

Пероральные нитраты в лечении ишемической болезни сердца

С.Н.Терещенко, Н.А.Джаиани, Е.В.Ильина
Кафедра скорой медицинской помощи
МГМСУ

Нитраты являются одними из самых старых и наиболее часто применяемых лекарственных средств в кардиологии. В статье приводится обзорная информация о нитратах, способах преодоления толерантности и преимущественной эффективности мононитратов в качестве средств длительной терапии.

Ключевые слова: мононитраты, стенокардия, лечение.

Oral nitrates in the treatment of IHD

S.N.Tereshchenko, N.A.Dzhaiani, E.V.Il'ina
Department of Emergency Medical Care,
MSMDU

Nitrates are one of the oldest and most commonly used drugs in cardiology. The article reviews data on nitrates, ways of tolerance overcoming, and predominant efficacy of mononitrates for long-term therapy of angina.

Keywords: mononitrates, angina pectoris, treatment.

Нитраты являются одними из самых старых и наиболее часто применяемых лекарственных средств в кардиологии. История применения нитратов начинается с 1846 г., когда впервые A.Sobrero синтезировал нитроглицерин (НГ), а с 1879 г. после опубликованной работы W.Murrel НГ стал применяться в клинической практике. В 1925 г. L.Vaquez предложил применять НГ в виде желатиновых капсул, которые с 1939 г. стали использовать не только для устранения, но и для профилактики ангинозной боли. В конце 40-х годов был синтезирован изосорбид динитрат (ИЗДН), и с начала 60-х годов он с успехом применяется для лечения стенокардии. Следующим этапом было создание в 1981 г. таблетированной формы изосорбид-5-мононитрата (ИСМН).

В настоящее время практический врач имеет большое число разнообразных форм нитратов, в связи с этим следует проанализировать возможности и особенности их применения. Безусловно, при использовании нитратов выбор препарата и способ лечения определяются его фармакокинетикой. В таблице представлена фармакокинетика нитратов.

Значительным достижением последнего времени является создание нитратов короткого действия в виде аэрозолей, содержащих либо НГ, либо ИЗДН. Всасывание активного вещества через слизистую оболочку происходит в течение нескольких секунд, антиангинальный эффект наступает через 1–2 мин

и сохраняется (в зависимости от лекарственного средства) от 15 мин до 1,5 ч. Таким образом, сублингвальная форма нитратов может использоваться не только для купирования приступов стенокардии, но и для профилактики приступов стенокардии перед физической нагрузкой. В исследовании С.Ю.Марцевича с соавт. 2003 [9] сравнивалась эффективность аэрозоля НГ с капсулами НГ для сублингвального приема у больных стабильной стенокардией. В исследовании показано, что время наступления ангиангинального эффекта у спрея НГ было достоверно меньше, чем капсул НГ ($p < 0,05$).

