



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88461** (13) **C2**
(51) **МПК**
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ПЕРОРАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ ІЗ ПРОЛОНГОВАНИМ ВИВІЛЬНЕННЯМ МОЛСИДОМІНУ ДЛЯ ЛІКУ-
ВАННЯ АТЕРОСКЛЕРОЗУ**

1

2

(21) a200610515
(22) 01.04.2005
(24) 26.10.2009
(86) PCT/EP2005/003531, 01.04.2005
(31) 04/03534
(32) 05.04.2004
(33) FR
(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.
(72) ГЕЧІ ЙОЗЕФ-МІХЕЛ, ВЕ/ВЕ
(73) ТЕРАБЕЛ ФАРМАСЬЮТІКАЛС ЛІМІТЕД, ІЕ
(56) WO 01/62256 A, 30.08.2001
US 5 472 390 B1, 29.10.2002
US 5 385 937 A, 31.01.1995
DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES
INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US;
1991, GRODZINSKA L ET AL: "THERAPEUTIC
EFFECTS OF MOLSIDOMINE NO-DONOR IN
PATIENTS WITH ATHEROSCLEROSIS
OBLITERANS OF THE LOWER LIMBS"
XP002304305 Database accession no.
PREV199293044329 & JOURNAL OF DRUG
DEVELOPMENT, vol. 4, no. 1, 1991, pages 39-46
ROLLAND P H ET AL: "Local delivery of NO-donor
molsidomine post-PTA improves haemodynamics,
wall mechanics and histomorphometry in
atherosclerotic porcine SFA." EUROPEAN JOURNAL
OF VASCULAR AND ENDOVASCULAR SURGERY :
THE OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN
SOCIETY FOR VASCULAR SURGERY. MAR 2002,
vol. 23, no. 3, mars 2002 (2002-03), pages 226-233
DATABASE EMBASE [Online] ELSEVIER SCIENCE
PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 15 septembre
2002 (2002-09-15), BULT H: "Nitric oxide related
interventions in atherosclerosis" XP002304306
Database accession no. EMB-2002345488 &
TIJDSCHRIFT VOOR GENEESKUNDE 15 SEP 2002
BELGIUM, vol. 58, no. 18, 15 septembre 2002 (2002-
09-15), pages 1181-1188
DATABASE WPI Section Ch, Week 200377 Derwent
Publications Ltd., London, GB; Class B02, AN 2003-
826115 XP002304307 & KR 2003 039 981 A (UNIV
INJE) 22 mai 2003 (2003-05-22)
ADAMS M R ET AL: "L-arginine reduces human
monocyte adhesion to vascular endothelium and

endothelial expression of cell adhesion molecules." CIRCULATION. 4 FEB 1997, vol. 95, no. 3, 4 fevrier 1997 (1997-02-04), pages 662-668
TAKANASHI MASAFUMI ET AL: "Nitric oxide attenuates adhesion molecule expression in human endothelial cells" CYTOKINE, vol. 8, no. 11, 1996, pages 817-821
(57) 1. Застосування молсидоміну або однієї з його фармацевтично прийнятних солей у формі твердої пероральної композиції із пролонгованим вивільненням діючої речовини, ефективної протягом 24 годин, для виготовлення ліків для профілактики або уповільнення розвитку атеросклерозу, причому згадана композиція містить від 14 до 24 мг молсидоміну на дозовану одиницю, призначену для щоденного введення протягом принаймні 6 місяців.
2. Застосування за п. 1 твердої пероральної композиції із пролонгованим вивільненням діючої речовини, ефективної протягом 24 годин, яке **відрізняється** тим, що зазначена композиція має таку швидкість розчинення in vitro, вимірювану спектрофотометрично при 286 або 311 нм, 50 об./хв. в 500 мл 0,1N HCl при 37°C, відповідно до способу, описаного в European Pharmacopoeia, 3 вид. (або U.S.P. XXIV):
- від 15% до 25% молсидоміну, вивільненого через 1 годину,
- від 20% до 35% молсидоміну, вивільненого через 2 години,
- від 50% до 65% молсидоміну, вивільненого через 6 годин,
- від 75% до 95% молсидоміну, вивільненого через 12 годин,
- більше 85% молсидоміну, вивільненого через 18 годин,
- більше 90% молсидоміну, вивільненого через 24 години,
причому пікова концентрація молсидоміну в плазмі крові досягається in vivo через 2,5-5 годин, краще через 3-4 години, після введення зазначеної форми, і має значення від 25 до 40 нг/мл плазми.

