

М.И. Лутай, А.Ф. Лысенко, В.А. Слободской, Л.М. Ткаченко
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев

Применение органических нитратов в современной терапии при стабильной ишемической болезни сердца

В статье представлена информация о современных принципах оптимальной медикаментозной терапии при стабильной ишемической болезни сердца, в частности о применении препаратов фармакологической группы органических нитратов. Быстродействующие препараты и лекарственные формы нитратов (нитроглицерин, изосорбида динитрат) остаются общепризнанным стандартом для эффективного купирования различных форм стенокардии, включая стенокардию напряжения, вазоспастическую, микроваскулярную, постинфарктную, нестабильную. Нитраты длительного действия рекомендованы для предупреждения ангиальных приступов в качестве препаратов второй линии.

Ключевые слова: стабильная ишемическая болезнь сердца, органические нитраты, быстродействующие лекарственные формы, толерантность к нитратам, эндотелиальная функция.

Современные принципы терапии стабильной ишемической болезни сердца (ИБС), изложенные в последних европейских и отечественных рекомендациях, существенно меняют традиционные представления о медикаментозном лечении таких больных. Лекарственные препараты, купирующие и/или предотвращающие развитие приступов стенокардии, становятся важнейшей частью оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) стабильной ИБС. ОМТ подразумевает обязательное назначение ≥ 1 антиангинального/антиишемического средства в сочетании с препаратами, влияющими на прогноз (ацетилсалициловая кислота, статины, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ)).

Общепризнанным стандартом для купирования приступов стенокардии остаются быстродействующие нитраты. Лекарственные средства для предупреждения ангиальных приступов подразделяют на препараты первой и второй линии. Блокаторы β -адренорецепторов и блокаторы кальциевых каналов относят к средствам первой линии. В перечне препаратов второй линии значатся ивабрадин, нитраты пролонгированного действия, никорандил, ранолозин и триметазидин (Task Force Members et al., 2013). Следует отметить, что никорандил и ранолозин на украинском фармацевтическом рынке в настоящее время отсутствуют.

Эффективное и быстрое купирование приступов стенокардии — основной принцип лечения при стабильной ИБС, определяющий как качество жизни пациентов, так и вероятность развития неблагоприятных последствий. Классический синдром стенокардии проявляется приступообразной сжимающей/давящей болью за грудиной, возникающей чаще всего при выполнении физической нагрузки, иногда провоцируемой эмоциональным стрессом, обильным приемом пищи, пребыванием на холоде. Этот синдром обусловлен переходящей

ишемией миокарда и отражает дисбаланс между потребностью сердечной мышцы в кислороде и возможностями его доставки системой коронарных артерий сердца. Известно, что длительность болевого синдрома, то есть ишемии миокарда, >20 мин значительно повышает риск развития некроза кардиомиоцитов.

В течение >130 лет для купирования приступов стенокардии применяют нитроглицерин (НГ). Антиангинальная эффективность препарата подтверждена огромным клиническим опытом. Первая публикация о возможности улучшения самочувствия больных со стенокардией после применения НГ принадлежит W. Murrell (1879). Возможность применения препарата для купирования ангиальных приступов обусловлена его уникальными фармакологическими свойствами. Липофильность НГ обеспечивает быстрое начало терапевтического действия. Препарат определяют в крови уже через 15 с, а его максимальную концентрацию в плазме крови регистрируют в течение первых 2–3 мин после сублингвального приема. Выбор сублингвальных таблеток как наиболее часто используемой лекарственной формы НГ неслучаен, поскольку прямое попадание активного ингредиента из ротовой полости в системное кровообращение обеспечивает почти 100% биодоступность лекарственного средства. При абсорбции в желудочно-кишечном тракте НГ подвергается активной деградации системой печеночных ферментов, нитратредуктаз, что снижает его биодоступность почти вдвое. Кроме того, показатель биодоступности препарата при пероральном приеме существенно зависит от индивидуальных особенностей печеночного метаболизма. Продолжительность действия НГ достаточно коротка, период полувыведения составляет ≈ 7 мин (Opie L.H., Gersh B.J. (Eds), 2005).

