



АСОЦІАЦІЯ КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

Нітрати в лікуванні серцево-судинних захворювань

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

**Підготовлені робочою групою
Асоціації кардіологів України
з атеросклерозу і хронічних форм
ішемічної хвороби серця:**

Луцай М.І. — модератор групи (Київ)

Волков В.І. (Харків), Голікова І.П. (Київ), Долженко М.М. (Київ),
Коваль О.А. (Дніпропетровськ), Коркушко О.В. (Київ),
Лисенко А.Ф. (Київ), Маньковський Б.М. (Київ),
Мітченко О.І. (Київ), Ришко М.В. (Ужгород),
Середюк М.М. (Івано-Франківськ), Смирнова І.П. (Київ),
Федьків С.В. (Київ), Фуркало М.К. (Київ), Целуйко В.Й. (Харків)

Зміст

Перелік скорочень.....	3
Вступ.....	4
Механізм дії, фармакологічні ефекти, лікарські форми органічних нітратів.....	4
Антиангінальна ефективність органічних нітратів	11
Застосування нітратів у терапії стабільної ішемічної хвороби серця	14
Органічні нітрати при гострих формах ішемічної хвороби серця.....	18
Органічні нітрати в терапії ускладнених гіпертензивних кризів.....	20
Органічні нітрати при гострій і хронічній серцевій недостатності.....	22
Толерантність до органічних нітратів	24
Побічні реакції при призначенні органічних нітратів	25
Протипоказання і особливості призначення органічних нітратів.....	27
Висновки	28
Список літератури.....	29

Перелік скорочень

АТ	— артеріальний тиск
ВЧТ	— внутрішньочерепний тиск
ГКС	— гострий коронарний синдром
ГСН	— гостра серцева недостатність
ДФН	— дозоване фізичне навантаження
ІДН	— ізосорбіду динітрат
ІМ	— інфаркт міокарда
ІМН	— ізосорбіду мононітрат
ЕЗФР	— ендотелійзалежний фактор релаксації
ІХС	— ішемічна хвороба серця
НГ	— нітрогліцерин
СН	— серцева недостатність
ХСН	— хронічна серцева недостатність
цГМФ	— циклічний гуанозинмонофосфат
ЧСС	— частота серцевих скорочень
NO	— оксид азоту

Вступ

Органічні нітрати застосовують для лікування різних клінічних проявів ішемічної хвороби серця (ІХС), включаючи стабільну, вазоспастичну, нестабільну і постінфарктну стенокардію [1–4]. Наявність у пацієнта нападів стенокардії є основним показанням для призначення нітратів, у першу чергу, нітрогліцерину. Ефективне купірування нападів болю в грудній клітці за допомогою НГ вважається чутливим критерієм, що підтверджує діагноз стенокардії. На теперішній час у клінічній практиці знайшли застосування 3 препарати з групи органічних нітратів — тринітрат гліцерину (нітрогліцерин, НГ), ізосорбїду динітрат (ІДН) та ізосорбїду мононітрат (ІМН).

Механізм дії, фармакологічні ефекти, лікарські форми органічних нітратів

Усі органічні нітрати мають спільний механізм дії і належать до ендотелійнезалежних вазодилататорів [5, 6]. Їх антиангінальний ефект реалізується за рахунок зниження потреби міокарда в кисні і оптимізації коронарного кровотоку. Нітрати є проліка-ми. Вони діють як донори оксиду азоту (NO), що вивільняється *in situ* в процесі метаболізму. NO, що утворився у такий спосіб, є аналогом однієї з найважливіших сигнальних молекул у серцево-судинній системі — ендотелійзалежного фактора релаксації (ЕЗФР). З ним пов'язують регуляцію судинного тонусу, апоптоз клітинних елементів судинної стінки, вплив на адгезію лейкоцитів і проліферацію гладеньком'язових клітин. NO бере участь у пригніченні адгезії та агрегації тромбоцитів. У природних умовах синтез і біодоступність NO визначаються станом ендотелію. Наприклад, вплив вазоконстрикторів, серотоніну і тромбоксану

приводить до активації синтезу NO і, відповідно, до розслаблення гладеньком'язового шару судинної стінки. При атеросклеротичному ушкодженні ендотелію цей механізм порушується.

Від моменту вивільнення NO ефекти нітратів і ендогенного ЕЗФР ідентичні, проте, на відміну від останнього, нітрати діють незалежно від стану ендотелію, в тому числі і при його ураженні за рахунок атеросклерозу. Тобто, нітрати імітують дію NO навіть за наявності пошкодженого ендотелію. Експериментальні дослідження свідчать про значення ендогенного оксиду азоту в усуненні наслідків ішемії міокарда. Призначення фармакологічних засобів — донорів NO — ймовірно, прискорює цей процес. Так, НГ при внутрішньовенному або трансдермальному введенні здоровим добровольцям чинив захисну дію на ендотелій при експериментальній ішемії; у пацієнтів з ІХС зменшував ішемію під час коронарної ангіопластики та фізичного навантаження. Утім, існують роботи, де було виявлено негативний вплив хронічного прийому нітратів на функцію ендотелію. Так, *G.R. Thomas et al. (2007)*, *M. Knorr et al. (2011)*, *M. Oelze et al. (2013)* виявили ендотеліальну дисфункцію і розвиток оксидативного стресу за рахунок активації судинної та фагоцитарної НАДФ-оксидази і порушення зв'язування NO при постійному застосуванні терапевтичних доз різних нітратів [7–9]. Проте, значення отриманих результатів для клінічного застосування препаратів остаточно не визначено і вимагає подальшого серйозного вивчення.

У гладеньком'язових клітинах судинної стінки і тромбоцитах оксид азоту стимулює фермент гуанілатциклазу, що спричиняє утворення циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ). Підвищення вмісту цГМФ супроводжується активацією цГМФ-залежної протеїнкінази, зниженням внутрішньоклітинної концентрації Ca^{++} , дефосфорилуванням легких ланцюгів міозину і в результаті призводить до вираженої вазодилатації та зменшення функціо-

нальної активності тромбоцитів. Існують експериментальні дані щодо антиатеросклеротичних властивостей нітратів [10].

