

- tensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation*. 2005 Jun 28;111(25):3374-83.
45. Latini R, Maggioni AP, Zuanetti G. Myocardial infarction: when and how should we initiate treatment with ACE inhibitors? GISSI-3 Investigators. *Cardiology*. 1996;87 Suppl 1:16-22.
46. Borghi C, Ambrosioni E. Double-blind comparison between zofenopril and lisinopril in patients with acute myocardial infarction: results of the Survival of Myocar-

- dial Infarction Long-term Evaluation-2 (SMILE-2) study. *Am Heart J*. 2003 Jan;145(1):80-7.
47. Schwartz JS, Wang YR, Cleland JG et al. High- versus low-dose angiotensin converting enzyme inhibitor therapy in the treatment of heart failure: an economic analysis of the Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival (ATLAS) trial. *Am J Manag Care*. 2003 Jun;9(6):417-24.
48. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong P et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure *Circulation* 1999;100:1-7.

Дефицит оксида азота и поддержание сосудистого гомеостаза: роль моонитратов и проблемы цитопротекции

М.А. Гуревич¹, Н.В. Стуров²

¹Кафедра терапии ФУВ МОНИКИ, Москва

²Кафедра общей и клинической фармакологии РУДН, Москва

Вазорелаксирующее свойство эндотелиального оксида азота (NO) открыто в 1980 г., а в 1998 г. за проведенные исследования R. Furchgott, L. Ignarro и F. Murad были удостоены Нобелевской премии [1]. На сегодняшний день обстоятельно изучено воздействие этого соединения на эндотелий, гладкие миоциты сосудов, тромбоциты, лейкоциты и другие клетки на уровне многоступенчатого синтеза регуляторных субстанций, а также убедительно доказана роль в поддержании нормального функционирования сердечно-сосудистой системы и сосудистого гомеостаза в целом.

Роль оксида азота в поддержании сосудистого гомеостаза сводится к следующему [2]:

- к регуляции сосудистого тонуса;
- ингибированию адгезии, агрегации тромбоцитов и тромбообразования;
- регуляции пролиферации и апоптоза;
- регуляции оксидантных процессов;
- ингибированию лейкоцитарной адгезии.

Осложнениями, связанными с дефицитом этого соединения, являются [3-8]:

- острый инфаркт миокарда;
- нестабильная стенокардия;
- фибрилляция предсердий;
- атеротромбоз, тромбогенные заболевания сосудов;
- гемолитико-уремический синдром;
- тромботическая микроангиопатия;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура;
- преэклампсия;

- тромбемболические цереброваскулярные заболевания в педиатрии.

Синтез оксида азота осуществляется при участии одноименной NO-синтазы, которая имеет три изоформы: нейрональную, индуцируемую и эндотелиальную. Фермент катализирует пятиступенчатое окисление L-аргинина до L-цитруллина и NO. В качестве кофакторов выступают НАДФН, тетрагидробиопротеин (BH4), флавинаденидинуклеотид и флавиномононуклеотид [9].

Активация индуцируемой NO-синтазы вызывает синтез высоких концентраций оксида азота, которые способны стимулировать Т-клеточное звено иммунитета и воздействовать цитотоксически, что отражает возможное участие оксида азота в подавлении некоторых этапов канцерогенеза [10, 11].

Нейрональная NO-синтаза участвует в регуляции роста и дифференцировки клеток центральной нервной системы и, предположительно, в их восстановлении после локальных ишемических повреждений головного мозга [12].

Эндотелиальной NO-синтазе отводится ведущая роль в обеспечении постоянного базисного уровня оксида азота, который ассоциируют с реализацией механизмов локальной эндотелиальной цитопротекции и поддержанием сосудистого гомеостаза. Снижение активности этой изоформы приводит к нарастанию эндогенной недостаточности оксида азота и является одним из ключевых звеньев патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) [9].

Эндотелиальная NO-синтаза образуется в эндотелиоцитах и тромбоцитах. Ее активность напрямую коррелирует с концентрацией внутриклеточного кальция [13]. Фермент может также стимулироваться при участии цАМФ-зависимой протеинкиназы А, а также сердечного шокового протеина-90. В активации всех изоформ фермента принимают участие некоторые цитокины [14-16].

