

## **Molsidomine, un nuevo vasodilatador de acción prolongada en el tratamiento de pacientes con enfermedad cardíaca isquémica\***

## **Molsidomine, a new long-acting vasodilator, in the treatment of patients with ischaemic heart disease**

P. A. MAJID, M.B.B.S. PhD, MRCP

Director Coronary Care Unit,  
Toronto General Hospital,  
Associate Professor of Medicine,  
University of Toronto,  
Toronto, Ontario,  
Canada.

\* Presentado parcialmente en el XVIII Congreso de la Cardiología, Buenos Aires, 1981.

Organic nitrates are the most commonly prescribed medications in the treatment of patients with angina pectoris. The effectiveness of these compounds in relieving angina is undisputed. However, the transient action of nitroglycerin precludes its use as a prophylactic agent. In recent years considerable effort has been expended to develop new nitrate compounds with longer duration of action. Despite widespread use, the efficacy of these preparations is not accepted with unanimity.<sup>1,2</sup> In this respect, Molsidomine belonging to a newly discovered class of sydnonimines, has been recently introduced for treatment of angina pectoris. Studies in animals have shown that the haemodynamic effects of the drug are similar to those of nitrates but appreciably longer lasting.<sup>3,4,5</sup> Preliminary clinical studies have also indicated that the anti-anginal effects may last for up to six hours.<sup>6,7,8,9</sup> Studies were undertaken to examine acute haemodynamic effects of Molsidomine (0.03 mg per kg administered intravenous-

Los nitratos orgánicos son las medicaciones más comúnmente prescritas en el tratamiento de pacientes con angina de pecho. La eficacia de estos preparados en el alivio de angina es indiscutible. Sin embargo, la acción transitoria de la nitroglicerina excluye su uso como agente profiláctico. En los últimos años se han realizado esfuerzos considerables para desarrollar nuevos compuestos de los nitratos con duración de acción más prolongada. A pesar del uso general, la eficacia de estos preparados no se acepta con unanimidad.<sup>1,2</sup> Al respecto, Molsidomine, que pertenece a una clase de sinonimias recientemente descubiertas, ha sido últimamente introducido para el tratamiento de la angina de pecho. Estudios en animales han demostrado que los efectos hemodinámicos de la droga son similares a los de los nitratos, pero apreciablemente de mayor duración.<sup>3,4,5</sup> Estudios clínicos preliminares también han indicado que los efectos antianginosos pueden durar hasta 6 horas.<sup>6,7,8,9</sup> Los estudios fueron realizados para examinar los efectos hemodinámicos agudos de Molsidomine (0,03 mg por kg administrado intravenosamente) a 12 pacientes con angina de pecho inducida por ejercicio y enfermedad arterial coronaria probada angiográficamente. Subsiguientemente, la eficacia clínica de la droga

ly) in twelve patients with exercise-induced angina pectoris and angiographically proven coronary artery disease. Subsequently clinical effectiveness of the drug in comparison with the placebo was studied in fourteen patients.

#### ACUTE HAEMODYNAMIC EFFECTS

1) Six patients were studied at rest and during exercise-induced pain before and after intravenous Molsidomine. Mean systemic arterial pressure, pulmonary wedge pressure, electrocardiographic ST-segment depression, heart rate and the onset of pain were monitored during the study.

2) In a group of six patients, three single plane (right anterior oblique, 30 degrees rotation) left ventricular cineangiograms were done in sequence. The first angiogram served as a control. The second angiogram was done during anginal pain induced by pacing from the right atrium. Following this, Molsidomine was administered intravenously. Twenty minutes later the patients were again paced to the heart rate at which angina had been previously induced followed by a third angiogram. Left ventricular pressures were recorded simultaneously using a high-fidelity microtransducer-tipped angiographic catheter (Millar Instruments). The left ventricular volumes and ejection fraction were calculated with the area length method.

