ОРГАНИЧНИТЕ НИТРАТИ В КАРДИОЛОГИЧНАТА ПРАКТИКА

Н. Пенков

СБАЛ по кардиология ЕАД, Варна

ИСТОРИЯ

Историята на органичните нитрати като лекарствени средства в клиничната медицина е твърде любопитна. Първият препарат от тази група Glyceril trinitrat (Nitroglycerin) е синтезиран от Sombro през 1847 г. (5). Две години по-късно препаратът Nitroglycerin е приложен за първи път в лечебната практика от американския хомеопат Constantin Hering като средство против главоболие. В защита на терапевтичната си теза Hering изхожда от принципа че „подобното се лекува с подобно” и че предизвиканото от нитрати главоболие би могло да премахне главоболието дължащо се на други причини. Сега е известно, че нитратното главоболие е страничен ефект - честа причина за спиране на лечението. През 1867 г., 23-годишния студент по медицина L. Brunton (8) по време на стаж си в Кралската болница в Единбург открива антиангинозния ефект на вдишането на amilnitrit. Дванадесет години по-късно W. Murrell (41) описва терапевтичните ефекти на препарата Nitroglycerin (37 год. след синтезирането му) и го препоръчва за лечение на ангина пекторис (АП). През 1930 г. Krantz и сътр. синтезират и препоръчват на медицинската практика manide dinitrate, средство със значително по-продължителен ефект от използваните дотогава – amilnitrit и nitroglycerin (5). Проведените през 1933 г. терапевтични опити от W. Evans и C. Hoyle (17) установяват плацебо ефекта при АП и утвърждават терапевтичната ефективност на nitroglycerin-a. Впоследствие през 1950 г. в САЩ Harris и сътр. синтезират isosorbide dinitrate - препарат с действително продължителен ефект на действие (5).

Въпреки повече от 160 годишната история на приложение на органичните нитрати в медицинската практика, лечението с тях продължава да е актуално. Дискутабилни са редица проблеми – лечебната ефективност при всички случаи, начина на тяхното дозиране, необходимите дози при хронично лечение, границите на терапевтичните им възможности и настъпването на нитратен толеранс.

Съвременните директни и индиректни методи на

ORGANIC NITRATES IN CARDIOLOGY PRACTICE

N. Penkov

Cardiology Hospital of Varna

HISTORY

The history of organic nitrates as medicaments in clinical medicine is quite curious. The first preparation of this group – the Glyceril trinitrate (Nitroglycerin) was synthesized by Sombro in 1847 (5). Two years later (in 1849) Nitroglycerin was first applied in medical practice by the American homeopath Constantin Hering as a remedy for headaches. In the defense of his therapeutic thesis Hering uses as a guide the principle that "like cures like" and that nitrate induced headaches could eliminate headaches due to different reasons. Now it is known that nitrate headaches are a side effect and it is a common cause to discontinue treatment. In 1867, the only 23-year-old medical student L. Brunton (8) during his internship at the Edinburgh Royal Infirmary found the antianginal effect of inhalation of amyl nitrite. Twelve years later W. Murrell (41) describes the therapeutic effects of Nitroglycerin (37 years after its synthesis) and recommends it for the treatment of angina pectoris (AP). In 1930, Krantz et al. synthesize and recommend manide dinitrate for the medical practice, a drug with a significantly more prolonged effect than the ones used until then – amyl nitrite and nitroglycerin (5). The therapeutic trials of W. Evans and C. Hoyle (17), conducted in 1933, found the placebo effect for AP and validated the therapeutic effectiveness of nitroglycerin. Subsequently, in 1950, in the U.S. Harris et al. synthesize the isosorbide dinitrate preparation with a real prolonged effect of action (5).

Despite the 160-year-long history of use of organic nitrates in medical practice, treatment with nitrates continues to be relevant. A number of problems are disputable - the therapeutic efficacy in all of the cases, the method of their dosage, the dose for chronic treatment, the range of their therapeutic possibilities and the occurrence of nitrate tolerance.

Modern direct and indirect methods of research in cardiology give us the possibility of a precise assessment of the hemodynamic parameters and visualization of the anatomical and functional changes in the heart chambers, the coronary and peripheral circulation. This is a basis for therapeutic enthusiasm and a real renaissance of nitrates as pharmaceutical drugs.

Fig. 1. Physiological effects of NO

изследване в кардиологията дават възможност за точна преценка на хемодинамичните параметри и за визуализиране на анатомичните и функционални промени в сърдечните кухини, коронарното и периферно кръвообращение. Това е основание за терапевтичен ентузиазъм и истински ренесанс на нитратите като лечебни средства.

МЕХАНИЗЪМ НА ТЕРАПЕВТИЧНОТО ДЕЙСТВИЕ НА НИТРАТИТЕ

Терапевтичните ефекти на органичните нитрати са разнообразни и пряко свързани с производството на азотен оксид (NO). Обичайно NO се произвежда от интактен съдов ендотел и предизвиква вазодилатация. Нормално съдовият ендотел непрекъснато освобождава малки количества NO, поради което съдовете са постоянно в състояние на преобладаваща вазодилатация (4, 50, 67). Освен това NO има следните други ефекти - антитромботичен, антипролиферативен и противовъзпалителен (4, 50, 65, 67). Антитромботичният ефект е в резултат на инхибиране на тромбоцитната адхезия към съдовата стена. Антипролиферативният ефект се изразява в ограничаване на клетъчната

MECHANISM OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF NITRATES

The therapeutic effects of organic nitrates are diverse and directly related to the production of nitric oxide (NO). NO is commonly produced by the intact vascular endothelium and causes vasodilation. Normally, the vascular endothelium constantly releases small amounts of NO, therefore the vessels are constantly in a state of prevailing vasodilation (4, 50, 67). Furthermore, NO has the following other effects – antithrombotic, antiproliferative and anti-inflammatory (4, 50, 65, 67). The antithrombotic effect is due to inhibition of platelet adhesion to the vascular wall. The antiproliferative effect is expressed in limiting the cell proliferation in the arteries. The antiinflammatory – in the inhibition of leukocyte adhesion to the vascular endothelium. The release of NO commonly occurs under the influence of different stimuli. It is synthesized in the endothelium from the dissolution of the L-arginine amino acid under the influence of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) enzyme. The activation of eNOS depends on the intracellular concentration of calcium ions and Ca^{2+} -calmodulin complex, and also by the reduced levels of nicotinamide adenyl nucleotide phosphate (Fig. 1).

пролиферация в артериалните съдове, а противовъзпалителният – в инхибиране на левкоцитната адхезия към съдовия ендотел. Освобождаването на NO обикновено настъпва под въздействието на различни стимули. Синтезира се в ендотела от разпадането на аминокиселината L-аргинин под въздействие на ензима ендотелна азотно-окисна синтаза (eNOS). Активирането на eNOS зависи от вътреклетъчната концентрация на калциеви йони и комплекса Ca^{2+} -calmodulin и от намалените нива на никотинамид аденилнуклеотид фосфат (фиг.1).

Силите на кръвния ток, въздействащи върху съдовата стена (shear stress), са главните регулатори на локалното освобождаване на NO. Някои вещества като хормони (естрогени, катехоламини, вазопресин), невротрансмитери (субстанция P), автокоиди (брадикинин, хистамин), продукти от процеса на коагулацията (тромбин) и метаболитни продукти (асиметричен диметил аргинин) също могат да стимулират ендотелните клетки и да усилят освобождаването на NO. Синтезираният NO преминава чрез дифузия в гладкомускулните клетки и активира намиращата се там разтворима цитозолна гуанилатциклаза, която ускорява образуването на цикличен 3'-5' гуанозин монофосфат (cGMP). Той от своя страна подтиква контрактилния процес. Азотният окис е основен фактор, определящ зависимата от ендотела релаксация на големите венозни и артериални съдове (4, 50, 65, 66, 67, 70). При ендотелна дисфункция нивото на NO е намалено и количеството му не отговаря на необходимото, което би осъществило нужната при всички обстоятелства съдова дилатация. Състоянията, при които е налице ендотелна дисфункция и намалено производството на NO са:

- Тютюнопушене;
- Наднормено тегло;
- Дислипидемия – хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия;
- Напреднала възраст;
- Артериална хипертония;
- Атеросклероза;
- Сърдечна недостатъчност.