Вазодилатація, основний гемодинамічний ефект нітратів, має дозозалежний характер [5, 6, 11]. Низькі дози препаратів викликають розширення переважно венозних судин, що спричиняє депонування крові у венозному руслі і зниження переднавантаження на серце (перевантаження об'ємом). Зменшення припливу крові до серця за рахунок зазначеного механізму супроводжується зниженням тиску в його камерах, зокрема, кінцево-діастолічного тиску в порожнині лівого шлуночка і, в результаті, — зменшенням систолічного напруження його стінок. Унаслідок цього потреба міокарда в кисні знижується, а його перфузія покращується, особливо в субендокардіальних ділянках, що відіграє важливу роль при розвитку ішемії у хворих на ІХС. Високі дози нітратів справляють більш виражений вплив на великі артерії й артеріоли з діаметром просвіту більше 100 мкм (післянавантаження). Усі нітропрепарати можуть попереджати і купірувати спазм коронарних артерій, що підтверджується даними ангіографічних досліджень. Уважається, що ці препарати здатні протидіяти можливим констрикторним факторам. Принципово важливою фармакодинамічною дією нітратів є перерозподіл коронарного кровотоку з підвищенням перфузії субендокардіальних ділянок міокарда, оскільки саме ці ділянки серцевого м'яза найбільш уразливі в умовах ішемії. Уважається, що такий ефект реалізується за рахунок декількох механізмів, включаючи селективне розширення великих коронарних судин; покращення колатерального кровотоку і зменшення діастолічного тиску в лівому шлуночку [12]. Нітрати знижують артеріальний тиск (АТ) і рефлекторно підвищують частоту серцевих скорочень (ЧСС) [6–8, 10]. Вони знижують тиск заклинювання легневих капілярів, легневий венозний тиск

і тиск у правому передсерді, що сприяє усуненню симптоматики (задишка) при гострій лівошлуночкової недостатності різного генезу, в тому числі і при інфаркті міокарда (ІМ) з набряком легенів [13]. Завдяки дії NO і активації гуанілатциклази нітрати чинять антитромбоцитарну дію, зменшуючи агрегацію і адгезію тромбоцитів. Крім судинних ефектів, нітрати справляють міорелаксуючу дію на гладеньку мускулатуру бронхів, шлунково-кишкового тракту, жовчо- і сечовивідних шляхів [5, 6, 11].

Незважаючи на універсальність дії органічних нітратів, препарати цієї групи істотно розрізняються за своїми фармакологічними властивостями. Найбільш значущі відмінності нітратів стосуються таких важливих показників фармакокінетики, як біодоступність (% діючої речовини, що потрапляє до системного кровотоку і чинить терапевтичний ефект) і період напіввиведення, що відображає тривалість дії ліків.

НГ як ліпофільна речовина характеризується швидким розвитком фармакологічного ефекту, дуже коротким (до 7–8 хвилин) періодом напіввиведення і широким діапазоном індивідуальної біодоступності при всмоктуванні зі шлунково-кишкового тракту, оскільки активно руйнується системою печінкових нітратредуктаз. Тому в сучасних лікарських формах НГ не використовують в таблетках для прийому внутрішньо, діюча речовина абсорбується зі слизової ротової порожнини (сублінгвальні таблетки, аерозолі) і шкіри (пластирі, мазі). Існують також розчини для внутрішньовенного введення. Сублінгвальний прийом НГ забезпечує пряме потраплення активного інгредієнта до системного кровообігу з майже 100% біодоступністю. НГ виявляється в крові вже за 15 секунд після прийому. Максимальна концентрація препарату в плазмі реєструється протягом 2–3 хвилин, що визначає швидке настання терапевтичного ефекту. Тривалість дії класич-

ного сублінгвального НГ, у середньому, становить 30 хвилин, максимальна добова доза — до 10 мг [14, 15].

ІДН випускається у вигляді таблеток для прийому внутрішньо, швидкодіючих (сублінгвальні таблетки, спреї) і пролонгованих лікарських форм.

При сублінгвальному прийомі ІДН швидко всмоктується, його гемодинамічні ефекти та антиангінальна дія реєструються протягом 2–5 хвилин. Тобто купірування нападу стенокардії відбувається дещо повільніше, ніж після застосування НГ, проте тривалість дії препарату (60–120 хвилин) у 2–3 рази більше. Дія аерозольної форми ІДН настає приблизно вдвічі швидше, ніж сублінгвальних таблеток. При застосуванні лікарських форм ІДН, що всмоктуються зі слизової ротової порожнини, препарат не піддається первинному печінковому метаболізму і тому має досить високу і стабільну біодоступність — до 60% (при пероральному прийомі — до 30%).

Дози ІДН для прийому внутрішньо варіюють від 20 до 120 мг/добу. При цьому звичайні таблетки ізосорбїду повинні призначатися кожні 4–6 год. Їх дія починається через 15–40 хвилин після прийому. Максимальний ефект розвивається за 1,5–2 години, загальна тривалість дії становить, у середньому, 4–6 годин. Препарат піддається інтенсивному первинному печінковому метаболізму з утворенням 2 активних метаболітів: ізосорбїду-5-мононітрат і ізосорбїду-2-мононітрат з періодами напіввиведення 4–6 годин і 1,5–2 години, відповідно. Від 80 до 100% активного інгредієнта після разової дози виводиться із сечею протягом 24 годин, переважно у вигляді метаболітів [14, 16].

На теперішній час найчастіше використовують лікарські форми ІДН тривалої дії (з повільним вивільненням), що забезпечують терапевтичну концентрацію діючої речовини в плазмі кро-

ві до 12 годин. Усі фармакодинамічні ефекти таких препаратів розвиваються повільніше. Зручність їх застосування пов'язана з можливістю прийому 1–2 рази протягом доби. Лікування пролонгованими препаратами ІДН рекомендовано розпочинати з мінімальної дози (20–40 мг/добу), поступово збільшуючи її до оптимальної, що попереджає появу нападів стенокардії.

Для НГ і ІДН існують лікарські форми в мазях і пластирах. Слід зазначити, що в Україні трансдермальні форми нітропрепаратів не знайшли широкого застосування і на сьогодні відсутні в аптечній мережі. Загальні правила застосування пластрів і мазей нітратів передбачають їх аплікацію на вільну від волосяного покриву, неушкоджену шкіру в ділянці грудної клітки, спини, верхніх кінцівок. У разі регулярного застосування таких форм рекомендовано змінювати місця їх нанесення, щоб уникнути подразнення шкіри. При повторному застосуванні трансдермальних форм нітратів необхідно ретельно видаляти залишки попередніх аплікацій.