(19) **UA** (11) **88461** (13) **C2**

3. Застосування за п. 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що композиція містить 16 мг молсидоміну на дозовану одиницю.

4. Застосування за будь-яким з пп. 1-3, яке **відрізняється** тим, що тверду пероральну композицію вводять пацієнтам, що страждають від стенокардії.

Даний винахід стосується нового терапевтичного застосування молсидоміну та його фармацевтично прийнятних солей, особливо, пероральної галенової форми із пролонгованим вивільненням діючої речовини, ефективної протягом 24 годин, призначеної для профілактики або лікування атеросклерозу.

Атеросклероз є прогресуючим захворюванням артерій, яке порушує забезпечення кров'ю в першу чергу тих органів, що забезпечуються периферичною кров'ю. Відповідно, поява на стінках коронарних артерій атероматозних бляшок обмежує надходження крові до серця і є причиною виникнення ішемії, що у свою чергу може привести до інфаркту міокарда - основної причини смертності в промислово розвинених країнах.

Фактори ризику, такі як гіперхолістеринемія або гіпертензія, сприяють утворенню атеросклеротичних уражень.

У випадку гіперхолістеринемії механізм, що приводить до утворення зазначених уражень, може бути таким:

Ліпопротеїни низької густини (ЛНГ, low density lipoproteins, LDL) накопичуються у внутрішній оболонці (tunica intima), тобто, в найдальшому внутрішньому шарі стінки артерії, де вони потім зазнають окиснення до Ох-ЛНГ.

Присутність у внутрішній оболонці таких окиснених молекул приведе до синтезу та експресії на поверхні ендотелію адгезивних молекул, таких як ICAM-1 (міжклітинна адгезивна молекула-1, intercellular adhesion molecule-1) та VCAM-1 (судинно-клітинна адгезивна молекула-1, vascular cell adhesion molecule-1).

Ці адгезивні молекули мають здатність до зв'язування (фіксації) моноцитів, що походять з кровотоку, які потім проходять крізь стінки судин і трансформуються в макрофаги.

Макрофаги абсорбують Ох-ЛНГ (фагоцитоз) і потім повільно трансформуються в піністі клітини, насичені ліпідами. Крім того, макрофаги вивільняють цитокіни, які викликають локальну запальну реакцію, що, у свою чергу, ще більше сприяє істотному поповненню моноцитів.

Клітини гладкої мускулатури розмножуються та мігрують у внутрішню оболонку, де вони секретують колаген, еластичні волокна та протеоглікани, що приводять до ущільнення атеросклеротичних уражень.

Піністі клітини синтезують тканинний фактор, який також бере участь у відкладенні фібринів в атероматозних бляшках, і приводить до ще більших уражень ендотелію.

Як впливає з вищевикладеного, адгезивні молекули, особливо ICAM-1, беруть участь у процесі утворення атеросклеротичних уражень.

Дійсно, ICAM-1 надекспресується на поверхні ендотелію, що покриває атероматозні бляшки в коронарних та сонних артеріях людини.

Проведені раніше клінічні дослідження показали, що ступінь тяжкості такого захворювання, як атеросклероз, є взаємозалежним з рівнем розчинної ICAM-1 (ICAM-1s). Крім того, при дослідженні атеросклерозу на мишачих моделях було виявлено, що зниження рівня ICAM-1s запобігає прогресуючому перебігу атеросклерозу.

Тому зниження рівнів розчинної ICAM-1 є ефективним засобом відновлення нормальних функцій ендотелію і профілактики та/або уповільнення розвитку атеросклерозу.

Відомо, що молсидомін успішно застосовується, зокрема, при профілактичному лікуванні стенокардії (грудної жаби) у всіх її різновидах, його дія викликає розслаблення судинних гладком'язових волокон та інгібування ранніх стадій активації тромбоцитів.

Зараз молсидомін є комерційним препаратом і в основному представлений

- у формі подільних таблеток з негайним вивільненням діючої речовини, дозою 2мг та 4мг, звичайно призначуваних тричі на день при лікуванні стенокардії напруги та чотири рази на день при лікуванні стенокардії спокою та стенокардії напруги у важкій формі; і

- у формі таблеток із пролонгованим вивільненням діючої речовини, дозою 8мг, призначених для введення два рази на день для профілактичного та тривалого лікування стенокардії.

Раніше комерційний препарат молсидоміну (особливо під торговою назвою Согупо® у Бельгії) був представлений у формі твердої композиції із пролонгованим вивільненням діючої речовини та дозою 16мг, ефективної протягом 24 годин, призначеної для перорального введення при профілактичному та тривалому лікуванні стабільних станів стенокардії. Ефективність та імунність такої композиції була показана при проведенні короткочасних та тривалих досліджень у великій кількості пацієнтів.