Механизмы действия нитратов были объяснены работой R.Fuchgott (1980), который установил, что вазодилатирующее действие ацетилхолина возможно лишь при сохраненном эндотелии в присутствии продуцируемого последним собственным эндотелиального релаксирующего фактора (endothelium derived relaxing factor) (EDRF), который является эндогенной окисью азота. НГ является прототипом данного вещества [3]. Все нитраты способны высвобождать оксид азота в гладкой мускулатуре сосудов. НГ подвергается денитрированию с высвобождением свободного нитридного иона в гладкомышечных клетках и в других тканях под действием глутатион-S-трансферазы. В результате ферментативных реакций из исходной молекулы высвобождается оксид азота, являющийся активным вазодилататором, который сам по себе может высвобождать оксид азота. Оксид азота активизирует гуанилатциклазу и повышает уровень цГМФ в гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а также в тромбоцитах, вследствие чего происходит расслабление гладкой мускулатуры и торможение агрегации тромбоцитов. За счет этого и осуществляется вазодилатирующее действие нитратов, направленное, в основном, на венозную систему. Вследствие этого уменьшается венозный возврат крови к сердцу, что приводит к снижению давления в желудочках сердца. Данный гемодинамический эффект нитратов снижает потребность миокарда в кислороде и уменьшает ишемию миокарда [5–7]. Положительные эффекты нитратов обусловлены увеличением объемного и перераспределением артериального коронарного кровотока за счет раскрытия трансмуральных артерий с активизацией ретроградного кровотока в субэндокардиальных слоях миокарда. Также они способствуют увеличению парциального давления кислорода в перинфарктной зоне и ограничению ее размеров. Все это приводит к улучшению сократимости левого желудочка за счет уменьшения зон дискинезий [2]. Кроме того, нитраты вызывают дилатацию коронарных артерий через конечный продукт метаболизма нитратов – оксид азота, который в норме обеспечивает дилатацию коронарных артерий, и количество которого снижается при атеросклерозе. В связи с чем терапия нитратами, обеспечивающая восполнение дефицита эндогенного эндотелиального релаксирующего фактора в определенной степени может рассматриваться как заместительная [5]. Кроме того, нитраты обладают антитромботическим и антиагрегантным эффектами. Таким образом, перечисленные поликомпонентные эффекты нитратов обеспечивают антиангинальный и антиишемический эффект у больных как со стабильной, так и с острыми формами ИБС. То есть нитраты решают ряд важных задач лечения ИБС: они устраняют ишемию миокар-

Сведения об авторах:

Терещенко Сергей Николаевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой скорой медицинской помощи МГМСУ

Джаиани Нино Амирановна – д.м.н., профессор кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ

Ильина Елена Владимировна – к.м.н., ассистент кафедры скорой медицинской помощи МГМСУ

Фармакокинетика нитратов [8]			
Показатель	НГ	ИСДН	ИСМН
Эффект первого прохождения	+	+	–
Биоэффективность	Малая (сублингвально 50%)	Малая (сублингвально 59%, перорально 22%)	Высокая (перорально 100%)
Время действия	Короткое (сублингвально 10–30 мин)	Среднее (сублингвально 30–60 мин, перорально 180–360 мин)	Длительное (перорально 300–360 мин)
Время полувыведения	2–4 мин	30–40 мин	240–360 мин

да и ее основное клиническое проявление – стенокардию, влияют на показатели качества жизни пациента. Все это позволяет нитратам оставаться во всех международных и отечественных рекомендациях.

В настоящее время во врачебной практике в лечении стенокардии наиболее широко применяются ди- и моонитраты.

ИСДН по сравнению с нитроглицерином оказывает более продолжительное действие, вызывает меньшее количество осложнений в виде головной боли и обмороков, толерантность к нему развивается медленнее. Это явление обусловлено тем, что ИСДН на 70% состоит из долгоживущего метаболита ИСМН, обладающего высокой биологической активностью, и на 20% из короткоживущего изосорбида-2-моонитрата. В многочисленных работах продемонстрирована высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность ИСДН. Однако в этих же работах отмечено быстрое развитие толерантности к этим препаратам [1, 13, 14].

В отличие от ИСДН, моонитраты имеют 100% биодоступность, и у них отсутствует эффект первичного прохождения через печень. Так же ИСМН имеет длительный период полувыведения и линейную зависимость «доза–эффект». ИСМН оказывает меньшую рефлекторную стимуляцию симпатической нервной системы.

Пролонгированное действие ИСМН обеспечивает его фармакокинетикой. Все это делает терапию ИСМН более предсказуемой, удобной для пациента (кратность приемов, отсутствие связи с приемом пищи) [5].

Что касается развития толерантности к ИСМН, то об этом имеются противоречивые данные, так ряд авторов описывает развитие толерантности уже через неделю приема небольших доз (20–40 мг) ИСМН [15]. Другие авторы утверждают, что к ИСМН толерантность развивается реже, чем при лечении ИСДН [16, 17].

