

В.П. ЛУПАНОВ, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России

НИТРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА:

ФОКУС НА ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТ

В статье рассматривается фармакология нитратов и их место в комплексной терапии ишемической болезни сердца. Показаны механизмы действия органических нитратов, особенно короткодействующего дозированного спрея изосорбида динитрата (ИД). Анализируются показания и противопоказания к его применению при различных формах ИБС.

ПРАКТИКА

Ключевые слова:

органические нитраты
изосорбида динитрат
механизм действия
показания, противопоказания
стабильная стенокардия

Первыми лекарственными средствами для лечения стенокардии являются нитраты – препараты из группы нитровазодилаторов. В 1879 г. доктор W. Murrell опубликовал в английском журнале Lancet результаты применения 1%-ного спиртового раствора нитроглицерина для купирования приступов стенокардии и для их предупреждения перед физической нагрузкой [1]. До момента появления β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция) нитраты были единственными представителями антиангинальных средств в арсенале кардиолога. Несмотря на появление в последнее время других эффективных препаратов, нитраты по-прежнему занимают прочные позиции в лечении больных с различными клиническими формами ИБС [2–4].

Быстродействующие нитраты до сих пор являются непревзойденным средством купирования приступов стенокардии. Они способны обеспечить непродолжительный, но достаточно выраженный и надежный эффект [5–7]. Преимуществом нитратов короткого действия является способность не только предотвращать, но и купировать уже развившийся приступ стенокардии. В последнее время созданы нитраты в виде аэрозолей, содержащие либо нитроглицерин, либо изосорбида динитрат (Изокет-спрей). Преимуществом аэрозолей нитратов является точность дозирования, хорошая сохранность лекарственного средства, удобство применения.

Современная классификация нитратов основана на их фармакологической структуре (органические нитраты, сиднонимин), продолжительности действия (короткого действия, умеренной продолжительности, длительно действующие). Нитраты выпускаются в различных фармакологических формах (для внутривенного, перорального,

трансдермального, трансбуккального применения), что значительно расширяет возможности их использования как при стабильном течении сердечно-сосудистых заболеваний, так и при экстренных состояниях.

В настоящее время применяют три препарата этой группы: нитроглицерин (НГ), изосорбида динитрат (ИД) и изосорбид-5-мононитрат (ИСМ), являющийся естественным метаболитом ИД.

Классификация органических нитратов [8]:

I. Органические нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии:

А. Группа нитроглицерина: сублингвальные – таблетки НГ; раствор нитроглицерина спиртовой; капли Вотчала (содержат в своем составе нитроглицерин и ментол); спрей – Нитроспрей и др.

Б. Группа изосорбида динитрата: Изокет-спрей и др.

II. Органические нитраты короткого действия:

А. Группа изосорбида динитрата: таблетки для сублингвального применения: Изо Мак 5 мг и др.; таблетки для приема per os: Нитросорбид, Изодинит и др.

Б. Группа изосорбида-5-мононитрата: Моно Мак; Эфокс и др.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

В антиангинальном эффекте нитратов при ИБС играет роль прежде всего мощное дилатирующее действие на коронарные сосуды и гемодинамические изменения, которые возникают в связи с расслаблением всей системы периферических сосудов, в т. ч. и дилатация емкостных вен. Все это приводит к уменьшению конечного систолического и диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ); уменьшается и периферическое сосудистое сопротивление, что снижает постнагрузку ЛЖ и давление его наполнения, а также улучшает коронарный кровоток в субэндокардиальных отделах миокарда, наиболее чувствительных к ишемии. Нитраты вызывают вазодилатацию артериол и вен, что составляет основу для симптоматического улучшения стенокардии напряжения за счет воздействия активного компонента этих препаратов – оксида азота (NO) – и путем уменьшения преднагрузки [9, 10].

По продолжительности действия нитраты делят на препараты (таблетки, аэрозоли) короткого действия (до 1 ч); обычные таблетки умеренного пролонгированного действия (от 1 до 6 ч) и специальные таблетки, капсулы, а также пластыри с нитроглицерином значительно пролонгированного действия (от 6 до 16 ч).

По пути поступления в организм различают нитраты, всасывающиеся через слизистую оболочку рта или в желудочно-кишечном тракте, для накожного и внутривенного применения (табл. 1). По лекарственным формам: таблетки, капсулы, спреи, мази, пластыри, растворы и др. Низкая системная биодоступность НГ при приеме внутрь и в то же время хорошая всасываемость через кожу и слизистые оболочки капсул НГ объясняют, почему в последние годы все реже используют депо- (или ретард-) таблетки или капсулы НГ.

