

Место нитратов в современной кардиологии

Затейщиков Д.А., Данковцева Е.Н.

Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ. Москва, Россия

Nitrate place in modern cardiology

D.A. Zateyshchikov, E.N. Dankovtseva

Training and Research Medical Center, Russian Federation President's Administration. Moscow, Russia

Рассматриваются механизмы терапевтического действия нитратов и их применение в кардиологической практике. Обсуждаются эффекты нитратов, приводятся клинические данные и современные рекомендации по их назначению при стенокардии, остром инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, артериальной гипертензии. Большое внимание уделено механизмам развития толерантности к нитратам и методам борьбы с этим негативным явлением. Современные ретардные формы, в т.ч. изосорбида динитрата, имеют ряд преимуществ: в первую очередь существенно меньшую вероятность развития толерантности и отсутствие синдрома «рикошета» после отмены.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, нитраты, изосорбида динитрат.

The authors review therapeutic action mechanisms of nitrates and their use in cardiology practice. Nitrate effects are discussed, clinical data and modern recommendations on nitrate treatment in angina, acute myocardial infarction, heart failure, and arterial hypertension are presented. Nitrate tolerance mechanisms and their prevention are emphasized. Modern retard forms, isosorbide dinitrate, in particular, have some benefits, e.g., lower chances of tolerance development and withdrawal syndrome.

Key words: Coronary heart disease, heart failure, arterial hypertension, nitrates, isosorbide dinitrate.

Несмотря на широкое применение в кардиологической практике различных групп современных препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), β -адреноблокаторы (β -АБ) и др., нитраты, опыт применения которых насчитывает уже более 100 лет, не утратили своего значения.

Механизм действия нитратов

Клеточный механизм действия нитратов основан на имитации эффекта эндотелиального фактора релаксации. Оксид азота (NO) стимулирует растворимую гуанилатциклазу при содействии свободных ионов Ca^{2+} и кальмодулина. Последняя образует из гуанозинтрифосфата циклический гуанозинмонофосфат, который стимулирует транспортирующую кальций-аденозинтрифосфатазу саркоплазматического ретикулума, что ведет к увеличению поступления Ca^{2+} в эту структуру и снижению его концентрации в цитозоле. В результате снижения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} происходит релаксация мышечной клетки и как следствие — снижение тону-

са гладкой мускулатуры сосудистой стенки и внутренних органов [1].

Наиболее значимым из всех эффектов нитратов является их влияние на тонус коронарных сосудов. Нитраты расширяют просвет субэпикардиальных артерий в основном в месте эксцентрических стенозов, где частично сохранена гладкая мускулатура, что было продемонстрировано при внутрикоронарном ультразвуковом исследовании, но не оказывают существенного влияния на стенозы, обусловленные концентрически расположенными атеросклеротическими бляшками. Нитраты расширяют коронарные коллатеральные сосуды и увеличивают коронарный кровоток, при этом отсутствует синдром коронарного обкрадывания. Известна также возможность восстановления функции эндотелия после введения небольших доз нитратов, не способных оказать самостоятельное гемодинамическое действие [1]; отмечено, что влияние нитратов на внутриклеточную гуанилатциклазу приводит к антитромбоцитарному эффекту [2].

Вазодилаторное действие органических нитратов существенно снижает пред- и постнагрузку желудочков, а следовательно, значительно уменьшает работу сердца и потребление миокардом кислорода. Нитраты по-разному влияют на венозное и артериальное русла. Вены более чувствительны к нитратам, чем артерии. Наиболее выражено влияние нитратов на венозные объемные сосуды, особенно в висцеральных областях и конечностях. Благодаря расслаблению вен уменьшается преднагрузка на сердце, что обеспечивает более низкое давление наполнения и меньшее напряжение стенки левого желудочка (ЛЖ), улучшается кровообращение в субэндокардиальных и интрамуральных областях во время диастолы, усиливается кровоснабжение ишемизированных областей [1].

К настоящему моменту создан целый ряд препаратов, относящихся к классу нитратов; однако по настоящему широкое применение нашли только собственно нитроглицерин (НГ), изосорбида динитрат и его основной действующий метаболит — изосорбида 5-моонитрат. Все 3 фармпрепарата отличаются друг от друга по фармакокинетическим параметрам, которые позволяют подобрать именно то лекарство, которое наиболее подходит конкретному пациенту. Каждый из перечисленных препаратов выпускается во многих лекарственных формах: таблетки, капсулы, аэрозоли, пластыри, мази, буккальные пластинки.

Применение нитратов в кардиологии

Многообразие лекарственных форм позволяет использовать нитраты при различных формах ишемической болезни сердца (ИБС): стабильной стенокардии, остром коронарном синдроме (ОКС).

Стабильная стенокардия. Эффективно предупреждают приступы стенокардии все три группы нитратов.

При сопоставлении антиангинальной активности изосорбида 5-моонитрата и изосорбида динитрата в открытом исследовании с участием 19 пациентов со стенокардией напряжения II-III функциональных классов (ФК) по классификации Канадской ассоциации кардиологов неретардный изосорбида динитрат в средней дозе 80 мг/сут. и изосорбида 5-моонитрат в средней дозе 51,5 мг/сут., принимавшиеся в течение 1 месяца, продемонстрировали выраженный антиишемический эффект, безопасность и хорошую переносимость. Изосорбида динитрат и изосорбида 5-моонитрат не отличались существенно по уменьшению количества приступов стенокардии и увеличению толерантности к физической нагрузке, но эффективная доза изосорбида 5-моонитрата была в 1,5-2 раза ниже, чем изосорбида динитрата [3].

По результатам сравнительных исследований, нитраты, в частности изосорбида динитрат, не уступают антагонистам кальция (АК) по эффективности

при вазостатической стенокардии, но несколько хуже переносятся больными. Тем не менее, нитраты можно использовать при недостаточной эффективности АК [4].

Нестабильная стенокардия. В настоящее время применение нитратов при нестабильной стенокардии считается общепризнанным вмешательством, хотя строгих доказательств преимущества этой терапии в повышении выживаемости таких больных до сих пор нет. Внутривенно (в/в) НГ вводится в начальной дозе 10 мкг/мин, возможно постепенное увеличение дозы на 10 мкг/мин каждые 3-5 мин до достижения эффекта или появления побочного действия. Для проведения инфузии необходимо использовать трубки, которые не адсорбируют на себя действующее вещество. Пациентам, нуждающимся в продолжительном в/в введении НГ длительностью > 24 часов, требуется периодическое увеличение скорости введения с целью поддержания его эффективности. В последующем пациента переводят на прием нитратов per os.

Острый инфаркт миокарда (ОИМ). При метаанализе большого числа исследований по в/в назначению НГ с участием > 2 тыс. рандомизированных пациентов с ОИМ, было показано 35% снижение смертности в первую неделю с хорошим эффектом в последующие несколько месяцев. Это положительное действие нитратов, имевшее место в дотромболитическую эру, оказалось существенно меньшим у пациентов, получавших сопутствующую тромболитическую терапию [5]. По данным двух крупных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований ISIS-4 (International Study of Infarct Survival) и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico), применение нитратов (изосорбида 5-моонитрат в ISIS-4; в/в НГ, трансдермальный НГ и изосорбида 5-моонитрат per os в GISSI-3) приводило к небольшому, но статистически достоверному снижению смертности больных ОИМ на $5,5 \pm 2,6\%$; ($p=0,03$). Было показано, что более успешным является в/в введение НГ у пациентов с передним ИМ. К сожалению, достоверность этих исследований существенно снижается из-за большого числа пациентов контрольной группы, лечившихся нитратами дополнительно [6,7]. Нитроvasодилаторы не только эффективно купируют клинические и электрокардиографические признаки ишемии миокарда, но и уменьшают постинфарктное ремоделирование ЛЖ [8,9].

Согласно рекомендациям АСС/АНА 2004 по лечению пациентов с ИМ с подъемом ST, в/в введение нитратов показано в первые 48 часов от развития ИМ при наличии стойкой ишемии, застойной сердечной недостаточности (ЗН) или артериальной гипертензии (АГ) (Класс I, уровень доказательств В). Нитраты не следует назначать пациентам с систолическим артериальным давлением (САД) < 90 мм рт.ст., при тяжелой брадикардии < 50 уд/мин., тахи-

кардии > 100 уд/мин. или снижении функции правого желудочка (ПЖ) (Класс III, уровень доказательств C). Нитраты также не следует использовать в течение 24 часов у пациентов, которые принимали ингибитор фосфодиэстеразы по поводу эректильной дисфункции (48 часов — для тадалафила) (Класс III, уровень доказательств B). Длительное применение нитратов после первых 48 часов от начала ИМ в отсутствие стенокардии или ЗСН может быть полезным, однако вероятность этого мала (Класс IIb, уровень доказательств B) [10].

Что касается выбора препарата, НГ как нитро-вазодилатор короткого действия предпочтителен для лечения ОКС у больных с нестабильной гемодинамикой. Во всех других случаях для инфузионной терапии в равной мере можно использовать изосорбида динитрат и изосорбида 5-моонитрат [8].

Застойная сердечная недостаточность. Органические нитраты были первыми вазодилатирующими препаратами, которые изучались при лечении ЗСН. Результаты исследований, оценивающих влияние нитро-вазодилаторов на заболеваемость и смертность, связанные с ЗСН, противоречивы.

В крупном исследовании, в котором сравнивалась комбинация вазодилаторов с плацебо, гидралазин и изосорбида динитрат снижали смертность, но не количество госпитализаций у пациентов с ЗСН, леченных дигоксином и диуретиками, но не ИАПФ и β -АБ [11,12]. В другом масштабном исследовании, при сравнении эффекта комбинации вазодилатора с ИАПФ, последние оказали больше полезных эффектов на выживаемость [13], но это не нашло подтверждения у пациентов с СН III и IV ФК согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата не следует назначать пациентам, ранее не получавшим ИАПФ, и не должно оказываться предпочтение этим препаратам перед ИАПФ у пациентов, которые хорошо их переносят. Несмотря на малое количество данных о том, что комбинация вазодилаторов у пациентов, не переносящих ИАПФ, может быть полезна, эта лекарственная комбинация потенциально может быть использована. Однако приверженность лечению у больных в этом случае обычно плохая вследствие большого числа употребляемых таблеток и высокой частоты побочных эффектов [14].

Артериальная гипертензия. Нитраты рекомендуются при АГ, когда речь идет о лечении гипертонического криза. АД в этом случае должно быть снижено постепенно, но быстро. Нитраты, наряду со снижением артериального и венозного сопротивления, улучшают реологические свойства крови и индуцируют механизмы защиты от тромбообразования. НГ в дозе 1,2 мг эквивалентен по антигипертоническому эффекту 10 мг нифедипина, при этом частота сердечных сокращений на фоне купирования криза несколько ниже [15].

В случае развития гипертонического криза, осложненного тяжелой стенокардией, развитием ИМ или острой недостаточностью ЛЖ, а также для быстрого снижения АД при подозрении на расслаивающую аневризму аорты (при отсутствии выраженной мозговой симптоматики), показано в/в капельное введение нитратов. Антигипертензивное действие развивается через 2-5 мин от начала инфузии. Введение нитратов во время операций является безопасным средством для контроля АД.