Удобны в применении современные аэрозольные лекарственные формы ни-

тратов (спреи). Такие лекарственные формы существуют для препаратов НГ и изосорбида динитрата. Считается, что спреи НГ оказывают терапевтический эффект в еще более короткие сроки, чем при сублингвальном приеме. Например, по данным Л.И. Ольбинской и соавторов (1998), спрей изосорбида динитрата начинал действовать уже через 22 с после распыления, что почти в 2 раза быстрее, чем при сублингвальном приеме таблетки НГ. Еще одной важной положительной особенностью аэрозольной лекарственной формы изосорбида динитрата является значительная продолжительность его действия (до 2 ч). За счет этого обеспечивают не только купирование, но и профилактику приступов стенокардии в течение достаточно длительного времени. Кроме того, аэрозольные упаковки более надежны для хранения лекарственного средства. Так, открытую упаковку с сублингвальными таблетками НГ можно хранить не более 30 дней, при условии, что она плотно закрыта и не подвергается воздействию прямых солнечных лучей и резкому охлаждению. С учетом высокой гигроскопичности НГ в упаковке необходимо использование буферного слоя (ватной прокладки). Пациенты, как правило, могут определить потерю фармакологических свойств НГ по отсутствию характерного ощущения жжения в ротовой полости после применения таблетки. Аэрозольные упаковки не требуют подобных условий хранения, а срок годности препарата соответствует указаниям на упаковке.

Помимо НГ (тринитрат глицерина) и изосорбида динитрата, в арсенале современной фармацевтики имеется еще один препарат группы органических нитратов — изосорбида мононитрат. По сути последний является одним из активных метаболитов изосорбида динитрата. Изосорбида динитрат и изосорбида мононитрат в настоящее время рассматривают как антиангинальные препараты второй

линии. Основное показание к их назначению — предупреждение приступов стенокардии. С этой целью органические нитраты применяют со середины XX в. Отличительной особенностью изосорбида динитрата и изосорбида моонитрата является значительная (по сравнению с НГ) продолжительность действия. Так, периоды полувыведения названных препаратов составляют ≈ 2 и 4–6 ч соответственно. Кроме того, для изосорбида динитрата и изосорбида моонитрата существуют лекарственные формы пролонгированного действия, которые при 1–2-разовом приеме обеспечивают терапевтическое влияние в течение суток.

Нитраты являються эндотелийнезависимими вазодилаторами, антиангинальний ефект яких реалізується за счет снижения потребности миокарда в кислороде и улучшения миокардиальной перфузии. Нитраты представляют собой пролекарства. В активную форму они преобразуются после ряда метаболических превращений, в результате которых высвобождается оксид азота (NO) — аналог эндотелийзависимого фактора релаксации. Оксид азота активирует фермент гуанилатциклазу, в результате чего образуется циклический гуанозин монофосфат (цГМФ). Повышение содержания цГМФ в клетках сопровождается снижением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+} , что проявляется расслаблением гладкомышечных клеток, а также снижением функциональной активности тромбоцитов. Вазодилатация как основной гемодинамический эффект нитратов имеет дозозависимый характер. При применении нитратов в низких дозах происходит расширение преимущественно венозных сосудов, что приводит к депонированию крови в венозном русле и снижению преднагрузки на сердце (перегрузки объемом). Уменьшение притока крови к сердцу за счет указанного механизма ведет к снижению давления в камере сердца, в частности конечно-диастолического давления в полости левого желудочка, и снижению напряжения его стенок. Вследствие этого потребность миокарда в кислороде снижается, а его перфузия улучшается, особенно в субэндокардиальных областях, что играет важную роль при ишемии у пациентов с ИБС. Нитраты в высоких дозах влияют преимущественно на крупные артерии и артериолы с диаметром просвета >100 мкм (снижение постнагрузки). Нитраты, включая НГ, способны предотвращать и купировать ангиоспазм коронарных артерий, что подтверждается данными ангиографических исследований (Opie L.H., Gersh B.J. (Eds), 2005).