NO присутствует в организме в трех переходящих друг в друга формах, находящихся в динамическом равновесии, таких как: нитрозоний (NO⁺), нитроксил-анион (NO⁻) и свободный радикал NO^{*}, которые оказывают воздействие на внутриклеточные мишени [17, 18]. Так, в качестве свободного радикала NO^{*} принимает участие в регуляции окислительно-восстановительного баланса клеток сосудов, выполняя функцию антиоксиданта [19, 20].

Эффект оксида азота на сосудистый тонус был впервые продемонстрирован более 20 лет назад [21] и с тех пор довольно хорошо изучен. Оксид азота, вырабатываемый эндотелием, обеспечивает расслабление гладких миоцитов и последующую вазодилатацию. Фармакологическое ингибирование данного процесса приводит к повышению тонуса сосудов, что убедительно демонстрирует роль недостатка этого соединения в генезе эссенциальной гипертензии и ИБС [22]. Оксид азота активирует цитоплазматическую гуанилатцик-

лазу в мышечной стенке сосуда [23]. Этот фермент способствует нарастанию концентрации циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к снижению уровня цитозольного кальция [24]. В итоге снижается тонус артериальных и в большей степени венозных сосудов по малому и большому кругу кровообращения, уменьшается пред- и постнагрузка на сердце, а также давление наполнения желудочков [25]. Следует заметить, что коронародилатирующее действие направлено в основном на мелкие артерии венечного бассейна, особенно на стенозированные его участки, патологически измененные атеросклеротическим процессом, при этом синдром обкрадывания отсутствует. Кроме того, оксид азота способен стимулировать либерацию эндотелиального простациклина и угнетать синтез тромбоксана A₂, что потенцирует вазодилатацию [26].

Оксид азота тормозит адгезию, агрегацию тромбоцитов и рост формирующегося тромба [27]. Ингибирование NO-синтазы у здоровых добровольцев достоверно увеличивает время свертывания крови и ухудшает другие показатели коагулограммы [28].

Оксид азота дозозависимо тормозит пролиферацию гладких миоцитов, которая наблюдается при прогрессировании атеросклеротических изменений, таким образом, замедляется сужение просвета сосудов, улучшается коронарная гемодинамика и кровоток в венозном русле [29]. Оксид азота способен стимулировать ангиогенез, что потенциально важно в условиях ишемии миокарда [30, 31].

Оксид азота играет существенную роль в модуляции апоптоза клеток интимы как физиологического явления. Усиление этого процесса ассоциировано с атерогенезом, который замедляется при восстановлении нормального уровня NO [32]. Оксид азота параллельно препятствует адгезии и миграции моноцитов в стенку сосуда, являясь, таким образом, одним из ведущих антиатеросклеротических факторов [33, 34]. Описанные функции рассматриваются как цитопротективные, особенно на фоне имеющихся кардиоваскулярных нарушений [35–37].

Оксид азота химически нестабилен: его разрушение происходит в течение нескольких секунд под воздействием гемоглобина, супероксидных анионов и растворенного в плазме кислорода, поэтому он является локальным регулятором сосудистого гомеостаза, а неизменные эндотелиоциты не могут взять на себя функцию патологически измененных клеток [9].

Снижение или отсутствие эндогенной продукции NO при эндотелиальной дисфункции считают одной из ключевых причин развития атеросклеротических и ишемических изменений, прежде всего в коронарном русле, следствием которых становятся проявления различных вариантов течения ИБС [4–6, 38, 39]. Экзогенное поступление донаторов оксида азота обеспечивает постоянное поддержание необходимых концентраций этого соединения в венечном бассейне, что замедляет развитие описанных осложнений и патогенетически обосновывает необходимость применения подобных препаратов, к числу которых относятся органические нитраты [40, 41].