Автори даного винаходу несподівано виявили, що молсидомін, особливо, у формі твердої композиції із пролонгованим вивільненням діючої речовини, ефективної протягом 24 годин та призначеної для перорального введення, викликає відновлення функцій ендотелію і у такий спосіб запобігає фізіологічним процесам, що приводять до атеросклерозу, та/або уповільнює їхній розвиток.

Більш детально, було виявлено, що щоденне введення такої галенової форми молсидоміну істотно знижує кількість циркулюючої розчинної ICAM-1, яка вважається біомаркером атеросклерозу. Також було виявлено, що на додаток до ві-

домих антиангінальних властивостей, молсидомін викликає інгібування фіксації моноцитів на ендотелію і, отже, забезпечує відновлення функцій ендотелію та запобігає та/або сповільнює розвиток атеросклерозу.

Відповідно до першого аспекту, даний винахід стосується застосування молсидоміну або однієї з його фармацевтично прийнятних солей, особливо, у формі твердої композиції із пролонгованим вивільненням діючої речовини, ефективною протягом 24 годин і призначеної для перорального введення, у виготовленні ліків для профілактики або уповільнення розвитку атеросклерозу.

В рамках даного винаходу молсидомін може бути застосований як у вільній формі, так і у вигляді фармацевтично прийнятної солі, такої як, наприклад, гідрохлорид.

Термін «молсидомін», як він використовується в даному описі, стосується як вільної форми, так і сольової форми молекули.

При лікуванні атеросклерозу згідно з даним винаходом молсидомін може бути введений перорально, особливо це стосується таблеток із пролонгованим вивільненням діючої речовини, ефективних протягом 24 годин.

Термін «ефективний протягом 24 годин», як він використаний у даному описі, означає, що кількість молсидоміну, що вивільняється з використаної фармацевтичної форми, є достатньою для підтримання в плазмі крові терапевтичної концентрації, рівної, щонайменше, 5нг/мл, краще, щонайменше, 10нг/мл, протягом періоду часу, рівного приблизно 24 годинам.

Вплив молсидоміну на хід лікування атеросклерозу є особливо важливим при тривалому лікуванні (протягом, щонайменше, шести місяців). Цей вплив є особливо значним у пацієнтів зі стабільною стенокардією.

При лікуванні атеросклерозу найцінніші результати були одержані відповідно до даного винаходу при введенні таблеток із пролонгованим вивільненням діючої речовини, які містять дозу 16мг, причому таблетки відповідали патентованому лікарському продукту *Coruno*[®], що продається в Бельгії.

Ця галенова форма та спосіб її виготовлення були описані в публікації міжнародної заявки WO 01/62256, яка включена в даний опис шляхом посилання.

В цілому, галенові форми молсидоміну, описані в зазначеній публікації міжнародної заявки, характеризуються по суті тим, що *in vitro* вони мають таку швидкість розчинення (вимірювану відповідно до способу, описаному в *European Pharmacopoeia*, 3 вид. (або U.S.P. XXIV) спектрофотометрично при 286 або 311нм, 50об./хв. в 500мл 0,1N HCl при 37°C:

- від 15% до 25% молсидоміну, вивільненого через 1 годину,
- від 20% до 35% молсидоміну, вивільненого через 2 години,
- від 50% до 65% молсидоміну, вивільненого через 6 годин,
- від 75% до 95% молсидоміну, вивільненого через 12 годин,

- більше 85% молсидоміну, вивільненого через 18 годин,

- більше 90% молсидоміну, вивільненого через 24 години,

причому пікова концентрація молсидоміну в плазмі крові досягається *in vivo* через 2,5-5 годин, краще, через 3-4 години, після введення зазначеної форми, і має значення від 25 до 40нг/мл плазми.

Термін «пікова концентрація молсидоміну в плазмі крові, досягнута *in vivo*», як він використаний у даному описі, відповідає максимальній концентрації молсидоміну, виявленій в плазмі, щонайменше, 10 здорових добровольців.

Будь-яка галенова форма, описана в міжнародній публікації WO 01/62256, може бути також застосована згідно з даним винаходом.

Як правило, такі галенові форми дозволяють вводити молсидомін у добових дозах, які краще знаходяться в діапазоні від 14 до 24мг, ще краще, в діапазоні від 16 до 20мг.

Такі галенові форми молсидоміну, що мають 24-годинний профіль вивільнення та характеризуються відсутністю різких піків та яскраво виражених областей мінімуму, виявляються найбільш придатними для лікування атеросклерозу, гарантуючи постійне та стабільне вивільнення молсидоміну на ділянках, уражених атеросклерозом.

