им са повлияване на ангинозната симптоматика при исхемична болест на сърцето (3). Органичните нитрати имат висока липидоразтворимост, лесно дифундират в съдовите миоцити и се свързват със SH-групите на цистеина и метионина. При този процес се образува S-нитрозотиол и се отделя NO, активиращ ензима гуанилатциклаза. Повишава се концентрацията на цикличен гуанозилмонофосфат (cGMP), който потиска навлизането на Ca^{++} -йони в гладкомускулните клетки. По този начин намалява концентрацията на свободните Ca^{++} -йони в съдовите миоцити и се постига **вазодилатация**. Главният недостатък на нитратите е бързото развитие на толеранс към действието им, при което на практика те стават неефективни. Той може да се наблюдава при всяка една форма на приложение тогава, когато плазмените нива на медикамента се поддържат постоянни. Това е от особено значение за пациентите със стабилна стенокардия, когато нитратите се прилагат ежедневно и за продължителен период от време. Развитието на нитратен толеранс се свързва с изчерпването на SH-групи. Той се развива бързо - в рамките на 12-24 часа, ефективността и съответно антиангинозният ефект на всяка следваща таблетка при равномерен прием прогресивно намаляват. Изчерпването на SH-групите намалява значимо ефективността на ендотелните антиоксидантни системи, поради което нараства рискът за прогресия на атеросклерозата (4). За предотвратяване на нитратния толеранс лечението се провежда със свободен интервал от лечение - 10-12 ч/денонощие, най-често през нощта. Сериозно странично действие при приема на нитрати може да бъде главоболието. То представлява най-често срещания страничен ефект – наблюдава се в около 50% от случаите. Други често срещани нежелани ефекти са затоплянето и зачервяването на кожата, изява на хипотония, синкоп, рефлексна тахикардия, метхемоглобинемия. Абсолютно противопоказано е комбинирането на нитрати с фосфодиестеразни инхибитори (медикаменти за лечение на еректилна дисфункция), напр. силденафил, тъй като тази комбинация може да доведе до изразена, продължителна, трудно повлияваща се и потенциално животозастрашаваща артериална хипотония.

Директни донори на NO

Nitrate Application

The current indications for nitrate application are influencing the anginal symptoms in ischemic heart disease (3). Organic nitrates have high lipid solubility, are easily diffused in the vascular myocytes and bind to the SH groups of cysteine and methionine. During this process S-nitrosothiol is formed and NO is released. The latter activates the enzyme guanylate cyclase. The concentration of cyclic guanosine monophosphate (cGMP) is elevated, which suppresses the introduction of Ca^{++} ions in the smooth muscle cells. This leads to a decrease of the concentration of free Ca^{++} ions in the vascular myocytes and the result is vasodilation. The main disadvantage of nitrates is the quick development of tolerance to their action, which practically makes them ineffective. It can be observed in each form of application when the plasma levels of the drug are maintained constant. This is of particular importance in patients with stable stenocardia when the nitrates are applied daily for a long period of time. The development of nitrate tolerance is linked to the depletion of SH groups. It progresses quickly – in the span of 12-24 hours, the efficiency and, respectively, the anti-anginal effect of each subsequent tablet in a regular intake decrease progressively. The depletion of SH groups reduces significantly the efficiency of the endothelial antioxidant systems, which results in an increased risk for atherosclerosis progression (4). In order to prevent nitrate tolerance, the therapy is conducted with a treatment-free interval – 10-12h/d, usually at night. Headache might be a serious adverse effect from the nitrate intake. It is the most common side effect – observed in about 50% of the cases. Other frequently seen adverse effects are warming and reddening of the skin, manifestation of hypotonia, syncope, reflex tachycardia, and methemoglobinemia. The combining of nitrates with phosphodiesterase inhibitors (medicaments for treatment of erectile dysfunction), e.g. sildenafil, is absolutely contraindicated because this combination may lead to manifested, prolonged, hard-to-treat and potentially life-threatening arterial hypotension.

Direct NO Donors

A way to avoid tolerance as well as a large part of the described side effects is by using medicaments with nitrate-like action, to which no tolerance is developed. The most commonly studied representative of the group of direct NO donors is molsidomine.