ПРИМЕНЕНИЕ НИТРАТОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Клиническая эффективность нитратов при стенокардии напряжения в значительной степени зависит от того, какой препарат, в какой дозе и лекарственной форме используется, а также от схемы его назначения [11, 12]. Существуют органические нитраты для любой клинической ситуации. Разнообразии лекарственных форм нитра-

тов дает возможность в каждом конкретном случае подобрать индивидуальную схему лечения. Это, с одной стороны, позволяет максимально использовать терапевтические свойства нитратов, а с другой – свести к минимуму риск побочных эффектов.

В таблице 2 показаны основные формы органических нитратов и рекомендуемые дозы.

Для правильной терапии нитратами необходимо знать точный диагноз, документировать наличие ишемии миокарда и стенокардии как ее проявления, установить особенность ее возникновения [4, 7].

Нитраты короткого действия для купирования приступов стенокардии напряжения. Основным представителем этой группы органических нитратов является **нитроглицерин**. Препарат оказывает миотропное спазмолитическое действие и непосредственно расслабляет мышцы коронарных сосудов. Определенную роль в этом играет центральное тормозящее влияние на симпатический тонус. Антиангинальный эффект НГ обусловлен также перестройкой гемодинамики, связанной с общим действием на сосуды, расслаблением гладких мышц периферических сосудов, особенно с расширением вен. Под влиянием НГ уменьшается венозный приток крови к сердцу, снижается давление в правом предсердии, системе легочной артерии, а также уменьшается периферическое сопротивление сосудов. Происходит также разгрузка миокарда, снижается

Таблица 1. Фармакокинетические параметры трех основных органических нитратов

Показатель	Нитроглицерин	Изосорбида динитрат	Изосорбида-5-мононитрат
Системная биодоступность, %			
при приеме под язык	30–80	30–60	Низкая
при приеме внутрь	0–10	20–30	100
при накожном применении	75	10–30	Низкая
Период полужизни в плазме крови	2–4 мин	40–90 мин	4–5 ч
Плазменный клиренс	50–70 л/мин	4 л/мин	0,11 л/мин
Активные метаболиты	1,2- и 1,3- глицерола динитраты	Изосорбида 5- и 2- мононитраты	Нет
Способы элиминации	Денитрация + образование глюкуронидов	Денитрация + образование глюкуронидов	Денитрация (80%) + образование глюкуронидов (20%)

Таблица 2. Лекарственные формы органических нитратов и рекомендуемые дозы

Препарат, лекарственная форма	Разовые дозы	Кратность приема	Начало/продолжительность действия
Нитроглицерин (сублингвальные таблетки, капсулы)	0,3–0,6 мг	1–3 раза в течение 15 мин	1,5–2 мин/10–30 мин
Нитроглицерин (аэрозоль, под язык)	0,4 мг (одна ингаляция)	По потребности	2 мин/20–30 мин
Изосорбида динитрат (сублингвальные таблетки)	2,5–10 мг	По потребности	5–10 мин/1–2 ч
Изосорбида динитрат (аэрозоль, Изокет-спрей)	1,25 мг (одна ингаляция)	По потребности	0,25–1,0 мин/1–2 ч
Нитроглицерин пролонгированный (внутри) таблетки	6,4 мг	3 раза в день	2–5 мин/3–5 ч
Нитроглицерин (буккальные пластины на десну)	1, 2, 3 и 5 мг	2 или 3 раза в день	2–5 мин/3–5 ч
Изосорбида динитрат (внутри)	10–40 мг	2 или 3 раза в день	15 мин/4–6 ч
Изосорбида динитрат пролонгированный (внутри)	40–120 мг	1 раз в день	Приблизительно 60 мин/10–12 ч
Изосорбида-5-мононитрат (внутри)	20 мг	2 раза в день	30 мин/5–7 ч
Изосорбида-5-мононитрат пролонгированный (внутри)	50–100 мг	1 раз в день	Приблизительно 60 мин/10–16 ч
Нитроглицерин в форме мази 2%, накожно	0,5–2,0 дюйма (1 дюйм = 2,54 см)	2 раза в день	15 мин/8 ч
Накожный пластырь с нитроглицерином	0,2–0,8 мг/ч (10 мг/сут)	1 раз в день	30 мин/8–24 ч (необходим 12-часовой интервал)

его напряжение, связанное с сопротивлением выбросу крови, уменьшаются потребность миокарда в кислороде и энергетические затраты. Наряду с ослаблением ишемии, постепенно исчезает болевая импульсация от ишемического очага и прекращается болевой синдром. Именно способностью НГ купировать приступы стенокардии и предупреждать их появление делает его необходимой частью терапии больных ИБС [11].