Отже, відносно повільне та постійне вивільнення молсидоміну в плазмі крові, яке відбувається без областей мінімуму та різких піків, є важливою характеристикою для одержання бажаного впливу на лікування атеросклерозу.

Застосування молсидоміну в галенових формах із пролонгованим вивільненням є особливо значущим, оскільки ця сполука не викликає звикання і безпека (нешкідливість) її застосування була доведена у великій кількості пацієнтів.

Відомості, що підтверджують можливість здійснення винаходу

Демонстрація впливу молсидоміну при лікуванні атеросклерозу

1. Характеристики досліджуваної популяції та організація експерименту

Сприятливий вплив молсидоміну при лікуванні атеросклерозу було продемонстровано відповідно до результатів тривалого клінічного дослідження, проведеного у 172 пацієнтів, що мають на даний час стабільну стенокардію.

Дослідження включали три послідовні фази:

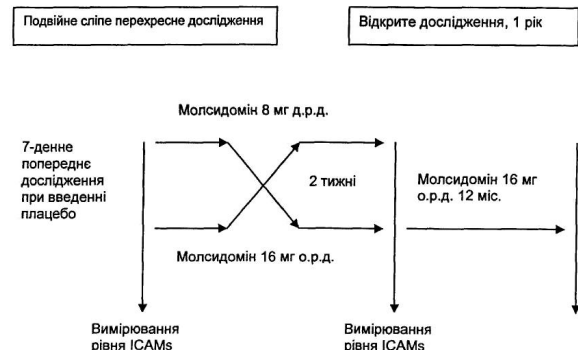
- 7-денне попереднє дослідження при введенні плацебо;

- 4-тижневе рандомізоване подвійне сліпе перекресне дослідження з контролем по плацебо, протягом якого пацієнти одержували по черзі (2×2 тижня) фармацевтичну композицію на основі молсидоміну, дозою 8мг (ця композиція зараз продається в Бельгії під торговою назвою *Corvatard*[®] (2-денні дозовані одиниці)) і фармацевтичну композицію на основі молсидоміну, дозою 16мг, ефективно протягом 24 годин (ця композиція зараз продається в Бельгії під торговою назвою *Coruno*[®] (1-денна дозована одиниця)); і

- 12-місячне відкрите дослідження, протягом якого 172 пацієнти одержували фармацевтичну

композицію на основі молсидоміну дозою 16мг, причому ця композиція зараз продається в Бельгії під торговою назвою Согупо®.

Проведене дослідження може бути схематично представлено у такий спосіб:



На наведеній схемі і в нижченаведеному описі аббревіатура «д.р.д.» (скорочення від «два рази на день») використовується для характеристики способу введення молсидоміну, а саме, 8мг молсидоміну вводили у вигляді двох денних дозованих одиниць, а аббревіатура «о.р.д.» (скорочення від «один раз на день») використовується для характеристики способу введення молсидоміну, а саме, 16мг молсидоміну вводили у вигляді однієї денної дозованої одиниці.

Необхідно вказати, що протягом другої фази дослідження супутнє застосування інших антиангінальних ліків було заборонено, за винятком ізосорбиду динітрату (ISDN) 5мг у формі під'язикових таблеток, який може ослаблювати біль при стенокардії.

Крім того, протягом третьої фази було дозволено супутнє застосування бета-блокаторів та/або антагоністів кальцію, у той час як пероральне застосування нітросполук і силденафілу завжди було заборонено.

Молсидомін 16мг о.р.д. необхідно було приймати перорально щоранку протягом одного року.

Зазначене дослідження проводилося відповідно до протоколів, застосованих для клінічних досліджень антиангінальних ліків, установлених Комітетом з питань патентованих лікарських препаратів (CPMP), і відповідно до Належної клінічної практики (стадія 4), як прийнято в Євросоюзі.

У ході досліджень були відзначені: частота нападів стенокардії протягом тижня та частота приймання під'язикових таблеток ISDN 5мг протягом тижня.

Також особливе значення мають концентрації ICAM-1s, які були виміряні після кожної із трьох стадій дослідження, причому перший вимір є базовою лінією (контроль).

Більш детально, концентрації ICAM-1s вимірюють у такий спосіб:

Зразки крові (5мл) поміщають у негепаринізовані пробірки. Зразки витримують при кімнатній температурі, а потім центрифугують. Сироватку крові відокремлюють і негайно заморожують при -20°C доти, поки вона не знадобиться для аналізу.

