

Нитраты в практике врача первичного звена

А.М. Шилов, А.О. Осмия, И.В. Еремина,
Е.В. Черепанова

1-й Московский государственный
медицинский университет им. И.М.Сеченова

По данным экспертов ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) к концу 2010 г. займут лидирующее место в структуре общей смертности в большинстве развитых стран мира. В настоящее время в странах Европейского союза документировано, что ССЗ являются основной причиной каждого второго летального исхода во взрослой популяции населения и составляют более 1,9 млн смертей в год.

В свою очередь, в структуре инвалидизации и летальности от ССЗ среди социально-значимой возрастной группы населения ишемическая болезнь сердца занимает доминирующее положение и широко распространена во всем мире, особенно в экономически развитых странах. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – клиническое проявление ишемии миокарда вследствие несоответствия объема коронарного кровотока ($Q_{кор}$) метаболическим нуждам миокарда – уровню потребления миокардом кислорода (PMO_2).

ИБС как «самостоятельное заболевание» была выделена Всемирной Организацией Здравоохранения лишь в 1965 г. в связи с ростом частоты патологии и определяющим участием в прогрессировании нарушений сердечной деятельности как насоса.

В практической медицине при лечении ИБС врачи традиционно используют четыре основные группы препаратов: нитраты, β -блокаторы, ингибиторы селективных K^+ -каналов (f-каналы), блокаторы Ca^{++} -каналов, антиагреганты и препараты с метаболической направленностью – цитопротекторы [1].

Нитроглицерин (НГ) – один из самых древних препаратов в кардиологической практике, относится к группе органических нитратов и содержит в своем составе NO_3 – глицерин тринитрат. В 1847 г. Ascanio Sobrero впервые создал НГ для промышленных целей (изготовление взрывчатого вещества – динамит), спустя 6 лет – в 1853 г. Harring впервые применил его для лечения «грудной жабы» – клинический эквивалент приступов стенокардии, а с 1879 г. НГ, как препарат первого ряда, стали широко применять при купировании ангинозных приступов. Спустя 120 лет, после изучения биофармадинамики нитратов и открытия эндотелий-зависимого фактора релаксации (ЭЗФР), органические нитраты приняты за основу лечения заболеваний, связанных с коронарной патологией – ИБС. Органические нитраты имитируют физиологическое воздействие ЭЗФР, который в 1998 г. был идентифицирован как оксид азота – NO. Биологическая важность открытия ЭЗФР оценена присуждением Нобелевской премии ученым: Robert Furchgott, Luis Ignarro, Ferid Murad.

В настоящее время органические нитраты являются самыми распространенными средствами при лечении ССЗ, в частности, при ИБС и ее осложнениях – ОКС, ОИМ.

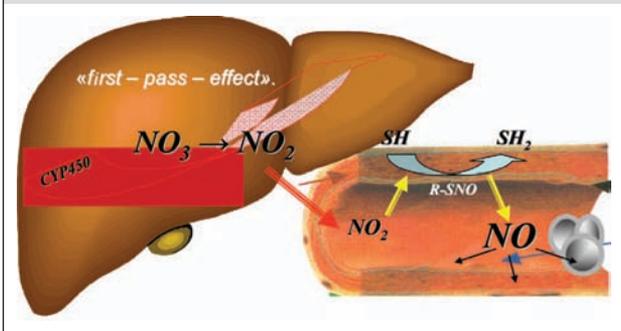
Органические нитраты являются донорами экзогенного NO, идентичного по своему физиологическому действию эндогенному NO – ЭЗФР. Активными они становятся после целого ряда метаболических преобразований, в результате которых образуется оксид азота – вещество аналогичное структуре и функции ЭЗФР. Предполагаемая схема метаболических превращений органических нитратов в настоящее время достаточно изучена и выглядит в следующей последовательности: первоначально (предсистемный метаболизм) органические тринитраты (NO_3), проходя через печень, превращаются в динитраты – диоксид азота (NO_2), в частности изосорбид-2-динитрат, – «эффект первого прохождения» («*first – pass – effect*»). В свою очередь, органические динитраты в эндотелиальных и гладкомышечных клетках под действием ферментов, расположенных на внешней стороне клеточной мембраны, трансформируются в мононитраты – NO через промежуточное образование нитрозотила (R-SNO), который служит посредником для образования NO. При этом ферментативном превращении кофакторами служат сероводородные радикалы (SH), нитраты окисляют восстановленные SH-группы до дисульфидов, которые способны повторно взаимодействовать с нитратами (рисунок).