#### CLINICAL EFFICACY

The therapeutic effectiveness of oral Molsidomine (2 mg three times daily) was compared with the effects of a placebo in a double-blind cross-over study in fourteen patients. The study was divided into two treatment periods during which patients took placebo for two weeks and Molsidomine for two weeks, each three times daily in a randomized sequence. Patients kept a record of the anginal attacks and concurrent consumption of nitro glycerin tablets. At two-week visits blood pressure and rate were recorded at rest and during exercise on a treadmill using the Bruce Protocol.<sup>10</sup> To evaluate the duration of action of the drug, additional exercise studies were performed 2, 3, and 6 hours after the drug or the placebo.

en comparación con el placebo fue estudiada en 14 pacientes.

#### EFFECTOS HEMODINAMICOS AGUDOS

1) Se estudiaron 6 pacientes en reposo y durante el dolor inducido por el ejercicio antes y después de Molsidomine intravenoso. La presión arterial sistémica promedio, presión capilar pulmonar, depresión del segmento ST electrocardiográfico, frecuencia cardíaca y comienzo del dolor se monitorearon durante el estudio.

2) En un grupo de 6 pacientes se realizaron en secuencia tres cineangiografías ventriculares izquierdas de plano único (oblicua anterior derecha, rotación de 30 grados). El primer angiograma sirvió como control. El segundo angiograma se realizó durante el dolor anginoso inducido por marcapaseo en la aurícula derecha. Luego de esto, se administró Molsidomine intravenoso. Veinte minutos después, los pacientes fueron nuevamente marcapaseados a la frecuencia cardíaca a la que previamente se había producido el dolor anginoso y se efectuó un tercer angiograma. Se registraron simultáneamente las presiones ventriculares izquierdas, utilizando un catéter angiográfico terminado en un microtransductor de alta fidelidad (Millar Instruments). Los volúmenes ventriculares izquierdos y la fracción de eyección se calcularon con el método de área-longitud.

#### EFICACIA CLINICA

La eficacia terapéutica de Molsidomine oral (2 mg, tres veces por día) fue comparada con los efectos de un placebo en un estudio doble ciego, cruzado, en 14 pacientes. El estudio se dividió en dos períodos de tratamiento en los cuales los pacientes tomaron placebo durante dos semanas y Molsidomine durante dos semanas, tres veces por día, en una secuencia randomizada. Los pacientes registraron los ataques anginosos y el consumo concomitante de tabletas de nitroglicerina. Se registró la presión arterial y la frecuencia, en reposo y durante ejercicio, en dos visitas semanales, sobre un camino deslizante utilizando el protocolo de Bruce.<sup>10</sup> Para evaluar la duración de acción de la droga se realizaron estudios adicionales de ejercicio, a

## RESULTS

### *Acute haemodynamic effects*

#### *Table 1*

In the control study exercise produced typical haemodynamic changes accompanying chest pain and electrocardiographic ST-depression. After Molsidomine, at a similar total-body oxygen uptake, pain was abolished in four patients and appreciably reduced in duration in two. There was a significant reduction in ST-segment depression, mean systemic arterial pressure and mean wedge pressure. Cardiac output and heart rate remained unchanged on exercise. However, cardiac output fell at rest and heart rate rose slightly.

#### *Figure 1*

As compared with the control values, a highly significant increase in the left ventricular and diastolic pressure and volumes (end-systolic and end-diastolic) accompanied by considerable impairment of ejection fraction was seen during angina induced by pacing. After the drug the left ventricular pressures fell significantly as did the ventricular volumes. The changes in ejection fraction seen during angina induced by pacing were also reversed.

### *Clinical effectiveness*

As compared to the placebo fewer anginal attacks were seen after the drug ( $p > 0.001$ ) and the patients took fewer nitroglycerin tablets ( $p > 0.01$ ). Electrocardiographic ST-segment depression evaluated during exercise was significantly reduced one hour after ingestion of Molsidomine and the improvement was sustained at 2, 3, and 6 hours. The onset of pain was delayed in ten of the fourteen patients at all times tested. As compared with the placebo, the drug produced no consistent changes in heart rate during exercise or in blood pressure.