Большой интерес представляет исследования COMPASS [18]. В этом исследовании оценивалась эффективность лечения стабильной стенокардии при однократном и двукратном приеме ИСМН. Эффективность лечения оценивалась как «превосходная», «лучшая», «низкая». В результате исследования было показано, что в группе с однократным приемом ИСМН «превосходная» эффективность отмечена у 70% больных, а в группе с двукратным приемом только у 36% пациентов. В данной работе была продемонстрирована низкая толерантность к ИСМН, наименьший процент больных, у которых развилась толерантность, были пациенты, которые получали ИСМН однократно.

В работе В.П.Тюрина и др. [19] изучалась антиангинальная эффективность различных доз препарата ИСМН (40 мг и ретардные формы препарата). Длительность лечения составляла 1 мес. В результате исследования во всех группах получен положительный эффект: достоверно уменьшилось число приступов стенокардии, увеличилась толерантность к физиче-

ской нагрузке. Наиболее выраженный эффект наблюдался в группах больных, получавших ретардные формы препарата ИСМН. Результаты данного исследования позволили сделать вывод, что однократный прием препарата обеспечивает клинически достаточный антиангинальный эффект: 50 мг и 100 мг – в течение 9,1 и 15,8 ч соответственно. В.А.Алмазов и др. [37] при изучении антиангинального и гемодинамического эффекта однократного приема препарата ИСМН в дозе 40 мг выявили отчетливый положительный клинический эффект препарата: достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке, уменьшение количества приступов стенокардии и суточной потребности в нитроглицерине. Авторы отмечают, что соблюдение 12-часового перерыва в приеме препарата позволило избежать развития толерантности на фоне регулярного приема в течение 1 мес.

При выборе нитратов для лечения стенокардии следует отдавать предпочтение ИСМН. Это связано с тем, что препараты ИСМН имеют преимущества перед препаратами ИСДН. Так, в исследовании по сравнению ИСМН с нитросорбидом (в одинаковых дозах) у больных стабильной стенокардией было продемонстрировано, что ИСМН превосходит нитросорбид по антиангинальной эффективности, что объясняется его лучшими фармакодинамическими эффектами. Теми же авторами приведены результаты еще одного исследования. В данном случае, целью исследования являлось сравнительное изучение влияния ИСМН и нитросорбида на толерантность к физической нагрузке у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа. Эффективность оценивали по динамике толерантности к повседневной физической нагрузке, количеству приступов стенокардии, их тяжести и продолжительности, а также потребности в сублингвальном приеме нитроглицерина. В результате исследования было показано, что прием ИСМН 40 мг, принимаемый двукратно в сутки, в сравнении с нитросорбидом 10 мг 4 раза в сутки, по эффектам на целевые точки превосходил последний. Таким образом, ИСМН являются эффективными, удобными и безопасными средствами долговременной антиангинальной профилактики.

Практическому врачу необходимо помнить, что при длительном лечении нитратами возможно развитие толерантности, что связано с дефицитом SH-групп. К сожалению, все нитраты вызывают перекрестную толерантность при приеме в больших дозах. Обычно наблюдается постепенное развитие толерантности к препаратам длительного действия (энтеральные и трансдермальные формы), а при длительной непрерывной внутривенной инфузии она развивается в течение нескольких часов (Steering, 1991). Для преодоления толерантности существует только единственный способ – это прерывистое назначение нитратов. При этом безнитратный интервал должен составлять не менее 12 ч для предупреждения толерантности при длительном применении ИСДН с замедленным высвобождением в дозе 40 мг и 18 и 24 ч, когда доза этого препарата составляет 80 и

120 мг соответственно (Abshagen, 1996; Ishikawa и соавторы, 2000; Kosmicki и соавторы, 2000).

Как было выше сказано, к ИСМН толерантность развивается позже по сравнению с ИСДН. В ряде отечественных работах [5, 20] было продемонстрировано, что при развитии толерантности к ИСДН при переходе на ИСМН, в частности на препарат Моночинкве®, удавалось получить хороший терапевтический эффект.