ІМН, третій із застосовуваних у сучасній кардіології нітратів, фактично, є активним метаболітом ІДН. Гідрофільний препарат, при пероральному застосуванні має стабільну високу (до 90–100%) біодоступність і найбільшу серед нітратів тривалість дії (час напіввиведення до 5 годин). Дози препарату варіюють від 20 до 120 мг/добу [14].

Фармакологічні особливості лікарських засобів визначають показання до їх застосування. Під час нападу стенокардії НГ має виражений і швидкий (протягом кількох хвилин) терапевтичний ефект, у зв'язку з чим він вважається еталонним препаратом у гострих ситуаціях. Сублінгвальні таблетки і аерозольні форми НГ рекомендовані всім пацієнтам з ІХС для купірування нападів стенокардії за відсутності протипоказань. Як стандартний антиангінальний засіб НГ включено до відповідних вітчизняних та міжнародних

рекомендацій [1, 2]. Препарат застосовують для лікування стабільної, вазоспастичної, нестабільної, постінфарктної стенокардії. Кількість таблеток НГ, потрібна для усунення больових нападів протягом певного проміжку часу, наприклад, протягом доби або тижня, може використовуватися для оцінки тяжкості клінічного стану пацієнта. Цей же показник вважається простим і надійним критерієм ефективності антиангінальної терапії із застосуванням інших лікарських засобів. Призначення НГ може бути корисним як профілактичний захід, якщо препарат приймати безпосередньо перед фізичними навантаженнями, що зазвичай викликають напади стенокардії. ІДН та ІМН, враховуючи повільніший початок і триваліший період дії, застосовують з профілактичною метою для попередження нападів стенокардії. Для обох препаратів, ІДН та ІМН, існують лікарські форми пролонгованої дії, що при 1–2-разовому прийомі забезпечують терапевтичну дію протягом доби. У гострих клінічних ситуаціях (гострий коронарний синдром — ГКС, гостра серцева недостатність — ГСН) рекомендовані парентеральні форми нітратів. Такі лікарські форми існують для НГ і ІДН [3, 4].

Слід зазначити, що в Україні найбільший асортимент препаратів із групи органічних нітратів випускає ТОВ НВФ «МІКРОХІМ»:

- НГ (торгова назва НІТРО-МІК) у формі сублінгвального спрею в загальноприйнятій для міжнародної практики разовій дозі — 0,4 мг діючої речовини;
- ІДН представлено цілою низкою лікарських форм із спільною торговою назвою ІЗО-МІК:
 - сублінгвальні таблетки по 5 мг;
 - сублінгвальний спрей — в 1 дозі 1,25 мг діючої речовини;
 - таблетки для прийому внутрішньо по 10 і 20 мг;
 - концентрат для інфузій — по 10 мг у 10 мл;

-
- ІДН виробляється і в таблетках пролонгованої дії (Дикор Лонг) у різних дозах — по 20, 40, 60 мг.

Такий широкий спектр лікарських форм дозволяє обрати оптимальний препарат у різних клінічних ситуаціях. Безсумнівною перевагою названих лікарських засобів є те, що для них використовуються субстанції власного виробництва, це гарантує належну якість продукції на всіх етапах виробничого процесу.

Антиангінальна ефективність органічних нітратів

За рахунок високої антиангінальної ефективності органічні нітрати залишаються важливою складовою терапії пацієнтів, які мають напади стенокардії. Лише 10% таких хворих не реагують на терапію нітратами [17]. Прийом названих препаратів значно зменшує кількість ангінозних нападів і епізодів безбольової ішемії міокарда, а також збільшує переносимість/толерантність до фізичних навантажень [1, 2, 18]. Підвищення толерантності реєструється при проведенні діагностичних проб з дозованим фізичним навантаженням (ДФН) на велоергометрі або тредмілі. Критеріями ефективності медикаментозної терапії вважаються такі показники, як приріст потужності та тривалості ДФН до появи болю і/або ішемічних змін на ЕКГ (депресія сегмента ST) [19].

Органічні нітрати показані для лікування різних форм ІХС, включаючи стабільну, вазоспастичну, нестабільну, мікроваскулярну і постінфарктну стенокардію. Вони залишаються однією з груп з найбільшим попитом серед лікарських засобів для купірування та попередження ангінозних нападів. За даними міжнародного реєстру CLARIFY (*The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary*

artery disease), нітрати отримує кожний 5-й хворий на стабільну ІХС у світі. В Україні цей показник ще вищий — до ~40%. За результатами дослідження EPPI II, після виписки зі стаціонару майже половина хворих, які перенесли ІМ, продовжувала прийом нітратів. Антиангінальну дію НГ підтверджують результати дослідження *Randomized Trial Comparing IV Nitroglycerin and Heparin for Treatment of Unstable Angina Secondary to Restenosis after Coronary Artery Angioplasty* [20]. У ньому порівнювали ефективність внутрішньовенного введення НГ, гепарину і плацебо у 200 пацієнтів з нестабільною стенокардією, що виникла в результаті рестенозу протягом 2 місяців після коронарної ангіопластики. Як базову терапію пацієнти отримували аспірин, блокатори бета-адренорецепторів, антагоністи кальцію. Найкращі результати, враховуючи зменшення кількості нападів стенокардії, було отримано при включенні до схеми лікування НГ. Так, повторний ангінальний біль реєстрували у 75% пацієнтів, які отримували гепарин або плацебо, і лише у 42,6 і 41,7% хворих, яким вводили НГ або НГ + гепарин, відповідно ($p < 0,003$). Рефрактерна стенокардія, що вимагала ангіографічного втручання, спостерігалася у 22,9% і 29,2% хворих, які отримували плацебо і гепарин, і лише у 4,3% пацієнтів, які лікувалися НГ. Додаткове призначення гепарину не чинило значного впливу на результати терапії. Тобто, незважаючи на те, що пристінкове тромбоутворення розглядають як основний патофізіологічний механізм розвитку нестабільної стенокардії, для купірування больового синдрому у таких складних хворих ефективнішим виявився НГ. Виражений антиангінальний ефект НГ спостерігався у пацієнтів з рефрактерним больовим синдромом при нестабільній і спонтанній стенокардії. Ефективний вплив на симптоми ІХС чинили нітрати в дослідженні GISSI-3 [21]. У ньому брали участь 18895 пацієнтів з гострим ІМ, які були госпіталізо-