### *Side effects*

The drug was tolerated reasonably well, although eleven of the fourteen patients complained of mild headaches. Haematologic values and

las dos, tres y seis horas después de la droga o el placebo.

## RESULTADOS

### *Efectos hemodinámicos agudos*

#### *Tabla 1*

En el estudio control, el ejercicio produjo cambios hemodinámicos típicos acompañando dolor de pecho y depresión ST electrocardiográfica.

Después de Molsidomine, a un consumo de oxígeno corporal total similar, el dolor desapareció en cuatro pacientes y se redujo apreciablemente en duración en dos. Hubo una reducción significativa en la depresión del segmento ST, presión arterial sistémica media y presión capilar media. El gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca permanecieron invariables durante ejercicio. Sin embargo, el gasto cardíaco cayó en reposo y la frecuencia cardíaca se elevó levemente.

#### *Figura 1*

Comparado con los valores control, se observó un aumento significativamente alto en la presión diastólica y ventricular izquierda y los volúmenes (fin de sístole y fin de diástole), acompañado de deterioro considerable de la fracción de eyección durante la angina inducida por marcapaseo. Luego de la droga, las presiones ventriculares izquierdas cayeron significativamente, así como lo hicieron los volúmenes ventriculares. Los cambios en la fracción de eyección observados durante la angina inducida por marcapaseo fueron también revertidos.

### *Eficacia clínica*

En comparación con el placebo, se observaron menos ataques anginosos luego de la droga ( $p > 0,001$ ) y los pacientes tomaron menos tabletas de nitroglicerina ( $p > 0,01$ ). La depresión del segmento ST electrocardiográfico evaluada durante ejercicio fue significativamente reducida una hora después de la ingesta de Molsidomine y la mejoría se mantuvo a las dos, tres y seis horas. El comienzo del dolor se retardó en 10 de los 14 pacientes en todas las horas del ensayo. En comparación con el

**Table 1**  
Haemodynamic values before and after Molsidomine (0.03 mg/kg i.v.) at rest and during exercise-induced pain in patients with angina pectoris

**Tabla 1**  
Valores hemodinámicos antes y después de Molsidomine (0,03 mg/kg i.v.) en reposo y durante dolor inducido por ejercicio en pacientes con angina de pecho

Variable Variable	Rest Reposo		Exercise Ejercicio	
	Before Antes	After Después	Before Antes	After Después
Respiratory rate per min Frecuencia respiratoria/min	14±1	14±2	19±1	19±3
Minute ventilation l/min/m <sup>2</sup> Ventilación por minuto l/min/m <sup>2</sup>	4.7±0.4	4.6±0.3	9.9±2.1	9.7±2.3
Oxygen uptake ml/min/m <sup>2</sup> Consumo de oxígeno ml/min/m <sup>2</sup>	160±8	149±6	525±53	530±61
Cardiac output l/min/m <sup>2</sup> Gasto cardíaco l/min/m <sup>2</sup>	4.3±0.4	3.5±0.3***	6.1±0.8	6.2±0.4
Stroke volume ml/beat/m <sup>2</sup> Volumen sistólico ml/lat/m <sup>2</sup>	55±4	42±4***	53±7	55±3
Heart rate per min Frecuencia cardíaca por minuto	79±5	83±4*	115±5	112±4
Systemic arterial pressure (mmHg) Presión arterial sistémica (mmHg)	163±5/86±4	136±7***/84±5	198±4/103±2	171±8***/91±4*
Systolic/diastolic (mean) Presión arterial media (mmHg)	113±3	100±2**	139±6	116±8**
Pulmonary arterial pressure (mmHg) Presión arterial pulmonar (mmHg)	24±4/8±1	17±1***/6±1	48±7/31±3	32±7***/14±3***
Systolic/diastolic (mean) Presión pulmonar media (mmHg)	15±1	10±1***	37±6,	21±5***
Pulmonary wedge pressure (mean) (mmHg) Presión capilar pulmonar (media) (mmHg)	9±1	6±1***	28±5	12±3***
Pulmonary vascular resistance dyne.sec.cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> Resistencia vascular pulmonar din.sec.cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	111±28	99±20	131±39	120±37
Systemic vascular resistance dyne.sec.cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup> Resistencia vascular sistémica din.sec.cm <sup>-5</sup> /m <sup>2</sup>	2161±215	2382±184***	1999±274	1550±155**
Left ventricular stroke work (gm.m/m <sup>2</sup> ) Trabajo de eyeq. de ventr. izq. (gm.m/m <sup>2</sup> )	101±7	63±8***	105±16	103±7