Механизм развития толерантности до конца не изучен, и всегда был и остается объектом бурных дискуссий. Можно выделить четыре наиболее значимые гипотезы [1].

Первая – нейрогормональная гипотеза [22], говорит о том, что введение нитратов сопровождается рефлекторным выбросом вазоконстрикторных гормонов, активирует САС и РААС, тем самым уменьшая вазодилатирующий эффект нитратов. Эта теория до настоящего времени не документирована и не подтверждена исследованиями. В связи с этим осуществлялись попытки предотвращения толерантности путем параллельного применения иАПФ [23, 24]. Некоторые из этих препаратов (например, каптоприл) могут выступать в качестве доноров сульфгидрильных групп. Установлено также, что ингибиторы АПФ потенцируют вазодилатирующее действие нитратов [Watanabe и соавт., 1997, Heitzer и соавт., 1998]. Также местные биохимические реакции могут играть роль в снижении эффективности нитратов и развитии клинического феномена толерантности. Как показали результаты недавних исследований: стойкая ответная реакция может происходить на уровне сосудистой стенки. Так, введение нитратов увеличивает продукцию супероксид-аниона и вазопрессорного гормона эндотелина [25].

Вторая – гипотеза увеличение объема плазмы [22, 23]. Гипотеза объемного увеличения плазмы утверждает, что индуцируемое нитратами увеличение объема плазмы полностью нивелирует эффекты препаратов на преднагрузку. Увеличение объема плазмы – это закономерный ответ на терапию нитроглицерином. Роль увеличения объема плазмы в развитии толерантности полностью не изучена. В свете этой гипотезы были попытки предотвращения толерантности с помощью диуретической терапии.

Однако не было получено обнадеживающих результатов [26, 38, 39].

Третья – гипотеза свободных радикалов. Нитратная толерантность возникает вследствие увеличения содержания свободных радикалов, производимых эндотелием сосудистой стенки, в процессе терапии нитратами. Нитраты увеличивают продукцию супероксид-аниона [27, 28]. Механизм увеличения супероксид-аниона до сих пор не ясен, но недавние исследования продемонстрировали специфическую роль ангиотензина II в увеличении синтеза этого вещества [40]. Имеются предположения, что ингибирование супероксид аниона позволит уменьшить толерантность к нитратам.

И последняя гипотеза – это гипотеза сульфгидрильного истощения [21]. Согласно ей, потеря сульфгидрильной группы вызывает нарушение внутриклеточной биотрансформации нитратов, активирует вазоконстрикторные эндогенные механизмы, тем самым, увеличивая внутрисосудистый объем.

Таким образом, вопросы о причине развития толерантности к нитратам и путях ее преодоления, остаются нерешенными на сегодняшний день. Следует неукоснительно следовать правилам назначения нитратов. Во-первых, назначать нитратов только тем больным, которым они показаны, во-вторых, строго соблюдать безнитратный режим, в зависимости от используемых доз препаратов.

В каждом конкретном случае возникает проблема выбора препарата, адекватность его дозы, частоты приема, оценки его переносимости и, наконец, что весьма важно для больного, проблема выбора препарата в зависимости от стоимости проводимого лечения. Не всегда использование дешевого лекарственного средства экономически выгодно.

В НИИК им. А.Л.Мясникова РКНПК МЗ РФ провели фармакоэкономический анализ монотерапии ИСДН и ИСМН у больных со стабильной стенокардией. В исследование было включено 19 больных стенокардией II–III ФК. В исследование использовались неретардные формы ди- и мононитратов с индивидуальным подбором доз. В конце 4-недельного лечения оценка эффективности терапии осуществлялась по количеству приступов стенокардии и переносимости физической нагрузки на ВЭМ. Досто-

Информация о препарате

МОНОЧИНКВЕ®

МОНОЧИНКВЕ® РЕТАРД

Изорсорбид-5-мононитрат (Берлин-Хеми/А. Менарини, Германия)

Таблетки 40 мг №30. Капсулы ретард 50 мг №30

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 перераспределению 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 одноразовой суточной дозы концентрация в крови обеспечивает терапевтическое действие на протяжении 24 ч.