Образовавшийся NO стимулирует растворимую гуанилатциклазу в гладкомышечных клетках с повышением синтеза гуанозинмонофосфата, что сопровождается снижением цитозольной концентрации Ca^{++} и, как следствие, развивается релаксация мышечных клеток. Сообразно биологическому закону – механизм единообразия действия, аналогичные биохимические события имеют место и в тромбоцитах, что ведет к снижению их функциональной активности («успокоению»).

Клетки эндотелия сосудов (в частности коронарных артерий) выполняют важную гемодинамическую регулирующую функцию. Они обладают противовоспалительными и антикоагулянтными свойствами. Установлено, что основным медиатором, позволяющим осуществлять эти функции, является оксид азота, вырабатываемый эндотелиальной клеткой с помощью фермента синтазы оксида азота в ответ на стимулирующие сигналы – серотонин, тромбоксаны, катехоламины. Оксид азота обладает вазодилатирующим эффектом и одновременно действует как мощный ингибитор агрегации и адгезии тромбоцитов на внутренней поверхности сосудистой стенки. Оксид азота обладает способностью блокировать экспрессию генов, ответственных за образование молекул адгезии – ICAM-I, VCAM-I и P-селектина, тормозит синтез белка моноцитарного хемотракта (MCP-I). Тем самым он препятствует проникновению клеток воспаления и уменьшает диффузию липопротеидов низкой плотности в интиму сосудов – антиатерогенный эффект. Кроме того, оксид азота оказывает противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, вступая во взаимодействие со свободными радикалами кислорода.

Снижение биодоступности оксида азота может происходить как в результате уменьшения его синтеза, так и в результате усиления его потребления («ЭЗФР-патия потребления»). При атеросклерозе в условиях действия факторов риска могут иметь место оба пути снижения биодоступности оксида азота, проявляясь изолированно или в сочетании. Синтез оксида азота существенно снижен при воспалительном или атеросклеротическом поражении эндотелия, и эти нарушения являются главными проявлениями эндотелиальной дисфункции [7, 12].

Метаболизм органических нитратов до мононитрата – оксида азота (NO).



Многие факторы риска атеросклероза ухудшают функцию эндотелия, снижают суммарную биодоступность оксида азота. Например, гиперлипидемия снижает биодоступность оксида азота, нарушая потоковозависимую дилатацию артерий. Сахарный диабет сопровождается нарушением функции эндотелия, что проявляется снижением синтеза оксида азота. Оксидативный стресс, возникающий при различных патологических состояниях, сопровождается увеличением окисленных липопротеидов низкой плотности и окислительной инактивацией оксида азота. Артериальная гипертензия и курение также приводят к дисфункции эндотелия и снижению биодоступности оксида азота.

В настоящее время ведущими специалистами в области кардиологической фармакологии постулируется, что механизм действия органических нитратов объясняется его имитирующим эффектом эндотелиального фактора релаксации (NO) и не зависит от функционального состояния эндотелия. Потребность в такой «заместительной» терапии возникает при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы, имеющих в основе эндотелиальную дисфункцию, т.е. наличие дисбаланса между внутрисосудистыми констрикторными и релаксирующими факторами, вырабатываемых эндотелием [3–6, 9].

Антиишемический эффект органических нитратов обусловлен суммированием двух механизмов действия: NO-возмездительным (при эндотелиальной дисфункции) и вазодилатационным гемодинамическим эффектами (снижение «пред- и постнагрузок»).

Как указывалось ранее, ИБС – несоответствие между величиной коронарного кровотока и уровнем потребления миокарда кислородом (ПМО₂). В норме величина коронарного кровотока несколько превышает уровень потребления миокардом кислорода – сердце находится в состоянии «суперперфузии». Дисбаланс между доставкой кислорода и интенсивностью его потребления миокардом может возникнуть либо при чрезмерном увеличении потребления кислорода (интенсивная работа сердца как насоса), превышающем возможности доставки, либо значительном снижении объема доставки кислорода (окклюзия коронарных артерий, анемия) при нормальном уровне его потребления (состояние покоя).