Data are expressed as mean ± S.E.M., significance of differences between control period and the test period. \*: p<0.05, \*\*: p<0.01, \*\*\*: p<0.001.

Los datos se expresan en media ± E.S.M., la significancia de diferencias entre el período control y el período de ensayo. \*: p<0,05; \*\*: p<0,01; \*\*\*: p<0,001.

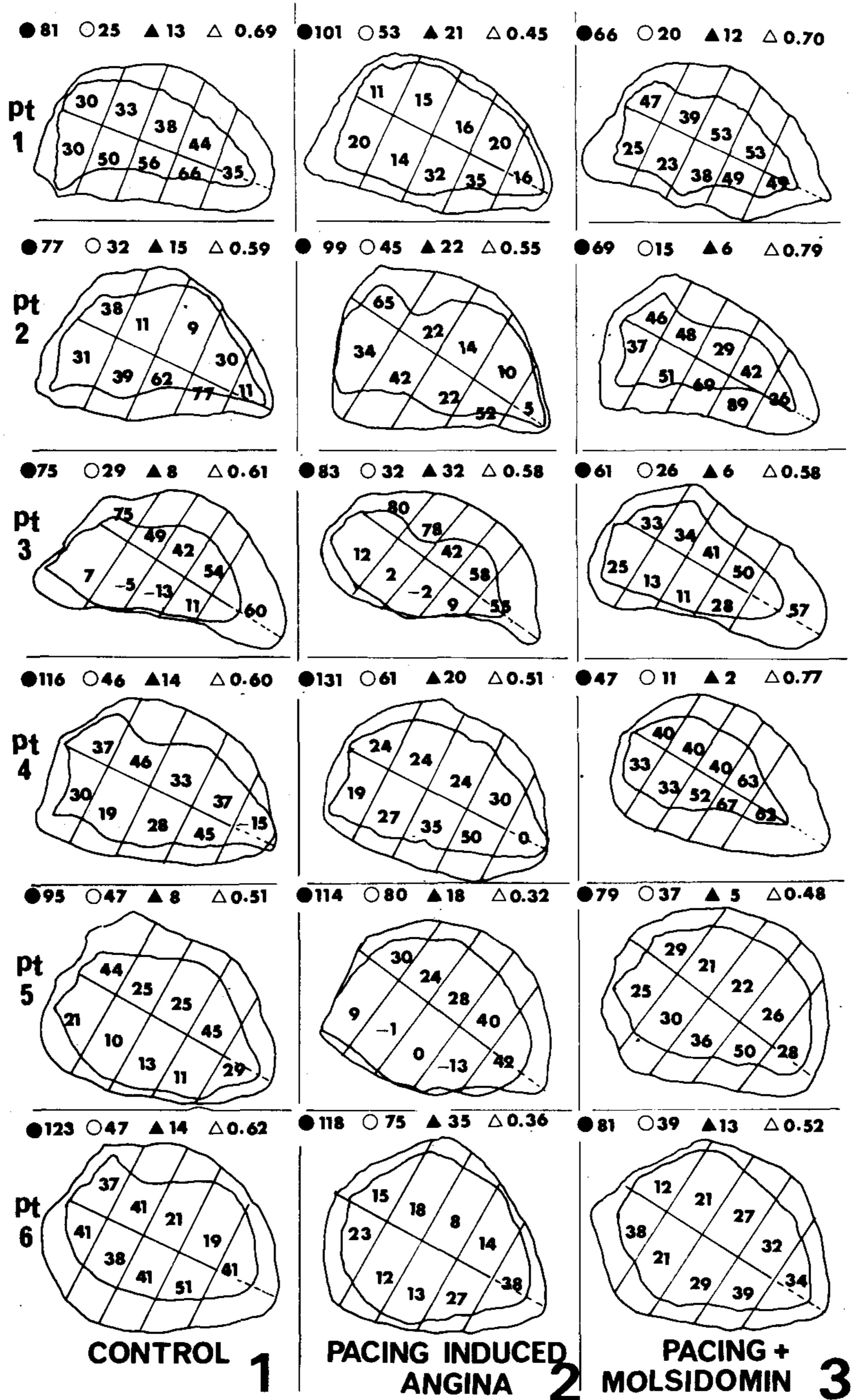


Fig. 1. Simultaneous left ventricular pressure and volume data obtained in six patients with angina pectoris during control period, pacing-induced angina and induced angina in presence of Molsidomine (0.03 mg/kg i.v.). Regional wall motion was analysed by division of end-systolic and end-diastolic frames into nine segments, after the frames were superimposed on each other. The figures within the illustrated outlines of the frames denote percentage of systolic shortening. The serial angiograms were done at a paced heart rate of approximately ninety beats per minute.

Fig. 1. Datos individuales correspondientes a los estudios hemodinámicos en las etapas (1) control, (2) de angina inducida por marca-paseo y (3) marca-paseo bajo acción de Molsidomine (0,03 mg/kg i.v.) en 6 pacientes coronarios. Los valores numéricos que encabezan cada ventriculograma izquierdo corresponden a los volúmenes de fin de diástole (●) y fin de sístole (○), a la presión telediastólica (▲) y a la fracción de eyección izquierda (△).

renal and liver function tests were normal before the study and remained unchanged during the study.

## DISCUSSION

Angina induced by exercise or by pacing produces characteristic haemodynamic changes.<sup>11,12,13</sup> With the development of myocardial ischaemia as indicated by electrocardiographic ST-segment depression, there is an abnormal rise of ventricular filling pressure which is accompanied by increase in left ventricular volumes (end-systolic and end-diastolic) and marked impairment of ejection fraction. After Molsidomine, at an identical severity of stress, partial or complete relief of pain was associated with highly significant reduction in electrocardiographic