Рівень циркулюючої ICAM-1s вимірюють, використовуючи комерційно доступну систему для твердофазового імуноферментного аналізу (ELISA), що поставляється фірмою R&D Systems Europe.

2. Статистичний аналіз

Для того, щоб охарактеризувати демографічний та інший параметри, властиві досліджуваній людській популяції, був використаний метод описової статистики (значення стандартного відхилення (CB) та %).

При проведенні досліджень для оцінки змін у частоті нападів стенокардії протягом тижня, частоті приймання під'язикових таблеток ISDN протягом тижня та рівнів циркулюючої ICAM-1s протягом профілактичного лікування (друга фаза) та тривалого лікування (третья фаза) були використані такі методи: аналіз розбіжностей в результатах повторних вимірів, при проведенні яких час використовувався як критерій класифікації, і наступний метод Бонферонні (Bonferonni post-hoc test), результати якого були значущими.

Для того, щоб оцінити вплив статі, споживання алкоголю, нікотину та супутнього застосування ліків на рівні ICAM-1s, вимірювані після кожної фази дослідження (контроль - попереднє дослідження при введенні плацебо, після 4-тижневого лікування та після лікування протягом одного року), були використані такі статистичні методи аналізу, як t-критерій Стьюдента (student T-test) або дисперсійний аналіз (ANOVA) з одним критерієм класифікації.

Для оцінки впливу зазначених вище факторів ризику на зміну рівнів ICAM-1s були використані аналізи розбіжностей в результатах повторних вимірів.

Для визначення можливих залежностей між рівнями ICAM-1s і безперервними демографічними змінними або факторами ризику для кожного пацієнта були розраховані коефіцієнти кореляції. Аналогічний спосіб був застосований і для оцінки залежностей між розбіжностями в рівні ICAM-1s та змінами у факторах ризику.

Крім того, після лікування протягом одного року були виявлені чотири квартали зміни в рівні ICAM-1s. Тому для визначення впливу на зміни рівня ICAM-1s були використані дисперсійний аналіз з одним критерієм класифікації з наступним узгоджуваним методом Бонферонні, результати якого були значущими. Дослідження проводилися в чотирьох категоріях (4 квартали), і спостерігалися зміни (в діапазоні: від контролю до кінця лікування протягом одного року) у частоті нападів стенокардії протягом тижня та частоті приймання таблеток ISDN.

3. Результати

Демографічні характеристики дослідженої популяції порівняно з контролем (попереднє дослідження при введенні плацебо) наведені в Таблиці 1.

Таблиця 1

Демографічні характеристики та значення контролю для пацієнтів, що беруть участь у дослідженні

	Контроль (N)	Значення \pm СВ або %
Вік (років)	172	56,2 \pm 8,3
Тривалість захворювання стенокардією (років)	172	4,4 \pm 4,5
Маса (кг)	172	77,7 \pm 12,0
Частота нападів стенокардії протягом тижня	107	3,7 \pm 3,8
Частота приймання під'язикових таблеток ISDN протягом тижня	107	2,5 \pm 3,2
Артеріальний нижній тиск (мм.рт.ст.)	172	82,0 \pm 8,0
Артеріальний верхній тиск (мм.рт.ст.)	172	131,2 \pm 15,1
Серцевий пульс (ударів за хвилину)	172	76,6 \pm 11,0
Рівень ICAM-1s (нг/мл)	172	272 \pm 92
Стать	172	
Чоловіки	117	68,0
Жінки	55	32,0
Нікотинова залежність	172	
Некурящі	81	47,1
Колишні курці	59	34,3
Курці	32	18,6
Супутнє лікування	172	
Відсутність інших антиангінальних ліків	116	67,4
Бета-блокатори	50	29,1
Антагоністи кальцію	2	1,2
Бета-блокатори та антагоністи кальцію	4	2,3
Споживання алкоголю	172	
<1 склянки на день	161	93,6
≥ 1 склянки на день	11	6,4

СВ - стандартний відхил

Як випливає з Таблиці 1, пацієнти, що брали участь у дослідженні, були у віці 56,2 \pm 8,3 років (значення \pm стандартний відхил), переважно чоловіки (68%) і страждали від стенокардії протягом періоду часу, рівного 4,4 \pm 4,5 років.

Протягом першої фази дослідження (при введенні плацебо), що передувало даному лікуванню, частота нападів стенокардії протягом тижня та частота приймання під'язикових таблеток ISDN становили відповідно 3,7 \pm 3,8 нападів на тиждень та 2,5 \pm 3,2 таблеток на тиждень.