Нитраты широко используются при экстракардиальной патологии, синдроме Рейно [15,16], окклюзии артерий сетчатки [17], мигрени [15], порточной гипертензии [18-21], в качестве спазмолитического средства в гастроэнтерологии [15,22] и гинекологии [15,23] при легочной гипертензии [15,24-26], диабетической нейропатии [27].

Побочные эффекты нитратов и противопоказания к их назначению

Основными побочными эффектами нитратов следует считать явления, связанные с реакцией сосудов мозга. Это головная боль, реже головокружения, тошнота. У некоторых больных эти симптомы исчезают или значительно уменьшаются по мере привыкания к нитратам через несколько дней после начала лечения, иногда эффективно применение анальгетиков.

Гораздо реже можно встретить тяжелые осложнения, связанные с резким падением АД, вплоть до обморока и коллапса, иногда даже с не резко выраженной мозговой симптоматикой.

Синдром «обкрадывания» (преимущественное расширение малоизмененных коронарных артерий со снижением кровотока в стенозированных сосудах и усиление стенокардии при приеме нитратов) в выраженной форме наблюдается достаточно редко и обычно легко определяется на основании жалоб больного.

Нитраты противопоказаны при закрытоугольной форме глаукомы и ИМ ПЖ. В пределах 24 часов назначения НГ следует избегать у пациентов, принимающих силденафил (Виагру), из-за возможного резкого падения АД [7].

При гипертрофической обструктивной кардиомиопатии нитраты способны увеличивать обструкцию выносящего тракта ЛЖ и усиливать митральную регургитацию, что может вызвать предобморочное состояние или обморок. У больных с тяжелым аортальным клапанным стенозом из-за риска возникновения обморока НГ должен быть исключен.

Толерантность к нитратам

Ограничение длительности терапии нитратами определяется феноменом толерантности, которая зависит от назначаемой дозы и продолжительности лечения [28]. Парадоксально, но, несмотря на развитие толерантности к нитратам, их отмена может ас-

социироваться с возвратом симптомов, особенно в ситуациях быстрого снижения концентрации нитрата в крови при применении парентеральных лекарственных форм.

Одно из существенных ограничений при применении нитратов — развитие привыкания. Оно выражается в снижении продолжительности и выраженности эффекта или необходимости применения более высоких доз этих препаратов.

Механизмы толерантности к нитратам до конца не изучены. В экспериментальных условиях толерантность связана со снижением образования из нитратов активного NO. Клиническим подтверждением такой возможности является то, что после развития толерантности к нитратам нитропруссид (прямой донор NO) сохраняет свою эффективность. Еще одно объяснение — потеря сульфгидрильной группы, вызывающей нарушение внутриклеточной биотрансформации нитратов, активацию эндогенных вазоконстрикторных механизмов и увеличение внутрисосудистого объема [29,30]. Для преодоления толерантности к органическим нитратам используются доноры сульфгидрильных групп (ацетилхолин, метионин, N-ацетилцистеин); наилучшие результаты были получены, когда N-ацетилцистеин назначали до развития признаков привыкания.

В качестве причины привыкания к нитратам рассматривается снижение почечного кровотока. Подтверждением этой гипотезы служит клиническая эффективность гидралазина, который предотвращает гемодинамическую толерантность при в/в инфузии нитратов.

Используемые в терапевтических целях нитраты могут уменьшать надпочечниковый и гонадальный стероидогенез. Дефицит кортизона способен нарушать экскрецию воды и вести к накоплению жидкости в организме, а дефицит альдостерона может стать причиной недостатка натрия и роста уровня ренина [31].

Для предотвращения развития толерантности к нитратам было предложено использовать ИАПФ. Их действие основано на способности блокировать эффекты ренин-ангиотензиновой системы, а некоторые из этих препаратов, например каптоприл, могут выступать в качестве доноров сульфгидрильных групп. Установлено также, что ИАПФ потенцируют вазодилатирующее действие нитратов [29,30].