In the body, molsidomine is metabolized in the liver and then transformed into an active metabolite – SIN-1. It enters the blood, then it is activated and NO separates from it, which impacts the activation of guanylate cyclase. As a result of this GTP (guanosine

Начин да се избегне толеранса, както и голяма част от описаните странични ефекти, е да се използват медикаменти с нитратоподобно действие, към които не се развива толеранс. Най-често изследваният представител на групата на директните NO донори е молсидоминът.

В организма молсидоминът се метаболизира в черния дроб и се превръща в активен метаболит – SIN-1. Той попада в кръвта, активира се и от него се отцепва NO, който повлиява активацията на гуанилат циклазата. В резултат на това GTP (гуанозинтрифосфат) се превръща в cGMP, настъпва релаксация на гладко-мускулните съдови клетки и вазодилатация. Активацията на разтворимата гуанилат циклаза от молсидомин е независима от присъствието на тиоли. По тази причина молсидомин не води до толеранс и не дава кръстосан толеранс към органичните нитрати (5). Той няма директен позитивен инотропен или хронотропен ефект, но SIN-1 намалява систолното и теледиастолното налягане в лява камера, ударния обем, средното артериално налягане, системното съдово съпротивление и повишава диастолния коронарен кръвоток (6). In vitro, SIN-1 инхибира интракоронарната агрегация на тромбоцитите (7).

Ефективността на молсидомин при исхемична болест на сърцето е оценена в редица клинични проучвания. През 1997 г. бяха публикувани резултатите от ACCORD – проспективно многоцентрово, рандомизирано проучване. Проследени са 700 стабилни исхемично болни, насочени за ангиопластика, които са получавали перорален дилтиазем или донори на NO – инфузия на линсидомин, последвана от перорален молсидомин. Терапията с изследваните медикаменти е включвана преди процедурата и е продължавала 12-24 часа преди контролната ангиография след 6 месеца. Приложението на молсидомин по време на и 6 месеца след РТСА се асоциира с по-ниска степен на рестеноза при повторна коронарография спрямо контролите, без това да влияе върху прогнозата на пациентите. (8)

Предвид благоприятните си хемодинамични ефекти, сиднонимините, подобно на нитратите могат да бъдат използвани и при лечението на сърдечна недостатъчност. Spring A. и съавт. са изследвали левокамерната фракция на изтласкване (ФИ) при 30 пациента със сърдечна недостатъчност. При добавяне на 6 мг/дн молсидомин към базисната терапия е установено значимо покачване на ФИ от 33.8% на 44.8%.

През 1998 г. Lechman и съавт. са провели двойно слепо плацебо-контролирано проучване, при кое-

трифосфат) is converted to cGMP, and relaxation of the smooth muscle cells and vasodilation occur. The activation of the soluble guanylate cyclase by molsidomine is not dependent on the presence of thiols. This is why molsidomine does not lead to tolerance or cause cross-tolerance to organic nitrates (5). It does not have a direct positive inotropic or chronotropic effect but SIN-1 decreases systolic and telediastolic pressure in the left ventricle, stroke volume, mean arterial pressure, systemic vascular resistance and increases the diastolic coronary blood flow (6). In vitro, SIN-1 inhibits the intracoronary platelet aggregation (7).

The molsidomine efficiency in ischemic heart disease has been evaluated in a number of clinical trials. In 1997, the results from ACCORD, a prospective, multicenter, randomized trial, were published. The trial followed 700 stable ischemic patients, indicated for angioplasty, who were administered diltiazem perorally or NO donors – infusion of linsidomine, followed by molsidomine perorally. The therapy with the studied medicaments was conducted before the procedure and lasted 12-24 hours prior to the control angiography 6 months later. Molsidomine application during and 6 months after percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA) is associated with a lower degree of restenosis in a repeat coronarography compared with the controls, without it influencing the patients' prognoses (8).

Because of their beneficial hemodynamic effects, sydnonimines, like nitrates can also be used in the treatment of heart failure. Spring A. et al. have studied left ventricular ejection fraction (EF) in 30 patients with heart failure. When 6 mg/d of molsidomine were added to the basic therapy a considerable increase of EF from 33.8% to 44.8% was observed.