При комбинированном лечении стабильной стенокардии как наиболее частой формы течения ИБС [42] одной из ключевых задач является профилактика как ангинозных приступов, так и эпизодов безболевой ишемии миокарда, которые чаще регистрируются у лиц пожилого возраста [43]. С этой целью в течение многих лет используются мононитраты, которые наряду с высокой

клинической эффективностью обладают выгодными фармакокинетическими характеристиками: биодоступность изосорбид-5-моонитрата составляет около 100 % (до 84 % у пролонгированных форм) благодаря отсутствию эффекта «первого прохождения» через печень. Объем распределения препарата – 600 литров, максимальное содержание в крови определяется через 30–60 минут, период полувыведения составляет 4–6 часов [44]. После приема внутрь моонитрата с замедленным высвобождением активного соединения максимальная концентрация в крови достигается через 5 часов, выраженный антиангинальный эффект развивается через 60–90 минут, а среднее время поддержания терапевтической концентрации (не менее 100 нг/мл) составляет в среднем 17 часов. Отмечается прямая зависимость между концентрацией в крови, площадью под кривой «концентрация/время» и дозой принятого препарата, при этом данные параметры не имеют существенных отличий у больных лиц и здоровых добровольцев [45]. Изосорбид-5-моонитрат практически не связывается с белками плазмы крови (в целом менее 4 %), метаболизируется в почках с образованием двух фармакологически неактивных глюкуронидов. Элиминируется почками в основном в виде метаболитов (98 %). Недостаточность функции печени и почек не оказывает значимого влияния на фармакокинетику препарата [46, 47].

Согласно современным подходам к лечению ИБС, больные стенокардией I–II функционального класса с целью купирования ишемических приступов нуждаются, как правило, в эпизодических приемах нитратов короткого или умеренной продолжительности действия заранее перед ситуациями, которые могут спровоцировать приступ. Лицам, страдающим стенокардией III–IV функционального класса, необходимы препараты пролонгированного действия, в т. ч. моонитраты, для обеспечения надежного профилактического антиишемического эффекта в течение всего дня [48–50].

Терапия моонитратами, восполняя дефицит эндогенного оксида азота, восстанавливает нормальное функционирование описанных выше NO-зависимых процессов, направленных на поддержание сосудистого гомеостаза, в т. ч. на восстановление механизмов эндотелиальной цитопротекции и на поддержание активности неизменных эндотелиоцитов, продолжающих вырабатывать местные вазотропные факторы [51]. Параллельно с этим очевидна необходимость дополнительной коррекции активности участков сердечной мышцы, испытывающих ишемию. Поэтому в последнее время активно обсуждается возможность использования моонитратов в комбинированной терапии с препаратами, обладающими цитопротективным эффектом в отношении кардиомиоцитов и улучшающими метаболические процессы путем повышения эффективности утилизации кислорода миокардиальной тканью [52–55].

В непораженном миокарде аденозинтрифосфат (АТФ) является основным энергетическим субстратом и синтезируется в процессе распада углеводов и (преимущественно) свободных жирных кислот (СЖК) [56]. Однако для синтеза АТФ в процессе распада СЖК требуется больше кислорода, поэтому в условиях ишемии процесс окисления глюкозы становится более выгодным. Путем ингибирования окисления СЖК и стимуляции окисления глюкозы можно значительно улучшить энергетическое обеспечение сердечной деятельности [57]. С этой целью сегодня активно используется и изучается целый ряд лекарственных средств

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиангинальное, сосудорасширяющее. Действует за счет образования оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), уменьшения концентрации кальция в клетках гладких мышц. Снижает преднагрузку (за счет расширения периферических вен) и постнагрузку (за счет уменьшения ОПСС).

ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приема внутрь быстро и полностью всасывается, биодоступность составляет 90–100 %, распределяется по всему организму. C_{max} достигается в плазме через 1–1,5 часа, $T_{1/2}$ – около 5 часов (в 8 раз выше, чем у изосорбида динитрата). Экскретируется в виде метаболитов преимущественно почками, около 2 % – в неизменном виде.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Уменьшает потребность миокарда в кислороде, расширяет коронарные артерии и улучшает коронарный кровоток, способствует его перераспределению в ишемизированные области, уменьшает конеч-

МОНОЧИНКВЕ
МОНОЧИНКВЕ РЕТАРД
Изосорбид-5-монострат
(Berlin-Chemie / Menarini Group)
Таблетки 40 мг № 30
Капсулы ретард 50 мг № 30

ный диастолический объем левого желудочка и снижает систолическое напряжение его стенок. Повышает толерантность к физической нагрузке у больных ИБС, снижает давление в малом круге кровообращения.

Моночинкве ретард с замедленным высвобождением активного вещества гарантирует, что после однократной суточной дозы концентрация в крови обеспечивает терапевтическое действие на протяжении 24 часов.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и длительная терапия стенокардии, восстановительное лечение после инфаркта миокарда, лечение хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии).

Разделы: Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Способ применения и дозы, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

(триметазидин, ранолазин, этомоксир (etomoxir), оксфеницин (oxfenicine) и др.) [58–60].

Таким образом, значение оксида азота и необходимость коррекции его дефицита у больных ИБС не представляет сомнений. Подобная задача может быть с успехом выполнена при использовании моностратов (Моночинкве), а совместное их применение с препаратами, обладающими цитопротективным эффектом в отношении кардиомиоцитов, преследует две цели: стабилизацию сосудистого гомеостаза на уровне эндотелиоцитов венозного бассейна, с одной стороны, и улучшение энергетического обмена и сократительной активности сердечной мышцы – с другой. Поэтому возможности и перспективы использования подобных комбинаций требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Raju T.N. The Nobel Chronicles. Lancet. 2000 Jul 22;356(9226):346.
2. Walford G., Loscalzo J. Nitric oxide in vascular biology. J Thromb Haemost 2003; 1(10):2112–2118.
3. Freedman J.E., Loscalzo J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders. J Thromb Haemost 2003 1 (6), 1183–1188.
4. Noris M., Ruggenenti P., Todeschini M. et al. Increased nitric oxide formation in recurrent thrombotic microangiopathies: a possible mediator of microvascular injury. Am J Kidney Dis 1996; 27: 790–6.
5. Minamoto T., Kitakaze M., Sato H. et al. Plasma levels of nitrite/nitrate and platelet cGMP levels are decreased in patients with atrial fibrillation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3191–5.
6. Freedman J.E., Ting B., Hankin B. et al. Impaired platelet production of nitric oxide in patients with unstable angina. Circulation 1998; 98: 1481–6.
7. Clark B., Ludmir J., Epstein F. et al. Urinary cyclic GMP, endothelin, and prostaglandin E2 in normal pregnancy and preeclampsia. Am J Perinatol 1997; 14: 559–62.
8. Freedman J.E., Loscalzo J., Benoit S.E. et al. Decreased platelet inhibition by nitric oxide in two brothers with a history of arterial thrombosis. J Clin Invest 1996; 97: 979–87.
9. Lusher T.E., Barton M. Biology of the endothelium. Clin Cardiol 1997;10(suppl II):3–10.
10. Escocard R.D., Kanashiro M.M., Petretski J.H. et al. Neutrophils regulate the expression of cytokines, chemokines and nitric oxide synthase/nitric oxide in mice injected with Bothrops atrox venom. Immunobiology. 2006 Feb 22;211(1-2):37–46.
11. Yoon S.Y., Lee Y.J., Seo J.H. et al. uPAR expression under hypoxic conditions depends on iNOS modulated ERK phosphorylation in the MDA-MB-231 breast carcinoma cell line. Cell Res. 2006 Jan;16(1):75–81.
12. Zhang P., Liu Y., Li J. et al. Cell proliferation in ependymal/subventricular zone and nNOS expression following focal cerebral ischemia in adult rats. Neurol Res.