вані протягом перших 24 годин від початку захворювання. Усі вони планово отримували НГ внутрішньовенно протягом перших 24 годин. Потім — трансдермальну лікарську форму НГ або ІМН 50 мг/добу протягом 6 тижнів. За результатами дослідження, призначення нітратів мало достовірний антиангінальний ефект. Призначення нітратів разом з лізиноприлом у рамках зазначеного дослідження супроводжувалося покращенням прогнозу хворих як короткострокового, 6-тижневого, так і більш довготривалого, 6-місячного, хоча і не впливало на показник смертності. У масштабному дослідженні ISIS-4 (58 050 хворих з гострим ІМ) вивчали вплив на прогноз ІМН і плацебо [22]. Препарат призначали в дозі 60 мг/день. Терапію розпочинали протягом перших 8 годин після розвитку ІМ. Антитромбоцитарні препарати як базову терапію отримували 94% хворих. Тромболізис було проведено у 70% пацієнтів. Призначення досліджуваного препарату протягом 5 тижнів супроводжувалося достовірно високим антиангінальним ефектом і позитивною, хоча і недостовірною, тенденцією щодо рівня смертності хворих — 7,34%, порівняно з плацебо — 7,54%. У цілому, вважається загальноновизнаним, що призначення нітратів у різних лікарських формах дозволяє ефективно контролювати клінічні прояви стенокардії.

Разом з тим, антиангінальна ефективність препаратів з групи органічних нітратів тестувалася в невеликих, відносно коротких клінічних роботах, а питання про вплив препаратів на довготривалий прогноз хворих на ІХС, попри великий практичний досвід їх застосування, у форматі сучасної доказової медицини не вивчалася [1, 2]. У зв'язку з цим, застосування нітратів у хворих без синдрому стенокардії вважається недоцільним. За саме цією причиною немає підстав призначати препарат хворим з факторами ризику або підозрою на ІХС.

Порівняльна оцінка терапевтичної дії нітратів та інших антиангінальних препаратів, блокаторів бета-адренорецепторів та антагоністів кальцієвих каналів свідчить про співставні результати, враховуючи тижневу динаміку кількості нападів стенокардії і потреби в сублінгвальному НГ, а також показники ДФН (час до появи депресії сегмента ST, загальна тривалість навантажувальної проби). Переносимість і частота побічних реакцій, включаючи випадки відміни лікування, при застосуванні названих класів препаратів також не мають статистично значущих відмінностей [1, 2, 23–25]. Призначення нітратів у складі комбінованої терапії з іншими антиангінальними засобами, в першу чергу, з блокаторами бета-адренорецепторів, може підвищити антиангінальну і антиішемічну ефективність терапії [26, 27].

Застосування нітратів у терапії стабільної ішемічної хвороби серця

Стенокардія як найтипівіший симптом стабільної ІХС є основним показанням для призначення органічних нітратів. Ці препарати можуть використовуватися для різних форм захворювання, включаючи вазоспастичну, мікроvasкулярну та класичну стенокардію напруження. Для купірування нападів стенокардії рекомендовані швидкодіючі лікарські форми нітратів (клас/рівень доказовості — I/B). Тривалодіючі засоби, що використовуються для профілактики ангінозного болю, нині рекомендовано для моно- або комбінованого лікування при непереносимості або недостатній ефективності бета-блокаторів та/або блокаторів кальцієвих каналів. Тобто нітрати пролонгованої дії в сучасній кардіології відносять до 2-ї лінії антиангінальної терапії (клас/рі-

вень доказовості — ІІа/В). При цьому обов'язковими залишаються препарати, що впливають на прогноз пацієнтів з ІХС, аспірин, статини, за показаннями — інгібітори АПФ [1].

Ефективне і швидке купірування нападів стенокардії — основний принцип лікування стабільної ІХС, що визначає як якість життя пацієнтів, так і ймовірність розвитку несприятливих наслідків. Типова стенокардія проявляється нападами болю за грудниною, що має стискаючий/пекучий характер. Він виникає найчастіше при фізичному навантаженні, іноді провокується емоційним стресом, прийомом великої кількості їжі, перебуванням на холоді. Цей синдром обумовлений ішемією міокарда і відображає дисбаланс між потребою серцевого м'яза в кисні та можливостями його доставки системою коронарних артерій серця. Відомо, що тривалість больового синдрому, тобто ішемії міокарда, більше 20 хвилин значно підвищує ризик розвитку некрозу кардіоміоцитів. Золотим стандартом для усунення нападів стенокардії серед швидкодіючих нітратів залишається НГ, терапевтична дія якого розвивається протягом перших 15–20 секунд після прийому. З метою купірування нападів стенокардії препарат застосовують уже понад 130 років. Антиангінальна ефективність НГ підтверджена величезним клінічним досвідом. Перша публікація про терапевтичну дію препарату у хворих зі стенокардією належить *W. Murrell (Lancet, 1879)*. У 1925 році *A. Vaqnes* запропонував використовувати НГ у таблетках. Сучаснішими є аерозольні форми швидкодіючих нітратів (спреї). Такі лікарські форми існують для препаратів НГ та ІДН. Уважається, що спреї чинять терапевтичний ефект у ще коротші терміни, ніж сублінгвальні таблетки. Ефект ІДН реалізується повільніше, ніж НГ, за рахунок часу, що витрачається на печінковий метаболізм діючої речовини. Важливою позитивною характеристикою аерозольної лікарської форми ІДН є

тривалість його дії — 1–2 години, тобто застосування препарату забезпечує не тільки купірування, а й профілактику нападів стенокардії протягом досить тривалого часу [1].

Аерозольні упаковки надійніші для зберігання лікарського засобу. Так, відкритий флакон із сублінгвальними таблетками НГ можна зберігати не більше 30 днів, за умови, що він щільно закритий, не зазнає впливу прямих сонячних променів і різкого охолодження/заморожування. Враховуючи високу гігроскопічність НГ, в упаковці необхідно застосування буферного шару (бавовняна прокладка). Пацієнти, як правило, можуть визначити втрату фармакологічних властивостей НГ за відсутністю відчуття характерного печіння в ротовій порожнині після застосування таблетки [2]. Аерозольні упаковки не потребують такого контролю за умовами зберігання препарату, а його термін придатності відповідає вказівкам на упаковці.

Хворого на стенокардію необхідно проінструктувати, що при виникненні нападу рекомендовано:

- припинити навантаження, що його спричинило (наприклад, зробити зупинку, якщо біль з'явився під час ходьби);
- помістити сублінгвальну таблетку НГ у ротову порожнину або використати 1 дозу аерозольного нітропрепарату;
- якщо біль не минає протягом 5 хвилин, рекомендовано прийняти наступну таблетку/дозу препарату;
- у випадках, коли напад не купірується протягом 15 хвилин після прийому 3 доз швидкодіючого нітропрепарату, необхідно негайно звернутися за медичною допомогою.

Пацієнти зі стенокардією повинні зберігати упаковку нітропрепарату в доступному місці («завжди під рукою»). Приймати нітрати оптимально в положенні сидючи (про що необхідно

попереджати хворих), оскільки у вертикальному положенні зростає ризик синкопальних явищ за рахунок швидкого і вираженого зниження АТ, а лежачи — втрачається терапевтичний ефект за рахунок збільшення венозного повернення і зростання роботи серця. Швидкодіючі форми нітратів можуть використовуватися не тільки для купірування, а й для профілактики очікуваних ангінальних нападів, що виникають за певних умов при фізичних і емоційних навантаженнях. З цією метою їх рекомендовано використовувати за 5–10 хвилин до передбачуваного навантаження.

Для попередження нападів стенокардії в сучасній кардіології застосовують ІДН та ІМН. Найчастіше використовують таблетки для прийому внутрішньо, включаючи лікарські форми пролонгованої дії. Органічні нітрати рекомендовано для лікування стенокардії в тих випадках, коли бета-блокатори й антагоністи кальцію протипоказані, погано переносяться через побічні реакції або недостатньо ефективні, і потрібна додаткова антиангінальна терапія. Усі нітрати тривалої дії, незалежно від препарату і лікарської форми, мають приблизно рівну, досить високу антиангінальну ефективність. Для всіх лікарських форм необхідне індивідуальне титрування засобу, щоб забезпечити оптимальну (мінімальну ефективну) дозу з гарною прихильністю до лікування на тривалий термін, попередити появу побічних реакцій і розвиток толерантності.

Хворим на вазоспастичну стенокардію, що виникає в денний час, лікування проводять так само, як і при стабільній стенокардії напруження, враховуючи частоту нападів і характер їх виникнення. Якщо напади турбують у нічний час, доцільним є призначення нітратів пролонгованої дії на ніч (ІДН або ІМН). У випадках, коли напади вазоспастичної стенокардії виникають рідко, рекомендовано використовувати швидкодіючі форми нітратів (наприклад, в аеро-

золі). У пацієнтів, яким проводять черезшкірну коронарну ангіопластику, внутрішньовенне введення НГ дозволяє попередити/усунути спазм коронарних артерій протягом втручання [1, 2, 10].

Органічні нітрати при гострих формах ішемічної хвороби серця

В основі застосування нітратів у хворих на ГКС без елевації сегмента ST — патофізіологічні передумови і значний клінічний досвід. Спеціально сплановані рандомізовані контрольовані дослідження із застосуванням нітратів для оцінки прогностичних показників у таких хворих не проводилися. Існуючі з цього питання дані — неоднозначні. Аналіз TIMI-7 не виявив протекторної дії хронічного прийому таблетованих нітратів для попередження розвитку нестабільної стенокардії або ІМ. У реєстрі GRACE регулярний прийом препаратів цієї групи справляв позитивний ефект і супроводжувався нижчими значеннями маркерів міокардіального некрозу. Пацієнтам з ГКС, які потребують лікування в умовах стаціонару, для купірування клінічних симптомів і змін на ЕКГ (депресія сегмента ST) рекомендовано парентеральні (внутрішньовенні) форми нітратів (НГ, ІДН). У цих випадках препарати титруються до повного усунення проявів захворювання (стенокардія/задишка). Хворим з поєднанням ГКС і гіпертензивного кризу спеціальна антигіпертензивна терапія показана при значеннях АТ >160/100 мм рт. ст. Рекомендовано зниження АТ на 20–30% протягом години [28]. Препаратами вибору у таких хворих є НГ та блокатори бета-адренорецепторів. Внутрішньовенне введення нітропрепаратів вимагає ретельного моніторингу гемодинамічних показників, у першу чергу, АТ. Обмеженням терапії можуть стати

побічні реакції (найчастіше — гіпотензія або виражений головний біль) та розвиток толерантності до призначених засобів, що багато в чому залежить від індивідуальних особливостей пацієнта, а також від дози і тривалості введення препарату [3].

Слід зазначити зниження антикоагулянтного ефекту гепарину під час інфузії НГ, у зв'язку з чим рекомендовано застосування внутрішньовенних форм ІДН (табл. 1). Після досягнення клінічного ефекту парентеральне введення нітратів можна за показаннями замінити на таблетовані форми з дотриманням відповідного режиму прийому препаратів.

Таблиця 1. Спосіб застосування та дози парентеральної лікарської форми ІДН*

Показання	Стандартна лікарська форма для інфузій	Спосіб введення	Стартова доза (швидкість введення)	Максимальна доза (швидкість введення)	Рекомендовані розчини для розведення
ГКС	0,1% концентрат для інфузій в ампулах по 10 мл (1 мг діючої речовини в 1 мл)	Внутрішньовенно	2 мг/год	10 мг/год	- фізіол. р-н
ГСН		Внутрішньовенно	2 мг/год	10 мг/год**	- р-н глюкози 5–30%
Перкутанна транслюмінальна ангіопластика		Внутрішньокоронарно	Болюс 1 мг	Протягом 30 хв до 5 мг	- р-н Рингера - р-ни, що містять альбумін

* За інструкцією для медичного застосування препарату І30-МІК, виробництва ТОВ НВФ «Мікрохім», Україна.

** Доза, рекомендована ESC та Асоціацією кардіологів України (2014).

Хворим з ГКС і елевацією сегмента ST рутинне призначення нітратів не рекомендоване. Внутрішньовенне введення нітропрепаратів (НГ або ІДН) може бути корисним у гострій фазі ІМ у хворих з артеріальною гіпертензією або ГСН. Протипоказаннями для такої терапії є гіпотензія, інфаркт правого шлуночка або прийом інгібіторів фосфодієстерази протягом попередніх 48 годин. Як у гострій, так і стабільній фазі ІМ нітрати залишаються ефективними засобами для контролю симптомів стенокардії [4].