Органические нитраты показаны для лечения практически всех форм ИБС, в том числе стабильной, вазоспастической, нестабильной, микроваскулярной и постинфарктной стенокардии. Нитраты можно назначать для контроля стенокардии у пациентов с клиническими проявлениями хронической сердечной недостаточности (Münzel T. et al., 2005). Следует отметить, что для профилактики ангиальных при-

ступов, индуцированных физической активностью, могут быть применены и быстродействующие формы нитратов. С этой целью препараты рекомендовано принимать за 5–10 мин до предполагаемой нагрузки.

В качестве антиангинальных средств нитраты эффективны у большинства пациентов с ИБС. Только 10% больных стенокардией не чувствительны к терапии нитратами. По данным международного регистра CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease), органические нитраты получает каждый пятый пациент со стабильной ИБС в мире. В Украине этот показатель еще выше: различные нитропрепараты назначают $\approx 40\%$ пациентов. По результатам исследования EPPI II (Study of Postinfarct Prescription), после выписки из стационара почти половина больных, перенесших инфаркт миокарда, продолжает прием нитратов.

Высокую антиангинальную активность НГ подтверждают результаты исследования Randomized Trial Comparing IV Nitroglycerin and Heparin for Treatment of Unstable Angina Secondary to Restenosis after Coronary Artery Angioplasty (Doucet S. et al., 2000). В этом исследовании сравнивали эффективность внутривенного введения НГ, гепарина натрия и плацебо у 200 пациентов с нестабильной стенокардией, развившейся в результате рестеноза в течение 2 мес после коронарной ангиопластики. В качестве базовой терапии пациенты получали ацетилсалициловую кислоту, блокаторы β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов. Наиболее эффективной в отношении предупреждения приступов стенокардии у этих больных оказалась схема лечения, включавшая НГ. Так, повторную ангиальную боль регистрировали у 75% пациентов, которые получали гепарина натрия или плацебо, и только у 42,6 и 41,7% больных, которым вводили НГ или НГ + гепарина натрия соответственно ($p < 0,003$). Рефрактерная стенокардия, требовавшая ангиографического вмешательства, отмечена у 22,9 и 29,2% больных, получавших плацебо и гепарина натрия соответственно, и только у 4,3% пациентов, получавших НГ. Дополнительное применение гепарина натрия не оказывало значительного влияния на результаты терапии. Таким образом, несмотря на то что пристеночное тромбообразование рассматривают как основной патофизиологический механизм развития нестабильной стенокардии, для купирования болевого синдрома у таких сложных больных более эффективным оказался НГ.

Выраженный антиангинальный эффект НГ продемонстрирован у больных с рефрактерным болевым синдромом при нестабильной и спонтанной стенокардии. Эффективное воздействие нитратов на симптомы ИБС подтверждено результатами исследования GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico, 1996). В нем приняли участие 18 895 пациентов с острым ИМ, поступившие в стационар в течение

первых 24 ч после начала заболевания. Все они планомерно получали НГ внутривенно в течение первых 24 ч. Затем трансдермальную лекарственную форму НГ или изосорбида моонитрат 50 мг/сут в течение 6 нед. По результатам исследования назначение нитратов оказывало достоверный антиангинальный эффект. Сочетанное применение нитратов и лизиноприла в рамках указанного исследования сопровождалось улучшением как краткосрочного, 6-недельного, так и более долгосрочного, 6-месячного прогноза.

В масштабном исследовании ISIS-4 (58 050 больных с острым ИМ) изучали влияние на прогноз изосорбида моонитрата и плацебо (ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group, 1995). Препарат назначали в дозе 60 мг/сут. Терапию начинали в течение первых 8 ч после развития ИМ. Антиагрегационные препараты в качестве базовой терапии получали 94% больных. Тромболитический был проведен 70% пациентов. Назначение исследуемого препарата в течение 5 нед сопровождалось достоверно высоким антиангинальным эффектом и положительной, хотя и недостаточной, тенденцией в отношении смертности больных — 7,34% в сравнении с 7,54% в группе плацебо.