Хоча протягом цієї фази дослідження був дозволений супутній прийом антиангінальних ліків, 67,4% пацієнтів не приймали ніяких інших ліків, крім молсидоміну, а 29,1% пацієнтів приймали тільки бета-блокатори.

Фіг.1 ілюструє зміну частоти нападів стенокардії протягом тижня та частоти приймання під'язикових таблеток ISDN протягом другої та третьої фаз досліджень.

Результати представлені в такому виді: значення \pm середня стандартна похибка (SEM); дисперсійний аналіз (ANOVA) для повторюваних вимірів $p < 0,0001$; метод Бонферонні: ** - порівняння з контролем, $p < 0,0001$; £ - порівняння між лікуванням протягом 4-х тижнів і лікуванням протягом одного року, $p = 0,002$; NS - порівняння між лікуванням протягом 4-х тижнів і лікуванням протягом одного року, $p = 0,105$.

Як показано на Фіг.1, протягом досліджень спостерігалось (дисперсійний аналіз, $p < 0,0001$) значне загальне зменшення частоти нападів стенокардії протягом тижня та частоти приймання під'язикових таблеток ISDN.

Що стосується частоти нападів стенокардії, то одержана в ході досліджень різниця між значеннями контролю та лікування протягом чотирьох тижнів ($p < 0,0001$; метод Бонферонні) і між значеннями контролю та лікування протягом одного року ($p < 0,0001$; метод Бонферонні) була істотною. Різниця між значеннями, що стосуються лікування протягом чотирьох тижнів і лікування протягом одного року ($p < 0,002$; метод Бонферонні), була також істотною.

Що стосується частоти приймання під'язикових таблеток ISDN, то одержана в ході досліджень різниця між значеннями контролю та лікування протягом чотирьох тижнів ($p < 0,0001$; метод Бонферонні) і між значеннями контролю та лікування протягом одного року ($p < 0,0001$; метод Бонферонні) була істотною.

У Таблиці 2, наведеній нижче, вказані концентрації ICAM-1s (нг/мл), вимірювані протягом профілактичного лікування (друга фаза) і тривалого лікування (третя фаза) у ході досліджень, зокрема, визначений вплив статі, споживання алкоголю, нікотинової залежності та супутнього приймання ліків на зміну рівня циркулюючої ICAM-1s.

Таблиця 2

Зміна концентрації ICAM-1s (нг/мл) протягом профілактичного лікування та довгостроково лікування в ході досліджень і вплив статі, споживання алкоголю, ніотинової залежності та супутнього приймання ліків на зміну концентрації ICAM-1s

	Контроль (N)	Попереднє дослідження при введенні плацебо	4-тижневе подвійне сліпе перехресне дослідження	12-місячне дослідження	Дисперсійний аналіз Значення p (вплив часу)	Дисперсійний аналіз Значення p (взаємодія час-група)
		Значення ± СВ	Значення ± СВ	Значення ± СВ		
Всі пацієнти	172	272±92	274±87	246±99 ^{£/£}	<0,0001	NA
Стать						
Чоловіки	117	264±70	264±58	236±62 ^{£/£}	<0,0001	0,914
Жінки	55	291±126	293±128	267±149 ^{**/£}	0,001	
Споживання алкоголю						
<1 склянки на день	161	273±94	276±89	249±102 ^{£/£}	<0,0001	0,149
≥1 склянки на день	11	258±63	242±38	202±25 ^{*/**}	0,003	
Ніотинова залежність						
Некурящі	81	265±86	262±74	233±70 ^{£/£}	<0,0001	0,192
Колишні курці	59	270±71	277±67	243±63 ^{***/£}	<0,0001	
Курці	32	295±133	297±138	282±180	0,337	
Супутній прийом ліків						
Немає	78	280±117	276±112	251±132 ^{£/£}	<0,0001	0,598
Статини	38	268±74	277±70	250±79 ^{NS***}	<0,0001	
Бета-блокатори	30	276±64	281±58	243±51 ^{£/£}	<0,0001	
Статини та бета-блокатори	20	246±51	247±45	222±36	0,115	

/ = статистична ймовірність - залежність: контроль / результати 4-тижневого дослідження; Метод Бонферонні

* = p<0.05; ** = p<0.01; *** = p=0,001; £ = p<0,0001; NS = не значущий, p>0.05; NA = немає даних; СВ = стандартний відхил

Як видно з даних, представлених у Таблиці 2, 4-х тижневе лікування молсидоміном (16мг о.р.д. або 8мг д.р.д.) не впливає на рівні циркулюючої ICAM-1s.