Органічні нітрати в терапії ускладнених гіпертензивних кризів

Ускладнені гіпертензивні кризи характеризуються гострим або прогресуючим ураженням органів-мішеней. Найчастіше при ускладненому гіпертонічному кризі спостерігається розвиток ГСН, що проявляється набряком легенів (22,5%) або декомпенсацією хронічної СН (12%). У 12% хворих реєструють ГКС, у 25% — гострі порушення мозкового кровообігу, у 4,5% — внутрішньочерепну або субарахноїдальну кровотечу, у 2% — розшарування аорти. Ускладнені кризи становлять пряму загрозу для життя хворого і вимагають негайного (від кількох хвилин до 1–2 годин) зниження АТ. До переліку лікарських засобів для купірування таких кризів входить НГ, лікарська форма для внутрішньовенного введення. Дози і основні фармакологічні характеристики препарату представлено в *табл. 2*. Завдяки зменшенню переднавантаження на серце і прямому коронародилататорному впливу препарат рекомендовано у випадках ГКС (у більшості хворих у поєднанні

з бета-адреноблокаторами) і ГСН (набряк легенів). Застосування препарату обмежено у хворих з підвищенням внутрішньочерепного тиску (ВЧТ), при порушеннях мозкового або ниркового кровообігу. Суттєвою проблемою при призначенні НГ є розвиток толерантності, в деяких випадках — досить швидко після початку введення ліків [28].

Таблиця 2. Нітрогліцерин для лікування ускладнених гіпертензивних кризів

Механізм дії	Вазодилататор, переважно венозний
Дози	5 мкг/хв; підвищення на 5–10 мкг/хв кожні 5 хвилин до макс. 200 мкг/хв
Початок дії	2–5 хвилин
Тривалість дії (після закінчення інфузії)	5–10 хвилин
Побічні реакції	Головний біль, гіпотензія, блювання, толерантність, метгемоглобінемія при тривалому застосуванні
Показання	- ГСН - Закритокутова форма глаукоми - ГКС
Протипоказання / застереження	Підвищення ВЧТ/порушення мозкового або ниркового кровообігу

Органічні нітрати при гострій і хронічній серцевій недостатності

У пацієнтів з ГСН нітрати зменшують застій у легенях без несприятливих змін ударного об'єму і потреби міокарда в кисні. В адекватних дозах препарати дозволяють зберегти баланс між дилатацією артеріального і венозного русла, що зменшує перед- і післянавантаження без погіршення тканинної перфузії.

Як і інші вазодилататори, нітрати рекомендовані пацієнтам з ГСН, у яких гіпоперфузія розвивається на фоні підвищених або нормальних показників АТ і супроводжується ознаками застою в легенях і зниженим діурезом. У цих випадках вазодилататори збільшують периферичну циркуляцію і зменшують переднавантаження. Надмірне падіння АТ у хворих на ГСН асоціюється з високою смертністю, тому до призначення вазодилататорів, включаючи нітрати, слід ставитися з великою обережністю в осіб із систолічним АТ <110 мм рт. ст. до початку терапії. Використання цих препаратів не показано хворим з вираженим мітральним або аортальним стенозом. У разі необхідності їх призначення таким пацієнтам вимагає особливої уваги та ретельного моніторингу гемодинамічних показників. Як стартову терапію ГСН, у тому числі і на догоспітальному етапі, можна застосовувати НГ у сублінгвальних таблетках і аерозолях (400 мкг кожні 5–10 хвилин) або сублінгвальний ІДН (у дозі 1 або 3 мг). Внутрішньовенне введення названих препаратів також забезпечує терапевтичний ефект і добре переноситься хворими. Початкова швидкість внутрішньовенного введення НГ — 20 мкг/хв, під контролем АТ може збільшуватися до 200 мкг/хв, ІДН — від 1 до 10 мг/год (табл. 3).

Таблиця 3. Показання для призначення нітратів при ГСН, їх дозування

Назва препарату	Показання	Дозування	Побічні ефекти	Коментарі
НГ	ГСН за умови NAT	Стартова доза: 20 мкг/хв Збільшення до 200 мкг/хв	- Гіпотензія - Головний біль	Безпечний
ІДН	ГСН за умови NAT	Стартова доза: 1 мг/год Збільшення до 10 мг/год	- Гіпотензія - Головний біль	Безпечний

Обов'язковою умовою безпечного призначення нітратів за ГСН є ретельне моніторування АТ з відповідною корекцією дози/швидкості введення будь-якої лікарської форми препарату для уникнення гіпотензії. Існують дані, що титрування нітратів до максимально переносної дози (враховуючи гемодинамічні показники) у поєднанні з низькими дозами фуросеміду чинить більш виражену терапевтичну дію, ніж застосування лише петльових діуретиків.

Особливе значення має терапія із застосуванням нітропрепаратів у хворих з артеріальною гіпертензією, коли ГСН є клінічним проявом ускладнених гіпертензивних кризів. Якщо ГСН розвивається на фоні ГКС (нестабільна стенокардія, ІМ), нітрати можуть застосовуватися як тимчасова стабілізаційна терапія перед тромболізом і/або втручаннями з реваскуляризації міокарда [29].

Пацієнтам із ХСН рутинне призначення препаратів із групи органічних нітратів не показане. Проте ці лікарські засоби можуть бути корисні при декомпенсації ХСН. Слід зазначити, що нині декомпенсовану ХСН розглядають як один із варіантів ГСН з відпо-

відними рекомендаціями щодо лікування. Наявність стенокардії у пацієнтів з клінічними проявами ХСН вважають спеціальним показанням для призначення нітратів. При цьому вибір власне лікарського засобу та лікарської форми, титрування дози, режим прийому, моніторингу гемодинамічних показників відповідають загальноприйнятим принципам антиангінальної терапії [30].

Толерантність до органічних нітратів

Під толерантністю до органічних нітратів розуміють зниження терапевтичної ефективності ліків, включаючи вплив на клінічні симптоми, гемодинамічні параметри та агрегацію тромбоцитів [31, 32]. Слід зазначити, що проблема толерантності, в першу чергу, стосується лікарських засобів та лікарських форм пролонгованої дії. Враховуючи фармакокінетику швидкодіючих форм НГ і, частково, ІДН, розвиток толерантності до цих препаратів за умови їх звичного застосування малоімовірний. Паралельне застосування пролонгованих нітратів також не призводить до розвитку толерантності до сублінгвальних таблеток НГ [1].