Изосорбида динитрат (5 мг сублингвально) помогает прервать приступ стенокардии примерно на 1 ч в связи с тем, что динитрат должен подвергнуться трансформации в мононитрат в печени, чтобы проявить свое антиангинальное действие (примерно через 3–4 мин., что больше, чем при приеме НГ). После перорального приема гемодинамические и антиангинальные эффекты сохраняются на протяжении нескольких часов, что обеспечивает более длительную защиту от стенокардии, чем после приема НГ сублингвально.

Изосорбида динитрат в виде спрея (Изокет-спрей) для разбрызгивания на слизистую полости рта, на внутреннюю поверхность щеки с успехом применяется для купирования приступов стенокардии перед физической или эмоциональной нагрузкой, обычно вызывающей стенокардию [12]. Для этого нужно впрыснуть аэрозоль в рот и задержать дыхание. Препарат выпускается в стеклянных флаконах объемом 15 мл, содержит 300 доз по 1,25 мг ИД. Если после первого впрыскивания сохраняется болевой приступ, то можно повторить впрыскивание с интервалом 30 сек один или два раза на фоне задержки дыхания. Если сохраняется болевой приступ, типичный для приступа стенокардии, то можно повторить впрыскивание аэрозоля с интервалом через 30 сек еще один или два раза на фоне задержки дыхания.

Дозированный спрей изосорбида динитрата (Изокет). Одна доза раствора препарата содержит 1,25 мг ИД. После распыления на слизистую оболочку полости рта эффект появляется через 1–3 мин и продолжается 90–120 мин. Способ применения: поднести Изокет-спрей вплотную ко рту, держа флакончик вертикально. Сделать глубокий вдох, выдохнуть. Далее – впрыснуть 1 дозу (нажать на распылитель) в рот (при этом может появиться легкое жжение языка). После принятия 1 дозы закрыть рот и в течение 30 сек дышать через нос. При каждом нажатии на распылитель равное количество раствора распылится в виде мельчайших капель. Препарат легко проникает сквозь слизистую оболочку рта и в считанные секунды попадает в кровоток. Изокет-спрей не содержит фреона, безвреден для окружающей среды. Еще одним его преимуществом является прозрачность флакончика, позволяющая вовремя заметить необходимость замены.

Показания к применению спрея изосорбида динитрата: купирование приступов стенокардии, профилактика приступов стенокардии, острый инфаркт миокарда, острая левожелудочковая недостаточность.

Для купирования приступа стенокардии или перед физической или эмоциональной нагрузкой, которая может вызвать приступ, нужно впрыснуть в рот 1–3 раза с интервалом 30 сек между впрыскиваниями на фоне задержки дыхания. Разовую дозу из 3 впрыскиваний для купирования приступа можно увеличить только по настоятельной рекомендации врача.

Фармакодинамика нитратов представлена в *таблице 3*.

Изокет-спрей у больных стенокардией можно принимать профилактически в тех случаях, когда есть основания ожидать приступ стенокардии, например при физической активности после еды, эмоциональном стрессе, сексуальной активности, в случае выхода на улицу в холодную погоду, при стенокардии, возникающей при больших и средних нагрузках.

Под *толерантностью (или привыканием)* понимают уменьшение продолжительности и выраженности эффекта нитратов при регулярном их применении или потребность в применении все большей и большей дозы для достижения того же эффекта при сохранении достаточно высокой концентрации в крови. Причиной появления толерантности к нитратам считают: уменьшение образования оксида азота (NO), ускорение его инактивации из-за повышения активности фосфодиэстераз и повышение образования эндотелина-1, оказывающего сосудосуживающее действие [13]. Классическая гипотеза связана с внутриклеточным снижением концентрации сульфгидридных (SH) групп, необходимых для реализации эффектов NO.