Общепризнано, что применение нитратов в различных лекарственных формах позволяет эффективно контролировать клинические проявления стенокардии. Прием нитратов пролонгированного действия повышает толерантность к физической нагрузке, продлевает время до появления боли и ишемических изменений на электрокардиограмме (депрессия сегмента ST) во время проб с дозированной нагрузкой, способствует уменьшению количества болевых и безболевых ишемических эпизодов при проведении холтеровского мониторинга. Антиангинальная эффективность нитратов сопоставима с действием других антиангинальных препаратов (блокаторы β -адренорецепторов, блокаторы кальциевых каналов).

Терапия нитратами в целом хорошо переносится. Наиболее частой побочной реакцией, связанной с их приемом, является головная боль. Этот симптом — наиболее распространенная причина отмены нитратов. У части пациентов головная боль носит транзиторный характер и со временем исчезает, несмотря на продолжение терапии, при этом антиангинальный эффект сохраняется. Применение нитратов может вызывать гиперемии, тахикардию, артериальную гипотензию, редко — пресинкопальные и синкопальные состояния. Постоянное применение препаратов в высоких дозах, хотя и редко, но может привести к развитию метгемоглобинемии. Среди факторов, способствующих развитию побочных эффектов, следует отметить склонность к артериальной гипотензии и ортостатическим реакциям, пожилой возраст, повышенное внутричерепное давление.

Риск гипотензии повышается при дегидратации организма, например, после

форсированной диуретической терапии, при ограничениях приема жидкости, патологических состояниях, сопровождающихся рвотой и диареей, а также после употребления алкоголя. С учетом фармакокинетики наиболее высокий риск гипотензивных реакций связан с применением НГ, особенно при приеме в течение короткого периода нескольких таблеток, а также у лиц, применяющих препарат впервые. Для предупреждения подобных нежелательных реакций целесообразно принимать НГ в положении сидя. В случае необходимости применения нескольких таблеток интервал между приемами должен составлять ≥ 5 мин. Важно инструктировать больного, что если применение 3 таблеток НГ в течение 15 мин не сопровождается купированием симптоматики, необходимо срочно обращаться за медицинской помощью. Аналогичные меры предосторожности следует предпринимать и при назначении других быстродействующих нитратов, включая аэрозольные лекарственные формы.

Применение препаратов этой группы больными с выраженной анемией и патологией печени повышает риск развития метгемоглобинемии. Нитраты могут повышать давление спинномозговой жидкости, поэтому их применение не рекомендуется (а в случае необходимости требует особой осторожности) у пациентов после геморрагического инсульта и черепно-мозговых травм. Нитраты способны повышать внутриглазное давление, поэтому препараты не показаны при закрытоугольной форме глаукомы. У больных с выраженными нарушениями функции почек замедляется элиминация нитратов, что требует коррекции дозы. Противопоказаниями для назначения нитратов являются шок, коллапс, артериальная гипотензия с систолическим артериальным давлением (АД) < 100 мм рт. ст. и диастолическим АД < 60 мм рт. ст., острый ИМ с низким давлением наполнения левого желудочка, закрытоугольная глаукома с высоким внутриглазным давлением, повышение внутричерепного давления (в том числе при геморрагическом инсульте, после перенесенной травмы головы), токсический отек легких, тяжелый аортальный стеноз, повышенная чувствительность к препарату. Относительным противопоказанием для назначения препаратов является гипертрофическая кардиомиопатия из-за потенциальной возможности увеличения обструкции выносящего тракта и митральной регургитации.

Основные межлекарственные взаимодействия с нитратами, включая быстродействующие лекарственные формы, касаются гемодинамических реакций. Избыточное снижение АД возможно при одновременном применении нитратов с лекарственными средствами, способными оказывать синергическое гипотензивное и вазодилатирующее влияние. Принципиальное значение имеет взаимодействие органических нитратов с ингибиторами фосфодиэстеразы-5, в частности с лекарственными средствами, которые в настоя-

щее время применяют при эректильной дисфункции (силденафил, тадалафил, варденафил). Применение подобной комбинации может привести к развитию неконтролируемой артериальной гипотензии и поэтому абсолютно противопоказано. В основе подобных реакций лежит фармакологическое взаимодействие препаратов, связанное с влиянием на общий субстрат — цГМФ. Действие нитратов реализуется за счет синтеза цГМФ. Фермент фосфодиэстераза-5 обеспечивает его распад. Блокада фермента указанными лекарственными препаратами в случае одновременного приема нитратов способствует выраженной и стойкой вазодилатации, что может привести к значительному падению АД и развитию синкопальных состояний. Во избежание подобных серьезных реакций применение силденафила возможно только при условии как минимум 24-часового перерыва после приема нитратов, включая НГ. Для более длительного действующего тадалафила этот интервал должен быть продлен до 48 ч.

Регулярное применение нитратов, особенно в высоких дозах, может привести к развитию толерантности, что сопровождается снижением терапевтической эффективности лекарства, включая гемодинамический эффект и влияние на агрегацию тромбоцитов (Münzel T. et al., 2005; Opie L.H., Gersh B.J. (Eds), 2005; Task Force Members et al., 2013). Сведения о том, что терапевтическое действие нитратов со временем может ослабевать, появились еще в конце XIX в. Механизм этого явления до конца не выяснен. Существующие гипотезы объясняют развитие толерантности снижением концентрации сульфгидрильных (SH)-групп в соответствующих рецепторах гладких мышц сосудов, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышением внутрисосудистого объема жидкости в связи с нарушением трансваскулярного градиента Старлинга, образованием свободных радикалов с повышением деградации оксида азота. Риск развития толерантности к нитратам в значительной степени варьирует у разных пациентов. Например, постоянный прием обычных таблеток изосорбида динитрата по 10–20 мг 4 раза в сутки в течение 1 мес сопровождается полной утратой антиангинальной активности препарата у 10–15% больных. У 60–70% пациентов эффективность препарата значительно снижается, а у 10–15% — действие изосорбида динитрата остается стабильным. Привыкание к нитратам носит перекрестный характер, но является обратимым — после непродолжительной отмены препарата чувствительность к нему полностью восстанавливается. Поэтому для преодоления феномена толерантности к нитратам наиболее рациональным представляется режим применения препаратов с обязательным безнитратным периодом в течение суток. Рекомендованная длительность такого перерыва составляет 8–12 ч/сут. Кроме того, обсуждается возможность предотвращения толерантности к нитратам за счет сочетанного применения таких лекарственных

средств, как гидралазин, ингибитор АПФ — каптоприл, фолиевая кислота, аскорбиновая кислота и некоторые другие, хотя достаточной доказательной базы подобные рекомендации не имеют.

Следует также отметить, что проблема толерантности по сути касается лекарственных препаратов и лекарственных форм пролонгированного действия. С учетом фармакокинетики быстродействующих форм НГ и, частично, изосорбида динитрата развитие толерантности к этим препаратам при условии их рутинного применения маловероятно. Сочетанное применение длительно действующих нитратов также не приводит к развитию толерантности к сублингвальному таблеткам НГ.