2006 Jan;28(1):91–6.

13. Liu J., Garcia-Cardena G., Sessa W.C. Palmitoylation of endothelial nitric oxide synthase is necessary for optimal stimulated release of nitric oxide: implications for caveolae localization. Biochemistry 1996; 35: 13277–81.
14. McDaniel N.L., Rembold C.M., Murphy R.A. Cyclic nucleotide dependent relaxation in vascular smooth muscle. Can J Physiol Pharmacol 1994; 72: 1380–5.
15. Garcia-Cardena G., Fan R., Shah V. et al. Dynamic activation of endothelial nitric oxide synthase by Hsp90. Nature 1998; 392: 821–4.
16. Davis B.J., Xie Z., Viollet B. et al. Activation of the AMP-Activated Kinase by Antidiabetic Drug Metformin Stimulates Nitric Oxide Synthesis In Vivo by Promoting the Association of Heat Shock Protein 90 and Endothelial Nitric Oxide Synthase. Diabetes. 2006 Feb;55(2):496–505.
17. Stamler J.S., Singel D.J., Loscalzo J. Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms. Science 1992; 258: 1898–902.
18. Kelm M. Nitric oxide metabolism and breakdown. Biochim Biophys Acta 1999; 1411: 273–89.
19. Bonini M.G., Augusto O. Carbon dioxide stimulates the production of thiyl, sulfinyl, and disulfide radical anion from thiol oxidation by peroxynitrite. J Biol Chem 2001; 276: 9749–54.
20. Pfeiffer S., Schmidt K., Mayer B. Dityrosine formation outcompetes tyrosine nitration at low steady-state concentrations of peroxynitrite. Implications for tyrosine modification by nitric oxide/superoxide in vivo. J Biol Chem 2000; 275: 6346–52.
21. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373–6.
22. Stamler J.S., Loh E., Roddy M.A. et al. Nitric oxide regulates basal systemic and pulmonary vascular resistance in healthy humans. Circulation 1994; 89: 2035–40.
23. Bredt D.S. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology. Free Radic Res. 1999 Dec;31(6):577–96.
24. Schlossmann J., Ammendola A., Ashman K. et al. Regulation of intracellular calcium by a signalling complex of IRAG, IP3 receptor and cGMP kinase I β . Nature 2000; 404: 197–201.
25. Cohen R.A., Weisbrod R.M., Gericke M. et al. Mechanism of nitric oxide-induced vasodilatation: refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} ATPase and inhibition of store-operated Ca^{2+} influx. Circ Res 1999; 84: 210–9.
26. Ignarro L.J., Cirino G., Casini A. et al. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. J Cardiovasc Pharmacol. 1999 Dec;34(6):879–86.
27. Freedman J.E., Sauter R., Battinelli E.M. et al. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene. Circ Res 1999; 84: 1416–21.
28. Simon D.I., Stamler J.S., Loh E. et al. Effect of nitric oxide synthase inhibition on bleeding time in humans. J Cardiovasc Pharmacol 1995; 26: 339–42.
29. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115–26, Kibbe M, Billiar T, Tzeng E. Inducible nitric oxide synthase and vascular injury. Cardiovasc Res 1999; 43: 650–7.
30. Dulak J., Jozkowicz A., Dembinska-Kiec A. et al. Nitric oxide induces the syn-

- thesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 659-66.
31. Matsunaga T., Weihrauch D.W., Moniz M.C. et al. Angiostatin inhibits coronary angiogenesis during impaired production of nitric oxide. *Circulation* 2002; 105: 2185-91.
 32. Dimmeler S., Hermann C., Zeiher A.M. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis? *Eur Cytokine Netw* 1998; 9: 697-8.
 33. Chen F., Castranova V., Shi X. et al. New insights into the role of nuclear factor-kappaB, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases. *Clin Chem* 1999; 45: 7-17.
 34. Halcox J.P., Nour K.R., Zalos G. Coronary vasodilation and improvement in endothelial dysfunction with endothelin ET(A) receptor blockade. *Circ Res* 2001 Nov 23;89(11):969-76.
 35. Chung H.T., Pae H.O., Choi B.M. et al. Nitric oxide as a bioregulator of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 282: 1075-9.
 36. Burlacu A., Jinga V., Gafencu A.V. et al. Severity of oxidative stress generates different mechanisms of endothelial cell death. *Cell Tissue Res* 2001; 306.
 37. O'Donnell V.B., Freeman B.A. Interactions between nitric oxide and lipid oxidation pathways: implications for vascular disease. *Circ Res* 2001; 88: 12-21.
 38. Griendling K., Alexander R. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation*, 1997; 96:3264-3265.
 39. Harrison D. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20 (Suppl):11-17.
 40. Keilhoff G. Foreword basic research on nitric oxide (no). *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2005 Sep 5;51(3):245.
 41. Bode-Boger S.M., Kojda G. Organic nitrates in cardiovascular disease. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2005 Sep 5;51(3):307-20.
 42. D'Agostino R.B., Russel M.W., Huse D.M. et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham Study. *Am Heart J* 2000;139:272-281.
 43. Abrams J. Clinical practice. Chronic stable angina. *N Engl J Med*. 2005 Jun 16;352(24):2524-33.
 44. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии: руководство для врачей. СПб.: Изд-во «Фолиант», 2001. 736 с.
 45. Niopas I., Dafstios A.C., Nikolaidis N. Evaluation of the bioequivalence and pharmacokinetics of two tablet formulations of isosorbide-5-mononitrate after single oral administration in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung*. 2002;52(3):182-6.
 46. Niopas I., Dafstios A.C., Nikolaidis N. Relative bioavailability of two isosorbide dinitrate sublingual tablet formulations administered as single doses in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2001 May;39(5):224-8.
 47. Kirsten R., Nelson K., Kirsten D. et al. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part II. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jul;35(1):9-36.
 48. Белоусов Ю.Б. Изосорбид-5-мононитрат: клиническая фармакология // Новый медицинский журнал. 1997. № 3. С. 3-6.
 49. Моисеев В.С., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. и соавт. Место мононитратов в терапии ишемической болезни сердца // Кардиология. 2000. № 7. С. 85-96.
 50. Ishikawa K., Yamamoto T., Kanamasa K. et al. Intermittent nitrate therapy for prior myocardial infarction does not induce rebound angina nor reduce cardiac events. *Intern Med* 2000;39:1020-6.
 51. Gladwin M.T., Schechter A.N., Kim-Shapiro D.B. et al. The emerging biology of the nitrite anion. *Nat Chem Biol*. 2005 Nov;1(6):308-14.
 52. Castedo E., Segovia J., Escudero C. et al. Ischemia-reperfusion injury during experimental heart transplantation. Evaluation of trimetazidine's cytoprotective effect. *Rev Esp Cardiol*. 2005 Aug;58(8):941-50.
 53. El-Kady T., El-Sabban K., Gabaly M. et al. Effects of trimetazidine on myocardial perfusion and the contractile response of chronically dysfunctional myocardium in ischemic cardiomyopathy: a 24-month study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2005;5(4):271-8.
 54. Thadani U. Selection of optimal therapy for chronic stable angina. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2006 Feb;8(1):23-35.
 55. Klein W. Treatment patterns in stable angina: objectives and reality. *Eur Heart J*. 2001; 3 (Suppl O): 8-11.
 56. Stanley W.C. Changes in cardiac metabolism: a critical step from stable angina to ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001; 3(Suppl O): 2-7.
 57. Devos P., Chiolerio R., Van den Berghe G. et al. Glucose, insulin and myocardial ischaemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2006 Mar;9(2):131-9.
 58. Taegtmeyer H. Cardiac metabolism as a target for the treatment of heart failure. *Circulation*. 2004 Aug 24;110(8):894-6.
 59. Yang E.H., Barsness G.W. Evolving treatment strategies for chronic refractory angina. *Expert Opin Pharmacother*. 2006 Feb;7(3):259-66.
 60. Stanley W.C. Ranolazine: new approach for the treatment of stable angina pectoris. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2005 Sep;3(5):821-9.

Моночинкве®

изосорбид-5-мононитрат, таблетки 40 мг № 30

Моночинкве® ретард

изосорбид-5-мононитрат, капсулы 50 мг № 30



Избавит от боли сердечной

М БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРНИ