

Современные возможности применения нитропрепаратов у больных с ишемической болезнью сердца: от стенокардии до полиморбидности

Г.Н.Гороховская^{✉1}, Ю.А.Васюк¹, А.И.Мартынов¹, Е.Ю.Майчук¹, В.Л.Юн¹, И.В.Трутен², М.М.Петина³

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.И.Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127206, Россия, Москва, ул. Вучетича, д. 21;

³Клинико-диагностический центр «МЕДСИ на Белорусской». 123056, Россия, Москва, Грузинский пер., д. 3а

[✉]gorohovskaya@list.ru

Нитраты продолжают широко использоваться для лечения разных форм ишемической болезни сердца. Тенденция к отказу от применения пролонгированных форм ди- и мононитратов, связанная с появлением новых антиангинальных средств, неправомерна, поскольку и в поликлинической, и в госпитальной практике невозможно отказаться от использования положительных свойств этих препаратов в комбинированном лечении кардиологических больных. Наряду с нитратами рядом исследований статистически значимо доказана целесообразность введения метаболической цитопroteкции в комплексную терапию, благодаря которой можно сократить сроки пребывания больного в стационаре, снизить частоту ангиальных приступов и потребность в нитратах, увеличить толерантность пациентов к физической нагрузке, облегчить течение и улучшить прогноз заболевания.

Ключевые слова: нитраты, ишемическая болезнь сердца, полиморбидность, метаболическая терапия, мeldonium, Милдронат.

Для цитирования: Гороховская Г.Н., Васюк Ю.А., Мартынов А.И. и др. Современные возможности применения нитропрепаратов у больных с ишемической болезнью сердца: от стенокардии до полиморбидности. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 61–68. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180063

Journal Article

Modern opportunities of nitropreparations in patients with ischemic heart disease: from angina to polymorbidity

G.N.Gorokhovskaya^{✉1}, Yu.A.Vasyuk¹, A.I.Martynov¹, E.Yu.Maychuk¹, V.L.Yun¹, I.V.Truten², M.M.Petina³

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²S.I.Spasokukotsky City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 127206, Russian Federation, Moscow, ul. Vucheticha, d. 21;

³Clinical Diagnostic Center "MEDSI on the Belorusskaya". 123056, Russian Federation, Moscow, Gruzinskiy per., d. 3a

[✉]gorohovskaya@list.ru

Abstract

Nitrates are still widely used in treatment of different types of ischemic heart disease. The trend to reduction of prolonged di- and mononitrate forms use that is coming from new antianginal medications development cannot be considered justified. In both outpatient and hospital practice, it is impossible to abandon the use of the positive properties of these medicines in the combined treatment of cardiac diseases. Along with nitrates, effect of metabolic cytoprotection use in complex treatment was proven to be statistically significant in a number of studies. It results in decreased length of hospital stay, angina frequency, and nitrate use reduction as well as in patients' exercise tolerance increase, disease course modification, and disease prognosis improvement.

Key words: nitrates, ischemic heart disease, polymorbidity, metabolic support, meldonium, Mildronate.

For citation: Gorokhovskaya G.N., Vasyuk Yu.A., Martynov A.I. et al. Modern opportunities of nitropreparations in patients with ischemic heart disease: from angina to polymorbidity. Consilium Medicum. 2018; 20 (12): 61–68. DOI: 10.26442/20751753.2018.12.180063

Среди сердечно-сосудистых заболеваний ишемическая болезнь сердца (ИБС) и ее осложнения остаются основной причиной смертности и инвалидизации населения. Так, в России смертность от болезней системы кровообращения составляет 56,5% в общей структуре летальности, и около 1/2 случаев приходится на смертность от ИБС [1].

По данным Фремингемского исследования, стенокардия напряжения – первое проявление ИБС у мужчин в 40,7% случаев, а у женщин – в 56,5% [2]. Кроме того, установлено, что смертность больных со стабильной стенокардией составляет 2% в год, а у 2–3% ежегодно развивается фатальный инфаркт миокарда.

Несмотря на успехи в лечении ИБС, обусловленные внедрением ангиопластики, использованием эффективных гиполлипидемических средств, фибринолитиков, появлением высокотехнологичных методов неоангиогенеза, традиционная антиангинальная терапия коронарного ате-

росклероза остается основополагающей в арсенале терапевтов и кардиологов.

Клинические проявления ИБС весьма разнообразны. Это стабильная стенокардия, безболевого ишемия миокарда, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и внезапная смерть. В связи с неуклонным ростом численности больных с ИБС, а также с учетом часто встречаемой полиморбидности, поиск новых подходов к лечению данных пациентов является весьма актуальным.

В настоящее время основным направлением стало улучшение качества жизни больных, подразумевающее уменьшение числа болевых приступов и оптимизацию прогноза – уменьшение прогрессирования атеросклероза и снижение риска внезапной коронарной смерти [3]. Наличие выраженного и быстрого антиангинального и антиишемического эффектов у нитратов позволяет широко применять

Действие	Продолжительность действия	Препарат, форма
Ультракраткое	До 20 мин	Сублингвальные таблетки НГ и буккальные таблетки НГ
Короткое	До 2 ч	Аэрозоль ИСДН
Умеренно пролонгированное	От 2 до 6 ч	Обычные таблетки НГ, ИСДН и ИЗ-5-МН для приема внутрь
Значительно пролонгированное	От 6 до 24 ч	Специальные таблетки и капсулы ИСДН и ИЗ-5-МН, накожные лекарственные формы НГ

эту группу для купирования проявлений стенокардии, профилактики развития приступов перед вызываемой физической нагрузкой в составе комбинированной терапии у больных с различными формами ИБС, что приводит к улучшению клинического состояния.

Механизм действия нитратов

Потенциально полезными считают следующие фармакологические эффекты органических нитратов:

- благоприятное влияние на коронарное кровообращение;
- расширение системных вен, артерий и артериол, что приводит к сокращению притока крови к сердцу (уменьшение преднагрузки), снижению давления в камерах сердца и напряжения миокарда. Уменьшение преднагрузки на сердце приводит к снижению конечного диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) и потребности в кислороде;

- частичная компенсация нарушенной функции эндотелия в процессе метаболизма оксида азота (NO) за счет возмещения недостатка эндотелиального фактора релаксации.