Уровень ПМО₂ зависит от ЧСС, сократительного состояния миокарда и внутримиекардиального напряжения. ЧСС оказывает двойное влияние на величину ПМО₂ через учащение ритма (увеличение работы) и уменьшит времени диастолы, во время которого происходит кровоснабжение миокарда левого желудочка (доставка O₂). Увеличение сократительного состояния миокарда – скорости и силы сокращения кардиомиоцита, развиваемое в ответ на

Моночинкве®

изосорбид-5-мононитрат



Пер. ул. П. № 014356/01, П. № 014357/01-2002

Изосорбид-5-мононитрат

📄 таблетки 40 мг №30

📄 капсулы ретард 50 мг №30

Избавит от боли
сердечной!

Фармакологические свойства органических нитратов			
Фармакологический профиль	Глицерол тринитрат (нитроглицерин)	Изосорбид динитрат	ИЗ-5-МН (Моночинкве®)
«Эффект первого прохождения» («first-pass-effect»)	Имеет место	Имеет место	Отсутствует
Биодоступность	50% (сублингвально)	50% (сублингвально) 22% (внутрь)	100% (внутрь)
Продолжительность действия	10–30 мин (сублингвально)	30–60 мин (сублингвально) 180–360 мин (внутрь)	300–380 мин (внутрь)
Период полувыведения	2–4 мин	30–40 мин	240–360 мин
Форма выпуска (пути введения)	Чрескожно сублингвально, внутрь, внутривенно	Сублингвально, внутрь, внутривенно	Внутрь

увеличение общего сосудистого периферического сопротивления (ОПСС) – «постнагрузки», увеличивают потребление АТФ, продукта окислительного фосфорилирования в митохондриях после поступления кислорода в клетку. Внутримиекардиальное напряжение, определяемое формулой Лапласа ($T = P \times R / 2$), также участвует в регуляции потребления O_2 и зависит от конечно-диастолического давления в полости левого желудочка и конечно-диастолического объема – притока крови к сердцу («преднагрузка»).

Объем коронарного кровотока, согласно формуле Пуазейля – $Q_{кор} = \Delta P / R_{кор}$, регламентируется градиентом давления (между устьем коронарных артерий и внутримиекардиальным напряжением во время диастолы – ΔP) и сопротивлением коронарных сосудов – $R_{кор}$.

Основным эффектом НГ является релаксация гладкой мускулатуры сосудистой стенки, преимущественно венозного русла, так как емкость венозного русла в 20 раз больше артериального. Вазодилатационный эффект органических нитратов приводит к значительному снижению пред- и постнагрузок желудочков сердца, что уменьшает давление наполнения, внутримиекардиальное напряжение и улучшает кровообращение в субэндокардиальных и интрамуральных областях в диастолу, с перераспределением кровоснабжения в пользу ишемизированных областей.

Органические нитраты оказывают вазодилатирующее влияние на коронарные сосуды, особенно при нарушенной функции их эндотелия, в частности у больных с атеросклерозом, когда исходно имеет место нарушение вазомоторного тонуса. Пораженным атеросклерозом артериям (измененный эн-

дотелий) свойственна гиперчувствительность к вазоконстрикторным стимулам (тромбоксаны, катехоламины). Улучшению коронарного кровотока также способствует антитромбоцитарная активность органических нитратов, сходная с ингибирующим эффектом эндогенного NO на агрегацию и адгезию тромбоцитов [7].

У больных ИБС со стенокардией органические нитраты оказывают следующие полезные фармакологические эффекты:

1. снижают потребление ПМО₂ (уменьшают пред- и постнагрузку за счет расширения системных вен и артерий);
2. увеличивают и перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированного миокарда (за счет уменьшения внутримиекардиального напряжения и снятия ишемической контрактуры миокарда);
3. частично компенсируют нарушение эндотелиальной дисфункции в процессе высвобождения NO за счет возмещения недостатка ЭЗФР;
4. улучшают реологические свойства крови (увеличивается подвижность эритроцитов и ингибирование агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов) [8–10].