ПОКАЗАНИЯ

Моночинкве: Профилактика приступов стенокардии у больных ишемической болезнью сердца, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда. Лечение хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии).

Моночинкве ретард: профилактика и долговременная терапия стенокардии III–IV функционального класса. Восстановительное лечение после инфаркта миокарда. Лечение хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии).

Представлена краткая информация производителя о препарате. Для получения полной информации ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

верного различия в полученном эффекте между двумя группами препаратов выявлено не было. Тем не менее, оказалось, что для достижения клинического эффекта среднесуточная потребность в мононитратах была на 50% ниже, чем потребность в препаратах группы ИСДН. Таким образом, доза ИСМН, необходимая для достижения стойкого клинического эффекта была в 1,5–2 раза ниже, чем доза нитросорбида или кардикета, что, несомненно, сказывалось на стоимости проводимого лечения [32].

Интересные результаты были получены В.А.Косовым и др. [33]: в работе была изучена не только эффективность различных нитратов у 112 больных с неполной реваскуляризацией миокарда после операции коронарного шунтирования, но так же оценивались фармакоэкономические аспекты. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я группа получала сустак форте 25,6 мг/сут, 2-я – нитросорбид 80 мг/сут; 3-я – ИСМН 40 мг/сут (Моно Мак). Кроме нитратов в терапии использовали β -адреноблокаторы и антагонисты кальция. В результате лечения в течение 21 дня увеличилась переносимость физической нагрузки, снизилось количество приступов стенокардии, отмечалось улучшение качества жизни. Наилучшие результаты наблюдались при использовании препарата ИСМН. Средняя стоимость фармакотерапии в группе больных, получавших ИСМН, на курс лечения была в 2,8 раза ниже по сравнению с препаратом сустак форте при одинаковой стоимости в сравнении с нитросорбидом.

Место пероральных нитратов в лечении ишемической болезни сердца: современные рекомендации. Нитраты рассматриваются как средства контроля (предупреждения, облегчения или устранения) ишемии миокарда. Согласно рекомендациям Американских Колледжа кардиологов и Ассоциации сердца по диагностике и лечению стабильной ишемической болезни сердца, прием нитроглицерина под язык или его использование в виде аэрозоля показано для срочного устранения ишемии миокарда (класс рекомендации I, степень доказанности B) [44]. Применение длительно действующих (или пролонгированных) лекарственных форм показано в случаях, когда бета-адреноблокаторы противопоказаны, провоцируют неприемлемые побочные эффекты или не позволяют полностью устранить проявления ишемии миокарда (класс рекомендации I, степень доказанности B). Доза должна подбираться индивидуально и быть минимальной из возможных, позволяющих обеспечить необходимый контроль ишемии миокарда, что призвано уменьшить вероятность побочных эффектов, предотвратить возникновение толерантности и способствовать надлежащей приверженности к лечению при длительном использовании.

В рекомендациях по лечению стабильной стенокардии Европейского кардиологического общества короткодействующие нитраты рассматриваются как средства быстрого устранения симптомов и ситуационной профилактики ишемии миокарда (класс рекомендации I, степень доказанности B) [45]. Мототерапия длительно действующими нитратами предлагается в качестве одной из возможностей лечения при непереносимости или низкой эффективности β -адреноблокаторов (класс рекомендации I, степень доказанности C); в добавление к бета-адреноблокаторам их применение предлагается рассмотреть вместо антагонистов кальция, когда одновременное использование β -адреноблокаторов и антагонистов кальция оказалось недостаточно эффективным.