Все нитраты способны высвобождать NO в сосудистой стенке. NO активизирует гуанилатциклазу и повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата в гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а также в тромбоцитах, вследствие чего происходят расслабление гладкой мускулатуры и торможение агрегации тромбоцитов. За счет этого осуществляется вазодилатирующее действие нитратов, направленное в основном на венозную систему. Вследствие этого уменьшается венозный возврат крови к сердцу, что приводит к снижению давления в желудочках сердца. Данный гемодинамический эффект нитратов уменьшает потребность миокарда в кислороде и сокращает ишемию миокарда [4].

Положительные эффекты нитратов обусловлены увеличением объема и перераспределением артериального коронарного кровотока за счет раскрытия трансмуральных артерий с активизацией ретроградного кровотока в субэндокардиальных слоях миокарда. Также они способствуют росту парциального давления кислорода в периферической зоне и ограничению ее размеров, что приводит к улучшению сократимости ЛЖ за счет уменьшения зон дискинезий. Кроме того, нитраты вызывают дилатацию коронарных артерий через конечный продукт метаболизма нитратов, который в норме обеспечивает дилатацию коронарных артерий и количество которого снижается при атеросклерозе. В связи с этим терапия нитратами, обеспечивающая восполнение дефицита эндогенного эндотелиального релаксирующего фактора, в определенной степени может рассматриваться как заместительная [5].

Нитраты обладают антитромботическим и антиагрегантными эффектами. Таким образом, перечисленные поликомпонентные эффекты нитратов обеспечивают антиангинальный и антиишемический эффект у больных как со стабильной, так и с острыми формами ИБС. То есть нитраты решают ряд важных задач лечения ИБС: устраняют ишемию миокарда и ее основное клиническое проявление – стенокардию, влияют на показатели качества жизни пациента.

Классификация нитроvasодилататоров

Согласно современной классификации, к нитроvasодилататорам относят органические нитраты: нитроглицерин

(НГ), изосорбид динитрат (ИСДН) и изосорбид-5-мононитрат (ИЗ-5-МН), являющийся естественным метаболитом ИСДН [6].

К нитроvasодилататорам относят также сиднонимин (на практике используют только молсидомин) и другие донаторы NO: амилнитрит, нитропруссид натрия.

Нитраты принято различать по лекарственным формам:

- всасывающиеся через слизистую оболочку рта (таблетки НГ для приема под язык, аэрозоли НГ и ИСДН);
- всасывающиеся в желудочно-кишечном тракте (таблетки и капсулы ИСДН, ИЗ-5-МН, НГ пролонгированного действия);
- для кожного применения (мази, пластыри с НГ);
- для внутривенного введения (растворы НГ и ИСДН).

Существуют разнообразные формы органических нитратов, подходящие для индивидуальной клинической ситуации и дающие возможность выбрать для больного схему лечения (табл. 1). Это, с одной стороны, позволяет максимально использовать их терапевтические свойства, а с другой – свести к минимуму риск побочных эффектов.

Показания к назначению нитратов:

- для быстрого купирования и профилактики приступов стенокардии при стабильном течении ИБС;
- для уменьшения болевого синдрома при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда;
- при стенокардии у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сердечной недостаточностью, обусловленной систолической дисфункцией ЛЖ;
- при лечении острой левожелудочковой недостаточности: сердечной астме и альвеолярном кардиогенном отеке легких;
- при терапии изолированной систолической артериальной гипертензии;
- при лечении безболевого ишемии миокарда;
- при коморбидных заболеваниях, когда имеет место эндотелиальная дисфункция [ИБС + хроническая обструктивная болезнь легких, ИБС + сахарный диабет, ИБС + хроническая болезнь почек, ИБС + цирроз печени (для уменьшения явлений портальной гипертензии и снижения риска кровотечений)];
- длительное лечение ИБС;
- профилактика приступов стенокардии, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда.

Противопоказания к применению нитратов

Абсолютные противопоказания:

- повышенная чувствительность к нитратам;
- выраженная артериальная гипотензия;
- гиповолемия;
- левожелудочковая недостаточность с низким конечнo-диастолическим давлением в ЛЖ;
- констриктивный перикардит;
- геморрагический инсульт.

Относительные противопоказания:

- ортостатическая артериальная гипотензия;
- гипертрофическая кардиомиопатия с обструкцией путей оттока;
- выраженный стеноз аорты или левого атриовентрикулярного отверстия;
- повышение внутричерепного давления;

Таблица 2. Дозирование различных форм нитратов

Форма	Дозировка	Кратность приема	Начало/продолжительность действия
НГ (сублингвальные таблетки)	0,3–0,6 мг	По потребности	1,5–2 мин/10–30 мин
НГ (спрей)	0,4 мг (одна ингаляция)	То же	2 мин/20–30 мин
ИСДН (сублингвальные таблетки)	2,5–10 мг	То же	5–10 мин/1–2 ч
ИСДН (спрей)	1,25 мг (одна ингаляция)	То же	0,25–1,0 мин/1–2 ч
НГ пролонгированный (внутрь)	6,4 мг	3 раза в день	2–5 мин/3–5 ч
НГ (буккальные таблетки)	1, 2, 3 и 5 мг	2 или 3 раза в день	2–5 мин/3–5 ч
ИСДН внутрь	10–40 мг	2 или 3 раза в день	15 мин/4–6 ч
ИСДН пролонгированный (внутрь)	40–120 мг	1 раз в день	Приблизительно 60 мин/10–12 ч
ИЗ-5-МН (внутрь)	20 мг	2 раза в день	30 мин/5–7 ч
ИЗ-5-МН пролонгированный (внутрь)	50–100 мг	1 раз в день	Приблизительно 60 мин/10–12 ч
НГ в форме мази 2%	0,5–2,0 дюйма (1 дюйм = 2,54 см)	2 раза в день	15 мин/8 ч
Накожный пластырь с НГ	0,2–0,8 мг/ч (10 мг/сут)	1 раз в день	30 мин/12–24 ч

- асимметричная гипертрофическая кардиомиопатия;
- тяжелый аортальный или митральный стеноз;
- закрытоугольная глаукома.