В тези случаи се прибегва към медикаменти от групата на нитратите, които могат да повишават нивото на NO и да предизвикват съдова вазодилатация. Тези съединения са ендотел независими вазодилатори. В практическата медицина се ползват два вида нитратни съединения – директно и индиректно

The forces of blood flow acting on the vascular wall (shear stress), are the main regulators of the local release of NO. Certain substances, such as hormones (estrogens, catecholamines, vasopressin), neurotransmitters (substance P), autocooids (bradykinin, histamine), products of the process of blood coagulation (thrombin) and metabolic products (asymmetric dimethyl arginine) can also stimulate the endothelial cells and to enhance the release of NO. The synthesized NO passes by diffusion into the smooth muscle cells and activates the located there soluble cytosolic guanylate cyclase, which accelerates the formation of cyclic 3'-5' guanosine monophosphate (cGMP). It, in turn, suppresses the contractile process. NO is a key factor in determining the endothelium-dependent relaxation of the large venous and arterial vessels (4, 50, 65, 66, 67, 70). During endothelial dysfunction, the level of NO is reduced and its amount is not enough for the necessary in all cases vascular dilatation. We have endothelial dysfunction and reduced NO production under the following conditions:

- Smoking;
- Overweight;
- Dyslipidemia - hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia;
- Advanced age;
- Hypertension;
- Atherosclerosis;
- Heart failure.

In these cases, we use medications from the nitrate group, which can increase the level of NO and cause artery vasodilation. These compounds are endothelium-independent vasodilators. In practical medicine two types of nitrate compounds are used – with direct and indirect NO release.

Organic nitrates do not release NO directly (2), but only stimulate its endothelial production (37, 54). The absorbed in the human body nitrates react with intracellular sulfhydryl (SH) groups of methionine, cysteine and a series of enzymes. As a result of these processes NO is produced or an intermediate S-nitrosothiol compound, which can also be reduced to NO. This shows that the nitrates are actually a prodrug, which is further subjected to enzymatic denitrication from the mitochondrial aldehyde dehydrogenase in the vascular wall. In fact, the NO produced under the effect of organic nitrates imitates the effect of the same substance but produced by the endothelium as a result of physiological stimuli. This means that the produced NO will activate the smooth muscle guanyl cyclase and raise the levels of cGMP accordingly (19, 50, 66). The higher levels of cGMP

Fig. 2. Vasodilation induced by administration of nitrates.

освобождаващи NO.

Органичните нитрати не освобождават директно NO (2), а само стимулират неговата ендотелна продукция (37, 54). Приети в човешкия организъм нитратите реагират с вътреклетъчните сулфхидрилни (SH) групи на метионина, цистеина и поредица от ензими. В резултат на тези процеси се получава NO или междинно съединение S-нитрозотиол, което също може да се редуцира до NO. Това показва, че нитратите реално са предлекарство (prodrug), което в съдовата стена допълнително е подложено на ензимно денитрифициране от митохондриалната алдехид дехидрогеназа. На практика NO, произведен под въздействие на органичните нитрати имитира ефектите на същата субстанция, но продуцирана от ендотела в резултат на физиологични стимули. Това означава, че произведения NO ще активира гладкомускулната гуанил циклаза и съответно ще повиши нивата на cGMP (19, 50, 66). Повишените нива на cGMP ще инхибират навлизането на Ca^{2+} в мускулните клетки и ще намалят вътреклетъчното му съдържание. В резултат на това ще настъпи разпускане - релаксация на мускулните филаменти, респективно съдова дилатация (Фиг. 2).

Заедно с всичко описано до момента NO, произведен от органичните нитрати, инхибира калиевите канали и хиперполяризира мускулните мембрани. Освен това NO стимулира cGMP-зависима протеин киназа, която от своя страна води до активиране на левоверижната фосфатаза и дефосфорилира миозин леки вериги. Тези два ефекта на NO също в значителна степен допринасят за настъпване на гладкомускулна релаксация и вазодилатация (42). Както

will inhibit the penetration of Ca^{2+} into the muscle cells, and reduce its intracellular content. As a result dissolution will occur – relaxation of the muscle filament, and respectively – vascular dilatation (Fig. 2).

Together with everything described so far, the NO produced from organic nitrates, inhibits the potassium channel and hyperpolarizes the muscle membranes. Furthermore, NO stimulates a cGMP-dependent protein kinase which, in turn, leads to activation of the light-chain phosphatase and dephosphorylates the myosin light-chains. These two effects of NO also largely contribute to the onset of smooth muscle relaxation and vasodilation (42). The produced NO as a result of the pharmacological effects of nitrates, as well as the one produced under physiological conditions, suppresses the platelet aggregation, i.e., improves rheology (34) and has an anti-inflammatory and anti-proliferative effect (50).

HEMODYNAMIC EFFECTS OF NITRATES

As it was shown, organic nitrates are mainly vasodilators. This effect is expressed primarily on the capacitive venous vessels and, to a lesser extent (commonly at higher doses), on the arterioles and large coronary vessels (1, 20, 25, 49, 56, 70, 71).

The venous vasodilation diverts part of the circulating blood volume and significantly decreases the venous flow and filling pressures of the right and left ventricle. This leads to a decrease of the end-diastolic volume and, respectively, of the end-diastolic pressure – the preload of the two chambers (20, 25, 49, 56, 70). The reduction of the end-diastolic volume (size) and end-diastolic pressure means also a reduction of the diastolic stress determined by the Laplace formula - $\sigma = (p \cdot r) / (2 \cdot h)$.

произведеният в резултат на фармакологичните ефекти на нитратите NO, така и произведеният при физиологични условия NO подтиска тромбоцитната агрегация, т.е. подобрява реологията (34) и оказва противовъзпалително и антипролиферативно действие (50).

ХЕМОДИНАМИЧНИ ЕФЕКТИ НА НИТРАТИТЕ

Както стана ясно органичните нитрати основно са вазодилатори. Този техен ефект е изразен преди всичко върху капацитивните венозни съдове и в по-малка степен (обикновено при по-високи дози) върху артериолите и големите коронарни съдове (1, 20, 25, 49, 56, 70, 71).

Венозната вазодилатация отклонява част от циркулиращия кръвен обем и намалява значимо венозния приток и пълнещите налягания на дясната и лява камера. Това води до намаляване на крайния диастолен обем и съответно на крайното диастолно налягане - предварителния товар на двете камери (20, 25, 49, 56, 70). Намаляването на крайния диастолен обем (размер) и крайното диастолно налягане означава намаляване и на диастолния стрес, определен по формулата на Laplace - $\sigma = (p \cdot r) / (2 \cdot h)$.

Артериоларната вазодилатация намалява периферно-съдовото съпротивление и понижава артериалното налягане в големия и малкия кръг на кръвообращението - насрещния товар на дясната и на лявата камера (20, 25, 49, 56, 70). Намаленият насрещен товар на сърцето може да повиши сърдечния дебит и в същото време да намали стреса на камерите по време на систола. Намалените от органичните нитрати предварителен и насрещен товар и в резултат на това - диастолен и систолен стрес водят до намаляване на кислородните нужди на сърцето и до увеличаване на физическия капацитет на лекуваните. Артериоларната вазодилатация и понижаването на артериалното налягане обаче могат да повишат симпатиковата активност и катехоламиновите нива, а поради това да увеличат сърдечната честота и миокардния контрактилитет. Въпреки това нетният ефект на този феномен по отношение нарастване на кислородните нужди на миокарда е без практическа стойност.

Описаните съдови ефекти на нитратите подобряват както деснокамерната, така и левокамерната функция. Ако крайното диастолно налягане е високо, камерната функционална крива се измества нагоре и наляво, а ударният и минутният обем се увеличават (1, 42, 70). В

Arteriolar vasodilation reduces the peripheral vascular resistance and lowers blood pressure in the large and the small circle of blood circulation – the afterload on the right and the left ventricle (20, 25, 49, 56, 70). The reduced load on the heart can increase cardiac output and, at the same time, reduce the stress in the chambers during systole. The reduced by organic nitrates preliminary and afterload and as a result – the reduced diastolic and systolic stress, lead to a decrease in the oxygen demand of the heart and an increase in the physical capacity of the patients. Arteriolar vasodilation and decrease in blood pressure, however, may increase the sympathetic activity and the catecholamines levels, and therefore increase the heart rate and myocardial contractility. However, the net effect of this phenomenon in relation to the increase in oxygen demand of the myocardium is of no practical value.

The described vascular effects of nitrates improve both the right ventricular and the left ventricular function. If the end-diastolic pressure is high, the ventricular function curve shifts up and to the left, and the shock and minute cardiac output increase (1, 42, 70). Otherwise - in normal or low end-diastolic pressure – the nitrates will further reduce it and the ventricular function curve will shift in the opposite direction, i.e. the minute cardiac output will decrease even more. In isolated right heart failure the deposit of additional blood volume to the venous system will reduce the already small volumes and, respectively, the filling pressures of the left ventricle, and will further worsen its pumping function.

Besides the vasodilation of the venous and arteriolar vessels, nitrates have a dilative effect on coronary vessels. They prevent coronary vasoconstriction both at rest and on exertion, expand primarily the epicardial vessels, improve the subendocardial perfusion and redistribute blood volumes to collaterals. As a result of the coronary effects, the nitrates increase the oxygen delivery to the heart and lead to a reduction or even to complete removal of the ischemic changes in the myocardium and thus improve the systolic and diastolic function (1, 20, 25, 42, 49, 56, 70).