Дані про те, що терапевтична дія нітратів із часом може зменшуватися, з'явилися ще наприкінці ХІХ століття. Механізм цього явища до кінця не вивчено. Існуючі гіпотези пояснюють розвиток толерантності зниженням концентрації сульфгідрильних груп (SH-) у відповідних рецепторах гладеньком'язових клітин судинної стінки, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, підвищенням внутрішньосудинного об'єму рідини у зв'язку з порушенням трансваскулярного градієнта Старлінга, утворенням вільних радикалів і підвищенням деградації оксиду азоту [33–35]. Імовірність виникнення толерантності до нітратів значною мірою варіює у різних пацієнтів. Так, регулярний прийом звичайних таблеток ІДН по 10–20 мг 4 рази на день протя-

гом 1 місяця супроводжується повною втратою антиангінальної активності у 10–15% хворих. У 60–70% пацієнтів ефективність препарату значно знижується, а у 10–15% хворих дія ліків залишається стабільною [17]. Разом з тим, ризик виникнення толерантності значно підвищується при постійному застосуванні високих доз нітратів. Наприклад, разовий прийом 15–120 мг ІДН протягом наступних 6–8 годин підвищував переносимість ДФН (подовження часу навантаження). Після призначення повторних доз препарату 4 рази на день цей показник скорочувався до 2 годин, попри значно вищу концентрацію препарату в плазмі крові. Звикання до нітратів має перехресний характер, проте є тимчасовим — після нетривалої перерви у прийомі препарату чутливість до нього повністю відновлюється. Тому для попередження і подолання феномена толерантності до нітратів найбільш раціональним є призначення препаратів з обов'язковим «безнітратним» періодом протягом доби [36]. Рекомендована тривалість такої перерви становить від 8 до 14 годин [1, 2]. У низці робіт обговорюється можливість запобігання толерантності до нітратів за рахунок одночасного призначення таких лікарських засобів, як гідралазин, каптоприл, фолієва кислота, вітамін С. Утім, отримані результати більшою мірою мають теоретичне значення і не можуть вважатися достатньою доказовою базою для застосування у клінічній практиці.

Побічні реакції при призначенні органічних нітратів

Терапія нітратами, включаючи всі препарати та лікарські форми, в цілому, добре переноситься. Найчастішою побічною реакцією, пов'язаною з їх прийомом, є головний біль. Цей симп-

том — найпоширеніша причина відміни нітратів. У частини пацієнтів головний біль має транзиторний характер і з часом минає, не зважаючи на продовження терапії, антиангінальний ефект при цьому зберігається. Призначення нітратів може викликати запаморочення, гіперемію шкірних покривів, тахікардію, нудоту і блювоту, нечіткість зору, пітливість, артеріальну гіпотензію, зрідка — пресинкопальні та синкопальні стани. При зниженні АТ і запамороченні пацієнта рекомендовано покласти з піднятими нижніми кінцівками. Зазначені реакції посилюються алкоголем і прийомом деяких медикаментів (бета-блокатори, антагоністи кальцію, альфа-адреноблокатори, деякі антидепресанти). Серед факторів, що сприяють розвитку побічних ефектів, слід зазначити схильність до гіпотензії та ортостатичних реакцій, похилий вік, підвищений ВЧТ. Ризик гіпотензії зростає при дегідратації організму, наприклад, після форсованої діуретичної терапії, при обмеженнях прийому рідини, патологічних станах, що супроводжуються блювотою і діареєю. Враховуючи фармакокінетику, найвищий ризик гіпотензивних реакцій пов'язаний з прийомом НГ, особливо при застосуванні протягом короткого проміжку часу кількох таблеток, а також в осіб, які застосовують препарат уперше. Для попередження подібних небажаних реакцій НГ рекомендують приймати в положенні сидячи. У разі необхідності застосування кількох таблеток інтервал між прийомом кожної з них повинен бути не менше 5 хвилин. Аналогічні запобіжні заходи слід вживати і при призначенні інших швидкодіючих нітратів, включаючи аерозольні лікарські форми. Постійний прийом великих доз нітратів, хоч і рідко, може призвести до розвитку метгемоглобінемії. Призначення препаратів цієї групи хворим з вираженою анемією і патологією печінки збільшує ризик розвитку метгемоглобінемії. Нітрати можуть підвищувати тиск спинномозкової рідини,

тому їх застосування слід обмежити у пацієнтів після геморагічного інсульту та черепно-мозкових травм. Нітрати здатні підвищувати внутрішньоочний тиск, тому вони не показані при закритокутовій формі глаукоми. У хворих з вираженими порушеннями функції нирок уповільнюється елімінація нітропрепаратів, що потребує корекції дозування [5, 6, 14].

Протипоказання і особливості призначення органічних нітратів

Нітрати — досить безпечні лікарські засоби. Як і інші вазодилататори, вони протипоказані при шоку, колапсі, артеріальної гіпотензії з систолічним АТ <100 мм рт. ст. і діастолічним АТ <60 мм рт. ст., гострому ІМ з низьким тиском наповнення лівого шлуночка, тяжкому аортальному стенозі. Специфічними протипоказаннями для нітратів є закритокутова форма глаукоми з високим внутрішньоочним тиском, підвищення ВЧТ (у тому числі, при геморагічному інсульті, після перенесеної травми голови), токсичний набряк легенів і гіперчутливість. Відносним протипоказанням для призначення нітратів вважають гіпертрофічну кардіоміопатію через потенційну можливість збільшення обструкції вихідного тракту і мітральної регургітації.

Категорично протипоказано одночасне призначення будь-яких нітратів, включаючи НГ, і препаратів з групи інгібіторів фосфодіестерази 5-го типу (силденафіл, варденафіл, тадалафіл), які застосовують для лікування еректильної дисфункції. Застосування подібної комбінації може призвести до розвитку критичної, неконтрольованої гіпотензії. В основі подібних реакцій лежить фармакологічна взаємодія препаратів, пов'язана із впливом на спільний субстрат — цГМФ. Дія нітратів реалізується за раху-

нок синтезу цГМФ. Фермент фосфодіестераза забезпечує його розпад. Медикаментозна блокада фосфодіестерази на фоні одночасного прийому нітратів сприяє вираженій і стійкій вазодилатації, що може призвести до значного падіння АТ і розвитку синкопальних станів. Щоб уникнути таких серйозних ускладнень, перерва між прийомом названих груп препаратів має бути не менше 24 годин для силденафілу, 48 годин — для тадалафілу, для варденафілу час не визначено [1, 2, 5, 37].

Пацієнти повинні бути попереджені про можливість посилення стенокардії у випадках скасування прийому нітратів і готові використовувати інші антиангінальні лікарські засоби [2].