Эффективные дозы нитратов

Для нитратов, как и для других антиангинальных препаратов, характерна индивидуальная вариабельность эффективных дозировок [7].

Средние дозировки различных лекарственных форм нитратов приведены в табл. 2.

Особенности терапии нитратами

При стенокардии напряжения I функционального класса (ФК), когда приступы возникают предсказуемо, при значительных физических нагрузках, нет никакой необходимости в постоянной терапии нитратами. Таким образом назначают нитраты короткого действия перед событиями, способными вызывать появление приступа стенокардии, в первую очередь перед физическими нагрузками. Для этого весьма удобны аэрозольные формы НГ и ИСДН, дающие быстрый, выраженный и относительно короткий эффект [8, 9].

Больным со стенокардией II ФК нитраты также можно назначать перед предполагаемыми физическими нагрузками в виде лекарственных форм короткого действия. Однако, когда такие больные поддерживают достаточно высокий уровень физической активности, приступы стенокардии возникают у них достаточно часто. В данных случаях целесообразнее назначать препараты умеренно и значительно пролонгированного действия на весь период физической активности. Если же у больного приступы стенокардии возникают только при ходьбе на работу и с работы и не возникают в остальное время, рационально назначать нитраты умеренно пролонгированного действия за полчаса до выхода.

При стенокардии напряжения III ФК нитраты следует назначать таким образом, чтобы обеспечить действие препарата в течение дня. Для этого особенно удобны нитраты значительно пролонгированного действия, оказывающие эффект длительностью 10–12 ч. Если такой препарат принять утром, то он будет сохранять свое действие в течение всего периода физической активности больного.

При стенокардии напряжения IV ФК нитраты приходится назначать постоянно, стремясь обеспечить эффект в течение суток. Для этого удобнее всего назначать нитраты значительно пролонгированного действия 2 раза в день – утром и вечером. Такого же принципа назначения нитратов следует придерживаться у больных с нестабильной стенокардией [7].

Постоянный способ назначения нитратов сопряжен с высоким риском развития привыкания, задачей практи-

кующего врача является своевременное обнаружение этого явления.

Привыкание (толерантность) к нитратам

Для объяснения развития толерантности предложены различные гипотезы. В последнее время установлено, что в развитии толерантности к нитратам у больных с ИБС важную роль играет активизация процессов свободнорадикального окисления. Высокая концентрация пероксидов ускоряет дегенерацию эндотелиального NO, стимулирует ангиоспазм, а окисление экзогенного NO с образованием пероксинитрита уменьшает эффективность нитратов и оказывает повреждающее действие на эндотелиоциты, способствует прогрессированию атеросклероза [10].

Нейрогуморальная гипотеза состоит в том, что венозная дилатация может привести к рефлекторной артериальной вазоконстрикции, уменьшению почечной перфузии и активизации ренин-ангиотензиновой системы. Увеличение содержания ангиотензина II в стенке сосуда приводит к вазоконстрикции.

С целью предупреждения развития толерантности к нитратам уменьшают кратность их приема и увеличивают дозировку препарата; отменяют нитраты на 3–5 дней; обеспечивают прерывистый прием нитратов в течение суток. Прерывистый способ назначения нитратов заключается в том, что в течение суток создаются периоды, свободные от их действия на 8–12 ч. Например, таблетированные формы динитратов назначают не 3–4 раза, а 1–2 раза в день. В тех случаях, когда суточная дозировка ИСДН составляет 120 мг и более, лучше использовать его ретардные формы, содержащие 120 мг активного вещества.

Препараты ИЗ-5-МН с дозированным высвобождением активного вещества позволяют длительно поддерживать терапевтическую концентрацию препарата в сыворотке крови, обеспечить определенный безнитратный период, исключить нежелательные колебания концентрации вещества в течение суток. Препараты обеспечивают плавное снижение концентрации к моменту окончания действия и тем самым способны предупредить появление толерантности.

В исследовании 2013 г. NICE (Nitrates in Congestive Heart Failure) [11], включавшем 136 больных с ХСН II–III ФК (по классификации New York Heart Association – NYHA), добавление ИЗ-5-МН (по 50 мг один раз в день) по сравнению с плацебо к стандартной терапии каптоприлом через 24 нед статистически значимо увеличило переносимость физической нагрузки и замедлило прогрессирование систолической дисфункции ЛЖ в подгруппе с исходной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ от 31 до 40%.

В.А.Косовым и соавт. [12] в работе была изучена не только эффективность различных нитратов у 112 больных с не-

полной реваскуляризации миокарда после операции коронарного шунтирования, но также оценивались фармакоэкономические аспекты. Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я получала Сустан форте 25,6 мг/сут, 2-я – нитросорбид 80 мг/сут; 3-я – ИЗ-5-МН 40 мг/сут. Кроме нитратов в терапии использовали β -адреноблокаторы (β -АБ) и антагонисты кальция. В результате лечения в течение 21 дня увеличилась переносимость физической нагрузки, снизилось количество приступов стенокардии, отмечалось улучшение качества жизни. Наилучшие результаты наблюдались при использовании препарата ИЗ-5-МН. Средняя стоимость фармакотерапии в группе больных, получавших ИЗ-5-МН, на курс лечения была в 2,8 раза ниже по сравнению с препаратом Сустан форте при одинаковой стоимости в сравнении с нитросорбидом.

В открытом рандомизированном сравнительном исследовании с участием 30 больных со стенокардией напряжения II ФК и 10 – III ФК (из них 10 женщин и 30 мужчин в возрасте от 43 до 69 лет) были получены результаты применения нитратов у больных с перенесенным инфарктом миокарда. У всех 9 человек, которым была выполнена коронароангиография, выявлены значимые стенозы коронарных артерий. Средняя длительность заболевания составила 9,8 года. Использовались препараты Монокапс 20 мг 2 раза в день (1-я группа, n=10), Монокапс 40 мг 2 раза в день (2-я группа, n=10) или Моночинкве по 40 мг 2 раза в день (3-я группа, n=20). Сформированные группы больных были сопоставимыми по возрасту, полу, анамнестическим и клиническим данным, проводимой фоновой терапии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ, β -АБ, ацетилсалициловая кислота). Курс лечения составил 30 дней. Динамика клинического состояния больных всех 3 групп через 2 нед приема препаратов была положительной и одинаковой, что выражалось в снижении частоты приступов стенокардии. Через 1 мес отмечалось более стойкий результат. В связи с этим увеличения дозы или кратности приема препаратов в группах не потребовалось. Случаев тяжелых интеркуррентных заболеваний за период наблюдения не было, а побочные эффекты в виде кратковременной невыраженной нитратной головной боли ни в одном случае не привели к отмене используемых препаратов [13].

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью нитраты улучшают гемодинамику в покое и при физической нагрузке. В основе этого благоприятного эффекта (при постоянном назначении нитратов пролонгированного действия) лежит как уменьшение клапанной регургитации (за счет уменьшения желудочковой дилатации), так и снижение потребности миокарда в кислороде.

У больных с ИБС, осложненной застойной сердечной недостаточностью II ФК по NYHA, 3-месячное применение ИЗ-5-МН пролонгированного действия в дозе 40 мг/сут вызывало нормализацию эндотелийзависимой вазодилатации плечевой артерии. Одновременно снижалась (более чем в 2 раза) частота приступов стенокардии и улучшались морфофункциональные параметры сердца по данным эхокардиографического исследования сердца – ЭхоКГ (повышение ФВ на 8,7%). Если раньше нитраты широко использовались для лечения больных с ХСН, то в последнее время они являются препаратами второго ряда, так как были практически вытеснены ИАПФ [14].

Введение ИЗ-5-МН при острой левожелудочковой недостаточности в ходе открытого исследования в 2012 г. сопровождалось уменьшением клинических проявлений и улучшением гемодинамических показателей. В отличие от применения инфузий ИСДН и нитропруссид натрия, введение ИЗ-5-МН сопровождалось статистически значимым уменьшением частоты сердечных сокращений [15].

Результаты французского исследования у 10 451 больного с ИБС [16] показали, что если до проведения чрескож-

ных интервенционных вмешательств 36% больных принимали нитраты, то после коронарной ангиопластики их продолжали использовать лишь 23% пациентов. Последний факт обуславливал при сохранении приступов стенокардии напряжения дополнительный, помимо нитратов, прием β -АБ, дезагрегантов, статинов.

В другое исследование, подтверждающее широкое использование нитратов, включались гемодинамически стабильные пациенты с подтвержденным диагнозом хронической обструктивной болезни легких более 5 лет назад [17], развившимися признаками эмфиземы легких, ФВ правого желудочка (ПЖ) <45% и толщиной стенки ПЖ \geq 4 мм по данным ЭхоКГ. Распределение по группам составило: 27 пациентов в группе контроля и 54 – в исследуемой группе терапии ИЗ-5-МН. В последней титрация начиналась с дозировки 10 мг 1 раз в сутки и до достижения максимально переносимых доз. Пациенты в исследуемой группе условно были разделены на группу «малых» доз (до 60 мг/сут, n=31) и группу «больших» доз (более 60 мг/сут, n=23). Первичной конечной точкой были выбраны комбинированный показатель смертности по любой причине, также госпитализация, связанная с явлениями правожелудочковой недостаточности, улучшение функции ПЖ, измеряемое в соотношении ФВ. Осуществлялся контроль давления в легочной артерии с помощью ЭхоКГ. В исследуемой группе за 1 мес среднее давление в легочной артерии снизилось на $8,3 \pm 1,7$ мм рт. ст. и стало достоверно ниже, чем в группе контроля, этот показатель сохранил достоверное различие и на 3-м месяце терапии. В результате исследования можно сделать вывод, что использование ИЗ-5-МН привело к достоверному снижению давления в легочной артерии, росту ФВ ПЖ.

У больных с бронхообструктивным синдромом, перемежающейся хромотой, нарушениями атриовентрикулярной проводимости и брадикардией, когда невозможно или затруднено применение β -АБ, следует назначать нитраты. Их используют в качестве бронхоспазмолитического средства и легочного вазодилататора. Показана возможность применения нитратов для уменьшения давления в легочной артерии. Можно выделить два основных механизма снижения общего легочного сопротивления у больных с хроническим неспецифическим заболеванием легких – активное снижение тонуса легочных сосудов и пассивное увеличение емкости легочного сосудистого русла вследствие увеличения кровотока. ИСДН может улучшать состояние больных с рестриктивной легочной гипертензией (интерстициальным легочным фиброзом) [14].

У больных с периферическим атеросклерозом и перемежающейся хромотой ингаляция НГ увеличивала время ходьбы на тредмил-тесте до появления боли в ногах на 19%, а при обычной ходьбе по ровному месту – на 9%.

Нитраты используются также при артериальной гипертензии, в случае необходимости купирования гипертонического криза. Артериальное давление при этом следует снижать постепенно. Наряду со снижением артериального и венозного сопротивления нитраты улучшают реологические свойства крови и индуцируют механизмы защиты от тромбообразования [14].

Препараты ИЗ-5-МН эффективны у больных с ИБС в сочетании с сахарным диабетом, что доказывает возможность применения нитратов при полиморбидных ситуациях, особенно принимая во внимание выраженные нарушения эндотелиальной функции у этих больных и некоторые опасности в связи с применением β -АБ в комбинации с антидиабетическими препаратами.

В другом крупном исследовании (n=1350) было продемонстрировано, что на терапию пролонгированным ИЗ-5-МН лучше отвечают пациенты со стабильной стенокардией и сопутствующей гиперхолестеринемией или сахарным диабетом [18]. Ретроспективный анализ исследования Dutch Мо-

ponitrate Quality of Life показал, что пациенты со стенокардией и сопутствующими гиперхолестеринемией и/или сахарным диабетом лучше переносят нитраты при переходе с двукратного на однократный прием в сутки пролонгированных форм, в том числе ИЗ-5-МН [19].