CLASSIFICATION OF NITRATES

Organic nitrates are divided into four generic groups (Tabl. 1). In turn, they are divided into such with a rapid initial effect, but short duration and such with slow initial effect, but long duration. The rapid-acting nitrates include the sublingual forms of nitroglycerin and isosorbide dinitrate (Tabl. 1) which start acting after 1-3 min, but the effect is lost around the 30th

Table 1. Generic forms and trade names of nitrates

Генерични форми/препарати	форма	Антивна субстанция	Начало/ продълж. на ефекта
1. Glyceryl trinitrate			
- Nitroglycerin	tabl.subling.	0.2-0.5mg	1-2min/20-30min
- Nitrolingual	спрей	1% 10 g	1 min/20-30min
- Nitroglycerin R	tabl. P.o.	2.5-2.6mg	30 min/4-6 h
- Perllinganit	Pro infus.	10-50mg/10-50ml	1-2 min/5-10 min
- Deponit или Nitroderm	пластири	5-75 nmg	10-15 min/1h
2. Isosorbide dinitrate			
- Isodinit	Pro infus.	10mg,10ml	1-3 min/1h
- Isodinit	tabl.	5 и 10 mg	1-3 min/3-4h
- Isodinit R	tabl.	20 mg	30 min/8-10h
- Isoket pumpspray	спрей	15 ml	1 min/3-4h
- Isoket 5	tabl.subllng.	5 mg	1-3 min/3-4h
- Isoket	Pro infus.	10 mg,10ml	1-3 min/1-2h
- Isoket R	tabl.	20 mg	30 min/8-10h
- Isoket R 120	tabl.	120 mg	30 min/8-10h
- Cardiket	tabl.	20 mg	30 min/8-10h
3. Isosorbide mononitrate			
- Monisid	Pro infuse.	10 mg, 1 ml	1-3 min/20-30min
- Monisid	tabl.	40 mg	1 h/10-12 h
- Pentacard	tabl.	10, 20, 40mg	1 h/10-12 h
- Olicard	tabl.	40, 60 mg	1 h/10-12 h
- Mononid	tabl.	20, 40 mg	1 h/10-12 h
- Isosorbe	tabl.	40, 60 mg	1 h/10-12 h
4. Pentaerithryl tetranitrate			
- Nitrolong	tabl.	10 mg	30-40 min/4-6 h
- Nitropenton	tabl.	10 mg	30-40 min/4-6 h
- Pentalong	tabl.	50 mg	30-40 min/4-6 h
- Dilcoran	tabl.	80 mg	30-40 min/4-6 h

противен случай – при нормално или ниско крайно диастолично налягане – нитратите ще го намалят допълнително и камерната функционална крива ще се измести в обратна посока, т.е. минутния обем ще стане още по-малък. При изолирана десностранна сърдечна недостатъчност – депонирането на допълнителен обем кръв във венозната система ще намали и без това малките обеми и съответно пълнещите налягания на лявата камера и ще влоши още повече помпената

min for nitroglycerin and around the 3-4th hour for isosorbide dinitrate. The effect of spray formulations starts 1-2 min faster than the effect of the tablet formulations. The relatively rapid start of the effect has also Pentaerithryl tetranitrat 10 mg tabl. Given sublingually, the effect starts around the 10th minute and lasts for about 4 hours; given orally, respectively – at the 30th min and lasts for 4-6 hours. The effect of the infusion forms of nitrates starts after 1-2 to 3 min and lasts for about 30 min after the end of infusion

й функция.

Освен вазодилатация на венозните и артериоларни съдове нитратите имат дилатиращ ефект и върху коронарните съдове. Те предотвратяват коронарната вазоконстрикция както в покой, така и при усилие, разширяват преди всичко епикардните съдове, подобряват субендокардната перфузия и преразпределят кръвните обеми към колералите. В резултат на коронарните ефекти нитратите повишават кислородната доставка за сърцето и водят до намаляване, а дори и до пълно премахване на исхемичните промени в миокарда и съответно подобряват систолната и диастолната функции (1, 20, 25, 42, 49, 56, 70).

КЛАСИФИКАЦИЯ НА НИТРАТИТЕ

Органичните нитрати се делят на 4 генерични групи (Табл. 1). От своя страна те се разделят на такива с бърз начален ефект, но краткотрайно действие и на такива със забавен начален ефект, но продължително действие. Към бързо действащите нитрати се отнасят сублингвалните форми на nitroglycerin и isosorbide dinitrate (таблетки и спрей), които са с начало на действие от 1-3 минути, а ефектът се изчерпва около 30-та минута при nitroglycerin и около 3-4-ия час при isosorbide dinitrate. Началото на ефекта при спрей-формите изпреварва с около 1-2 минути началното действие на таблетните форми. Сравнително бързо начало на действие има и Pentaerithrityl tetpanitrat таблетки от 10 mg. Приет сублингвално действието започва на 10-та минута и продължава около 4 часа, а орално - на 30-та минута и продължава до 4-6-ия час. Инфузионните форми на нитратите са с начало на действие около 1-2 до 3 минути и продължават да действат около 30 минути след преустановяване на инфузията на nitroglycerin и до 2 часа - след инфузията на isosorbide dinitrate и isosorbide mononitrate. Трансдермалните форми на нитроглицерина са със сравнително бързо начало на действие - 10-15 минути след поставяне на пластира и престават да действат около 30 минути след отстраняването му. Ретардните форми на нитратите – isosorbide dinitrate и isosorbide mononitrate се приемат орално. Те са с начало на действие около 30 min след приемането и продължават да действат съответно 8-10 часа, 10-12, и дори 15 часа.

КЛИНИЧНИ ЕФЕКТИ НА НИТРАТИТЕ

Клиничните ефекти на нитратите са в пряка зависимост от вазодилатацията, която

for nitroglycerin, and about 2 hours for the infusion of isosorbide dinitrate and isosorbide mononitrate. The transdermal forms of nitroglycerin start to act relatively fast – 10-15 min after the application of the patch and last for about 30 minutes after its removal. The retard forms of nitrates - isosorbide dinitrate and isosorbide mononitrate are given orally. They start to act around the 30th min last, accordingly, for 8-10 hours and 10-12 to even 15 hours.

CLINICAL EFFECTS OF NITRATES

The clinical effects of nitrates are directly dependent on the vasodilatation that they accomplish (venous, arteriolar and coronary) and the subsequent changes in hemodynamics. The most common disease states in which they are used are:

- CAD – myocardial ischemia with and without pain sensations - stable angina pectoris and various forms of acute coronary syndrome (1, 2, 20, 25, 42, 49, 56, 59, 70).

- Heart failure – acute left-sided and chronic predominantly left-sided (6, 11, 12, 18, 24, 26, 28, 31, 39, 51, 57, 61, 62).

- Arterial hypertension – hypertensive crises and isolated systolic hypertension (15, 19, 32, 52, 53, 55, 58, 60).

- Pulmonary arterial hypertension – regardless of its origin (1, 12, 18, 31, 56, 69, 71). Besides the listed disease states, organic nitrates are also used in interventional cardiology.

Myocardial ischemia

Myocardial ischemia is a pathological condition that occurs as a result of an imbalance between the oxygen demand of the myocardial and the oxygen delivery. The oxygen demand is determined by the heart rate, contractility and myocardial stress, and oxygen delivery is directly dependent on the coronary blood flow. The venous vasodilation, performed by the nitrates, reduces the preload of the chambers (stress) and the oxygen demand of the myocardium. Thus, the ratio oxygen delivery/demand is improved. The reduced diastolic stress in turn improves the subendocardial blood flow, which, in ischemic heart disease is often compromised due to the impaired ischemic myocardial relaxation (1, 2, 6, 7, 20, 22, 31, 42, 49, 69, 70). The dilatation of arterial vessels reduces blood pressure, reduces the afterload on the heart, increases the cardiac output and reduces the stress on the chambers during systole, and this is reflected in the reduction in oxygen demand (1, 2, 6, 7, 20, 22, 42, 49, 69, 70). Coronary vasodilation (though minor) removes coronary spasm, reduces the extent of stenoses induced by eccentric patches,

осъществяват (венозна, артериоларна и коронарна) и от последващите промени в хемодинамиката. Най-честите болестни състояния, при които те намират приложение са следните:

- Ишемична болест на сърцето (ИБС) – без болева и болева миокардна ишемия – стабилна ангина пекторис и различните форми на остър коронарен синдром (1, 2, 20, 25, 42, 49, 56, 59, 70).