Однак після приймання молсидоміну протягом 12 місяців (16 о.р.д.) рівні ICAM-1s стали істотно (p<0,0001) нижчими (приблизно на 10%) у порівнянні зі значенням контролю до перехресного дослідження.

Рівні циркулюючої ICAM-1s мають тенденцію до збільшення, виражену більшою мірою у жінок, ніж у чоловіків. Однак, згідно з даними дисперсійного аналізу, залежність від статі не була значущою (p=0,914), і зменшення рівнів ICAM-1s протягом 12-місячного лікування молсидоміном відбувалося паралельно у пацієнтів обох статей.

Споживання алкоголю приводило до зменшення рівнів ICAM-1s у пацієнтів, порівняно з пацієнтами, які не приймають алкоголь. Однак ці розходження не були істотними і зміна рівнів ICAM-1s протягом 12-місячного лікування молсидоміном відбувалася паралельно у пацієнтів обох груп (p=0,149).

Курці звичайно мають більш високі рівні ICAM-1s у порівнянні з некурящими пацієнтами або колишніми курцями, однак зміна рівнів ICAM-1s також була однаковою як для пацієнтів з ніотиновою залежністю, так і для пацієнтів без ніотинової залежності (p=0,192).

Супутнє застосування ліків, таких як статини, бета-блокатори або їхні комбінації, не впливало на рівень ICAM-1s. Розходження не були істотними і зміна рівнів ICAM-1s відбувалася незалежно від типу супутніх ліків, абсорбованих протягом 12-місячного періоду лікування (p=0,598).

У ході дослідження не були виявлені взаємозв'язки (по відношенню до контролю) між концентраціями ICAM-1s і демографічними факторами або факторами ризику, такими як вік (r=-0,068), маса (r=-0,079), тривалість захворювання (r=0,042), частота нападів стенокардії протягом тижня (r=0,137), частота приймання під'язикових таблеток ISDN протягом тижня (r=0,124), артеріальний нижній тиск (r=0,051), артеріальний верхній тиск (r=0,097) або серцевий пульс (r=0,176).

Аналогічні висновки також можна зробити і стосовно залежності між розходженнями в рівнях

ICAM-1s та змінами демографічних факторів або факторів ризику протягом 12-місячного періоду лікування молсидоміном (дані не наведені).

Фіг.2 ілюструє зменшення частоти приймання під'язикових таблеток ISDN як функцію розходження в рівні циркулюючої ICAM-1S після 12-місячного періоду лікування молсидоміном 16мг о.р.д.; 4 категорії змін рівнів ICAM-1s відповідають 4 квартилям розподілу.

Результати представлені в такому виді: значення \pm середня стандартна похибка (SEM); дисперсійний аналіз для повторюваних вимірів $p < 0,031$; * - метод Бонферонні, $p = 0,038$.

Фіг.2, що містить розподіл на чотири квартилі змін рівнів ICAM-1s протягом третьої фази дослідження, ілюструє, що вплив змін рівня ICAM-1s на зміну частоти приймання під'язикових таблеток ISDN є істотним ($p = 0,031$).

Значення, одержані за допомогою методу Бонферонні, показують, що зниження споживання ISDN між початком і кінцем третьої фази дослідження (після 12 місяців) було найбільш очевидним в групі, що проявляє більше зниження рівня ICAM-1s (4-ий квартиль розподілу) ($p = 0,038$).

Аналогічна тенденція спостерігалася й для зміни частоти нападів стенокардії протягом тижня, з тим лише винятком, що розходження між 4-ма квартилями змін рівня ICAM-1s не були істотними ($p = 0,072$) (дані не наведені).

4. Обговорення

Дані дослідження дають можливість оцінити вплив профілактичного періоду (4 тижня) і періоду лікування (1 рік) молсидоміном 16мг о.р.д. на пацієнтів, що страждають стенокардією.

Одержані результати несподівано продемонстрували, що після введення цієї галенової форми протягом одного року значні антиангінальні впливи, визначені раніше після лікування протягом 4-х тижнів, продовжують існувати, і рівні циркулюючої