У лиц пожилого возраста нитраты в силу присущего им гипотензивного действия, особенно выраженного у этой категории больных, могут одновременно вносить вклад в контроль за уровнем артериального давления. При этом необходимо назначать терапию нитратами начиная с небольших доз и учитывать наличие сопутствующей патологии. У пожилых больных часто развивается ортостатическая гипотония вследствие нарушений функции сердечно-сосудистой системы и ее способности реагировать на изменение положения тела. Большая чувствительность пожилых больных к нитратам (головная боль, обмороки) не является основанием для назначения их в низких дозах, а лишь означает, что начальная доза для обычного ИЗ-5-МН должна составлять 10 мг 2 раза в сутки или 25 мг для препарата пролонгированного действия; при этом дозу препарата надо увеличивать постепенно. У пожилых пациентов часто возникает безболевого ишемия миокарда, и для ее купирования нитраты наиболее показаны [14].

С начала 1960-х годов внутривенное применение петлевых диуретиков считается основой лечения кардиогенного отека легких. Доказана эффективность использования нитратов для купирования данного неотложного состояния. В рандомизированном контролируемом исследовании, включавшем 110 больных с признаками отека легких, было показано, что повторное внутривенное болюсное введение ИСДН после внутривенного введения низких доз фуросемида более эффективно для лечения выраженного отека легких по сравнению с применением высокой дозы фуросемида и низкой дозы ИСДН. В другом исследовании была установлена более высокая эффективность повторного внутривенного болюсного введения ИСДН по сравнению с применением искусственной вентиляции легких под повышенным давлением в комбинации со стандартным лечением выраженного отека легких [15].

После внутривенного введения ИСДН начинает действовать быстро с максимумом сосудорасширяющего эффекта через 5 мин, но имеет короткий период полувыведения – 0,6 ч, что требует частых повторных введений препарата. Поскольку ИЗ-5-МН имеет большой период полувыведения (5,1 ч), применение его в виде болюсного внутривенного введения считается более обоснованным при лечении острого отека легких [15].

Нитраты и миокардиальные цитопротекторы

В настоящее время важное место в фармакотерапии ИБС занимают препараты метаболического и цитопротективного действия. Нормализация энергетического метаболизма в кардиомиоцитах является важным и перспективным подходом к лечению больных с ИБС.

Миокардиальная цитопротекция – это защита миокарда от ишемии на уровне клетки. При достаточном поступлении кислорода энергетический метаболизм в сердечной мышце обеспечивается за счет окисления глюкозы и свободных жирных кислот. В условиях ишемии активация гликолитических путей образования аденозинтрифосфата приобретает первоочередное значение. Метаболическая терапия направлена на улучшение эффективности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии, одним из возможных путей цитопротекции при этом является торможение окисления свободных жирных кислот [20].

Триметазидин – препарат с кардиопротективным эффектом. Механизм его действия связан с подавлением β -окисления жирных кислот и усилением окисления пирувата в условиях ишемии, что приводит к сохранению в кардиомиоцитах необходимого уровня аденозинтрифосфата,

уменьшению внутриклеточного ацидоза и избыточного накопления ионов кальция [21].

Препарат триметазидин был разработан в середине 1980-х годов, его особенностью является прямое воздействие на ишемизированный миокард, приводящее к более рациональному использованию поступающего кислорода [22].

По результатам применения триметазидина у больных со стенокардией подтверждена антиангинальная и антиишемическая эффективность, что проявляется уменьшением числа приступов и потребности в нитратах, а также исчезновением признаков ишемии по электрокардиографии [20–23].

Следует отметить, что миокардиальная цитопротекция должна не заменять, а дополнять традиционные методы лечения ИБС.

Перспективы метаболической терапии мельдонием у пациентов с ИБС

Мельдоний (Милдронат®, АО «Гриндекс», Латвия) – это синтетический аналог γ -бутиробетаина, который является конкурентным ингибитором γ -бутиробетаингидроксилазы – фермента, ответственного за биосинтез карнитина. В условиях ишемии Милдронат® замедляет скорость проникновения и накопления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях, вследствие чего их концентрация в цитозоле увеличивается, и это является сигналом включения альтернативного пути производства энергии путем аэробного гликолиза.

Особенностью препарата Милдронат® является то, что он ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий [24].

Это выгодно отличает мельдоний от триметазидина, который, являясь прямым ингибитором β -окисления свободных жирных кислот, тормозит в митохондриях β -окисление длинно- и короткоцепочечных жирных кислот, что не мешает накоплению активированных жирных кислот и их недоокисленных форм в митохондриях.

Таким образом, являясь одним из сильнейших обратимых ингибиторов γ -бутиробетаингидроксилазы, которая катализирует конверсию γ -бутиробетаина в карнитин, мельдоний снижает карнитинзависимый транспорт жирных кислот в митохондрии мышечной ткани и вызывает целый ряд жизненно необходимых в условиях ИБС клинических эффектов [25].

Механизм действия Милдроната доказан в ходе клинических исследований, в которых строго соблюдены принципы и требования доказательной медицины. В частности, всем критериям доказательной медицины соответствуют два исследования применения Милдроната при ИБС:

- клиническое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование II фазы MILSS I (окончено в 2010 г.) – эффективность и безопасность Милдроната [27] при лечении пациентов со стабильной стенокардией – с 5 параллельными группами пациентов. Исследования проводились с участием 512 человек в 74 центрах 4 стран длительностью 3 мес;
- клиническое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы MILSS II (окончено в 2009 г.) [28]. Продолжительность лечения – 12 мес в 37 центрах 4 стран, 278 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия).

Результаты исследования MILSS II продемонстрировали, что стандартная терапия в сочетании с применением Милдроната повышает толерантность пациентов к функциональной нагрузке, увеличивает уровень максимальной достигнутой функциональной нагрузки, продолжительность ее выполнения до возникновения приступа стенокардии и депрессии сегмента ST, а также улучшает качество

жизни больных с ИБС. При длительном приеме (до 12 мес) было показано, что Милдронат® обладает благоприятным профилем безопасности, в том числе у пациентов пожилого возраста.