Висновки

На закінчення слід зазначити, що понад 130 років органічні нітрати залишаються важливою складовою медикаментозної терапії ІХС. Вони використовуються як у гострих випадках для усунення клінічних симптомів захворювання, так і для їх попередження. Особливе місце в сучасному лікуванні стабільної ІХС посідають швидкодіючі лікарські форми нітратів (НГ і ІДН) — це загально-визнаний стандарт для купірування нападів стенокардії. Різні форми стенокардії (стабільна, нестабільна, постінфарктна, вазоспастична і мікроvasкулярна) є головним показанням для включення органічних нітратів до схеми лікування хворих на ІХС. Органічні нітрати характеризуються високою терапевтичною ефективністю, їх призначення дозволяє значно зменшити прояви захворювання і підвищити якість життя пацієнтів зі стенокардією. Швидкодіючі та парентеральні лікарські форми нітратів застосовують при лікуванні ГСН, ГСК і ускладнених гіпертензивних кризів.

Список літератури

1. ESC guidelines on management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J*, 2013; 34:2949–3003.
2. ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS. Guidelines for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *JAC*, 2012; 60(60): 2564–2603.
3. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2011; 32:2999–3054.
4. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012; 33:2569–2619.
5. Opie LH, Gersh BJ. *Drugs for the Heart*. Elsevier Inc, Philadelphia, USA. 2005.
6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых средств. Бином. Москва. 2002.
7. Thomas GR, DiFabio JM, Gori T et al. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of free-radical-mediated mechanism. *Am J Cardiol*, 2007; 49:1289–129.
8. Knorr M, Hausding m, Kroller-Schuhmacher S et al. Nitroglycerin-induced endothelial dysfunction and tolerance involves adverse phosphorylation and S-glutathionylation of endothelial nitric oxide synthase — beneficial effects of therapy with the AT1-receptor blocker telmisartan. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2011; 31:2223–2231.
9. Oelze M, Knorr M, Kroller-Schon S et al. Chronic therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction, oxidative stress and a marked increase in vascular endothelin-1 expression. *Eur Heart J*, 2013; 34:3206–3216.
10. Лупанов В.П. Нитраты при ишемической болезни сердца. <http://www.consilium-medicum.com>
11. Thadani U. Medical therapy of stable angina pectoris. In: Abrams J (ed) *Cardiology Clinics. Angina pectoris*. London WB Saunders, 1991; 9: #1.
12. Parker J.D., Parker J.O.; Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med*. 1998;338:520–531.
13. Neiminen MR, Bohm M, Cowie MR et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology / European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*, 2005; 26:384–416.

-
14. Информация о лекарственных средствах для специалистов здравоохранения. Лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему. USPDI (Под редакцией Машковского М.Д.) РЦ «Фармединфо» Москва, 1997.
 15. Armstrong PW, Armstrong JA, Marks GS. Blood levels after sublingual nitroglycerin/ *Circulation*, 1979; 59:585–588.
 16. Bogaert MG Clinical pharmacokinetics of nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1994; 8:693–699.
 17. Elliot H. *Current Issues in Cardiovascular Therapy*. Martin Dunitz, Glasgow, UK, 1997.
 18. Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Eng J Med*, 1998; 338:520–531.
 19. Guidelines on the clinical investigation of anti-anginal medical products in stable angina pectoris (EMA, CHMP). 2006. www.emea.eu.int.
 20. Doucet S, Malekianpour M, Theroux P et al. Randomized Trial Comparing IV Nitroglycerin and Heparin for Treatment of Unstable Angina Secondary to Restenosis after Coronary Artery Angioplasty. *Circulation*, 2000; 101: 955–961.
 21. GISSI-3 study group Six-month effects of early treatment with lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate single and together withdrawn six weeks after acute myocardial infarction: the GISSI-3 trial. *J Am Coll Cardiol*, 1996; 27:337–344.
 22. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet*, 1995; 345:669–685.
 23. Bassan MM, Weiler-Ravell D, Shalev O. Comparison of the antianginal effectiveness of nifedipine, verapamil, and isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol: a double-blind study. *Circulation*, 1983; 68:568–575.
 24. Walker JM, Curry PV, Baily AE, Steare SE. A comparison of nifedipine once daily (Adalat LA), isosorbide mononitrate once daily and isosorbide dinitrate twice daily in patients with chronic stable angina. *Int J Cardiol*, 1996; 53:117–126.
 25. Hill JA, Feldman RL, Pepine CJ, Conti CR. Randomized double-blind comparison of nifedipine and isosorbide dinitrate in patients with coronary arterial spasm. *Am J Cardiol*, 1982; 49: 431–438.

-
26. Bassan MM, Weiler-Ravell D. The additive antianginal action of oral isosorbide dinitrate in patients receiving propranolol. Magnitude and duration of effect. *Chest*, 1983; 83:233–240.
 27. Akhras F, Jackson G. Efficacy of nifedipine and isosorbide mononitrate in combination with atenolol in stable angina. *Lancet*. 1991;338:1036–1039.
 28. Гипертензивные кризы: диагностика и лечение. Консенсус Ассоциации кардиологов Украины и Украинской ассоциации по борьбе с инсультом. Киев, 2012.
 29. Клінічні рекомендації з діагностики та лікування гострої серцевої недостатності: оновлення 2014 року. Спільні рекомендації Асоціації кардіологів, Асоціації з невідкладної кардіології та Асоціації анестезіологів-реаніматологів України. УКЖ, 2014; додаток 2.
 30. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності. Асоціація кардіологів України та Українська Асоціація фахівців із серцевої недостатності. УКЖ, 2013; додаток 1.
 31. Munzel T, Daiber A, Mulsch A. (2005) Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res.*, 97:618–628.
 32. Abshagen U. [Controlled clinical studies of tolerance development and dosing problems in nitrate therapy]. *Herz* 1996;21(suppl. 1):23–30.
 33. Kurz S. Evidence for a casual role of the renin-angiotensin system in nitrate tolerance. *Circulation*, 1999; 99: 3181–3187.
 34. Boesgaard S, Aldershvile J, Pedersen F, et al. Continuous oral N-acetylcysteine treatment and development of nitrate tolerance in patients with stable angina pectoris. *JCardiovasc Pharmacol*, 1991; 17:889–893.
 35. Метелица В.И., Марцевич С.Ю., Козырева М.П., Оганов Р.Г. Толерантность к нитратам: новые данные о механизмах развития и возможностях коррекции. *Кардиология*, 1998;12: 56–62.
 36. Reinchech N. Intermittent nitrate therapy in angina pectoris. *Eur Heart J*, 1989; 10(Suppl A):7–10.
 37. Kloner RA. Time course of the interaction between tadalafil and nitrates. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 42:1855–1860.