При наличии острого коронарного синдрома короткодействующие нитраты считаются препаратами выбора для первоначальной попытки купирования ишемии миокарда [46–49]. В последующем пероральный прием нитратов предлагают рассматривать как средство контроля возобновляющейся ишемии миокарда и считают предпочтительным дополнением к β -адреноблокаторам в случае недостаточной эффективности последних [48, 49].

Заключение

Таким образом, широкие возможности современной терапии нитратами являются очень важной стороной нашей повседневной клинической практики. Большое разнообразие лекарственных форм обеспечивает гибкость их применения в различных клинических ситуациях. При необходимости длительного эффекта для предотвращения приступов стенокардии применяются длительно действующие препараты, среди которых наиболее привлекательно использование изосорбида-5-мононитрата. При этом сегодня создают специальные лекарственные формы, содержащие изосорбида-5-мононитрат в микросферах, когда активное вещество, замедлено высвобождаясь через дозирующие мембраны, оказывает пролонгированное действие на протяжении 19–24 ч, а характер его высвобождения способствует редкому возникновению толерантности.

Литература

1. Parker J.D., Parker J.O. Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris. 1998.
2. Лазебник Л.Б., Терещенко С.Н. Лечение острого инфаркта миокарда различными лекарственными формами нитратов 1994.
3. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. 1998; 1.
4. Сидоренко Н.Б. Точка зрения клинического фармаколога на использование нитратов в кардиологии. Избранные лекции для практикующих врачей. IX Российский Национальный Конгресс «Человек и Лекарство». 2002.
5. Чернова Е.В., Кучинская Н.Г. и др. Оценка антиангинальной и антиишемической эффективности изосорбид-5-мононитрата у больных резистентных к терапии изосорбида динитратом. 2000.
6. Метелица В.И., Давыдов А.Б. Препараты нитратов в кардиологии. М.: Медицина, 1989; 252.
7. Held P., Olsson G. The rationale for nitrates in angina pectoris. Can. J. Cardiology. 1995; 4: 11–13.
8. Белоусов Ю.Б. Место мононитратов в терапии ИБС. Кардиология. 2000; 7: 85–96.
9. Марцевич С.Ю., Семенова Ю.Э. и др. Сравнительное изучение нового аэрозоля нитроглицерина (Нитроспрей-ICN) и обычных капсул нитроглицерина для приема под язык у больных стабильной стенокардией напряжения. Атмосфера. Кардиология. 2003; 3.
10. Лепяхин В.К., Кукес В.Г., Синюхин Ю.М. Методы индивидуализации и оптимизации применения лекарственных веществ на основе изучения их фармакокинетики. 1982.
11. Reichek N., Priest C. et al. Antianginal effects of nitroglycerin patches. Am J Cardiology. 1984.
12. Parker J.O., Fung H-L. Transdermal nitroglycerin in angina pectoris. Am J Cardiology. 1984.
13. Parker J.O., Farrel B. et al. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. N Engl J Med. 1987.
14. Bassan M.M. The daylong pattern of the antianginal effect of long-term three times daily administered isosorbide dinitrate. J Am Coll Cardiol. 1990.
15. Kohli R.S., Rodrigues E.A. et al. Acute and sustained effects of isosorbide 5-mononitrate in stable angina pectoris. Am J Cardiology. 1986.
16. Parker J.O. Eccentric dosing with isosorbide 5-mononitrate in angina pectoris. Am J Cardiology. 1993.
17. Chrysant S.G., Glasser S.P., Bittar N. et al. Efficacy and safety of extended-release isosorbide 5-mononitrate for stable effort angina pectoris. Am J Cardiology. 1993.