Приведенные результаты исследований позволяют сделать общее заключение о том, что применение Милдроната у пациентов со стабильной стенокардией значительно снижает частоту ангиальных приступов, существенно уменьшает потребность в короткодействующих нитратах, повышает переносимость физической нагрузки, положительно влияет на эндотелиальную функцию сосудов, что приводит к улучшению качества жизни пациентов [24–26]. Следовательно, данные клинических исследований об улучшении работоспособности сердечной мышцы у пациентов с ИБС убедительно подтверждают тезис о том, что механизмы действия Милдроната связаны с «переструктуризацией» энергетического обмена веществ и цитопротекцией в условиях ишемии.

Установлены и другие положительные эффекты мельдония, имеющие практическое значение, и прежде всего антиоксидантный. Мельдоний уменьшает интенсивность перекисного окисления липидов и повышает активность эндогенных антиоксидантов, нивелируя последствия окислительного стресса.

В эксперименте и клинике показано, что мельдоний способен оказывать положительное влияние на дисфункцию эндотелия и, соответственно, приводить к нормализации сосудистого тонуса [29]. Интерес клиницистов к этому так называемому некарнитинному механизму действия Милдронат® за последнее время существенно возрос.

Под влиянием Милдроната в плазме крови увеличивает концентрация предшественника карнитина γ -бутиробетаина, который способствует биосинтезу NO – окиси азота, основного фактора, регулирующего тонус сосудов и влияющего на агрегацию тромбоцитов и эластичность эритроцитов. Было показано, что эфиры γ -бутиробетаина обладают мощным ацетилхолин-подобным эффектом на тонус кровеносных сосудов. Таким же эффектом обладают и эфиры Милдроната.

Следовательно, существуют карнитиннезависимые эффекты Милдроната, которые обуславливают его положительное действие на микроциркуляцию. Рассматривается и иной механизм повышения биодоступности NO на фоне применения мельдония – уменьшение интенсивности его свободнорадикальной инактивации. Помимо того, он уменьшает периферическое сопротивление сосудов, устраняет вазоспазм, вызванный адреналином и ангиотензином. Препарат обладает целым рядом плейотропных эффектов: повышает чувствительность к инсулину, меняет метаболизм глюкозы и липидов [26].

Подтверждением описанного механизма действия Милдроната являются результаты рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований [30].

В одном из них было изучено влияние Милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с ХСН. Обследованы 30 пациентов с симптомной, гемодинамически стабильной ХСН, получающих стандартную терапию (диуретик, ИАПФ, β -АБ), а также 30 клинически здоровых лиц сопоставимого возраста. Пациентам с ХСН указанную пробу проводили с соблюдением условий двойного слепого контроля:

- а) до и после инфузии 100 мл изотонического раствора хлорида натрия (плацебо);
- б) до и после инфузии 1000 мг Милдроната в 100 мл изотонического раствора хлорида натрия.

Относительный прирост диаметра плечевой артерии (% Δ Д) во время реактивной гиперемии у пациентов с ХСН в сравнении с контролем был снижен ($p < 0,01$). После инфузии Милдроната наблюдали существенное возрастание % Δ Д в фазе реактивной гиперемии ($8,6 \pm 0,8\%$ в исходном

состоянии до $14,4 \pm 0,9\%$; $p < 0,001$), в то время как после инфузии плацебо достоверная динамика % Δ Д отсутствовала ($9,3 \pm 0,7$ и $10,4 \pm 0,8\%$; $p > 0,05$). Милдронат® улучшил эндотелийзависимую вазодилатацию у больных с гемодинамически стабильной ХСН.

Второе исследование (MI&CI – Mildronate® – Efficacy And Safety In Patients With Intermittent Claudication) было посвящено оценке эффективности и безопасности терапии Милдронатом в дозировке 500 мг 2 раза в сутки в сочетании со стандартным лечением лиц с болезнью периферических артерий в течение 24 нед. Среднее значение прироста расстояния перемежающейся хромоты после 24 нед лечения по сравнению с началом исследования (визит рандомизации) в группе Милдроната было $231,22 \pm 179,02$ м (прирост на 62,3%), а у пациентов группы плацебо среднее значение увеличения составило $126,67 \pm 120,72$ м (прирост на 34,4%). Различия между группами лечения было статистически значимым ($p = 0,026$). Особенно следует отметить, что получены доказательства сохранения эффекта Милдроната при болезни периферических артерий и после прекращения приема препарата. Разница в дистанции до развития перемежающейся хромоты между группами сохранялась и через 1 мес после прекращения терапии: в группе Милдроната дистанция ходьбы имела тенденцию к дальнейшему увеличению, в то время как у больных, принимавших плацебо, результаты тредмил-теста ухудшились. В группе Милдроната отмечалось увеличение среднего значения на 19,68 м, а в группе плацебо – снижение на 31,43 м. Различия между группами лечения было статистически значимым ($p = 0,032$).

Таким образом, метаболическая цитопротекция является одним из перспективных направлений в лечении хронической ишемии, а улучшение эндотелиальной функции представляется важным патогенетическим звеном в улучшении функциональных возможностей данных пациентов.

Заключение

Нитраты продолжают широко использоваться для лечения различных форм ИБС. Они являются высокоэффективными антиангинальными средствами, улучшающими состояние больных с ИБС.

Разнообразие лекарственных форм нитратов позволяет у каждого конкретного пациента с той или иной формой ИБС выбрать индивидуальную схему лечения.

Нитраты не только снижают пред- и постнагрузку, последовательно приводя к уменьшению потребления миокардом кислорода, но и вызывают перераспределение крови к субэндокардиальным областям при частично суженных коронарных артериях. Нитраты расширяют также эксцентрические стенозы, поскольку они могут противодействовать вазоконстрикторным факторам, влияющим на эластические волокна гладкомышечного слоя стенки артерии в области сужения. Кроме того, эти препараты способны уменьшать спазм коронарных сосудов.