- Сърдечна недостатъчност – остра левостранна и хронична изострена предимно левостранна (6, 11, 12, 18, 24, 26, 28, 31, 39, 51, 57, 61, 62).

- Артериална хипертония – хипертонични кризи и изолирана систолна хипертония (15, 19, 32, 52, 53, 55, 58, 60).

- Белодробна артериална хипертония – независимо от нейния произход (1, 12, 18, 31, 56, 69, 71). Освен показаните болестни състояния, органичните нитрати намират приложение и в интервенционалната кардиология.

Миокардната ишемия

Миокардната ишемия е патологично състояние, което настъпва в резултат на нарушено равновесие между кислородните нужди на миокарда и кислородната доставка. Кислородните нужди се определят от сърдечната честота, контрактилитета и миокардния стрес, а кислородната доставка е в пряка зависимост от коронарния кръвоток. Венозната вазодилатация, която осъществяват нитратите намалява предварителния товар на камерите (стреса) и съответно кислородните нужди на миокарда. По този начин се подобрява отношението доставка/потребност от кислород. Намаленият диастолен стрес от своя страна подобрява субендокардния приток на кръв, който при ИБС често е компроментиран, поради ишемично нарушената миокардна релаксация (1, 2, 6, 7, 20, 22, 31, 42, 49, 69, 70). Дилатацията на артериалните съдове понижава артериалното налягане – намалява насрещния товар на сърцето, повишава сърдечния дебит и намалява стреса на камерите по време на систола, а това рефлектира в намаляване на нуждите от кислород (1, 2, 6, 7, 20, 22, 42, 49, 69, 70). Коронарната вазодилатация (макар и лека) премахва коронария спазъм, намалява степента на стенозите, предизвикани от ексцентрични плаки, увеличава притока на кръв и подобрява отношението доставка/потребност от кислород (7, 70). Смята се за доказано, че нитратите дилатират и колатералните съдове, като по този начин увеличават коронарния кръвоток и подобряват функцията на миокарда (диастолен и систолен) в ишемичните зони на лявата камера

increases blood flow and improves the ratio delivery/demand of oxygen (7, 70). It is proven that the nitrates also dilate the collateral vessels and thus increase the coronary blood flow and improve the function of the myocardium (systolic and diastolic) in the ischemic regions of the left ventricle (22, 25).

The sublingual form of nitrates (tablet and spray) are the choice for control and prevention of angina attacks. In each attack, a sublingual tablet Nitroglycerin 0,3-0,5 mg or Isosorbide dinitrate 5-10 mg should be given or a spray-aerosol of the respective preparations should be inhaled (20, 49, 70). If there is no effect, the procedure should be repeated every 5 min. If there are side effects, the dose may be reduced. Usually, if there is no effect after 3 sprayings/tablets you should seek emergency medical help. It is recommended that every CAD patient always has a fast-acting nitrate at hand. The mentioned drugs are given 5-10 min before factors that can increase the oxygen demand on the heart (physical load, going out from warm to cold, heavy meals, psycho-emotional stress, etc.) are triggered and could cause an angina attack. Prevention of angina attacks is usually done with long-acting nitrates (nitroglycerin patches, retard forms of isosorbide dinitrate and isosorbide mononitrate).

In patients with stable angina acute episodes, nitrates increase physical capacity (physical load time) – prolong the time of occurrences of angina attacks and/or ECG ischemic ST-T changes (36). Chronic treatment with nitrates reduces the weekly number of angina attacks (36). This effect is proven to be better in intermittent administration – giving medications only in those hours of the day when the patients are active ($p < 0.00001$). The same applies for the transdermal formulations of Nitroglycerin (44).

Nitroglycerin is also used in the treatment of patients with acute coronary syndrome – unstable angina (UA), acute myocardial infarction with non-ST elevation (25) and with ST-elevation (59). This treatment is appropriate and beneficial for patients with high BP and/or HF. Usually sublingual tablets or sprays should be given at first, and if needed, treatment could be continued with intravenous nitroglycerin. As a result of the hemodynamic effects, nitrates limit the infarction zone, reduce the possibility of its expansion and retain the geometry of the left ventricle (30). Nitrates should not be administered to patients with hypotension, right ventricular myocardial infarction and patient who were given PDE5 inhibitors in the last 24-48 hours (25, 59).

(22, 25).

Сублингвалните форми на нитратите (таблетки и спрей) са средство на избор за овладяване и профилактика на пристъпите от АП. При всеки пристъп от АП трябва да се приема сублингвална таблетка Nitroglycerin 0,3-0,5 mg или Isosorbide dinitrate 5-10 mg или да се впръсква спрей-аерозол от съответните препарати (20, 49, 70). При липса на ефект процедурата следва да се повтаря на всеки 5 min. При поява на странични ефекти дозата може да бъде ограничена. Обичайно при липса на ефект след 3 таблетки или впръсквания, трябва да се търси спешна лекарска помощ. Препоръчва се всеки болен с ИБС винаги да разполага с бързо действащ нитрат. Профилактично посочените препарати се дават 5-10 минути преди задействане на фактори, които могат да увеличат кислородните нужди на сърцето (физическо усилие, излизане от топло на студено, обилно храняване, психоемоционален стрес и др.) и да предизвикат пристъп от АП. Обичайно профилактика на пристъпи от АП се прави с дългодействащи нитрати (пластири с нитроглицерин, ретардни форми на isosorbide dinitrate и isosorbide mononitrate).

При болни със стабилна АП в остър опит нитратите увеличават физическия капацитет (времето на натоварване) - удължават времето до поява на АП и/или на исхемични ST-T - промени в ЕКГ (36). Хроничното лечение с нитрати намалява седмичния брой на пристъпите от АП (36). Този ефект е достоверно по-добър при интермитентно приложение - даване на препарата само в тези часове на денонощието когато болните са активни ($p < 0,00001$). Същото важи и за трансдермалните форми на Nitroglycerin (44).

Препаратът Nitroglycerin намира приложение и при лечението на болни с остър коронарен синдром - нестабилна ангина пекторис (НАП), остър миокарден инфаркт без ST- (25) и със ST-елевация (59). Това лечение е подходящо и полезно за болни с повишено АН и/или СН. Обикновено се започва сублингвално с таблетна форма или спрей, а при нужда може да се продължи с Nitroglycerin венозно. В резултат на хемодинамичните си ефекти нитратите ограничават инфарктната зона, намаляват възможността за експанзия на същата и запазват геометрията на лявата камера (30). Нитрати не бива да се назначават при болни с хипотония, деснокамерен миокарден инфаркт и при приемали през последните 24-48 часа фосфодиестераза-5 инхибитори (25, 59).

Heart failure (HF)

HF is a clinical syndrome where the heart fails to provide adequate blood volumes for the metabolic needs of the body. As a result, serious disturbances in hemodynamics occur – reduced NO, elevated filling pressures of the chambers and congestion in the large and small circle of blood circulation. Based on the hemodynamic effects of organic nitrates, it appears that they may be useful in the treatment of congestive heart failure. According to EuroHeart (31), in different regions of Europe, nitrates are used in 6 % to 70 % of HF cases. Similar is the data from the records in the USA (18). Immediate benefits from the administration of nitrates in heart failure are:

- If HF is a result of CAD, the expansion of the coronary vessels and the increased delivery of O₂ can improve both the diastolic and systolic function of the chambers, and respectively – the pumping action of the heart;

- The widening of the capacitive venous vessels deposits a large blood volume in them. This reduces the blood delivery to the right heart – respectively, to the small circle of blood circulation and thus prevents the lungs from fluid accumulation - edema;

- The widening of the arterial system vessels leads to a decrease in peripheral vascular resistance and blood pressure – the afterload on the left ventricle, reduces the existing mitral and aortic regurgitations and increases the stroke volume (SV) and ejection fraction (EF);

- The widening of the pulmonary artery and its branches decreases the pulmonary arterial pressure, increases the EF of the right ventricular, improves the left ventricular filling and reduces pulmonary edema.