18. Kardas P., Study COMPASS. Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris. *Am J Cardiology*. 2004.
19. Тюрин В.П., Чернов С.А. и др. Клиническая оценка антиангинальной эффективности изосорбида 5- мононитрата у больных стенокардией напряжения. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 1999; 2.
20. Клячкин Л.М., Щегольков А.М., Клишко В.В. Оценка эффективности изосорбид -5-мононитрата у больных ИБС, резистентных к терапии изосорбидом динитратом. *Клиническая медицина*. 2001; 5.
21. Needleman P., Johnson E.M. Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J Pharmacology Exp Ther*. 1973.
22. Parker J.D., Farrell B., Fenton T. et al Counter-regulatory responses to continuous and intermittent therapy with nitroglycerin. *Circulation*. 1991.
23. Parker J.D., Parker J.O. Effect of therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor on hemodynamic and counterregulatory responses during continuous therapy with nitroglycerin. *J. Am. Coll Cardiol*. 1993.
24. Katz R.J., Levy W.S. et al Prevention of nitrate tolerance with angiotensin-converting enzyme inhibitor. *Circulation*. 1991.
25. Munzel T., Giaid A. et al. Evidence for a role endothelin 1 and protein kinase C in nitroglycerin tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995.
26. Sussex B.A. et al. The antianginal efficacy of isosorbide dinitrate therapy is maintained during diuretic treatment. *Clin Pharmacology Ther*. 1994.
27. Munzel T. et al. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance :a novel mechanism underlying tolerance and cross- tolerance. *J Clin Invest*. 1995.
28. Yeates R.A., Schmid M. Total prevention of the development of in vitro tolerance to organic nitrates: experiments with antioxidants. *Arzneimittel-forschung*. 1992.
29. Watanabe H. et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of supplemental vitamin E on attenuation of the development of nitrate tolerance. *Circulation*. 1997.
30. Сыркин А.Л. Пациенты со стенокардией, резистентной к монотерапии антиангинальными препаратами. *J Consilium-medicum*.
31. Моисеев В.С. Место мононитратов в терапии ИБС. *Кардиология*. 2000; 7: 85–96.
32. Луланов В.П., Алексеева И.А. и др. Сравнительное изучение изосорбида ди- и мононитратов у больных ИБС со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом. *Клиническая медицина*.
33. Косов В.А., Замотаев Ю.Н., Кремнев Ю.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты нитратотерапии у больных ИБС после АКШ.
34. Терещенко С.Н., Акимова О.С. Эффективность изосорбид-5-мононитрата (ОЛИКАРД) у больных ранней постинфарктной стенокардией.
35. Метелица В.И. Новое в лечении хронической ИБС. М.: 1999; 209.
36. Сидоренко Б.А. Преображенский Д.М. Нитраты. М.: 1998; 133.
37. Алмазов В.А., Трешкур Т.В. и др. Оценка антиангинального и гемодинамического эффекта однократного и регулярного приема изосорбид-5-мононитрата.
38. Mohanty N., Wasserman A.G. et al. Prevention of nitroglycerin tolerance with diuretics. *Am Heart J*. 1995; 130: 522–527.
39. Parker J.D., Parker A.B., Parker J.O. et al. The effects of diuretic therapy on the development of tolerance to nitroglycerin and exercise capacity in patients with chronic stable ang. *Circulation*. 1996; 93: 691–696.
40. Rajagopalan S. et al. Angiotensin 11 mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation:contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest*. 1996; 97: 1916–1923.
41. Munzel T., Kurz S., Rajagopalan S. et al. Hydralasin prevents nitroglycerin tolerance by inhibiting activation of a membrane- bound NADH oxidase: a new action for an old drug. *J Clin Invest*. 1996; 98: 1465–1470.
42. Cohn J.N., Arhchibald D.G. et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure: results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1986; 314: 1547–1552.
43. Parker J.D., Parker A.B., Farrell B., Parker J.O. . Effect of hydralasin on the development of tolerance to continuous nitroglycerin. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997; 280: 866–875.
44. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *JACC*. 2012; 60: e44–164.
45. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1341–1381.
46. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012; 33: 2569–2619.
47. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *JACC*. 2013; 61: 485–510.
48. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2011; 32: 2999–3054.
49. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011; 123: 104–123.