Таблица 3. Нитраты и нитратоподобные препараты при стабильной стенокардии

Действующее вещество	Длительность действия	Препарат	Обычная дозировка
Нитроглицерин (глицерил тринитрат)	Короткодействующие	Нитроспрей Нитроминт Нитрокор	0,3–1,5 мг под язык при приступах стенокардии 1,25–3,75 мг под язык
	Длительно действующие	Нитронг-форте	6,5–13 мг 2–4 р/сут
Изосорбида динитрат	Короткодействующие	Кардикет-спрей	1–3 впрыскивания в рот (доза 1,25 ИД) 20–80 мг/сут
	Умеренной продолжительности	Кардикет 20 Изо Мак 20 Нитросорбид	40–120 мг/сут
	Длительно действующие	Кардикет 40, 60, 120 Изо Мак ретард	
Изосорбида мононитрат	Умеренной продолжительности	Моночинкве Мононит Моносан	40–120 мг/сут
	Длительно действующие	Моночинкве ретард Оликард ретард Эфокс лонг Моно Мак Депо Пектрол	40–240 мг/сут
Молсидомин	Умеренной продолжительности	Корватон, Сиднофарм Диласидом	4–12 мг/сут 2–4 мг 2–3 р/сут
	Длительно действующие	Диласидом ретард	8 мг 1–2 р/сут.

Толерантность к нитратам зависит от назначенной дозы и продолжительности лечения, она снижает эффективность лечения и распространяется не только на антиангинальный и гемодинамический эффекты, но также на антиагрегационное действие. Толерантность (привыкание) как одну из потенциальных проблем можно предотвратить путем изменения дозирования и времени приема, а также путем использования препаратов с медленным высвобождением. Привыкание – явление обратимое. Если нитрат выводится из организма, то чувствительность к нему быстро восстанавливается. Оказалось также, что если нитраты продленного действия назначаются непостоянно, а таким образом, чтобы в течение суток создавался период (7–10 ч), когда препарата нет в организме, то привыкание к ним не развивается или развивается в меньшей степени, чем в тех случаях, когда их принимают непрерывно.

Многим пациентам действие нитратов необходимо лишь в течение очень ограниченного периода (это касается больных стенокардией напряжения 1-го или 2-го функционального классов), когда они дают себе повышенные нагрузки (например, идут на работу или с работы). Именно для таких больных удобна аэрозольная форма нитратов.

Больные I функционального класса (ФК). Приступы стенокардии напряжения возникают редко и только при значительных нагрузках, как правило, не нуждаются в постоянном приеме антиангинальных средств. Нитраты назначают только прерывисто в лекарственных формах короткого действия, обеспечивающих быстрый и выраженный эффект: таблетки, капсулы, аэрозоли НТ и ИД. Такие формы следует принимать за 5–10 мин до предполагаемой физической нагрузки, вызывающей обычно приступ стенокардии.

Больным стабильной стенокардией напряжения II ФК (с нечастыми приступами стенокардии и редкими эпизодами ишемии миокарда в дневное время) возможно прерывистое назначение нитратов перед ситуациями, способными вызвать появление приступа стенокардии. Наряду с формами короткого эффекта, можно использовать формы умеренно пролонгированного действия.

Больным с более тяжелым течением стенокардии III–IV ФК (с частыми приступами стенокардии и эпизодами безболевой ишемии миокарда в дневное, а также в ночное время) нитраты следует назначать регулярно; у таких больных надо стремиться поддерживать эффект в течение дня. Для этого удобны нитраты продолжительного действия, дающие эффект длительностью 10–12 ч.

При стенокардии IV ФК (когда приступы стенокардии могут возникать и в ночное время) нитраты следует назначать таким образом, чтобы обеспечить эффект в течение всех суток. Для этого удобнее назначать нитраты пролонгированного действия 2 р/сут утром и вечером. Так как приступы стенокардии могут возникать и в ночное время, нитраты следует назначать так, чтобы обеспечить их круглосуточный эффект, и, как правило, в комбинации с другими антиангинальными препаратами, в первую очередь с б-блокаторами.

Влияние нитратов на качество жизни. Качество жизни – интегральный показатель, включающий физическое, социальное и психоэмоциональное благополучие

больного и отражающий его физические, социальные, когнитивные и сексуальные способности. Ближайшей задачей при улучшении качества жизни является устранение болевого синдрома, изменение двигательной активности, психоэмоционального статуса и др.; долгосрочной задачей – повышение выживаемости и снижение частоты госпитализаций. У многих больных стабильной стенокардией из-за периодически возникающих приступов, ведущих к значительным ограничениям в повседневной жизни, качество жизни снижено за счет нехватки энергии, недостаточного сна, снижения физической активности, наличия психических расстройств. Влияние нитратов на прогноз у больных ИБС точно не установлено.