Несмотря на длительное применение органических нитратов в кардиологической практике, их влияние на прогноз для лиц с ИБС в масштабных контролируемых клинических исследованиях в достаточной степени не изучалось и остается не доказанным. Поэтому применение нитратов у больных без синдрома стенокардии считается нецелесообразным. По этой же причине нет оснований назначать препарат пациентам с подозрением или факторами риска ИБС. Кроме того, результаты ряда исследований свидетельствуют о возможном развитии эндотелиальной дисфункции при применении различных нитратов в терапевтических дозах. Среди недавних работ, посвященных этой проблеме, заслуживают внимания исследования G.R. Thomas и соавторов (2007), M. Knorr и соавторов (2011), M. Oelze и соавторов (2013). Полученные данные демонстрируют возможность развития дисфункции эндотелия и оксидативного стресса на фоне регулярного приема нитратов за счет эндотелийзависимой активации сосудистой и фагоцитарной активности никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы и нарушения связывания оксида азота. Убедительных доказательств подобного действия нитратов у лиц с ИБС или застойной сердечной недостаточностью на сегодняшний день нет. В то же время анализ результатов длительного лечения больных, перенесших ИМ, моно- и динитратами в двух крупных исследованиях свидетельствует о некотором ухудшении прогноза на фоне регулярного применения вышеуказанных препаратов (Nakamura Y. et al., 1999). Нельзя исключить, что результаты, полученные в этом метаанализе, в определенной степени отражают тяжесть клинического состояния пациентов, вынужденных принимать нитраты в связи с развитием приступов стенокардии. Вместе с тем эти данные послужили основанием для пересмотра рекомендаций по применению нитратов пролонгированного действия, которые теперь относят ко второй линии антиангинальной терапии при стабильной ИБС. Таким образом, нитраты могут быть назначены в качестве моно- или комбинированной терапии при непереносимости или недостаточной эффективности лекарственных средств первой линии. Кроме того, полученная информация о влиянии

органических нитратов на функцию эндотелия требует дальнейшего тщательного изучения.

В заключение отметим, что более 130 лет органические нитраты остаются важной составляющей фармакотерапии при ИБС. Их применяют как для купирования, так и для предупреждения острых клинических симптомов заболевания. Особое место в современном лечении при стабильной ИБС занимают быстродействующие лекарственные формы нитратов (НГ и изосорбида динитрат) — это общепризнанный стандарт для купирования приступов стенокардии. Различные формы стенокардии (стабильной, нестабильной, постинфарктной, вазоспастической и микроваскулярной) являются главным показанием для включения органических нитратов в схему лечения пациентов с ИБС. Органические нитраты характеризуются высокой терапевтической эффективностью, их применение позволяет значительно уменьшить проявления заболевания и повысить качество жизни пациентов со стенокардией.

Список использованной литературы

- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В.** (1998) Сравнительная эффективность, безопасность, кардиогемодинамические эффекты аэрозоля изосорбида динитрата и сублингвальных таблеток нитроглицерина. Тер. архив, 5: 69–72.
- Doucet S., Malekianpour M., Théroux P. et al.** (2000) Randomized trial comparing intravenous nitroglycerin and heparin for treatment of unstable angina secondary to restenosis after coronary artery angioplasty. Circulation, 101(9): 955–961.
- Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico** (1996) 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. J. Am. Coll. Cardiol., 27(2): 337–344.
- ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group** (1995) ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sul-

phate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. Lancet, 345(8951): 669–685.

Knorr M., Hausding M., Kröller-Schuhmacher S. et al. (2011) Nitroglycerin-induced endothelial dysfunction and tolerance involve adverse phosphorylation and S-Glutathionylation of endothelial nitric oxide synthase: beneficial effects of therapy with the AT1 receptor blocker telmisartan. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol., 31(10): 2223–2231.

Münzel T., Daiber A., Mülsch A. (2005) Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. Circ. Res., 97(7): 618–628.

Nakamura Y., Moss A.J., Brown M.W. et al. (1999) Long-term nitrate use may be deleterious in ischemic heart disease: A study using the databases from two large-scale postinfarction studies. Multi-center Myocardial Ischemia Research Group. Am. Heart J., 138(3 Pt. 1): 577–585.

Oelze M., Knorr M., Kröller-Schön S. et al. (2013) Chronic therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction, oxidative stress, and a marked increase in vascular endothelin-1 expression. Eur. Heart J., 34(41): 3206–3216.

Opie L.H., Gersh B.J. (Eds.) (2005) Drugs for the Heart. Elsevier Saunders, Philadelphia, 331 p.