In 1998, Lechman et al. conducted a double-blind, placebo-controlled trial where they compared the impact of a 24-hour molsidomine infusion with that of isosorbide 5-mononitrate (IS-5-MN) on the pulmonary arterial pressure in 15 patients with NYHA class II-III. The results demonstrated the considerable advantage of molsidomine in pressure reduction (9).

Our Own Experience

A retrospective data analysis of molsidomine application at our University Cardiology Clinic showed that initially the medicament was applied predominantly in patients with stable angina who did not tolerate nitrates. Currently, based on the acquired experience, molsidomine is used as a medicament of choice in patients with stable angina as well as in those after percutaneous coronary intervention. Very good therapy compliance has been observed.

то са сравнили влиянието на 24-часова инфузия с молсидомин срещу изосорбид 5-мононитрат (IS-5-MN) върху налягането в белодробната артерия при 15 пациента с НУНА клас II-III. Получените резултати показват значима полза на молсидомин за понижаване на налягането (9).

Собствен опит:

Ретроспективен анализ на данните за приложението му в нашата университетска кардиологична клиника показват, че първоначално медикаментът е прилаган предимно при пациенти със стабилна ангина, които не толерират нитрат. Понастоящем, на базата на придобития опит, молсидомин се включва и като медикамент на първи избор, както при пациенти със стабилна ангина, така и при пациенти след перкутанна коронарна интервенция. Наблюдава се много добро придържане към терапията.

ИЗВОДИ

Ендотелът е основен регулатор на съдовата хомеостаза, контролира съдовия тонус, поддържа баланса между вазоконстрикция и вазодилатация, участва в пролиферацията и миграцията на гладкомускулните клетки, тромбообразуването и фибринолизата. Ендотелната функция играе решаваща роля във възникването и поддържането на сърдечно-съдовите заболявания. Молсидомин, като донор на NO, има доказана ефективност при стабилна стенокардия и сърдечна недостатъчност. Понася се по-добре от нитратите и не води до развитие на толеранс при продължителен прием.

Адрес за кореспонденция:

Д-р Антония Кишева
УМБАЛ „Св. Марина“ - ЕАД
9010 гр. Варна, ул. „Хр. Смирненски“ 1
Тел: 052 978 373
E-mail: tony_kisheva@yahoo.com

CONCLUSIONS

The endothelium is a basic regulator of the vascular homeostasis. It controls the vascular tone, maintains the balance between vasoconstriction and vasodilation, participates in the proliferation and migration of smooth muscle cells, platelet formation and fibrinolysis. The endothelial function plays a key role in the emergence and treatment of cardiovascular diseases. Molsidomine, as an NO donor, has a proven efficiency in stable stenocardia and heart failure. It is tolerated better than nitrates and does not lead to the development of tolerance after prolonged intake.

Address for correspondence:

Antoniya Kisheva, MD
St. Marina University Hospital
1 Hristo Smirnenki Blvd
9010 Varna, Bulgaria
Tel: +359 52 978 373
E-mail: tony_kisheva@yahoo.com

REFERENCES

1. Napoli C, Ignarro LJ. Nitric oxide-releasing drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2003;43:97-123.
2. Nossaman VE, Nossaman BD, Kadowitz PJ. Nitrates and nitrites in the treatment of ischemic cardiac disease, *Cardiol Rev.* 2010;18(4):190-7.
3. Abrams J. Glyceryl trinitrate (nitroglycerin) and the organic nitrates. Choosing the method of administration. *Drugs.* 1987;34:391-403.
4. Braunwald's Heart Disease. Stable Ischemic Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine, 9th edition. Elsevier. Saunders. 2012.
5. Messin, R. et al. Efficacy and safety of molsidomine once-a-day in patients with stable angina pectoris. *Int. J. Cardiol.* 2005; 98:79-89.
6. Arkonac BM et al., Differential Hemodynamic Effects of the Nitric Oxide Donor Pirsidomine in Comparison to SIN-1, Nitroprusside and Nitroglycerin, *Pharmacology.* 1996; 52(2): 92-100.
7. Darius H, Ahland B, Rucker W, Klaus W, Peskar BA, Schror K. 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.* 1984; 6:115-121.
8. Lablanche J. et al. ACCORD Study. *Circulation.*, 95, 1997, № 1, 83-89
9. Vertkin AL, Topolyanskyi AW. Molsidomine – new perspectives. *Russian Med J.* 2005; 7:430. (in Russian)