На сегодняшний день, в результате активного изучения метаболизма и механизма действия, органические нитраты представлены тремя группами: нитроглицерин – тринитрат глицерол, изосорбид динитрат и изосорбид-5-моонитрат (ИЗ-5-МН) (таблица). Наиболее широко используемые препараты органических нитратов – нитроглицерин, изосорбид динитрат и ИЗ-5-МН существенно отличаются друг от друга по фармакокинетическим параметрам. На основе фармакологических особенностей метабо-

Информация о препарате

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиангинальное, сосудорасширяющее. Действует за счет образования оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), который считается медиатором релаксации. 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 ч, $T_{1/2}$ – около 5 ч, что в 8 раз выше, чем у изосорбида динитрата. Выводится почками в виде метаболитов, около 2% – в неизменном виде.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Уменьшает потребность миокарда в кислороде, расширяет коронарные артерии и улучшает коронарный кровоток, способствует его перераспре-

Моночинкве®, Моночинкве® Ретард (Берлин-Хеми АГ, Германия)
Изосорбид-5-моонитрат
Таблетки 40 мг №30; капсулы ретард 50 мг №30

делению в ишемизированные области, уменьшает конечный диастолический объем левого желудочка и снижает систолическое напряжение его стенок. Повышает толерантность к физической нагрузке у больных ИБС, снижает давление в малом круге кровообращения. Специальная рецептура Моночинкве® ретард с замедленным высвобождением активного вещества гарантирует, что после однократной суточной дозы концентрация в крови обеспечивает терапевтическое действие на протяжении 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение 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.

лизма созданы разнообразные лекарственные формы органических нитратов: растворы для внутривенного введения (Перлинганит – нитроглицерин, Изокет 0,1% раствор – изосорбид динитрат), таблетки (Эфокс 20, Моночинкве®), капсулы (Эфокс Лонг 50, Моночинкве® ретард), аэрозоли для орального применения (Изокет), пластыри для кожи и десен, мази.

В настоящее время для предупреждения приступов стенокардии у больных ИБС, улучшения качества их жизни все шире используются нитраты, относящиеся к мононитратам, что объясняется их фармакокинетикой: более выраженной, по сравнению с динитратами и нитроглицерином, вазодилатирующей способностью, большей продолжительностью действия и почти 100% биодоступностью, как следствие отсутствия первого эффекта прохождения через печень. Время полувыведения у мононитратов в 8 раз выше, чем у динитратов; редкое, по сравнению с нитроглицерином и динитратами, развитие толерантности, эффективность при безболевой ишемии миокарда, что, безусловно, делает их привлекательными в практике врачей первичного звена [4, 5, 11].

При назначении органических нитратов в практике лечения основных сердечно-сосудистых заболеваний необходимо руководствоваться следующими положениями: 1) выбор оптимального препарата (удобности приема и эффективности); 2) оценка толерантности к органическим нитратам; 3) исключение побочных эффектов (индивидуальная чувствительность).

Подбор препарата считается оптимальным, когда отсутствуют нежелательные эффекты при успешном лечении. Лечение считается успешным при полном или почти полном устранении приступов ишемии и возвращении пациента к нормальной социальной или физической активности, т.е. перевод в I функциональный класс (ФК), когда болевые приступы возникают только при значительной нагрузке.

Толерантность к препаратам – отсутствие или ослабление терапевтического эффекта при однократном или регулярном приеме лекарственного средства. Толерантность к нитратам, по данным различных авторов, при их регулярном приеме развивается в 60–75% случаев, при этом полное отсутствие терапевтического эффекта регистрируется в 10–15% наблюдений [9, 10, 12].

Продолжительный прием нитратов истощает запасы SH-групп в сосудах, что может привести к эффекту резистентности. Донаторами SH-групп являются метионин (предшественник L-цистеина) и N-ацетилцистеин.

Существует несколько гипотез развития толерантности к нитратам:

- метаболическая (истощение сульфгидрильных – SH-групп, ингибирование превращения нитратов в оксид азота, повышение активности фосфодиэстеразы цГМФ);
- нейрогормональная активация (компенсаторная активация констрикторных биологически активных субстанций – эндотелин-1, ренин, ангиотензин, катехоламины, тромбоксаны);
- оксидативный стресс (повышение содержания свободных радикалов – супероксида).

Профилактика развития толерантности к органическим нитратам возможна при соблюдении следующих положений: а) подбор и дозировка препарата; б) прерывистое назначение нитратов в течение суток; в) отмена препарата (замена другими антиангинальными – β-блокаторы, антагонисты каль-

ция); г) назначение «корректоров» (донаторы SH-групп, иАПФ и блокаторы рецепторов АТ, антиоксиданты).

Самым распространенным побочным действием нитратов являются головные боли, ортостатическая гипотония. При в/в введении нитроглицерина может развиваться метгемоглобинемия, исчезающая после отмены препарата. Кроме того, необходимо соблюдать осторожность при одновременном использовании гепарина, так как совместный прием может потенцировать гипокоагуляционные эффекты.