ST-segment depression, systemic artery pressure, left ventricular systolic and diastolic pressure and left ventricular volumes. There was a significant improvement in ejection fraction. These results indicated that Molsidomine reduced diastolic filling as well as improved systolic emptying. The improvement in myocardial ischaemia brought about by Molsidomine may result entirely from the fundamental effect of the drug in relaxing smooth muscle in all regional vascular beds including the coronary circulation. Although the benefit of direct coronary arterial dilatation cannot be excluded from the present studies, the characteristic haemodynamic changes observed suggest that the effectiveness of Molsidomine in relieving myocardial ischaemia and improving left ventricular function is largely dependent on its peripheral vasodilator properties.

The salutary haemodynamic effects of Molsidomine were reflected by a significant reduction of anginal attacks when the drug was given orally. The clinical studies also showed that the drug was effective up to six hours after oral administration. Molsidomine appears to be a promising agent for preventing the symptoms of angina pectoris.

placebo, la droga no produjo cambios consistentes en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial, durante el ejercicio.

## *Efectos colaterales*

La droga fue tolerada razonablemente bien, aunque 11 de los 14 pacientes manifestaron cefaleas leves. Los valores hematológicos y las pruebas de funciones hepática y renal fueron normales antes del estudio y permanecieron invariables durante el estudio.

## DISCUSSION

La angina inducida por ejercicio o por marca-paseo produce cambios hemodinámicos característicos.<sup>11,12,13</sup> Con el desarrollo de isquemia miocárdica indicado por la depresión del segmento ST electrocardiográfico, hay un aumento anormal de la presión de llenado ventricular que está acompañada por aumento en los volúmenes ventriculares izquierdos (fin de sístole y fin de diástole) y deterioro marcado de la fracción de eyección.