Acute left-sided heart failure (ALHF)

This condition often occurs dramatically, and therefore requires swift and effective intervention. To this date, the place of organic nitrates in ALHF is uncertain. Two small open randomized trials (12, 57) in patients with ALHF and pulmonary edema show that high doses of nitroglycerin, administered intravenously, significantly improve the condition of patients. Up to now, the only randomized placebo-controlled trial, designed to test the effect of organic nitrates in ALHF (51), shows that administration of low doses (30-60 mkg/min) does not result in significant improvement of hemodynamics and of the symptoms, respectively. On the contrary, when nitrates are given in doses above 120 mkg/min, the effect is good. In a clinical study of patients with ALHF Bredthardt et al. (6) found that the use of large doses of transdermal or sublingual Nitroglycerin (82.4

Сърдечна недостатъчност

Сърдечната недостатъчност е клиничен синдром при който сърцето не успява да осигури адекватни за метаболитните нужди на организма кръвни обеми. В резултат на това настъпват сериозни нарушения в хемодинамиката – намален МО, повишени пълнещи налягания на камерите и застой в малкия и големия кръг на кръвообращението. Изхождайки от хемодинамичните ефекти на органичните нитрати се оказва, че те могат да бъдат от полза при лечение на застойна сърдечна недостатъчност. По данни на EuroHeart (31) при сърдечна недостатъчност в различните региони на Европа в 6% до 70% от случаите се ползват нитрати. Подобни са данните и от регистрите на САЩ (18). Непосредствените ползи от прилагането на нитрати при сърдечна недостатъчност са следните:

- Ако сърдечната недостатъчност е в резултат на ИБС, разширяването на коронарните съдове и увеличената доставка на О₂ могат да подобрят както диастолната, така и систолната функция на камерите и съответно - помпената дейност на сърцето;

- Разширяването на капацитивните венозни съдове депонира голям кръвен обем в тях. Това намалява подвоза на кръв към дясното сърце – респективно към малкия кръг на кръвообращението и по този начин предпазва белите дробове от натрупване на течности – едем;

- Разширяването на системните артериални съдове води до намаляване на периферното съдово съпротивление и понижаване на артериалното налягане - насрещният товар на лявата камера, намаляване на налична митрална и аортна регургитации и увеличаване на УО и ФИ;

- Разширяването на белодробната артерия и нейните клонове намалява белодробното артериално налягане, увеличава ФИ на дясната камера, подобрява пълненето на лявата камера и намалява белодробния едем.

Остра левостранна сърдечна недостатъчност (ОЛСН)

Често това състояние протича драматично, поради което изисква бърза и ефективна намеса. Засега обаче мястото на органичните нитрати при ОЛСН е несигурно. Две малки открити рандомизирани изследвания (12, 57) при болни с ОЛСН с белодробен оток показват, че високи дози на нитроглицерин, приложени венозно подобряват значително състоянието на болните. Единственото засега рандомизирано, плацебо-

mg) in the first 48 hours of the treatment resulted in significantly greater improvement compared to cases treated with a fixed dose of 20 mg. According to the recommendations of HFA and ESC (36), one of the conditions for treatment with nitrates in ALHF is that the blood pressure should allow for its safe use. Particularly suitable is the use of nitrates in ALHF caused by diastolic left ventricular dysfunction and high blood pressure.

Chronic congestive heart failure (CCHF)

CCHF treatment with nitrates is relatively common in clinical practice. It is believed that the addition to the standard therapy with hydralazine and isosorbide dinitrate at doses of 300 and 160 mg respectively, can provide a beneficial hemodynamic effect for the patients (11). According to one study (62), which included 1 050 African Americans, it turns out that treatment of CCHF with hydralazine/isosorbide dinitrate significantly reduces mortality and hospitalizations and improves the quality of life. According to Mullens (32), it appears that the addition of hydralazine/isosorbide dinitrate to standard therapy including beta-blockers, ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers is associated with a more favorable hemodynamic profile and better long term clinical results, regardless of the race of patients.

In conclusion, the recommendations for treatment with nitrates in patients with HF can be systematized in the following way:

- In ALHF and systolic BP over 110 mmHg, Nitroglycerin can be administered in a continuous infusion with an initial dose of 10-20 mg/min and increased up to 200 mkg/min or isosorbide dinitrate with an initial dose of 1 mg/h and increased up to 10 mg/h (Class I B). In patients with systolic BP between 90-110 mmHg, nitrates should be used with caution (61). According to the AHA (28), Nitroglycerin should be administered intravenously in addition to diuretics when their standalone effect is insufficient. And also, when there are severe symptoms with a distinct edema syndrome, but no systemic hypotension (Class II C);

- In CCHF, it is recommended giving hydralazine/isosorbide dinitrate as an alternative to ACE inhibitor/ARB, when they are not tolerated or as adjunctive therapy to ACE, provided that the ARB or the aldosterone antagonists are not tolerated, as well as in African Americans (class IC) (61). According to AHA (28), hydralazine/isosorbide dinitrate is recommended for patients with CCHF to improve the results in African Americans with moderate-severe symptoms, which are undergoing optimal

контролирано изследване, предназначено да провери ефекта на органичните нитрати при ОЛСН (51) показва, че прилагането на малки дози 30-60 mg/min не води до значимо подобряване на хемодинамиката и съответно на симптоматиката. Обратно - когато нитратите се приемат в дози над 120 mg/min ефектът е добър. При клинично изследване на болни с ОЛСН Breidhardt и съав. (6) установяват, че използването на големи дози трансдермален или сублингвален Nitroglycerin (82.4 mg) в първите 48 часа от лечението води до значимо по-голямо подобрене в сравнение със случаите, третирани с фиксирана доза 20 mg. Според препоръките на HFA и ESC (36) едно от условията за приложение на нитрати при ОЛСН е артериалното налягане да позволява безопасното им апликиране. Особено подходящо е използването на нитрати при ОЛСН, дължаща се на диастолна левокамерна дисфункция и повишено артериално налягане.

Хронична застойна сърдечна недостатъчност (ХЗСН)

Лечението на ХЗСН с нитрати в клиничната практика е сравнително често. Смята се, че добавянето към стандартната терапия на hydralazine и isosorbide dinitrate в дози съответно 300 и 160 mg може да осигури благоприятен хемодинамичен ефект за болните (11). Според друго изследване (62), в което са включени 1050 афро-американци се оказва, че лечението на ХЗСН с hydralazine – isosorbide dinitrate намалява значимо смъртността и хоспитализациите и подобрява качеството на живот. По данни на Mullens (32), добавянето на хидралазин-isosorbide dinitrate към стандартното лечение включващо бета-блокери, АСЕ-инхибитори и ангиотензин-рецепторни блокери, е свързано с по-благоприятен хемодинамичен профил и с по-добри дългосрочни клинични резултати независимо от расата на болните.

В заключение препоръките за лечение с нитрати при болни със сърдечна недостатъчност могат да бъдат систематизирани така:

- При ОЛСН и систолно АН над 110 mmHg Nitroglycerin може да се прилага в непрекъсната инфузия с начална доза 10-20 mg/min и покачване до 200 mg/min или isosorbide dinitrate с начална доза 1 mg/h и увеличаване до 10 mg/h (Клас I B). При болни със систолно АН между 90-110 mmHg нитрати се прилагат с повишено внимание (61). Според АНА (28) венозно се прави Nitroglycerin като допълнение към диуретици, когато самостоятелният им ефект е недостатъчен и в

therapy with an ACE inhibitor, a beta-blocker and diuretic (Class I B). HFSA recommends hydralazine/isosorbide dinitrate as a part of standard therapy in addition to beta-blocker and ACE inhibitor for African Americans with heart failure and suppressed left ventricular EF with moderate symptoms (Class IA) or mild symptoms (level of evidence B), as well as in non-smokers African-Americans with reduced EF who remain symptomatic despite optimal therapy (level of evidence C) (26).

Hypertensive crisis

The hypertensive crisis is a dramatically occurring and directly life-threatening disease. It occurs as a result of a rapid and significant increase in BP with symptoms associated with damage to the target organs – the brain, the heart and the kidneys. The goal of the treatment is to lower relatively fast (within minutes to 1 hour) the BP by about 25 % from its output level and thus to control and prevent subsequent complications of the target organs. Treatment may begin with a quick-acting nitrate – tablet formulation under the tongue or a spray. Real reduction in pressure, however, may be achieved by intravenous nitroglycerin infusion (35, 55, 58). It is recommended to start with a dose of 5 mg/min and to increase it every 3-5 min by 5 mg/min up to 20 mg/min. If, under this dose, the effect is insufficient, it should be increased by 10 mg/min to 3-5 min to a maximum dose of 200 mg/min. It is believed that the infusion of nitroglycerin can controllably lower the BP in approximately 95% of the cases. The antihypertensive effect begins to run out after 3-5 min, and is completely lost about 20-30 min after stopping the infusion.

Perioperative increase in BP is observed in patients with previous arterial hypertension, regardless of whether it has been well controlled or not. In a small proportion of the patients, however, in the past the BP may have been normal or the diastolic BP slightly increased. Treatment of these patients requires rapid reduction and control of the pressure within the normal range (35, 68). This can be achieved by intravenous nitroglycerin infusion, as well as in patients with hypertensive crisis.

Systolic hypertension

A series of publications during the past 30 years suggest that nitrates have a pronounced antihypertensive effect in adult patients with isolated systolic hypertension (ISH), which cannot be adequately controlled with other antihypertensive agents. The first study in patients with ISH (15) is performed with 40 patients. It was estimated that after 16-18 weeks of the treatment the systolic

случаите, когато е налице тежка симптоматика с изразен оточен синдром, но липсва системна хипотония (Клас II C);

- При ХЗСН се препоръчва hydralazine-isosorbide dinitrate като алтернатива на АСЕ-инхибитор/АРБ, когато същите не се толерират или като допълваща терапия към АСЕ, при условие, че АРБ или алдостероновите антагонисти не се толерират, а също така при афро-американци (клас I B) (61). Според АНА (28) hydralazine-isosorbide dinitrate при болни с ХЗСН се препоръчва за подобряване на резултатите при афро-американци с умерено-тежки симптоми, които са на оптимална терапия с АСЕ-инхибитор, бета-блокер и диуретик (Клас I B). HFSA препоръчва хидралазин-isosorbide dinitrate като част от стандартната терапия в допълнение към бета-блокер и АСЕ-инхибитор за афро-американци със СН и потисната левокамерна ФИ с умерено тежки симптоми (Клас I A) или с леки симптоми (ниво на доказателство B), както и при непущащи афро-американци с намалена ФИ, които остават симптомни, въпреки оптимална терапия (ниво на доказателство C) (26).

Хипертонична криза

Хипертоничната криза е драматично протичащо и непосредствено застрашаващо живота болестно състояние. Настъпва в резултат на бързо и значимо повишаване на артериалното налягане и протича със симптоми, свързани с увреждане на прицелните органи – мозък, сърце и бъбреци. Целта на лечението е сравнително бързо в рамките на минути до 1 час да бъде понижено артериалното налягане с около 25% от изходните му нива и по този начин да бъдат овладени и предотвратени последващите усложнения от страна на прицелните органи. Лечението може да започне с бързо действащ нитрат – таблетна форма под езика или спрей. Реално понижаване на налягането може да се постигне с венозна инфузия на Nitroglycerin (35, 55, 58). Препоръките са за начална доза 5 mkg/min, която да се увеличава на всеки 3-5 min с по 5 mkg/min до 20 mkg/min. Ако при тази доза ефектът не е достатъчен се преминава към увеличаване с по 10 mkg/min на 3-5 минути до максимална доза 200 mkg/min. Смята се, че инфузията с Nitroglycerin може контролирано да понижи артериалното налягане при около 95% от случаите. Антихипертензивният ефект започва да се изчерпва 3-5 минути, а напълно се елиминира около 20-30 минута след спиране на инфузията. Периоперативно повишаване на артериалното

blood pressure in the group receiving isosorbide dinitrate (20-40 mg/2 times a day) was on the average 14 mmHg lower compared to the group receiving placebo. According to another study (60) performed with adult patients with refractory ISH on conventional treatment, the daily BP values in the group treated with isosorbide mononitrate (40-60 mg/once a day) was 10 mmHg lower compared to the receiving placebo group. It should be noted that in treatment of ISH with nitrates the diastolic pressure is never or almost never lowered (52, 53).

Pulmonary hypertension

Because of their vasodilating effects organic nitrates reduce to a considerable extent the pulmonary vascular resistance and the pulmonary BP respectively (29, 71). This means that the load counter on the right and respectively, the preload on the left ventricle are reduced (1, 6, 9, 18, 31, 43, 47, 56, 69). These pharmacological effects are observed and can be used in all cases of pulmonary hypertension, regardless of its etiology.

Nitrates in interventional cardiology

Intravenous administration of nitrates is an important part of the evasive study of patients. It allows for an accurate assessment of the severity of the atherosclerotic stenosing and elimination of a spasm superimposed on the vessel. In assessing the pressure in the pulmonary artery, the administration of Nitroglycerin allows to judge the extent of its reversibility.

Side effects of treatment with organic nitrates

The described side effects in clinical practice, caused by treatment with organic nitrates are:

- Pulsating headache in the occipital and/or forehead region;
- Orthostatic hypotension with reflex tachycardia, blurred vision, weakness, drowsiness, dizziness and possible syncope;
- Dry mouth and burning tongue;
- Skin flushing;
- Blue discoloration of lips, hands and nails;
- Allergic reactions;
- Nitrate tolerance.

These effects are directly related to the mechanisms of action of nitrates and the subsequent hemodynamic changes.

Headache is the most common side effect of the treatment with nitrates due to a significant dilatation of the meningeal vessels. In placebo-controlled studies it was observed in 60-80 % of the patients (63, 70). In approximately 10% of cases, the headache is intolerable and a reason for stopping treatment (63). In the majority of patients, headaches

налягане се наблюдава при болни с предходна артериална хипертония, независимо от това дали в миналото са били добре контролирани или не. В една малка част от болните в миналото артериалното налягане обичайно може да е било нормално или с незначително повишение на диастолата. Лечението на тези болни изисква бързо понижаване и поддържане на налягането в нормални граници (35, 68). Това може да се постигне с венозна инфузия на Nitroglycerin, както при болни с хипертонична криза.

Систолна артериална хипертония

Серия от публикации през последните 30 години показват, че нитратите имат изразен антихипертензивен ефект при възрастни болни с изолирана систолна хипертония (ИСХ), която не може да бъде контролирана адекватно с други антихипертензивни средства. Първото изследване при болни с ИСХ (15) е проведено при 40 болни. Установено е, че след 16-18 седмично лечение систолното артериално налягане при групата, приемаща isosorbide dinitrate (20-40 mg 2 пъти дневно) е било средно с 14 mm Hg по-ниско в сравнение с групата, приемаща плацебо. Според друго изследване (60), проведено при възрастни болни с ИСХ, рефрактерна на конвенционалното лечение, дневните стойности на артериалното налягане в групата лекувана с isosorbide mononitrate (40-60 mg един път дневно) е било с 10 mmHg по-ниски в сравнение с групата, която е приемала плацебо. Трябва да се отбележи, че при лечение на ИСХ с нитрати диастолното налягане почти или изобщо не се понижава (52, 53).

Белодробна артериална хипертония

Поради вазодилатативните си ефекти органичните нитрати намаляват в значителна степен белодробното съдово съпротивление и съответно белодробното артериално налягане (29, 71). Това означава намален насрещен товар на дясната и респ. предварителен товар на лявата камера (1, 6, 9, 18, 31, 43, 47, 56, 69). Тези фармакологични действия на нитратите се наблюдават и могат да бъдат използвани при всички случаи на белодробна артериална хипертония, независимо от нейната етиология.

Нитратите в интервенционалната кардиология

Интравенозното приложение на нитрати е важна част от инвазивното изследване на болните. То позволява коректна оценка на тежестта на атеросклеротичното стенозиране и елиминиране на насложен спазъм на съда. При оценка на налягането в а. pulmonalis прилагането на Nitroglycerin дава възможност да се прецени доколко

may resolve spontaneously or after treatment with analgesics. Nitrate-induced hypotension is often asymptomatic. It is rarely severe – in some patients it could be combined with reflex tachycardia, while in others with sinus bradycardia and syncopes (63). A proportion of patients with hypotension complain of physical weakness and are often sleepy. It is good to know that severe hypotension and collapse usually occurs when the patients, taking a fast-acting nitrate, are in upright position. It is therefore recommended for the patients taking those nitrates to be seated or in lying position. Dry mouth and burning tongue is usually found in patients treated with fast-acting nitrates. This effect is a result of the immediate local vasodilatation, and it subsides relatively quickly and does not lead to restriction in the treatment. Skin flushing of the face is an imminent manifestation of arteriolar dose-dependent vasodilation that almost never leads to withdrawal of the treatment. Allergic reactions induced by nitrates are relatively common. They are manifested by skin rash, itching, swelling, fever, dizziness, difficulties in breathing and seizures (63). Blue discoloration of the lips, hands and nails is a rarely seen side effect. It is usually found in patients continuously treated with nitrates in large doses due to the development of methemoglobinemia. The prevention of this condition requires treatment with small doses, and its removal requires immediate reduction of the dose or better stopping the treatment with nitrates.

Nitrate tolerance is defined as a clinical phenomenon characterized by strong and rapid decrease and subsequent total depletion of the beneficial hemodynamic and respectively, clinical effects, obtained by treatment with nitrates. Tolerance can develop in a relatively short time after the start of treatment with nitrates – during the first 12-24 hours (64). It is assumed it is due to:

- an overproduction of superoxide and/or free peroxynitrite radicals (14, 23, 24, 27, 40, 48) that inactivate the endogenous and exogenous NO and block the stimulated vasodilation and enhance the tendency for vasoconstriction;
- impaired bioactivation of the nitrates, due to limited availability or depletion of SH-groups in the course of treatment (40);
- inhibition of mitochondrial aldehyde dehydrogenase regulating the biotransformation of nitrates into NO (10, 13);
- increase in plasma volume with or without further release or increase in sensitivity to catecholamines, angiotensin II and other vasoconstrictors; upregulation of cGMP-dependent kinase type I β –

то е реверзибилно.