Низкая биодоступность тринитрата глицерина и изосорбида динитрата при приеме внутрь затрудняет подбор эффективной терапевтической дозы этих препаратов в клинической практике, поэтому при лечении стабильной стенокардии предпочтение следует отдавать ИЗ-5-МН (Моночинкве®), биодоступность которого при приеме внутрь достигает 100% [6, 9].

Показаниями для применения нитратов являются все виды стенокардии с целью профилактики ангинозных приступов и их осложнений (ОКС, ИМ), улучшения качества жизни. Используемые чаще всего препараты с ретардированным высвобождением ИЗ-5-МН (Моночинкве® ретард) достаточно эффективно предупреждают болевые приступы и безболевые эпизоды ишемии миокарда в течение 12–19 ч при однократном ежедневном приеме и могут улучшить систолическую и диастолическую функции ЛЖ. Их применение позволяет снизить дозу и кратность приема препарата до 1 раза в сутки, уменьшить развитие синдрома «рикошета» [5, 6].

Риск развития заболевания сердца, угрожающего здоровью (острый коронарный синдром, инфаркт миокарда, внезапная кардиогенная смерть), не распределяется равномерно на протяжении 24 ч. Безболевые и симптоматические эпизоды ишемии наиболее часто возникают в ранние утренние часы, в частности, в течение двух часов после пробуждения.

С учетом цикличности кардиогенных событий при ИБС, удобства приема (1 раз в сутки), предупреждения развития толерантности к нитратам, благодаря компьютерному моделированию уровней терапевтических концентраций и современным технологиям производства лекарственных препаратов, создан и внедрен в клиническую практику антиангинальный препарат с бифазным выделением активного вещества (ИЗ-5-МН) – Моночинкве® ретард. В одной капсуле Моночинкве® ретард содержится 50 мг изосорбида мононитрата, который высвобождается поэтапно по мере прохождения через желудочно-кишечный тракт. Бифазное высвобождение изосорбида мононитрата позволяет быстро достичь терапевтического эффекта и длительно продолжить антиангинальное действие: после приема препарата быстро высвобождается 30% активного вещества, а остальные 70% выделяются замедленно в течение 12–19 ч.

Для предупреждения развития толерантности к нитратам, сегодня доказана необходимость соблюдения прерывистого режима приема органических нитратов, при котором обеспечивалось бы отсутствие нитратов в крови в течение как минимум 10 часов. Этого можно достичь, если пролонгированные формы принимать 1 раз в сутки, а обычные – 2 раза в первую половину дня. Необходимость такого режима убедительно продемонстрирована в ряде работ с использованием ретардированных форм изосорбида динитрата и ИЗ-5-МН – Моночинкве® ретард.

В кардиологической практике для лечения больных ИБС – стенокардия покоя и напряжения используются препараты ИС-5-МН и, в частности, две лекарственные формы Моночинкве® в таблетках по 40 мг и Моночинкве® ретард в капсулах по 50 мг. Эти препараты имеют ряд преимуществ перед нитратами старых поколений – препаратами депо-нитроглицерина, а также ретардными моонитратами в более высоких дозировках. Препараты Моночинкве® и Моночинкве® ретард обладают более совершенной фармакокинетикой, их биодоступность составляет 100%, и в течение 1 ч наблюдается полная абсорбция препарата. Лекарственные формы препарата Моночинкве® представлены оптимальными дозировками, позволяющими управлять состоянием больного со стенокардией любого функционального класса. Отмечается более длительный период полувыведения и минимальная вариабельность концентрации в плазме крови. Очень важным моментом является то, что печеночная и почечная недостаточность не влияют на кинетику препарата.

Моночинкве® можно использовать в комплексной терапии ишемической болезни сердца в комбинации с другими классами антиангинальных препаратов, например, с β-блокаторами, что приводит к усилению противоишемического и антиангинального эффекта. В последних Российских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной стенокардии для постоянного применения рекомендуются именно препараты ИС-5-МН и, в частности, Моночинкве® и Моночинкве® ретард [3, 6].