Нитраты снижают и частоту наступления безболевых («немых») периодов ишемии миокарда. Это позволяет использовать их в качестве основной терапии у больных с ИБС.

При приеме нитратов значительно увеличивается переносимость физической нагрузки больными, уменьшается количество приступов стенокардии, улучшается качество жизни.

Необходимость применения пролонгированных форм ди- и мононитратов в современной кардиологической практике очевидна. Это позволяет добиться выраженного клинического эффекта и сводит к минимуму осложнения, обусловленные приемом лекарственных препаратов. Нитраты можно рассматривать и как препараты выбора в тех случаях, когда терапия β -АБ противопоказана или на фоне

их приема регистрируются побочные эффекты. Наиболее эффективны нитраты в комбинированной терапии [31].

Благодаря комплексной терапии с Милдронатом возможно сократить сроки пребывания больного в стационаре, снизить частоту ангиальных приступов и потребность в нитратах, увеличить толерантность пациентов к физической нагрузке, облегчить течение и улучшить прогноз заболевания. Рядом исследований в этом направлении статистически значимо доказана целесообразность введения данного препарата в базисную терапию ИБС.

Литература/References

1. Peterson S, Peto V, Rayner M et al. European Cardiovascular Disease Statistics, 2nd edn. London: British Heart Foundation, 2005.
2. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111 (2): 383–90.
3. Евдокимова А.Г., Евдокимов В.В., Сметанин А.В. и др. Особенности применения нитратов в лечении стабильной стенокардии. *Мед. совет.* 2015; 2: 52–7. / Evdokimova A.G., Evdokimov V.V., Smetanin A.V. i dr. Osobennosti primeneniia nitratov v lechenii stabil'noi stenokardii. *Med. sovet.* 2015; 2: 52–7. [in Russian]
4. Лупанов В.П. Применение нитратов при стенокардии. *Рус. мед. журн.* 2010; 2: 65–7. / Lupanov V.P. Primenenie nitratov pri stenokardii. *Rus. med. zhurn.* 2010; 2: 65–7. [in Russian]
5. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А., Ильина Е.В. Пероральные нитраты в лечении ишемической болезни сердца. *Трудный пациент.* 2013; 11 (6): 16–21. / Tereshchenko S.N., Dzhaiani N.A., Il'ina E.V. Peroral'nye nitraty v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Trudnyi patsient.* 2013; 11 (6): 16–21. [in Russian]
6. Лупанов В.П. Нитраты в лечении больных ишемической болезнью сердца. *Мед. совет.* 2015; 8: 86–90. / Lupanov V.P. Nitraty v lechenii bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. *Med. sovet.* 2015; 8: 86–90. [in Russian]
7. Марцевич С.Ю. Роль нитратов в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Справочник поликлинического врача.* 2004; 5: 30–4. / Martsevich S.Iu. Rol' nitratov v sovremennoi terapii serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2004; 5: 30–4. [in Russian]
8. Гуревич М.А. Стабильная стенокардия напряжения. Часть 3: нитраты и бета-адреноблокаторы. *Справочник поликлинического врача.* 2004; 3: 3–9. / Gurevich M.A. Stabil'naia stenokardiia napriazheniia. Chast' 3: nitraty i beta-adrenoblokatory. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2004; 3: 3–9. [in Russian]
9. Марцевич С.Ю. Роль нитратов в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. *Consilium Medicum.* 2004; 6 (5): 308–12. / Martsevich S.Iu. Rol' nitratov v sovremennoi terapii serdechno-sosudistykh zabolevanii. *Consilium Medicum.* 2004; 6 (5): 308–12. [in Russian]
10. Лупанов В.П. Нитраты при ишемической болезни сердца в зависимости от клинической формы и тяжести заболевания. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (5): 91–9. / Lupanov V.P. Nitraty pri ishemicheskoi bolezni serdtsa v zavisimosti ot klinicheskoi formy i tiazhesti zabolevaniia. *Consilium Medicum.* 2006; 8 (5): 91–9. [in Russian]
11. 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.
12. Косов В.А., Замотаев Ю.Н., Кремнев Ю.А. Клинические и фармакоэкономические аспекты нитратотерапии у больных ИБС после АКШ. / Kosov V.A., Zamotaev Iu.N., Kremnev Iu.A. Klinicheskie i farmakoeconomicheskie aspekty nitratoterapii u bol'nykh IBS posle AKSh. [in Russian]
13. Карпова И.С., Соловей С.П., Марцевич С.А. Антиангинальная и антиишемическая эффективность препарата «Монокэпс» при лечении ишемической болезни сердца. *Международные обзоры: клин. практика и здоровье.* 2014; 3: 115–20. / Karпова I.S., Solovei S.P., Martskevich S.A. Antianginal'naia i antiishemicheskaia effektivnost' preparata "Monokaps" pri lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Mezhdunarodnye obzory: klin. praktika i zdorov'e.* 2014; 3: 115–20. [in Russian]
14. Лупанов В.П. Ишемическая болезнь сердца: выбор нитрата в зависимости от клинической формы заболевания. *Справочник поликлинического врача.* 2006; 9: 14–9. / Lupanov V.P. Ishemicheskaia bolezni' serdtsa: vybor nitrata v zavisimosti ot klinicheskoi formy zabolevaniia. *Handbook for Practitioners Doctors.* 2006; 9: 14–9. [in Russian]
15. Гиляревский С.Р. Применение нитратов при лечении сердечно-сосудистых заболеваний: роль изосорбида мононитрата. *Трудный пациент.* 2006; 4 (11): 8–14. / Giliarevskii S.R. Primenenie nitratov pri lechenii serdechno-sosudistykh zabolevanii: rol' izosorbida mononitrata. *Trudnyi patsient.* 2006; 4 (11): 8–14. [in Russian]
16. Philippe F, Sebaoun A, Avierinos C, Julien G. Drug prescription in the post-percutaneous interventions period: results of the ECART study. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2004; 53 (3): 131–6.