Нежелани ефекти от лечението с органични нитрати. Описаните в клиничната практика нежелани ефекти, предизвикани от лечението с органични нитрати са:

Пулсиращо главоболие в тилната и/или челната област;

Ортостатична хипотония с рефлекторна тахикардия, замъглено виждане, слабост, сънливост, главозамайване и възможно синкоп;

- Сухост в устата и парене под езика;
- Кожно зачервяване – флъш;
- Синьо оцветяване на устните, дланите и ноктите;
- Алергични прояви;
- Нитратен толеранс.

Посочените ефекти са непосредствено свързани с механизмите на действие на нитратите и с последвалите ги хемодинамични промени.

Главоболието е най-честият страничен ефект от лечението с нитрати. Дължи се на значима дилатация на менингеалните съдове. То се наблюдава при 60-80% от болните (63, 70) при плацебо-контролирани изследвания. При около 10% от случаите главоболието е непоносимо и става причина за спиране на лечението (63). При преобладаващата част от болните главоболието може да отзвучи спонтанно или след прием на аналгетични средства. Индуцираната от нитрати хипотония често е безсимптомна. Рядко е тежка, при някои болни е съчетана с рефлекторна тахикардия, а при други - със синусова брадикардия и синкопи (63). Част от болните с хипотония се оплакват от физическа слабост и често са сънливи. Добре е да се знае, че тежка хипотония и колапс обикновено настъпват при условие, че приемащите бързо действащ нитрат са в право положение. Затова при приемане на такъв нитрат се препоръчва болните да са седнали или по-добре легнали. Сухост в устата и парене под езика обикновено се открива у болни, лекувани с нитрати с бързо действие. Този ефект е в резултат на непосредствена локална вазодилатация, отзвучава сравнително бързо и не води до ограничаване на лечението. Кожното зачервяване, засягащо лицето, наречено флъш, е непосредствена проява на артериоларна дозозависима вазодилатация, която почти никога не води до отмяна на лечението. Алергични прояви, предизвикани от лечението с нитрати са сравнително чести. Те манифестират с кожни обриви, сърбеж, подуване, треска, замаяност, затруднено дишане и гърчове (63). Синьо

less effective isoform in activation of the potassium channels (BK type) responsible for the relaxation of smooth muscle cells (16, 21, 32).

The development of nitrate tolerance is considered to be in direct relation to conducting an uninterrupted treatment, which covers most of the day or 24 hours. Of importance for the development of tolerance are also the doses of the administered drugs. At high doses nitrate tolerance occurs faster and at lower doses comparatively later. The data of a meta-analysis (70) confirm this. According to it, high doses of nitrates in continuous or uninterrupted treatment have little effect. On the contrary, in intermittent therapy, with a period free from nitrates, large doses appear to be more effective. Besides the tolerance to the effects of the nitrates, crossover tolerance is described as well. It occurs after a prolonged intake of long-acting nitrates (isorbide dinitrate and isosorbide mononitrate), administered in a way that covers the 24-hour period (3). In these cases there is a strong decrease or a total depletion of the effects of these drugs, and along with it a reduction or lack of effect of the treatment with nitroglycerin (33). Tolerance can be avoided by:

- treatment with small initial doses of nitrates
- "escalating" administration to find the optimal therapeutic dose of the nitrate preparation
- assignment of long-acting nitrates in a dosing schedule, providing a 12 hours period free from the effect of the corresponding drug and covering the period of action. This means that if a patient is treated with isosorbide dinitrate, it should be taken once only in the morning or only in the evening or in double eccentric dosing during a part of the day at an interval of 4-6 hours (in the morning at 6 and 11 o'clock or at 12 and 17 o'clock) (46). If isosorbide mononitrate is given, it should be given only once (66). In treatment with transdermal formulations, the patch is placed during the active part of the day for about 12 hours, and then has to be removed (38, 44, 45, 49).

Application of organic nitrates is dangerous in patients with: difficulties in filling the heart with blood – pericardial tamponade, constrictive pericarditis, severe tricuspid and severe mitral stenosis and in patients with difficulties in emptying the chambers – heavy subvalvular and valvular pulmonary stenosis, hypertrophic obstructive cardiomyopathy, severe valvular and supervalvular stenosis.

In patients with difficulties in filling the heart, the venous vasodilation lowers the filling pressures and further reduces the mechanically restricted filling of

оцветяване на устните, дланите и ноктите е много рядко наблюдаван страничен ефект. Обикновено се открива при болни, лекувани продължително с нитрати в големи дози. Дължи се на развитие на метхемоглобинемия. Профилактиката на това състояние изисква лечение с малки дози, а неговото отстраняване – незабавно намаляване на дозите или по-добре спиране на лечението с нитрати.

Нитратният толеранс се дефинира като клиничен феномен, характеризиращ се със силно и бързо намаление до пълно изчерпване на полезните хемодинамични и респективно клинични ефекти, обусловени от лечението с нитрати. Толерансът може да се развие сравнително кратко време след започване на лечението с нитрати – още през първите 12-24 часа (64). Предполага се, че се дължи на:

- свръхпродукция на супероксидни и/или на пероксинитритни свободни радикали (14, 23, 24, 27, 40, 48), които инактивират ендегенния и екзогенния NO, блокират стимулираната от него вазодилатация и засилват склонността към вазоконстрикция;

- нарушена биоактивация на нитратите, дължаща се на ограничена наличност или изчерпване на SH-групи в хода на лечението (40);

- инхибиране на митохондриалната алдехид дехидрогеназа, регулираща биотрансформацията на нитратите в NO (10, 13);

- увеличаване на плазмения обем с или без допълнително освобождаване или повишаване на чувствителността към катехоламини, ангиотензин II и други вазоконстриктори; upregulation на cGMP-зависима киназа тип I β - по-слабо ефективен изоформ в активирането на калиевите канали (BK тип), отговорни за релаксацията на гладко мускулните клетки (16, 21, 32).

Предполага се, че развитието на нитратен толеранс е в пряка зависимост с провеждане на непрекъснато лечение, което покрива голяма част от денонощието или цялото денонощие. От значение за развитие на толеранс са и дозите на прилаганите медикаменти. При големи дози нитратен толеранс настъпва по-бързо, а при по-малки дози - сравнително по-късно. В потвърждение на това са данните от един мета-анализ (70), според който при продължителното и непрекъснато лечение с нитрати големите дози са малко ефективни. Обратно - при интермитентно лечение с осигуряване на период свободен от нитрати големите дози се оказват по-ефективни.

the chambers. This results in a significant decrease in blood pressure, decreased cardiac output and deepening of stagnant phenomena in the large and small circle of blood circulation.

In patients with difficulties in emptying the chambers, the decrease in venous blood delivery to the heart decreases significantly the already reduced expulsion of blood from the heart and leads to serious disturbances in the circulation.

There is clinical evidence that organic nitrates may interact adversely with phosphodiesterase-5 inhibitors (63), which are used to treat men with erectile dysfunction (sildenafil, vardenafil and tadalafil). The reason is that the nitrates stimulate cGMP production, and sildenafil, vardenafil and tadalafil inhibit its degradation. Therefore, the combination of these two drug classes significantly increases cGMP levels and this may cause severe hypotension and serious circulatory disorders, including coronary hypoperfusion and death.

CONCLUSION

Nitrates are drugs with a relatively long history – they have been used in clinical practice for more than 160 years. However, they are important medicaments in contemporary cardiology. Their therapeutic effects are directly related to the production of NO – they mainly dilate the veins, and in lesser extent, the peripheral and coronary arteries and have an antithrombotic, anti-proliferative and anti-inflammatory effect. They are used for the control and the prevention of angina attacks in patients with stable angina pectoris. They are important for the treatment of patients with ACS – UA or AMI. They reduce the pressure in the pulmonary artery and are useful in the treatment of patients with ALHF. Nitrates are used as an aid in patients with chronic predominantly left-sided HF. In hypertensive crises when administered sublingually in the form of infusion, nitrates quickly and effectively lower the BP. In evasive cardiology they are applied as a diagnostic tool for the assessment of the coronary stenosis and the pressure in the pulmonary artery. The adverse effects of nitrates are relatively common but rarely lead to withdrawal of treatment. A problem in practical medicine is nitrate tolerance, which can be avoided by correct dosage – providing at least a 12 hours period free from the action of the drug. Nitrate administration is dangerous in patients with difficulties in the filling and expulsion of the heart and in patients who are taking medications to treat erectile dysfunction.