У больных стенокардией после перенесенного ИМ нитраты чаще всего используют в сочетании с ингибиторами АПФ, предупреждающими развитие толерантности.

Нитраты применяются при различных формах ИБС:

Нестабильная стенокардия (НС). Применение нитратов при НС считается общепризнанным методом лечения. Внутривенная инфузия НГ в большинстве случаев эффективно купирует и предупреждает появление стенокардии покоя.

При остром инфаркте миокарда или острой левожелудочковой недостаточности Изокет-спрей принимают только под контролем АД, ЧСС и наблюдением врача. В начале 1–3 дозы с интервалов 30 сек, при отсутствии эффекта в течение 10 мин – еще дополнительную дозу (только под контролем врача).

Внутривенная инфузия ИД (изокет 0,1%) более эффективна при НС, чем прием пероральных препаратов.

Применение нитратов *при инфаркте миокарда* показано при сохраняющихся признаках ишемии миокарда, а также при сердечной недостаточности застойного типа.

Однако нитраты не следует назначать при систолическом АД < 90 мм рт. ст. или при его снижении более 30 мм рт. ст. от исходного, выраженной брадикардии (ЧСС < 50 уд/мин) или тахикардии (ЧСС > 100–110 уд/мин).

При назначении препаратов с гемодинамическим механизмом действия, в частности нитратов, у *пожилых больных* следует соблюдать следующие правила: начинать лечение с более низких доз, тщательно контролировать нежелательные эффекты и всегда рассматривать возможность замены препарата при его плохой переносимости и недостаточной эффективности.

Противопоказания к применению нитратов можно разделить на абсолютные: повышенная чувствительность к нитратам, выраженная артериальная гипотония, гиповолемия, левожелудочковая недостаточность с низким конечно-диастолическим давлением в ЛЖ, констриктивный перикардит, геморрагический инсульт (до 6 мес.); и относительные: ортостатическая артериальная гипотония, гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией путей оттока, выраженный стеноз устья аорты или левого атриовентрикулярного отверстия, повышение внутричерепного давления, энцефалопатия, закрытоугольная глаукома с высоким внутриглазным давлением, анемия.

Побочные эффекты нитратов, затрудняющие использование нитратов (головная боль, сердцебиение, голово-

кружение), вызванные рефлекторной синусовой тахикардией, встречаются и при приеме короткодействующих нитратов. Артериальная гипотония является наиболее серьезным, а головная боль – наиболее частым побочным эффектом нитратов.

Головные боли могут сниматься аспирином, однако они же могут привести к потере приверженности к лечению и даже к отказу от приема нитратов.

Во время терапии нитратами принятие алкоголя может провоцировать или усилить гипотонию.

У части больных может отмечаться неэффективность лечения нитратами в связи с резистентностью к действию оксида азота или непереносимостью нитратов.

Потенциальным осложнением при приеме пролонгированных нитратов является ухудшение эндотелиальной дисфункции, в связи с чем распространенная практика обязательного назначения пролонгированных нитратов в качестве препаратов первой линии у пациентов со стенокардией напряжения нуждается в пересмотре [14].

Лекарственные взаимодействия нитратов. В основном они носят фармакодинамический характер, заключаются в усилении вазодилатации, вызванной антагонистами кальция (нифедипин, амлодипин, фелодипин и др.), ингибиторами АПФ.

Сапроптерин – кофактор синтеза оксида азота. Рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении сапроптерин-содержащих лекарственных препаратов со всеми вазодилатирующими средствами, действие которых связано с оксидом азота (NO), включая донаторы NO – нитроглицерин, ИДН, ИМН и др.

Следует отметить, что при одновременном приеме нитратов с селективными ингибиторами фосфодиэстеразы 5-го типа (ФДЭ-5) (силденафил, варденафил, тадалафил и др.), назначаемых в связи с эректильной дисфункцией или для лечения легочной гипертензии, может возникнуть неконтролируемая артериальная гипотензия и появление ишемии миокарда вследствие резкого уменьшения кровотока в стенозированных коронарных артериях. Силденафил уменьшает АД приблизительно на 8,4/5,5 мм рт. ст. и намного больше при совместном приеме с нитратами. В случае неумышленного назначения комбинации ингибитора ФДЭ-5 и нитрата для скорой помощи могут потребоваться агонисты α -адренергических рецепторов или даже норадреналин. Нитраты нельзя назначать с блокаторами α_1 -адренорецепторов (празозин). У мужчин с заболеваниями предстательной железы, принимающих тамсулозин (блокатор α_1A - и α_1B -адренорецепторов), нитраты назначить можно. С осторожностью нитраты следует назначать пациентам с высокой степенью митральной регургитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие выраженного антиангинального и антиишемического действия позволяет с успехом использовать Изокет-спрей для профилактики и купирования приступов стенокардии у больных стабильной ИБС. При применении Изокет-спрея значительно увеличивается переносимость

больными физической нагрузки, уменьшается количество приступов стенокардии, улучшается качество жизни.

Наличие приступов стенокардии при отсутствии противопоказаний является показанием к назначению нитратов. К сожалению, применяемые для лечения стенокардии нитраты не способны полностью излечивать заболевание, однако они изменяют физиологическую ситуацию в миокарде и существенно облегчают работу больного сердца.

Изокет-спрей с успехом используется для лечения различных форм ИБС. Он оказывает выраженное антиангинальное действие, если назначается в адекватной дозе, и улучшает качество жизни пациентов, у которых стенокардия существенно ограничивает физическую активность.

Нитраты в виде аэрозолей могут использоваться в качестве основных антиангинальных средств у больных с нетяжелым течением стенокардии (I–II ФК). Применение Изокет-спрея в форме аэрозоля позволяет ускорить начало действия активного вещества и сократить время купирования приступа по сравнению с таблетками для сублингвального приема.

Нитраты обладают способностью лишь предупреждать и купировать приступы стенокардии и не влияют на течение самой ИБС (влияние нитратов на прогноз больных ИБС не доказано). Поэтому пациентам с ИБС, помимо нитратов, необходим прием ряда других препаратов: β -блокаторов, статинов, аспирина, ингибиторов ИБС.



ЛИТЕРАТУРА

- Murrell W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet*, 1879; 1: 80-81.
- Thadani U, Lipicky RJ. Short and long-acting oral nitrates for stable angina pectoris. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1994, 8(4): 611-623.
- Abrams J. How to use nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2002, 16(6): 511-514.
- Аронов Д.М., Лупанов В.П. Дифференцированное применение нитратов при ишемической болезни сердца в зависимости от формы и тяжести заболевания. *Кардиология*, 2006, 1: 74-82.
- Kimch A, Amsterdam E et al. Increased exercise tolerance after nitroglycerin oral spray: a new and after therapeutic modality in angina pectoris. *Circulation*, 1983, 67: 124-127.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Сравнительная эффективность, безопасность, кардиогемодинамические эффекты аэрозоля изосорбида динитрата и сублингвальных таблеток нитроглицерина. *Тер. архив*, 1998, 3: 69-72.
- Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М., ООО «Медицинское информационное агентство», 2005: 198-203.
- Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Лекарственные средства для лечения коронарной болезни сердца (фундаментальная, клиническая и доказательная фармакология). Лекция 2, часть 1. Органические нитраты и их место в фармакотерапии коронарной болезни сердца. *Terapevt*, 2011, 3: 38-54.
- Munzel T, Steven S, Daiber A. Organic nitrates: update on mechanisms underlying vasodilation, tolerance and endothelial dysfunction. *Vascul Pharmacol*, 2014, 63(3): 105-113.
- Лупанов В.П. Нитраты. Руководство по кардиологии в четырех томах. Под ред. акад. Чазова Е.И. Изд. «Практика», 2014, 4: 688-703.
- 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.
- Silber S. Nitrates: why and how should they be used today? Current status of the clinical usefulness of nitroglycerin, isosorbide dinitrate, isosorbide -5-mononitrate. *Eur J Clin Pharmacol*, 1990, 38(1): 35-51.
- Thadani U. Challenges with nitrate therapy and nitrate tolerance: prevalence, prevention, and clinical relevance journal. *Amer J Cardiovasc Drugs*, 2014, 14 (4): 287-301.
- Лупанов В.П. Нитраты. В кн.: Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей. Compendium Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.А. Карпова. 2-е изд. испр. и доп. М.: Литтерра, 2015, глава 10: 106-122.