Моночинкве® ретард в дозе 50 мг при однократном суточном приеме в течение 4 недель у больных ИБС со стенокардией II-III ФК оказывало выраженное антиангинальное действие у 85,2% пациентов. Лечение Моночинкве® ретард 50 мг существенно снижает выраженность симптомов и улучшает качество жизни больных стенокардией и сердечной недостаточностью. Под влиянием Моночинкве® ретард 50 мг увеличивается переносимость физической нагрузки и снижается суммарная продолжительность эпизодов депрессии ST за сутки. Моночинкве® ретард хорошо переносится большинством больных [5].

Эффективность изосорбида динитрата и ИЗ-5-МН при лечении стенокардии покоя и напряжения была продемонстрирована в работах с использованием парных велоэргометрических проб и манжеточных методик в оценке эндотелийзависимых реакций с использованием двухмерного ультразвукового сканирования плечевой артерии.

По данным манжеточной пробы, при применении ИЗ-5-МН к конечной точке исследования (3 месяца) отмечено достоверное увеличение диаметра плечевой артерии на 11,6% и увеличение скорости кровотока в фазу реактивной гиперемии на 10,2%, отношение потокозависимой к потоконезависимой вазодилатации на фоне лечения увеличилось с 0,67 до 0,91. Одновременно отмечено снижение частоты стенокардитических приступов на 80% с увеличением толерантности к физической нагрузке (увеличение пороговой мощности на 28% и времени нагрузки на 30%) [6, 9, 10].

В ряде других работ, при воспроизведении ишемии миокарда методом парных ВЭМ-проб, доку-

ментировано достоверное повышение толерантности к физической нагрузке, снижение частоты приступов стенокардии и потребности приема нитроглицерина на фоне лечения ретардными формами ИЗ-5-МН [2, 11].

Таким образом, в настоящее время убедительно доказано, что применение препаратов нитроглицерина при лечении ИБС – стабильной стенокардии и стенокардии напряжения способствует улучшению качества жизни.

Наиболее предпочтительной формой препаратов, содержащих органические нитраты, является изосорбид-5-моонитрат с пролонгированным высвобождением (Моночинкве® ретард), который, обладая антиангинальным эффектом, отличается хорошей переносимостью и практически лишен эффекта развития толерантности к нитратам.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Применение нитратов при ИБС. Кардиология. 2006; 1: 83.
2. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Нуралиев Э.Ю. и др. Оценка клинической эффективности изосорбида-5-моонитрата с помощью парных велоэргометрических проб у больных со стабильной стенокардией напряжения. Кардиология. 2005; 9: 11–15.
3. Гендлин Г.Е. Применение нитратов в кардиологии. Сердце. Журнал для практикующих врачей. 2005; 4: 5 (23): 294.
4. Мазур Н.А. Роль нитратов в лечении кардиологических больных в соответствии с принципами доказательной медицины и рекомендации по их практическому применению. Кардиология. 2005; 8: 92–96.
5. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца. Сердце. Журнал для практикующих врачей. 2003; 2: 2(8): 88–90.
6. Марцевич С.Ю., Егоров В.А., Козырева М.П. и др. Поиск оптимальных схем назначения нитратов: рандомизированное сравнение эффективности и переносимости двух лекарственных форм – обычных таблеток изосорбида динитрата и изосорбид-5-моонитрата пролонгированного действия – у больных стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваск. тер. и проф. 2003; 2: 53–57.
7. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности ее коррекции изосорбид-5-моонитратом. Кардиология. 2005; 3: 29–32.
8. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Нитраты в лечении больных стабильной стенокардией. Сердце. Журнал для практикующих врачей. 2005; 4: 1: 36–41.
9. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Применение нитратов для профилактики приступов у больных стабильной стенокардией напряжения – каким препаратам следует отдать предпочтение? Рос. кардиол. журн. 2005; 1: 51: 70–72.
10. Семенова Ю.Э., Алимова Е.В., Дмитриева и др. Оптимизация назначения антиангинальных препаратов: рандомизированное, сравнительное изучение изосорбид-5-моонитрата пролонгированного действия в сравнении с изосорбида динитратом у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией напряжения. Кардиоваск. тер. и проф. 2005; 4: (4): 46–50.
11. Girod J.P., Garcia M.J., Saunders S. et al. Relation of brachial artery reactivity to nitroglycerin and heart rate recovery following exercise in healthy male volunteers. Am. J. Cardiol. 2005; 96: 3: 447–449.
12. Horowitz J.D. Tolerance induction during therapy with long-acting nitrates: how intensive is the «Collateral demadge»? Cardiovasc. Drugs Ther. 2004; 18: 1: 11–12.