Después de Molsidomine, a una idéntica severidad de stress, el alivio parcial o total del dolor estuvo asociado con una reducción altamente significativa de la depresión del segmento ST electrocardiográfico, presión arterial sistémica, presión diastólica y sistólica ventricular izquierda y volúmenes ventriculares izquierdos. Hubo una mejoría significativa en la fracción de eyección. Estos resultados indicaron que Molsidomine redujo el llenado diastólico así como mejoró el vaciado sistólico. La mejoría en la isquemia miocárdica lograda por Molsidomine puede resultar totalmente del efecto fundamental de la droga al relajar el músculo liso en todos los lechos vasculares regionales, incluyendo la circulación coronaria. Aunque el beneficio de la dilatación coronaria arterial directa no se puede excluir de los estudios presentes, los cambios hemodinámicos característicos observados sugieren que la eficacia de Molsidomine en el alivio de la isquemia miocárdica y en la mejoría de la función ventricular izquierda depende mayormente de sus propiedades vasodilatadoras periféricas.

Los efectos hemodinámicos beneficiosos de Molsidomine se reflejaron por una reducción

significativa de ataques anginosos cuando se administró la droga oralmente. Los estudios clínicos también mostraron que la droga fue eficaz hasta seis horas después de la administración oral. Molsidomine parece ser un agente prometedor para prevenir los síntomas de angina de pecho.

## REFERENCES (BIBLIOGRAFIA)

1. Goldstein RE, Epstein SE: Nitrates in the prophylactic treatment of angina pectoris. *Circulation* 48: 917, 1973.
2. Klaus AP, Zaret BL, Pitt BL, Ross RS: Comparative evaluation of sublingual long-acting nitrates. *Circulation* 48: 519, 1973.
3. Kikuchi K, Hirata M, Nagaoka A: Hypotensive action of N-ethoxy-carbonyl-3-morpholinonydnonimine (SIN 10). *Jpn J Pharmacol* 20: 102, 1970.
4. Takenaka F, Takeya N, Ishihara T et al: Effects of N-ethoxy-carbonyl-3-morpholinonydnonimine (SIN 10) on cardiovascular system. *Jpn J Pharmacol* 20: 253, 1970.
5. Hashimoto K, Taira N, Hirata M, Kokubun M: The mode of hypotensive action of newly synthesized sydnonimine derivatives. *Arzneim Forsch* 21: 1329, 1972.
6. Jansen E, Klepzig H: Untersuchungen über den Einfluss von Molsidomin auf die Belastungskoronarinsuffizienz. *Med Klin* 71: 2076, 1976.
7. Takeshita A, Nakamura M, Tajimi T et al: Long-lasting effect of oral molsidomine on exercise performance: a new anti-anginal agent. *Circulation* 55: 401, 1977.
8. Blazek G, Heeger H, Kubocek F: Zur Verbesserung der Arbeitsbelastung Koronarkranker: Wirkung von Molsidomin auf die ergometrisch gemessene Arbeitstoleranz. *Dtsche Med Wochenschr* 102: 81, 1977.
9. Guerchicoff S, Vázquez A, Kunik H, Drajer S, Díaz F: Acute double blind trial of a new anti-anginal drug: molsidomine. *Eur J Clin Pharmacol* 13: 247, 1978.
10. Bruce RA, Hornsten TR: Exercise stress testing in evaluation of patients with ischemic heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 11: 371, 1969.
11. Parker JO, Ledwich JR, West RO, Case RB: Reversible cardiac failure during angina pectoris: haemodynamic effects of atrial pacing in coronary artery disease. *Circulation* 39: 745, 1969.
12. Parker JO, Chiong MA, West RO, Case RB: Sequential alterations in myocardial lactate metabolism, S-T segments and left ventricular function during angina induced by atrial pacing. *Circulation* 40: 113, 1969.
13. Sharma B, Taylor SH: Reversible left-ventricular failure in angina pectoris. *Lancet* 2: 902, 1970.