17. Арутюнов А.Г. Контроль легочной гипертензии у пациентов с ХОБЛ: роль изосорбида мононитрата в длительной терапии. Трудный пациент. 2014; 12 (6): 4–6. / Arutiunov A.G. Kontrol' legochnoi gipertenzii u patsientov s KhOBL: rol' izosorbida mononitrata v dlitel'noi terapii. Trudnyi patsient. 2014; 12 (6): 4–6. [in Russian]
18. Jansen R, Niemeijer MG, Cleophas TJ et al. Independent determinants of the efficacy of nitrate therapy. Int J Clin Pharmacol Ther 2000; 38 (12): 563–7.
19. Стуров Н.В. Применение пролонгированных мононитратов. Трудный пациент. 2014; 12 (12): 6–10. / Sturov N.V. Primenenie prolongirovannykh mononitratov. Trudnyi patsient. 2014; 12 (12): 6–10. [in Russian]
20. Александров А.А. Клинические горизонты кардиопротекции: «кальциевый след» триметазидина. Consilium Medicum. 2005; 7 (9): 757–63. / Aleksandrov A.A. Klinicheskie gorizonty kardioproteksii: "kal'tsievyy sled" trimetazidina. Consilium Medicum. 2005; 7 (9): 757–63. [in Russian]
21. Лупанов В.П. Применение триметазидина – лекарственного средства, влияющего на метаболизм миокарда, при ишемической болезни сердца. Рус. мед. журн. 2012; 34: 1653–7. / Lupanov V.P. Primenenie trimetazidina – lekarstvennogo sredstva, vliiaushchego na metabolizm miokarda, pri ishemicheskoi bolezni serdtsa. Rus. med. zhurn. 2012; 34: 1653–7. [in Russian]
22. Сыркин А.Л., Добровольский А.В. Антиишемические препараты метаболического действия. Consilium Medicum. 2002; 4 (11): 572–5. / Syrkin A.L., Dobrovolskii A.V. Antiishemicheskie preparaty metabolicheskogo deistviia. Consilium Medicum. 2002; 4 (11): 572–5. [in Russian]
23. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Багатырова К.М. и др. Терапевтическая эффективность триметазидина у больных ишемической болезнью сердца. Рус. мед. журн. 2012; 11: 548–53. / Zadiuchenko V.S., Shekhan G.G., Bagatyrova K.M. i dr. Terapevticheskaia effektivnost' trimetazidina u bol'nykh ishemicheskoi bolezni'u serdtsa. Rus. med. zhurn. 2012; 11: 548–53. [in Russian]
24. Михин В.П., Поздняков Ю.М., Хлебодаров Ф.Е. Милдронат в кардиологической практике – итоги, новые направления, перспективы. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012; 11 (1): 96–103. / Mikhin V.P., Pozdnyakov Yu.M., Khlebodarov F.E. Mildronat v kardiologicheskoi praktike – itogi, novye napravleniia, perspektivy. Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2012; 11 (1): 96–103. [in Russian]
25. Михин В.П., Черныгина М.А., Панченко Г.В. Эффективность мельдония в составе комплексной терапии острого коронарного синдрома. Кардиология. 2014; 54 (11): 11–9. / Mikhin V.P., Cherniatina M.A., Panchenko G.V. Effektivnost' mel'doniia v sostave kompleksnoi terapii ostrogo koronarnogo sindroma. Kardiologiya. 2014; 54 (11): 11–9. [in Russian]
26. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. Место мельдония в метаболической цитопротекции. Рус. мед. журн. Мед. обозрение. 2013; 21 (9): 448–53. / Zadiuchenko V.S., Shekhan G.G., Ialymov A.A. Mesto mel'doniia v metabolicheskoi tsitoproteksii. Rus. med. zhurn. Med. obozrenie. 2013; 21 (9): 448–53. [in Russian]
27. A Dose-Dependent Improvement in Exercise Tolerance in Patients With Stable Angina Treated With Mildronate: A Clinical Trial "MILSS I" Vilnis Dzerve, MILSS I Study Group. Medicina (Kaunas) 2011; 47 (10): 544–51.
28. Дзерве В. Эффективность Милдроната в лечении ишемической болезни сердца: результаты исследования MILSS II. Квітень. 2010; 7: 236. / Dzerve V. Effektivnost' Mildronata v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa: rezul'taty issledovaniia MILSS II. Kviten'. 2010; 7: 236. [in Russian]
29. Dzerve V, Matison D, Pozdnyakov Y, Oganov R. Mildronate improves the exercise tolerance in patients with stable angina: results of a long term clinical trial. Sem Cardiovasc Med 2010; 16 (3): 1–8.
30. Воронков Л.Г., Шкурат И.А., Луцак Е.А. Влияние милдроната на эндотелийзависимую вазодилатацию у больных хронической сердечной недостаточностью: двойное слепое перекрестное исследование. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2008; 2: 38–40. / Voronkov L.G., Shkurat I.A., Lutsak E.A. Vliianik mildronata na endotellizavisimuiu vazodiliatatsiiu u bol'nykh khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu: dvoinoe slepoe perekrestnoe issledovanie. Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii. 2008; 2: 38–40. [in Russian]
31. Гороховская Г.Н., Васюк Ю.А., Трутенъ И.В. и др. Современные возможности использования нитропрепаратов у больных с ИБС с коморбидной патологией. Учеб. пособие. М., 2018. / Gorokhovskaia G.N., Vasiuk Iu.A., Truten' I.V. i dr. Sovremennye vozmozhnosti ispol'zovaniia nitropreparatov u bol'nykh s IBS s komorbidnoi patologiei. Ucheb. posobie. M., 2018. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гороховская Галина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: gorokhovskaya@list.ru

Васюк Юрий Александрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Мартынов Анатолий Иванович – акад. РАН, д-р мед. наук, проф., каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Майчук Елена Юрьевна – д-р мед. наук, проф., каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Юн Виктория Львовна – канд. мед. наук, каф. госпитальной терапии №1 ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Трутенъ Игорь Викторович – врач ГБУЗ ГКБ №50

Петина Мария Михайловна – канд. мед. наук, зав. отд-нием терапии КДЦ «МЕДСИ на Белорусской»