Task Force Members, Montalescot G., Sechtem U. et al. (2013) 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur. Heart J., 34(38): 2949–3003.

Thomas G.R., DiFabio J.M., Gori T., Parker J.D. (2007) Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism. J. Am. Coll. Cardiol., 49(12): 1289–1295.

Застосування органічних нітратів у сучасній терапії при стабільній ішемічній хворобі серця

М.І. Лутай, А.Ф. Лисенко, В.А. Слободської, Л.М. Ткаченко

Резюме. У статті висвітлюється інформація про сучасні принципи оптимальної медикаментозної терапії при стабільній ішемічній хворобі серця, зокрема щодо застосування препаратів фармакологічної групи органічних нітратів. Швидкодіючі препарати і лікарські форми нітратів (нітроглицерин, нітросорбиду динітрат) залишаються загально-

визнаним стандартом для ефективного усунення різних форм стенокардії — стенокардії напруження, вазоспастичної, мікрроваскулярної, постінфарктної, нестабільної. Нітрати тривалої дії рекомендовані для запобігання ангінальним нападам як препарати другої лінії.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, органічні нітрати, швидкодіючі лікарські форми, толерантність до нітратів, ендотеліальна функція.

Application of organic nitrates in modern therapy of stable coronary artery disease

M.I. Lutay, A.F. Lysenko, V.A. Slobodskoy, L.M. Tkachenko

Summary. The article contains information about modern principles of optimal medical treatment of stable coronary artery disease, in particular about the drugs from pharmacological group of organic nitrates. Short-acting nitrates (nitroglycerin and isosorbide dinitrate) remain acknowledged standard for effective therapy of different forms of acute angina, including exertional, vasospastic, microvascular, postinfarction, unstable angina. Long-acting nitrates are recommended for prevention of anginal attacks as second-line agents.

Key words: stable coronary artery disease, organic nitrates, nitrate tolerance, endothelial function.

Адрес для переписки:

Лутай Михаил Илларионович
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5
ГУ «ННЦ «Институт кардиологии
имени академика Н.Д. Стражеско»
НАМН Украины,
отдел атеросклероза
и хронической ишемической
болезни сердца

Получено 04.06.2014

Реферативна інформація

Гормональные контрацептивы влияют на восприятие женщиной других женщин

Количество эстрогенов, входящих в состав комбинированных оральных контрацептивов (КОК), влияет на восприятие женщиной других женщин — к такому выводу в ходе небольшого исследования пришли ученые из Триестского университета (University of Trieste).

Известно, что эстроген, поступающий из КОК, влияет на гормональный баланс женщины, оказывает влияние на выбор партнера и возникновение признаков поведения, направленных на его охрану. Однако высокие дозы гормона становятся причиной изменений биохимических процессов в головном мозгу, что проявляется обострением сексуального соперничества.

В ходе исследования 42 женщины, применявшие КОК, а также вагинальные формы контрацептивов, оценивали фотографии мужчин и женщин по шкале от 1 до 10. Оказалось, что чем больше количество эстрогена получала участница, тем

критичней она оценивала внешность других женщин, что может быть результатом изменения естественного уровня гормонов под влиянием приема контрацептивов. Примечательно, что уровень прогестерона в используемых препаратах не оказывал влияния на отношение участниц к женщинам, оценку их сексуальной привлекательности, уровня здоровья и общего впечатления.

Исследователи, тем не менее, не смогли с уверенностью сказать, как именно гормональные препараты влияют на восприятие женщин, в частности из-за отсутствия контрольной группы. Кроме того, они отметили ограниченность работы небольшим количеством проанализированных препаратов.

Mientka M. (2014) Estrogen levels in birth control pills affect how women perceive each other. Medicaldaily, Jul. 28 (www.medicaldaily.com/estrogen-levels-birth-control-pills-affect-how-women-perceive-each-other-295204).

Piccoli V., Cobey K.D., Carnaghi A. (2014) Hormonal contraceptive use and the objectification of women and men. Personality and Individual Differences, DOI: 10.1016.

Юлия Котикович