

Роль нитратов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: научные доказательства и клиническая практика

С.Р. Гиляревский

Российская медицинская академия последипломного образования. Москва, Россия

Nitrate role in cardiovascular disease management: scientific evidence and clinical practice

S.R. Gilyarevsky

Russian Medical Academy of Post-Diploma Education. Moscow, Russia

В обзоре рассматриваются современные проблемы применения нитратов при лечении различных форм ишемической болезни сердца (ИБС). Основное внимание уделяется результатам рандомизированных, клинических испытаний нитратов при ИБС, а также роли, которая отводится препаратам этого класса в клинических рекомендациях. Рассматриваются преимущества применения изосорбида-5-мононитрата. Приводятся данные об эффективности разных режимов дозирования нитратов, а также обсуждаются вопросы безопасности их назначения больным сердечно-сосудистыми заболеваниями, особенно при сочтенном применении с препаратами других классов.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, нитраты, изосорбида-5-мононитрат.

The review is devoted to modern problems of nitrate therapy in coronary heart disease (CHD) management. The author focuses on the results of randomized clinical trials on nitrate therapy in CHD, as well as on nitrate position in clinical guidelines. Benefits of isosorbide-5-mononitrate are emphasized. Effectiveness of various dosing regimens and nitrate safety in cardiac patients, especially in combination with other medications, are discussed.

Key words: Coronary heart disease, myocardial infarction, angina, nitrates, isosorbide-5-mononitrate.

В 1879г Murrell W сообщил об эффективности применения 1% раствора нитроглицерина (НГ) для купирования и предупреждения приступов стенокардии [1,2]. Несмотря на то, что нитраты используются в медицине более 100 лет, проблемы эффективности и безопасности их назначения при лечении ишемической болезни сердца (ИБС) продолжают дискутироваться [3]. Хотя нитраты продолжают достаточно широко использоваться у больных ИБС, существует не так много доказательств, на которых основывается практика их применения [4,5].

Место изосорбида-5-мононитрата среди органических нитратов

Нитраты – эндотелий-независимые вазодилататоры (ЭНЗВД), положительные эффекты которых определяются как снижением потребности миокарда в кислороде (O_2), так и улучшением перфузии миокарда [6,7]. Применение нитратов за

счет уменьшения преднагрузки приводит к уменьшению объема левого желудочка (ЛЖ) и снижению артериального давления (АД). Эти изменения в основном и обуславливают уменьшение потребности миокарда в O_2 . Снижение давления в аорте также может быть вызвано увеличением растяжимости крупных артерий. При стабильной стенокардии (СС) применение нитратов сопровождается антитромботическим и антиагрегантным действием [8]. Нитраты расширяют крупные эпикардальные коронарные артерии (КА) и коллатеральные сосуды [7].

Наиболее часто среди органических нитратов используются НГ (глицерил тринитрат), изосорбида динитрат (ИСДН) и изосорбида-5-мононитрат (ИС-5-МН) (Моночинкве® и Моночинкве® ретард, БЕРЛИН ХЕМИ АГ/Группа МЕНАРИНИ, Германия). Эти препараты выпускаются в виде разных лекарственных форм [9].

После приема ИСДН и НГ отмечается высокий «метаболизм первого прохождения через печень» [10]. Для НГ период полужизни в плазме составляет 1-4 минуты (мин.), для ИСДН — ~ 40 мин. [11,12]. Основные метаболиты ИСДН: ИС-2-МН и ИС-5-МН, обладающие биологической активностью, время их полужизни в плазме составляет 2 и 4 часов (ч) соответственно [12]. ИС-5-МН не имеет «метаболизма первого прохождения через печень» и обладает высокой биодоступностью [9].

Использование ИС-5-МН при лечении СС. В последнем варианте рекомендаций по лечению хронической СС применение длительно действующих нитратов рассматривается в разделе медикаментозной терапии, направленной на уменьшение выраженности симптомов и/или ишемии миокарда [13].

Прием длительно действующих нитратов в виде монотерапии рекомендуется для уменьшения выраженности стенокардии и/или ишемии миокарда в случае плохой переносимости β -адреноблокаторов (β -АБ) или их низкой эффективности (рекомендация класса I; уровень доказательности C)*. Если применение антагонистов кальция (АК) в виде монотерапии или в сочетании с β -АБ недостаточно эффективно, рекомендуется заменять АК длительно действующими нитратами (рекомендация класса IIa; уровень доказательности C).

Оправданно использование комбинации длительно действующих нитратов и β -АБ. Нежелательное повышение симпатического тонуса и рефлекторная тахикардия на фоне применения нитратов уменьшаются при комбинации их с β -АБ. Возможное увеличение объемов ЛЖ, конечного диастолического давления (КДД) в ЛЖ и напряжения его стенки на фоне урежения ритма при терапии β -АБ не происходит при одновременном использовании нитратов.

По данным недавно выполненного исследования EHS (**E**uro **H**eart **S**urvey) наиболее часто в реальной клинической практике при лечении СС кардиологи назначают комбинацию β -АБ и длительно действующих нитратов. β -АБ и нитраты применялись в такой ситуации в 67% и 61% случаев. Несмотря на существующие клинические рекомендации, частота применения АК составила только 27% [14].

У больных СС напряжения нитраты улучшают переносимость физических нагрузок (ФН), увеличивают период до развития приступа стенокардии и снижения сегмента ST при выполнении теста с ФН

на тредмиле. При комбинации нитратов с β -АБ или АК отмечается усиление антиишемического эффекта [15,16]. Для профилактики приступов стенокардии используются длительно действующие нитропрепараты — ИСДН, ИС-5-МН, трансдермальные пластыри с НГ или мазь с НГ.

В исследовании SNAPE (**S**tudy to assess the efficacy and safety of **N**icorandil compared with isosorbide mononitrate for the treatment of **A**ngina **P**ectoris in **E**lderly patients with stable coronary heart disease) применение ИС-5-МН у пожилых больных оказалось более эффективным для уменьшения частоты приступов стенокардии по сравнению с никорандилом — активатором калиевых каналов [17]. Прием амлодипина (5-10 мг/сут.) по сравнению с ИС-5-МН (25-50 мг/сут.) у пожилых больных СС сопровождалось статистически значимо более выраженным увеличением продолжительности выполнения нагрузочного теста (НТ) — 112,2 секунд (с) и 32,2 с, соответственно ($p=0,016$) [18]. В многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании с участием 151 больного СС напряжения было показано, что уже через 1 ч после приема ИС-5-МН 60 мг и 120 мг отмечается статистически значимое улучшение переносимости ФН [19]. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании, включавшем 20 больных СС напряжения и воспроизводимым снижением сегмента ST во время НТ, сравнивали эффективность применения ретардной формы ИСДН с медленным высвобождением (ИСДН ретард) 120 мг/сут. однократно и ИС-5-МН по 20 мг 2 раза в сутки. Через 6 и 10 ч после приема первой дозы ИСДН ретард, через 6 ч после приема первой и 4 ч после приема второй дозы ИС-5-МН отмечалось статистически значимое менее выраженное снижение сегмента ST. Антиишемический эффект сохранялся через 24 ч после приема ИСДН ретард и через 18 ч после приема второй дозы ИС-5-МН ($p<0,05$). Таким образом, была продемонстрирована одинаковая эффективность применения ИС-5-МН в дозе 20 мг 2 раза в сут. и ИСДН в дозе 120 мг 1 раз в сут. [20]. Существует мнение, что при СС ретардную форму ИС-5-МН (ИС-5-МН ретард) следует принимать 1 раз в сут., поскольку прием препарата с 12-часовыми интервалами сопровождается развитием толерантности [21]. Наибольший эффект однократного приема ИС-5-МН отмечался у больных стенокардией при наличии сопутствующего сахарного диабета (СД)

* Классы рекомендаций: класс I — вмешательство полезно и эффективно; класс IIa — анализ имеющихся данных или мнений специалистов свидетельствует о полезности или эффективности вмешательства; класс IIb — анализ имеющихся данных или мнений специалистов не столь убедительно свидетельствует о полезности или эффективности вмешательства; класс III — вмешательство не является полезным и эффективным; более того, его применение может нанести вред больному.

Уровни доказательности, обычно используемые в клинических рекомендациях: А — достаточное количество данных, полученных во многих рандомизированных клинических исследованиях (РКИ); В — небольшое количество данных, полученных в одном РКИ или в нерандомизированных исследованиях; С — мнение специалистов; результаты исследований случай-контроль или анализа серий случаев; описания отдельных клинических случаев; стандартная практика.

или гиперхолестеринемии (ГХС) [22]. Использование ИС-5-МН по сравнению с ИСДН и пластырем с НГ при лечении СС было более экономически эффективным за счет уменьшения расходов на подбор дозы препарата и меньшей частоты развития толерантности [23].

Применение ИС-5-МН при лечении нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда. В современных рекомендациях по лечению нестабильной стенокардии (НС) и инфаркта миокарда (ИМ) без подъема сегмента ST (ИМБП ST) применение нитратов рассматривается как рекомендация класса I, имеющая уровень доказательности C [24,25]. Доказательная основа применения нитратов при НС велика. Большинство выполненных исследований включали небольшое число больных, были не рандомизированными, не плацебо-контролируемыми [26-28]. В единственном РКИ, которое сравнивало эффективность применения нитратов и дилтиазема при НС, не было выявлено преимуществ назначения НГ [29].

Использование нитратов для устранения ишемии и ее последствий обычно начинается с приема НГ в виде таблеток сублингвального применения или в виде аэрозоля, а затем продолжается в виде внутривенного (в/в) капельного введения. Прием длительно действующих нитратов, включая ИС-5-МН — альтернативный подход к использованию этой группы препаратов [25]. При анализе реальной клинической практики лечения НС было установлено, что 85% больных во время пребывания в стационаре получали нитраты, чаще чем β -АБ (50% больных) и АК (53% больных) [30].

По мнению отдельных авторов, при лечении НС вначале необходимо использовать более высокие дозы нитратов по сравнению со стандартными [31]. Возможность развития толерантности к нитратам зависит от дозы и обычно развивается при длительном их применении в течение > 24 ч. Показано, что внезапное прекращение введения НГ сопровождается усилением ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ) [32], поэтому снижение дозы нитратов, вводимых в/в при НС, должно быть постепенным. Рекомендации по применению нитратов при НС основаны на патофизиологических данных и результатах неконтролируемых, клинических исследований [25].

Мета-анализ 10 исследований эффективности раннего в/в применения нитратов при остром ИМ (ОИМ), содержит данные о 2041 больном; он выявил снижение смертности на 35% [33]. Каждое из исследований, включенных в мета-анализ, было небольшим. В целом среди всех больных отмечены 329 смертельных исходов. Хотя эффективность применения нитратов оказалась высоко статистически значимой, доверительные интервалы (ДИ) были широкими.

Результаты 2 крупных РКИ эффективности ис-

пользования нитратов в течение 1 месяца после ОИМ с участием ~ 80 тыс. больных: ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) [34] и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-3) [35], не выявляли снижения смертности и частоты развития осложнений. Полагают, что негативные результаты этих 2 исследований, касающиеся эффективности применения нитратов, могли быть отчасти связаны с частым открытым назначением нитратов в «контрольных» группах ISIS-4 и GISSI-3 — в 62% и 57% случаев, соответственно, как до госпитализации, так и во время пребывания в стационаре [25,36]; по этой причине результаты этих исследований эффективности применения нитратов при ОИМ вообще нельзя интерпретировать [37]. Различия между результатами мета-анализа и этими двумя РКИ могли быть обусловлены и изменившейся практикой лечения ОИМ. В отличие от работ, включенных в мета-анализ, в исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 эффективность применения нитратов оценивалась на фоне другой активной терапии: более 4/5 больных в обоих исследованиях принимали аспирин, у 1/3 больных в исследовании GISSI-3 и у 2/3 больных в исследовании ISIS-4 применяли тромболитическую терапию, назначение β -АБ в/в в исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 осуществлялось у 10% и 30% больных, соответственно. Наконец, в ранних исследованиях, включенных в мета-анализ, использовалось в/в введение нитратов, в то время как в исследованиях ISIS-4 и GISSI-3 через 24 ч после развития ОИМ переходили на прием таблетированных препаратов [34,35]. Тем не менее, применение нитратов при ОИМ не относят к стандартной практике лечения всех больных и рассматривают как рекомендацию Ib класса [38].

Для установления взаимосвязи между терапией препаратами разных классов и смертностью от заболеваний сердца был выполнен анализ данных 1042 больных, включенных в исследование MSMI (Multicenter Study of Myocardial Ischemia) и 1779 больных, включенных в исследование MDPIT (Multicenter Diltiazem Post Infarction Trial) [39-42]. При использовании регрессионной модели пропорционального риска Кокса было показано, что применение нитратов статистически значимо увеличивает риск смерти после острых коронарных заболеваний: для больных, включенных в исследование MSMI, отношение риска (ОР) составило 3,78 при 95% ДИ 1,36–10,47 ($p=0,011$); а для включенных в исследование MDPIT — 1,61 при 95% ДИ 1,08–2,38 ($p=0,019$). Однако полученные при этом анализе данные не могут служить доказательством отрицательного влияния нитратов на выживаемость больных ИБС. Назначал нитраты до включения в эти исследования и в ходе его выполнения лечащий врач по собственному усмотрению. Вероятно, нитраты применяли у больных с более тяжелым течением ИБС, что определяло наличие взаимосвязи меж-

ду приемом нитратов и неблагоприятным исходом; назначение нитратов, скорее всего, могло быть просто маркером более выраженной ИБС, а не причиной смертельного исхода. В то же время, в небольшом исследовании с участием 19 добровольцев прием высокой дозы ИС-5-МН (120 мг/сут.) ухудшал функции эндотелия, возможно за счет увеличения свободных радикалов.

В каких же ситуациях применение нитратов показано при ОИМ?

Во-первых, в тех случаях, когда наркотические анальгетики не купируют болевой синдром. Во-вторых, если при наличии признаков сердечной недостаточности (СН) применение фуросемида по 20-40 мг/сут. оказывается неэффективным (при условии отсутствия гипотонии). В-третьих, если сохраняются приступы стенокардии, применение нитратов при ОИМ считается обоснованным [38].

В исследовании TIMI 4 (Thrombolysis In Myocardial Infarction (phase 4) одним из крупных, включавших больных ОИМ, наличие стенокардии до развития ОИМ сопровождалось снижением частоты развития комбинированного показателя больницы смертности, выраженной застойной СН или шока с 12% у больных без прединфарктной стенокардии до 4% при ее наличии. Как и ожидалось, частота назначения антиангинальных препаратов была выше у больных со стенокардией. В частности, нитраты использовались у 34% больных со стенокардией и у 14% — без стенокардии [43]. Отдельные авторы высказывают предположение о том, что предшествующий ОИМ прием нитратов мог оказывать защитное действие на сердце [44]. Подобные закономерности в последующем были обнаружены при исследовании пожилых больных ОИМ [45]. В экспериментальном исследовании на животных показано, что однократное применение нитратов за 1, 24 или 72 ч до развития ОИМ оказывает защитное действие на миокард в период последующей 30-минутной окклюзии КА и во время реперфузии [46].

Применение ИС-5-МН для уменьшения ремоделирования сердца после ОИМ. В исследовании на животных и на человеке была показана эффективность применения нитратов для уменьшения ремоделирования ЛЖ после ИМ и улучшения функции ЛЖ [47-49]. Тем не менее, результаты двух крупных РКИ ISIS-4 [34] и GISSI-3 [35] не выявляли снижения смертности и частоты развития осложнений при использовании нитратов в течение 1 месяца (мес.) после ОИМ.

Дополнительный анализ данных исследования GISSI-3 показал, что наиболее выраженное снижение общей смертности, комбинированного показателя смертности и развития выраженной дисфункции ЛЖ отмечалось при одновременном применении ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и длительно действующего нитрата [35,50]. Эти позитивные эффекты могли быть связа-

ны как с положительным влиянием самих нитратов на ремоделирование ЛЖ [49], так и их взаимодействием с ИАПФ [51]. Информация о дополнительных преимуществах комбинированного применения ИАПФ и нитратов была получена в исследовании с участием здоровых добровольцев [51], больных ИБС [52] и хронической СН (ХСН) [53]. Это послужило предпосылкой к проведению двойного слепого, рандомизированного, клинического исследования DRAMI (Delapril Remodeling After Acute Myocardial Infarction) [54], включавшего 177 больных ОИМ. В течение первых 36 ч от начала симптомов ОИМ больных распределяли в группы применения комбинации ИАПФ делаприла или лизиноприла и ИС-5-МН (ИАПФ+ИС-5-МН) или комбинации этих же ИАПФ и плацебо (ИАПФ+плацебо). Продолжительность исследования — 3 мес. В группе ИАПФ+ИС-5-МН и группе ИАПФ+плацебо отмечены изменения конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ на $4,2 \pm 4,4$ и $17,4 \pm 5,0$ мл соответственно ($p=0,0439$), конечного систолического объема (КСО) ЛЖ — $-5,5 \pm 2,9$ и $7,5 \pm 3,9$ мл соответственно ($p=0,0052$) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ — $6,7 \pm 1,2$ и $1,9 \pm 1,3\%$ соответственно ($p=0,0119$). Показатель общей смертности в течение 3 мес. статистически значимо не различался между группами ИАПФ+ИС-5-МН и ИАПФ+плацебо — 9,2% и 11,1% соответственно. Таким образом, было показано, что добавление ИС-5-МН к ИАПФ при ОИМ уже через 3 мес. лечения статистически значимо уменьшает ремоделирование ЛЖ [54].

Эффективность применения ИС-5-МН в дополнение к стандартной терапии, включавшей ИАПФ рамиприл, изучалась в двойном слепом, плацебо-контролируемом РКИ с участием 92 больных через 2-10 сут. после ОИМ с признаками дисфункции ЛЖ по данным клинического или эхокардиографического исследования [55]. В группу ИС-5-МН в дозе 60 мг/сут. были распределены 47 больных, в группу плацебо — 45. Продолжительность наблюдения составила 11 мес. В группе ИС-5-МН отмечено статистически значимое снижение концентрации предсердного натрийуретического пептида в среднем на 20 пмоль/л при 95% ДИ $7,7 \div 32,3$ ($p=0,002$), в то время как в группе плацебо содержание этого гормона уменьшилось статистически незначимо в среднем на 4,9 пмоль/л при 95% ДИ $4,9 : 14,6$ ($p=0,31$ и $p=0,041$ при сравнении двух групп). В подгруппе, включавшей 32 больных с ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, применение ИС-5-МН по сравнению с плацебо приводило к статистически значимому менее выраженному увеличению индекса КДО ЛЖ ($p=0,047$ при сравнении двух групп). Доля больных, принимавших диуретики, статистически значимо уменьшилась в группе ИС-5-МН и не изменилась в группе плацебо ($p=0,048$ при сравнении двух групп). Таким образом, это исследование подтвердило гипотезу о положительном влиянии комбини-

рованной терапии ИАПФ + ИС-5-МН на ремоделирование ЛЖ после ОИМ.

Несмотря на то, что в/в введение НГ можно использовать в качестве стандартной тактики лечения ОИМ в течение первых 24 часов, назначение нитратов после этого периода не показано всем больным, а только по специальным показаниям — при сохранении ишемии миокарда, артериальной гипертензии (АГ) или СН [56].

В исследовании NICE (**N**itrate**s** i**n** C**ongestive** H**eart** F**ailure**), включавшем 136 больных с ХСН II-III функциональных классов (ФК) по классификации Нью-йоркской ассоциации сердца (НУНА), добавление ИС-5-МН в дозе 50 мг/сут. однократно по сравнению с плацебо к стандартной терапии каптоприлом через 24 недели (нед.) статистически значимо увеличивало переносимость ФН и замедляло прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ в подгруппе с исходной ФВ ЛЖ 31-40% ($p=0,035$) [57].

Применение ИС-5-МН при стенокардии у больных с ХСН. Назначение ИС-5-МН целесообразно при наличии стенокардии у больных с ХСН [58]. Использование β -АБ и нитратов считается наиболее обоснованным в этой ситуации, поскольку препараты обеих групп могут уменьшать выраженность стенокардии и оказывают положительные гемодинамические и клинические эффекты при систолической дисфункции ЛЖ [59-63]. Прием нитратов для предупреждения стенокардии у больных с ХСН оправдано также тем, что назначение АК, даже препаратов с медленным высвобождением и избирательным действием на сосуды, увеличивает риск смерти и способствует прогрессированию ХСН при наличии систолической дисфункции ЛЖ [64-67].

В небольшом, рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании было показано, что применение ИАПФ в комбинации с большими дозами нитратов при слабо и умеренно выраженной ХСН приводит к статистически значимому улучшению переносимости ФН, размеров и функции ЛЖ [53].

Применение ИС-5-МН при лечении отека легких. С начала 60-х годов XX века в/в введение петлевых диуретиков рассматривали как основу лечения кардиогенного отека легких [68]. В последующем стали появляться сообщения об эффективности использования нитратов для купирования этого неотложного состояния [69,70]. В небольшом РКИ с включением 110 больных с признаками отека легких было показано, что повторное в/в болюсное введение ИСДН после в/в введения низких доз фуросемида более эффективно для лечения клинически выраженного отека легких по сравнению с применением высоких доз фуросемида и низких ИСДН [71]. В другом исследовании была установлена более высокая эффективность повторного в/в болюсного введения ИСДН по сравнению с применением искусственной вентиляции легких под повышенным давлением в комбинации со стандартным лечением отека легких

[72]. После в/в введения ИСДН начинает действовать быстро с максимумом сосудорасширяющего действия через 5 мин, но имеет короткий период полувыведения — 0,6 ч [73-75], что требует частых повторных введений препарата. Поскольку ИС-5-МН имеет больший период полувыведения (5,1 ч), применение его в виде болюсного в/в введения считается более обоснованным при лечении острого отека легких [68]. Использование ИС-5-МН при острой недостаточности ЛЖ в ходе открытого исследования отличалось уменьшением клинической симптоматики и улучшением гемодинамических показателей [76]. В отличие от инфузий ИСДН и нитропруссид натрия [69,70], введение ИС-5-МН сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты сердечных сокращений [76].

Систематический обзор статей, посвященных сравнению использования нитратов и петлевых диуретиков для купирования отека легких (в основном на фоне ОИМ) показал некоторое преимущество применения нитратов в качестве препаратов первого ряда в этой ситуации [77]. Однако небольшое число работ и их относительно невысокое качество ограничивают ценность результатов проведенного анализа.

Влияние ИС-5-МН на отражение пульсовой волны при АГ. Выброс крови в аорту формирует волну давления, которая распространяется далее по всем другим артериям. Эта идущая вперед (падающая) волна давления отражается в любой точке структурно и функционально целостного артериального дерева, вызывая отраженную «эхо»-волну, распространяющуюся в обратном направлении к восходящей аорте. Прямая падающая и отраженная волны постоянно взаимодействуют. Конечная амплитуда и форма измеряемого давления пульсовой волны (ПВ) зависят от времени прохождения прямой и отраженной волн [78]. Последнее, в свою очередь, определяется скоростью ПВ (СПВ) и расстоянием, которое эти волны должны пройти до места артериального русла, где давление регистрируется [79,80]. Если артерии обладают достаточной растяжимостью и СПВ невысока, отраженная волна возвращается в восходящую аорту в период диастолы; при этом отраженная волна не накладывается на систолу и не влияет на систолическое АД (САД). Отраженная волна достигает восходящей аорты во время диастолы, повышая давление в этот период. Это способствует усилению коронарной перфузии без повышения посленагрузки ЛЖ. При снижении эластичности артерий СПВ возрастает, что приводит к более раннему возвращению отраженной волны — во время систолы [81-86]. Ускоренное отражение волны приводит к повышению САД в восходящей аорте, что сопровождается увеличением посленагрузки ЛЖ и усилением потребления миокардом O_2 . Одновременно снижается диастолическое АД (ДАД), от которого зависит перфузия КА.

В небольшом, рандомизированном, плацебо-контролируемом, перекрестном исследовании с участием 16 пожилых больных систолической АГ (САГ), устойчивой к обычной антигипертензивной терапии, изучали влияние приема разных медикаментозных препаратов на уровень САД и показатели ПВ [87]. В первой части исследования сравнивали эффекты применения однократной дозы плацебо, ИС-5-МН, эпросартана и каптоприла. Во второй части оценивали действие однократного приема ИС-5-МН или плацебо на фоне предшествующей терапии блокаторами рецепторов ангиотензина II (БАР). АД измеряли сфигмоманометром, а составляющие ПВ с помощью апplanationного тонометра, прикладываемого к лучевой артерии. После приема ИС-5-МН по сравнению с плацебо САД в аорте снижалось на 34 мм рт.ст. ($p < 0,001$), после приема каптоприла — на 23 мм рт.ст. ($p < 0,001$) и эпросартана — на 15 мм рт.ст. ($p < 0,05$). Соответствующее снижение пульсового давления (ПАД) в аорте составило 29 мм рт.ст. ($p < 0,001$), 18 мм рт.ст. ($p < 0,001$) и 10 мм рт.ст. ($p < 0,05$), соответственно. Отмечено существенное различие воздействия изучаемых препаратов на профиль ПВ: индекс прироста статистически значимо не изменялся после применения каптоприла или эпросартана по сравнению с плацебо, но статистически значимо снижался на ~ 50% после приема ИС-5-МН как в первой, так и второй части исследования ($p < 0,0001$). Сходные результаты были получены в других небольших исследованиях эффективности применения ИС-5-МН у пожилых больных изолированной САГ (ИСАГ) [88,89]. Результаты этих исследований позволяют предположить, что применение ИС-5-МН у пожилых больных ИСАГ положительно влияет на патологические характеристики отраженных волн [87].

Эффективность применения ИС-5-МН в дозе 60 мг/сут. однократно утром как в виде монотерапии, так и в комбинации с фелодипином и/или рамиприлом, была установлена в крупном, многоцентровом, рандомизированном, открытом исследовании с участием 1041 пожилого больного ИСАГ [90]. Известно, что назначение ИС-5-МН для лечения ИСАГ не сопровождается развитием толерантности к препарату [91].

Влияние лекарственной формы ИС-5-МН на клиническую эффективность препарата. Таблетки ИС-5-МН ретард с пролонгированным действием обычно содержат немедленно высвобождающийся ИС-5-МН и препарат с замедленным высвобождением в соотношении примерно 1:2,5 [92,93].

В открытом, рандомизированном, перекрестном исследовании, включавшем 44 больных СС напряжения, изучалась эффективность применения двух форм — таблеток ретардной формы ИС-5-МН с контролируемым высвобождением в дозе 60 мг/сут. однократно и обычной формы препарата [94]. После вводного периода (одна неделя), во время кото-

рого больные не получали нитраты, больные были распределены на группы приема ИС-5-МН ретард 60 мг/сут. однократно и ИС-5-МН 20 мг 2 раза в сут. в течение 2 нед. Вслед за этим следовал период вымывания с плацебо в течение 1 нед., после которого больные в течение 2 нед. получали альтернативный препарат. Применение обеих форм препарата по сравнению с плацебо сопровождалось статистически значимым увеличением продолжительности выполнения нагрузочного теста до снижения сегмента $ST \geq 1$ мм. Однако время до развития приступа стенокардии статистически значимо возросло только на фоне приема ИС-5-МН ретард. Через 2 нед. лечения ИС-5-МН ретард по сравнению с обычной ИС-5-МН вызывал более выраженное увеличение общей продолжительности выполнения нагрузочного теста; имеются данные о том, что при использовании такой формы ИС-5-МН концентрация препарата в крови остается на высоком терапевтическом уровне через 5 и 12 ч после приема и только затем постепенно снижается, становясь ниже минимальной терапевтической (100 нг/мл) через 24 ч.

В более крупном исследовании DUMQOL (**D**utch **M**ononitrate **Q**uality of **L**ife) было показано, что назначение более высокой дозы ИС-5-МН ретард с медленным высвобождением в дозе 100 мг/сут. однократно, приводило к более выраженному улучшению ФК (NYHA) по сравнению со средней дозой 50 мг/сут. однократно [95]. Прием более высокой дозы также сопровождался статистически значимо большим улучшением качества жизни (КЖ). Использование дозы 100 мг/сут. по сравнению с 50 мг/сут. не сопровождалось увеличением частоты развития побочных эффектов, включая рикошетную стенокардию перед приемом следующей дозы («эффект нулевого часа»). В том же исследовании было показано, что однократный прием ИС-5-МН ретард сопровождался более выраженными положительными изменениями КЖ по сравнению с применением ИС-5-МН несколько раз в день [96]. Причем наибольший эффект от перевода больных на однократный прием ИС-5-МН ретард имел место у больных СД и с ГХС [97].

Назначение ИС-5-МН-МВ 1 раз в сут. по сравнению с многократным приемом сопровождалось более высокой степенью выполнения предписанного режима терапии и экономической эффективностью [98].

В исследовании на здоровых добровольцах показано, что прием ИС-5-МН ретард вместе с пищей замедляет абсорбцию препарата и немного увеличивает его биодоступность [99]. Это не имеет большого клинического значения. Измельчение таблетки ИС-5-МН ретард до приема значительно уменьшает антиишемический эффект препарата [100].

Дополнительные эффекты органических нитратов. В крупном фармако-эпидемиологическом исследовании случай-контроль, содержащем данные

о 124 655 лицах, у которых были костные переломы в течение 2000г (случай) и данные о 373 962 лицах, у которых не было переломов (контроль), оценивали частоту применения органических нитратов, включая ИС-5-МН, в течение предшествующих 5 лет [101]. После учета ряда дополнительных факторов, применение нитратов статистически значимо снижало на 11% риск костного перелома любой локализации (Отношение шансов – ОШ=0,89 при 95% ДИ 0,86:0,92) и на 15% риск перелома бедра (ОШ=0,85 при 95% ДИ 0,79:0,92). Риск переломов любой локализации уменьшался как у мужчин, так и у женщин, а риск перелома бедра только у женщин. Снижение риска перелома бедра зависело от дозы препарата. Для установления причинно-следственных связей между использованием нитратов и костными переломами необходимы дополнительные исследования. Следует отметить, что результаты предварительного, рандомизированного, клинического испытания свидетельствуют о том, что назначение ИС-5-МН женщинами в постменопаузе приводит к статистически значимому увеличению образования костной ткани и снижению ее резорбции. Механизм влияния нитратов на риск переломов может быть связан с тем, что окись азота стимулирует образование кости, подавляя ее резорбцию; по крайней мере, такой эффект наблюдали *in vitro* [102].

Безопасность и переносимость применения ИС-5-МН. В РКИ с участием 89 больных СС напряжения, сравнивалась эффективность и переносимость разных доз ИС-5-МН [103]. Больных рандомизировали в группы приема ИС-5-МН в дозе 60 мг/сут. однократно в течение 2 нед. или 30 мг/сут. однократно в течение 1 нед., а затем по 60 мг/сут. однократно в течение 1 нед. Вслед за этим следовал 2-недельный период вымывания, после которого использовали альтернативный режим приема препарата. Обе схемы приема ИС-5-МН оказались одинаково эффективными для уменьшения стенокардии и не сопровождалась развитием толерантности. У 30% больных терапия не сопровождалась появлением головной боли. Применение низкой дозы ИС-5-МН по сравнению с высокой сопровождалось меньшей частотой развития головных болей – 45 и 57 больных, соответственно ($p < 0,02$).

Несмотря на то, что клинические исследования применения пролонгированных форм ИС-5-МН не включали больных > 65 лет, Администрация США по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов предлагает соблюдать осторожность при подборе дозы препарата у пожилых [104]. Рекомендуется начинать терапию с небольших доз и учитывать наличие заболеваний печени, почек, а также сопутствующую терапию.

Назначение ретардных форм нитратов относительно противопоказано при гипертрофической обструктивной кардиомиопатии из-за возможности увеличения обструкции выносящего тракта ЛЖ и усиления митральной регургитации, развития предобморочных и обморочных состояний [13]. У больных с выраженным аортальным стенозом также следует избегать использования НГ из-за опасности развития обморочного состояния. Однако в некоторых случаях НГ можно с осторожностью назначать этим больным для купирования приступов стенокардии [13].

Известно, что прием силденафила (Виагры) приводит к расширению неизменных КА, и что одновременное применение нитратов и силденафила статистически значимо увеличивает риск развития потенциально опасной для жизни артериальной гипотонии и снижает кровяное давление в стенозированных КА [105,106]. Больные, использующие нитраты должны быть предупреждены о возможности развития серьезных осложнений при приеме силденафила в течение 24 ч после приема нитратов, включая использование НГ сублингвально.

Заключение

Эффективность применения нитратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) недостаточно изучена в крупных РКИ. В большинстве клинических рекомендаций по лечению разных форм ИБС нитраты занимают вполне определенное место [13, 25, 58]. Несмотря на противоречивые мнения об эффективности назначения нитратов для лечения ССЗ, по-видимому, следует согласиться с тем, что нитраты еще долго будут использоваться при ИБС в связи с их доказанной эффективностью для уменьшения симптомов заболевания [107].

Литература

1. Murrell W. Nitroglycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879; 1(80-81): 113.
2. Bogaert MG. Organic nitrates in therapy: a 100-year development. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1984; 46(1): 53-61.
3. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца. *Сердце* 2003; 2(8): 88-90.
4. Teo KK, Catellier DJ. Long-term nitrate use in chronic coronary artery disease: need for a randomized controlled trial. *Am Heart J* 1999; 138 (Pt 1): 400-2.
5. Verheugt FWA. Acute coronary syndromes: drug treatments. *Lancet* 1999; 353(Suppl II): 20-3.
6. Abrams J. Nitroglycerin and long-acting nitrates in clinical practice. *Am J Med* 1983; 74: 85-94.
7. Kaski JC, Plaza LR, Meran DO, et al. Improved coronary supply: prevailing mechanism of action of nitrates in chronic stable angina. *Am Heart J* 1985; 110: 238-45.
8. Lacoste LL, Theroux P, Lidon RM, et al. Antithrombotic properties of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 73(15): 1058-62.
9. Parker JD, Parker JO. Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris. *N Engl J Med* 1998; 338: 520-31.
10. Bogaert MG. Pharmacokinetics of organic nitrates in man: an overview. *Eur Heart J* 1988; 9(Suppl A): 33-7.
11. Armstrong PW, Moffat JA, Marks GS. Arterial-venous nitroglycerin gradient during intravenous infusion in man. *Circulation* 1982; 66: 1273-6.
12. Murad F. Drugs used for the treatment of angina: organic nitrates, calcium-channel blockers, and b-adrenergic antagonists. In: Gilman A.G., Rall T.W., Nies A.S., Taylor P., eds. *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed. New York: Pergamon Press 1990; 764-83.
13. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
14. Daly CA, Clemens F, Sendon JL, et al. The clinical characteristics and investigations planned in patients with stable angina presenting to cardiologists in Europe: from the Euro Heart Survey of Stable Angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 996-1010.
15. Emanuelsson H, Ake H, Kristi M, Arina R. Effects of diltiazem and isorbide-5-mononitrate, alone and in combination, on patients with stable angina pectoris. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 36: 561-5.
16. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet* 1991; 338: 1036-9.
17. Ciampricotti R, Schotborgh CE, de Kam PJ, van Herwaarden RH. A comparison of nicorandil with isorbide mononitrate in elderly patients with stable coronary heart disease: the SNAPE study. *Am Heart J* 2000; 139: 939-43.
18. Hall R, Chong C. A double-blind, parallel-group study of amlodipine versus long-acting nitrate in the management of elderly patients with stable angina. *Cardiology* 2001; 96: 72-7.
19. Glasser SP. Effect of extended-release isorbide mononitrate one hour after dosing in patients with stable angina pectoris. *IMDUR Study Group. Am J Cardiol* 1997; 80(12): 1546-50.
20. Hennig L, Andresen D, Hennig A, et al. Comparison of the effect of isorbide-5-mononitrate and isorbide dinitrate in a slow-release form on exercise-induced myocardial ischemia. *J Clin Pharmacol* 1991; 31: 636-40.
21. Nyberg G. Current Status of Isorbide-5-Mononitrate Therapy in Chronic Stable Angina Pectoris. *Am J Ther* 1994; 1(1): 93-101.
22. Jansen R, Cleophas TJ, Zwinderman AH, Niemeijer MG. Chronic nitrate therapy in patients with angina with comorbidity. *Am J Ther* 2006; 13: 188-91.
23. Larrat EP. Cost-effectiveness study of nitrate therapy using a decision analysis methodology. *Hosp Formul* 1994; 29(4): 277-8.
24. Kou V, Nassisi D. Unstable angina and non-ST-segment myocardial infarction: an evidence-based approach to management. *Mt Sinai J Med* 2006; 73: 449-68.
25. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—2002: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002; 106: 1893-900.
26. DePace N, Herling IM, Kotler MN, et al. Intravenous nitroglycerin for rest angina. Potential pathophysiologic mechanisms of action. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1806-9.
27. Roubin GS, Harris PJ, Eckhardt I, et al. Intravenous nitroglycerin in refractory unstable angina pectoris. *Aust N Z J Med* 1982; 12: 598-602.
28. Kaplan KDR, Parker M, Przybylek J, et al. Intravenous nitroglycerin for the treatment of angina at rest unresponsive to standard nitrate therapy. *Am J Cardiol* 1983; 51: 694-8.
29. Gobel EJ, Hautvast RW, van Gilst WH, et al. Randomised, double-blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. *Lancet* 1995; 346: 1653-7.
30. Flather M, Collinson J, Wright A, et al. 71 Practice patterns for patients with unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: UK prospective registry of acute ischaemic syndromes (PRAIS-UK). *Lancet* 1999; 353(Suppl 3): 65.
31. Cotter G, Faibel H, Barash P, et al. High-dose nitrates in the immediate management of unstable angina: optimal dosage, route of administration, and therapeutic goals. *Am J Emerg Med* 1998; 16(3): 219-24.
32. Figueras J, Lidon R, Cortadellas J. Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest. *Eur Heart J* 1991; 12: 405-11.
33. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, Peto R. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of randomised trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
34. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
35. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
36. Thadani U. Oral nitrates: more than symptomatic therapy in coronary heart disease? *Cardiovasc Drugs Ther* 1977; 11: 213-8.
37. Woods KL. Commentary: biostatistics, biological mechanisms and Bayes: lessons from the magnesium trials. *Int J Epidemiol* 2002 Feb; 31(1): 105-6.
38. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28-66.
39. Nakamura Y, Moss AJ, Brown MW, et al. Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies.

- Multicenter Myocardial Ischemia Research Group. *Am Heart J* 1999; 138(3 Pt 1): 577-85.
40. The Multicenter Diltiazem Post-infarction Trial Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-92.
 41. Moss AJ, Goldstein RE, Hall WJ, et al. Detection and significance of myocardial ischemia in stable patients after recovery from an acute coronary event. *JAMA* 1993; 269: 2379-85.
 42. Nakamura Y, Kawai C, Moss AJ, et al. Comparison between Japan and North America in the posthospital course after recovery from an acute coronary event. *Int J Cardiol* 1996; 55: 245-54.
 43. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4: a clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995; 91: 37-47.
 44. Rakhita RD, Marber MS. Nitric oxide: an emerging role in cardioprotection? *Heart* 2001; 86: 368-72.
 45. Qu XB, Xiao X, Liu Q, Liu YS. Prognostic effect of angina before acute myocardial infarction in elderly patients. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2000; 25(1): 80-2.
 46. Hill M, Takano H, Tang XL, et al. Nitroglycerin induces late preconditioning against myocardial infarction in conscious rabbits despite development of nitrate tolerance. *Circulation* 2001; 104(6): 694-9.
 47. Jugdutt BI, Khan MI, Jugdutt SJ, et al. Impact of left ventricular unloading after late reperfusion of canine anterior myocardial infarction on remodeling and function using isosorbide-5-mononitrate. *Circulation* 1995; 92: 926-34.
 48. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion and complication: effect of timing, dosage and infarct location. *Circulation* 1988; 78: 906-19.
 49. Mahmarian JJ, Moyo LA, Chinoy DA, et al. Transdermal nitroglycerin patch therapy improves left ventricular function and prevents remodeling after acute myocardial infarction: results of a multicenter prospective randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Circulation* 1998; 97: 2017-24.
 50. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. *JACC* 1996; 27: 337-44.
 51. Katz RJ, Levy WS, Buff L, et al. Prevention of nitrate tolerance with angiotensin converting enzyme inhibitors. *Circulation* 1991; 83: 1271-7.
 52. Meredith IT, Alison JF, Zhang F-M, et al. Captopril potentiates the effects of nitroglycerin in the coronary vascular bed. *JACC* 1993; 22: 581-7.
 53. Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of organic nitrates in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999; 99: 2652-7.
 54. Latini R, Staszewsky L, Maggioni AP, et al. Beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor and nitrate association on left ventricular remodeling in patients with large acute myocardial infarction: the Delapril Remodeling after Acute Myocardial Infarction (DRAM) trial. *Am Heart J* 2003; 146(1): 133-41.
 55. Tingberg E, Roijer A, Thilen U, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled long-term study of isosorbide-5-mononitrate therapy in patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003; 145(1): E1.
 56. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation* 2000; 101: 2981-8.
 57. Lewis BS, Rabinowitz B, Schlesinger Z, et al. Effect of isosorbide-5-mononitrate on exercise performance and clinical status in patients with congestive heart failure. Results of the Nitrates in Congestive Heart Failure (NICE) Study. *Cardiology* 1999; 91(1): 1-7.
 58. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104(24): 2996-3007.
 59. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-55.
 60. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13.
 61. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001-7.
 62. Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, et al. Intermittent large dose nitrates added to standard therapy, improves left ventricular function and exercise capacity in patients with chronic heart failure [abstr]. *JACC* 1999; 33: 188A.
 63. Sussex BA, Campbell NR, Raju MK, McKay DW. The antianginal efficacy of isosorbide dinitrate therapy is maintained during diuretic treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 229-34.
 64. Elkayam U, Weber L, McKay C, Rahimtoola S. Spectrum of acute hemodynamic effects of nifedipine in severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985; 56: 560-6.
 65. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, Nattel S. Diltiazem increases late-onset congestive heart failure in postinfarction patients with early reduction in ejection fraction. The Adverse Experience Committee; and the Multicenter Diltiazem Postinfarction Research Group. *Circulation* 1991; 83: 52-60.
 66. Littler WA, Sheridan DJ. Placebo controlled trial of felodipine in patients with mild to moderate heart failure. UK Study Group. *Br Heart J* 1995; 73: 428-33.
 67. Benatar D, Hall V, Reddy S, Gheorghide M. Clinical and neurohormonal effects of nicardipine hydrochloride in patients with severe chronic heart failure receiving angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. *Am J Ther* 1998; 5: 25-32.
 68. Gammage M. Treatment of acute pulmonary oedema: diuresis or vasodilatation? *Lancet* 1998; 351: 382-8.
 69. Chatterjee K, Parmley WW, Ganz W, et al. Haemodynamic and metabolic responses to vasodilator therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 1973; 48: 1183-93.
 70. Nelson GIC, Silke B, Ahuja RC, et al. Haemodynamic advantages of isosorbide dinitrate over furosemide in acute heart failure following myocardial infarction. *Lancet* 1983; 1: 730-2.
 71. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389-93.
 72. Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, et al. High-dose intravenous isosorbide-dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *JACC* 2000; 36: 832-7.
 73. Sporn-Radun S, Betzein G, Kaufmann B, et al. Effect and pharmacokinetics of isosorbide dinitrate in normal man. *Eur Clin J Pharmacol* 1980; 18: 237-44.
 74. Taylor T, Chasseaud LF, Doyle E. Pharmacokinetics of isosorbide dinitrate after intravenous infusion in human subjects. *Biopharm Drugs Dispos* 1980; 1: 149-56.
 75. Morrison RA, Weigand UW, Jahnchem E, et al. Isosorbide dinitrate kinetics and dynamics after intravenous, sublingual and

- percutaneous dosing in angina. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33: 747-56.
76. Gammage MD, Murray RG, Littler WA. Isosorbide-5-mononitrate in the treatment of acute left ventricular failure following acute myocardial infarction. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 29: 639-43.
77. Johnson A, Mackway-Jones K. Frusemide or nitrates in acute left ventricular failure. *Emerg Med J* 2001; 18: 59-60.
78. Лондон Ж. Ремоделирование артерий и артериальное давление у больных с уремией. *Нефрология и диализ* 2000;2(3). Available at: www.dialysis.ru/magazine/2000-3/
79. Latbam RD, Westerhof N, Sipkema P, et al. Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* 1985; 72: 1257-69.
80. O'Rourke MF, Kelly RP. Wave reflections in systemic circulation and its implications in ventricular function. *J Hypertens* 1993; 11: 327-37.
81. Nichols WW, O'Rourke M.E. (1998). Vascular impedance. In McDonald's blood/low in arteries: theoretical, experimental and clinical principles, (4 ed.), Edward Arnold, London.
82. O'Rourke MF. Arterial function in health and disease. Churchill Livingstone, Edinburgh 1982.
83. Safar ME, London GM. The arterial system in human hypertension. In Textbook of Hypertension, (ed. J.D. Swales), pp. 85-102, Blackwell Scientific, London 1994.
84. O'Rourke ME. Mechanical principles in arterial disease. *Hypertension* 1995; 26: 2-9.
85. Benetos A, Safar M, Rudnicki A, et al. Pulse pressure; a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension* 1997; 30: 1410-5.
86. Mitchell GF, Moya LM, Braunwald E, et al. Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1997; 96: 4254-60.
87. Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL. Effects of isosorbide mononitrate and AII inhibition on pulse wave reflection in hypertension. *Hypertension* 2003; 41(2): 297-301.
88. Felizardo A, Maldonado J, Pego M, et al. Role of nitrates in pharmacologic modulation of reflected waves and their significance in the treatment of arterial hypertension in the elderly. *Rev Port Cardiol* 1997; 16(7-8): 607-11.
89. Stokes GS, Barin ES, Gilfillan KL, Kaesemeyer WH. Interactions of L-arginine, isosorbide mononitrate, and angiotensin II inhibitors on arterial pulse wave. *Am J Hypertens* 2003; 16(9 Pt 1): 719-24.
90. Lohmann FW. Treatment of Isolated Systolic Hypertension. *Clin Drug Invest* 1999; 18(3): 173-81.
91. Stokes G.S. Nitrates as adjunct hypertensive treatment. *Curr Hypertens Rep* 2006; 8: 60-8.
92. Trenk D, Hinder M, Stengele E, et al. Comparison of the initial hemodynamic effects of immediate-release ver-sus sustained-release isosorbide-5-mononitrate following single oral doses. *J Clin Pharmacol* 2000; 40: 168-76.
93. Cleophas TJ, Niemeyer MG, Zwinderman AH., van der Wall EE. Isosorbide mononitrate 30% immediate-release 70% sustained-release formulation: a review. DUMQOL (DUTch Mononitrate Quality of Life) Study Group. *Angiology* 2000; 51: 631-8.
94. Chen YH, Ding PY, Wang SP. Anti-ischemic and anti-anginal effects of controlled-release and conventional isosorbide-5-mononitrate in stable angina pectoris. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998; 61: 577-83.
95. Zwinderman AH, Cleophas TJ, van der Sluijs H, et al. Comparison of 50-mg and 100-mg sustained-release isosorbide mononitrate in the treatment of stable angina pectoris: effects on quality-of-life indices. Dutch Mononitrate Quality of Life (DUMQOL) Study Group. *Angiology* 1999; 50: 963-9.
96. Niemeyer MG, Kleinjans HA, de Ree R, et al. Comparison of multiple-dose and once-daily nitrate therapy in 1212 patients with stable angina pectoris: effects on quality of life indices. Dutch Mononitrate Quality of Life (DUMQOL) Study Group. *Angiology* 1997; 48: 855-62.
97. Jansen R, Cleophas TJ, Zwinderman AH, Niemeijer MG. Chronic nitrate therapy in patients with angina with comorbidity. *Am J Ther* 2006; 13: 188-91.
98. Brown RE, Kendall MJ, Halpern MT. Cost analysis of once-daily ISMN versus twice-daily ISMN or transdermal patch for nitrate prophylaxis. *J Clin Pharm Ther* 1997; 22: 67-76.
99. Kosoglou T, Kazierad DJ, Schentag JJ, et al. Effect of food on the oral bioavailability of isosorbide-5-mononitrate administered as an extended-release tablet. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 151-8.
100. Hider JD, Shehab Z, Courteney-Harris R. Effectiveness of modified release isosorbide mononitrate affected by incorrect use. *BMJ* 2000; 320: 483.
101. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide case-control study. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1811-7.
102. Nabhan AF. A randomized clinical trial of the effects of isosorbide mononitrate on bone formation and resorption in postmenopausal women: a pilot study. *Hum Reprod* 2006; 21: 1320-4.
103. Cleophas TJ, Niemeyer MC, van der Wall EE, van der Meulen J. Nitrate-induced head-ache in patients with stable angina pectoris: beneficial effect of starting on a low dosage. 5-ISMN headache study group. *Angiology* 1996; 47: 679-85.
104. Food and Drug Administration Approvals. *Medscape Pharmacists* 2003; 4(1). Available at: www.medscape.com.
105. Cheitlin MD, Hutter AMJr, Brindis RG, et al. ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. *JACC* 1999; 33: 273-82.
106. Ishikura F, Beppu S, Hamada T, et al. Effects of sildenafil citrate (Viagra) combined with nitrate on the heart. *Circulation* 2000; 102(20): 2516-21.
107. Darius H. Role of nitrates for the therapy of coronary artery disease patients in the years beyond 2000. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 34(Suppl 2): S15-20; discussion S29-31.

Поступила 15/03-2007