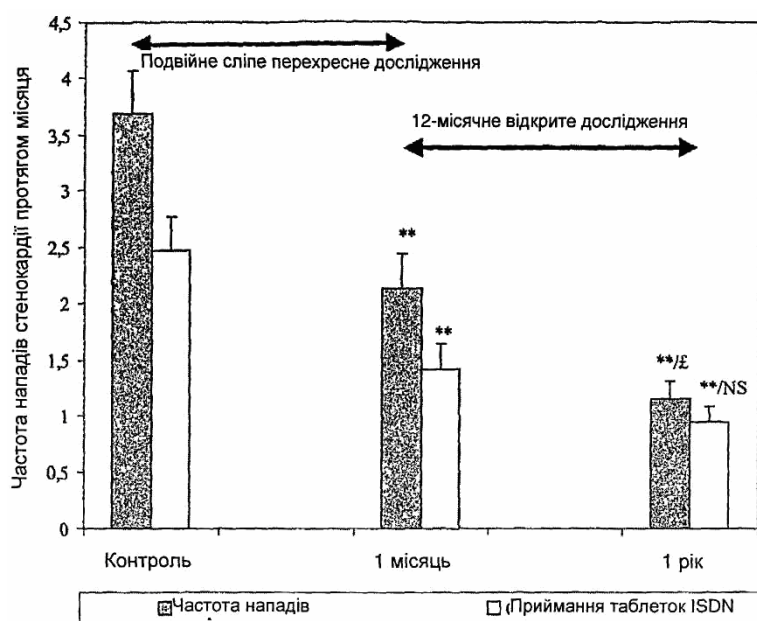
ICAM-1s (протизапальний маркер дисфункції ендотелію та потенційна терапевтична мішень при патологічних станах атеросклерозу) істотно зменшуються.

На початку дослідження, після 7-денного попереднього дослідження при введенні плацебо, рівні ICAM-1s були порівнянними зі значеннями, одержаними відповідно до інших досліджень у пацієнтів, що страждають ішемічною хворобою серця та стенокардією. Жінки та давні курці мають більш високі рівні, ніж чоловіки та некурці або колишні курці, що підтверджується спостереженнями, проведеними на більш ранніх стадіях.

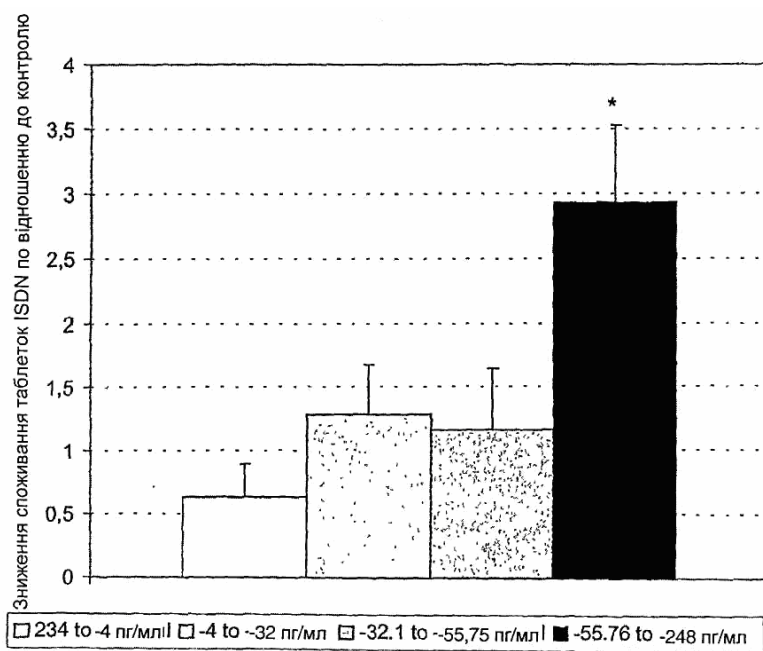
Профілактичне лікування (4 тижня) молсидоміном не впливає на рівні циркулюючої ICAM-1s. Однак для пацієнтів, що страждають стабільною стенокардією, ефективність 4-х тижневого антиангінального лікування була достатньою, оскільки загальна кількість нападів захворювання та споживання ISDN знижувалася.

Після 12-місячного лікування молсидоміном 16мг о.р.д., рівні ICAM-1s істотно знижувалися. Це зниження не залежало від інших параметрів, таких як стать, споживання алкоголю, нікотинова залежність і супутнє застосування ліків. Після закінчення одного року антиангінальний вплив молсидоміну підтримувався або навіть посилювався також у пацієнтів з максимальним зниженням рівнів ICAM-1s (4-ий квартиль) і відбувалося загальне зменшення споживання під'язикових таблеток ISDN.

На закінчення можна сказати, що зменшення кількості маркера ICAM-1s після лікування молсидоміном 16мг о.р.д. протягом одного року вказує на те, що поряд з антиангінальними функціями ця сполука сприяє меншій активації ендотелію і тому чинить профілактичну дію та/або сповільнює розвиток атеросклерозу у пацієнтів, що страждають стенокардією.



Фіг.1



Фіг.2