Однако только два метода преодоления толерантности являются клинически апробированными и изученными в пролонгированных исследованиях. Это использование более высоких доз нитратов и их прерывистое назначение. Имеющаяся информация свидетельствует о необходимости свободного от нитратов интервала времени, в течение которого следует ограничиваться приемом таблеток НГ для купирования ангинозных приступов. 12-часовой свободный интервал вполне достаточен для предупреждения толерантности при длительном назначении изосорбида динитрата с замедленным высвобождением в дозе 40 мг/сут.; 18- и 24-часовой свободный интервал должен использоваться, когда доза этого препарата составляет 80 и 120 мг соответственно [32-34].

Таким образом, место нитратов в лечении пациентов трудно переоценить. При назначении препаратов из этой группы больным теми или иными заболеваниями следует учитывать фармакокинетику конкретных лекарственных форм нитратов. Важными условиями успешного применения нитратов являются выявление возможной резистентности к их действию, предупреждение развития толерантности. Современные ретардные формы, в т.ч. изосорбида динитрата, имеют ряд существенных преимуществ, к которым, в первую очередь, следует отнести существенно меньшую вероятность развития толерантности и отсутствие синдрома «рикошета» после отмены. В настоящее время существуют препараты изосорбида динитрата пролонгированного действия: Кардикет® (ШВАРЦ ФАРМА, Германия) в таблетках по 20, 40, 60 мг и в капсулах по 120 мг.

Кардикет® ретард в капсулах назначается в дозе 120 мг/сут. однократно. Эта форма содержит две фракции: быстро растворимую, обеспечивающую наступление эффекта через 30-40 мин после приема, и медленно высвобождающуюся фракцию, обеспечивающую антиангинальный эффект в течение 10-12 часов, что обеспечивает надежный контроль ишемии в течение суток. При подборе оптимальной дозы Кардикета® ретард необходимо учитывать реакцию АД через 2 часа после его приема: снижение на 10-15 мм рт.ст. соответствует максимальной дозе для данного пациента. При наличии головной боли или избыточном снижении АД необходимо перейти на прием меньшей дозы препарата [35].

Литература

1. Elkayam U. Organic nitrates — mechanisms of action and potential limitations. Nitroglycerin 8: basics, standard and elective applications / Eight Hamburg Symposium. Ed. H.C. Mehmel. Berlin; New York: de Gruyter 1996; 75-87.
2. Wlazlowski R, Kruszynski G, Goch JH. Effects of nitrates and beta-blockers on platelet aggregation in patients with coronary heart disease. Pol Merkuriusz Lek 2000; 8(44): 77-9.
3. Лупанов В. П., Алексеева И. А., Васильева Н. Н. и др. Сравнительное изучение изосорбида ди- и моонитратов у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией, обусловленной стенозирующим коронарным атеросклерозом. Клин мед 2000; 78(9): 52-5.
4. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Ревунова И.В. Ангиоспастическая стенокардия: диагностика, течение и медикаментозная терапия. РМЖ 1998; 6(14): 880-6.
5. Lip GYH, Lydakis C, Beevers DG. Management of patients with myocardial infarction and hypertension. European Heart Journal 2000; 21(14): 1125-34.
6. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril,

- oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345(8951): 669-85.
7. Littrell KA, Kern KB. Acute ischemic syndromes. *Adjunctive Therapy. Cardiology Clinics* 2002; 20(1): 159-75.
8. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А.. Острые коронарные синдромы: антиишемическая и симптоматическая терапия. *Cons med* 2000; 2(11): 22-8.
9. Jugdutt BI. Effect of nitrates on myocardial remodeling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77(13): 17C-23.
10. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-Elevation myocardial infarction—executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *JACC* 2004; 44: 671-719.
11. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, 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: 1547-52.
12. Loeb HS, Johnson G, Henrick A, et al, for the V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Effect of enalapril, hydralazine plus isosorbide dinitrate, and prazosin on hospitalization in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: VI78-87.
13. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-10.
14. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: Endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: 154-235.
15. Scholze J. The spectrum of extracardial, clinical indications for nitroglycerin and nitrates. Nitroglycerin 8: basics, standard and elective applications / Eight Hamburg Symposium. Ed. H.C. Mehmel. — Berlin; New York: de Gruyter, 1996; 97-114.
16. Tucker A.T., Pearson R.M., Cooke E.D., Benjamin N. Effect of nitric-oxide-generating system on microcirculatory blood flow in skin of patients with severe Raynaud's syndrome: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9191): 1670-5.
17. Елисеева Т.О., Бишеле Н.А. Применение вазоактивных препаратов для лечения ишемических заболеваний зрительного нерва и сетчатки. *PMЖ* 2000; 8(1): 16-8.
18. Piscaglia F, Gaiani S, Siringo S, et al. Duplex-Doppler evaluation of the effects of propranolol and isosorbide-5-mononitrate on portal flow and splanchnic arterial circulation in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12(5): 475-81.
19. Gournay J, Masliah C, Martin T, et al. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000; 31(6): 1239-45.
20. Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, et al. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. *Gastroenterology* 2001; 121(4): 908-14.
21. Villanueva C, Minana J, Ortiz J, et al. Endoscopic ligation compared with combined treatment with nadolol and isosorbide mononitrate to prevent recurrent variceal bleeding. *N Engl J Med* 2001; 345(9): 647-55.
22. Воробьева Г.И., Щелыгин Ю.А., Благодарный Л.А. Фармакотерапия геморроя: алгоритм выбора препарата. *Cons med* 2001; 3(11): 17-24.
23. Thomson AJ, Lunan CB, Cameron AD, et al. Nitric oxide donors induce ripening of the human uterine cervix: a randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(9): 1054-7.
24. Дворецкий Л.И. Пожилой больной с хроническим обструктивным заболеванием легких в практике интерниста. *PMЖ* 1999; 7(16): 788-95.
25. Задонченко В.С., Волкова Н.В., Копалова С.М. Системная и легочная гипертензия при хронических неспецифических заболеваниях легких. *PMЖ* 1996; 4(12): 6-11.
26. Ribas J, Angrill J, Barbera JA, et al. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of pulmonary hypertension associated with portal hypertension. *Eur Respir J* 1999; 13(1): 210-2.
27. Yuen KCJ, Baker NR, Rayman G. Treatment of Chronic Painful Diabetic Neuropathy With Isosorbide Dinitrate Spray. *Diabetes Care* 2002; 25: 1699-703.
28. Bertrand ME, Simoons, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21(17): 1506-32.
29. Watanabe H, Kakihana M, Ohtsuka S, Sugishita Y. Effects of enalapril during continuous nitrate therapy: analysis of diameter of coronary arteries and platelet cyclic guanosine monophosphate. *Am Heart J* 1997; 134(4): 614-21.
30. Heitzer T, Just H, Brockhoff C, et al. Long-term nitroglycerin treatment is associated with supersensitivity to vasoconstrictors in men with stable coronary artery disease: prevention by concomitant treatment with captopril. *JACC* 1998; 31(1): 83-8.
31. Panesar NS, Chan KW. Decreased steroid hormone synthesis from inorganic nitrite and nitrate: studies in vitro and in vivo. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 169(3): 222-30.
32. Abshagen U. Controlled clinical studies of tolerance development and dosing problems in nitrate therapy. *Herz* 1996; 21(Suppl 1): 23-30.
33. 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(12): 1020-6.
34. Kosmicki M, Sadowski Z, Szwed H, Kowalik I. What intervals in oral therapy of isosorbide dinitrate in various doses are sufficient to prevent nitrate tolerance? *Med Sci Monit* 2000; 6(4): 763-8.
35. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Актуальные вопросы лечения больных стабильной стенокардией. *Врач* 2005; 9: 3-7.

Поступила 16/01-2007