Освен толеранс към действието на нитратите се описва и кръстосан толеранс. Той настъпва след продължителен прием на дългодействащи нитрати (isorbide dinitrate и isosorbide mononitrate), дозирани така, че да покрият със своето действие цялото денонощие (3). В тези случаи се наблюдава силно понижение или пълно изчезване на ефекта на тези препарати, а заедно с това редукция или липса на ефект при лечение с Nitroglycerin (33). Толерансът може да бъде избегнат при :

- лечение с малки начални дози на нитратите;
- „ескалиращ“ режим за намиране на оптималната терапевтична доза на нитратния препарат.
- назначаване на нитрати с продължително действие в дозов режим осигуряващ 12 часа свободни от действие на съответния препарат и покриващ времето на активност. Това означава, че ако болния се лекува с isosorbide dinitrate същия трябва да се приема еднократно само сутрин или само вечер или двукратно ексцентрично в една част от денонощието в интервал от 4-6 часа (сутрин в 6 и в 11 часа или в 12 и в 17 часа) (46). Ако лечението се провежда с isosorbide monitrate, дозирането задължително трябва да е еднократно (66). При лечение с трансдермални форми пластирът се поставя през активната част от денонощието за около 12 часа, а след това трябва да бъде отстранен (38, 44, 45, 49).

Прилагането на органичните нитрати е опасно при болни със затруднено пълнене на сърцето - перикардна тампонада, констриктивен перикардит, тежка трикуспидална и тежка митрална стеноза и при болни със затруднено изпразване на камерите – тежка подклапна и клапна пулмонална стеноза, хипертрофична обструктивна кардиомиопатия, тежки клапна и над клапна аортна стеноза.

При болните със затруднено пълнене на сърцето, венозната вазодилатация понижава пълнешите налягания и допълнително механично намалява ограниченото пълнене на камерите. Това води до значимо понижаване на артериалното налягане, намаляване на минутния обем и задълбочаване на застойните явления в големия и малкия кръг на кръвообръщението.

При болните със затруднено изпразване на камерите намаляването на венозния подвоз на кръв към сърцето намалява значимо и без това намаленото изгонване на кръв от сърцето и води до сериозни нарушения в циркулацията.

Налице са клинични доказателства, че органичните нитрати могат да взаимодействат неблаго-

Address for correspondence:

Prof. Nikolai Penkov, MD, PhD, DSc
Cardiology Hospital of Varna
100 Tsar Osvoboditel Blvd
BG-9002 Varna
Bulgaria

REFERENCES

1. Adams, J. Hemodynamic effects of nitroglycerin and long – acting nitrates. Am Heart J 1985, 110, 216.
2. Banasiak, W. Pharmacotherapy in patients with stable coronary disease treated on an outpatient basis in Poland. Results of the multicentre RECENT study. Kardiologia Pol., 2008, 66, 642-649.
3. Bassan, M. M. The daylong pattern of the antianginal effect of long-times daily administered isosorbide dinitrate. JACC 1990, 16, 4, 936-940.
4. Behrendt, D., Ganz, P. Endothelial function: from vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol 2002, 90, suppl I, 40L- 48L.
5. Berlin, R. Historical aspects of nitrate therapy. Drugs 1987, 33, Suppl 4, 1-4.
6. Bredthardt, T. et al. Impact of a high-dose nitrate strategy on cardiac stress in acute heart failure. A pilot study. J Intern Med 2010, 267, 322-330.
7. Brown, B. G. et al. The mechanisms of nitroglycerin action: Stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. Circulation 1981, 64, 1, 1089-1097.
8. Brunton, L. On the use of nitrite amyl in angina pectoris. Lancet 1867, 2, 97-98.
9. Bungaard, K.. et al. Effect of nitroglycerin patients with increased pulmonary vascular resistance undergoing transplantation. Scand Cardiovasc J 1997, 31, 6, 339-342.
10. Chen, Z., Zhang, J., Stamler, S. Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002, 99, 8306-8311.
11. Cohn, J. N. et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure results of a Veterans Administration Cooperative Study (V-HeFT). N. Eng J Med 1986, 314, 1547-1552.
12. Cotter, G. et al. Randomized trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary edema. Lancet 1998, 315, 389-393.
13. Daiber, A, et al. Nitrate tolerance as a model of vascular dysfunction: roles for mitochondrial aldehyde dehydrogenase and mitochondrial oxidative stress. Pharmacol Rep 2009, 61, 1, 33-48.
14. Daiber, A. et al. The oxidative stress concept of nitrate tolerance and the antioxidant properties of hydralazine. Am J Cardiol 2005, 96, 7B, 25i-36i.

приятно с фосфодиестераза-5 инхибитори (63), които се ползват за лечение при мъже с еректилна дисфункция (sildenafil, vardenafil и tadalafil). Причината е, че нитратите стимулират производството на cGMP, а sildenafil, vardenafil и tadalafil инхибират неговата деградация. Ето защо комбинирането на тези два лекарствени класа значително повишава нивата на cGMP, а това може да предизвиква тежка хипотония и сериозни циркулаторни нарушения, вкл. коронарна хипоперфузия и смърт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нитратите са средства със сравнително дълга история – в клиничната практика се ползват повече от 160 г. Въпреки това те са важни медикаментозни средства в съвременната кардиология. Терапевтичните им ефекти са пряко свързани с продукцията на NO – дилатират предимно венозните съдове, в по-малка степен периферните и коронарните артерии и оказват антитромботичен, антипролиферативен и противовъзпалителен ефект. Прилагат се за овладяване и профилактика на ангинозните пристъпи при болни със стабилна АП. Имат важно значение при лечение на болни с ОКС – НАП или ОМИ. Понижават налягането в а. pulmonalis и са полезни при лечение на болни с ОЛСН. Имат значение като помощно средство при болни с хронична предимно левостранна СН. При хипертонични кризи приложени сублингвално и под формата на венозна инфузия нитратите бързо и ефективно понижават АН. В инвазивната кардиология се прилагат като диагностично средство при оценка на коронарните стенози и налягането в а. pulmonalis. Нежеланите ефекти на нитратите са сравнително чести, но рядко водят до отмяна на лечението. Проблем в практическата медицина е нитратния толеранс, който може да бъде избегнат при правилно дозиране - осигуряване на поне 12 часов интервал в денонощието, свободен от действие на медикамента. Приложението на нитрати е опасно при болни със затруднено пълнене и затруднено изпразване на сърцето и при болни, които приемат средства против еректилна дисфункция.

Адрес за кореспонденция:

Проф. д-р Николай Пенков, д.м.н.
Варненска кардиология
бул. "Цар Освободител" № 100
гр. Варна 9002
България

15. Duchier, J., Iannascoli, F., Safar, M. Antihypertensive effect of Sustained-release isosorbide dinitrate for isolated systolic Systemic hypertension in the elderly. *Am J Cardiol* 1987, 60, 99-102.
16. Dupuis, J. et al. Tolerance to intravenous nitroglycerin in patients with congestive heart failure role of increased intravascular volume neurohormonal activation and lack of prevention with N-acetylcysteine. *JACC* 1990, 16, 4, 923-31.
17. Evans, W., Hoyle, C. The comparative value of drugs used in the continuous treatment of angina pectoris. *Quart J of Med* 1933, 7, 311-338.
18. Fanarow, G. C. ADHERE Scientific Advisory Committee. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Opportunities to improve care patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Rev Cardiovasc Med* 2003, 4, Suppl.7, S21-S30.
19. Flavanhan, N. A., Vanhoutte, P. M. Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction. *Am. J. Hypertens.* 1995, 8, 5, Pt. 2, 28S-41S.
20. Fox, K. et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 2006, 27, 1341-1381.
21. Gerzanich, V. et al. Alternative splicing of cGMP-dependent protein kinase I in angiotensin-hypertension; novel mechanism for nitrate tolerance in vascular smooth muscle. *Circ. Res.* 2003, 41, 159-168.
22. Goldstein, R. E. et al. Intraoperative coronary collateral function in patients with coronary occlusive disease. Nitroglycerin responsiveness and angiographic correlations. *Circulation* 1974, 49, 2, 298-308.
23. Gori, T., Parker, J. D. Nitrate tolerance a unifying hypothesis. *Circulation* 2002, 106, 2510-2513.
24. Gori, T., Parker, J. D. The puzzle of nitrate tolerance, pieces smaller than we thought? *Circulation* 2002, 106, 2404-2408.
25. Hamm, C., Bassand, J., Agewall, S. et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-elevation. *Eur Heart J* 2011, 32, 2999-3054.
26. Heart Failure Society of America, Lindenfeld, J. et al. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J. Card. Fail.*, 2010, 16, e1-e194.
27. Jakschik, B., Needleman, P. Sulfhydryl reactivity of organic nitrates: biochemical basis for inhibition of glyceraldehyde-P dehydrogenase and monoamine oxidase. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1973, 53, 539-544.
28. Jessup, M. et al. 2009 focused update; ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009, 119, 1977-2016.

29. Jonson, J. B., Fairlery, D., Carter, C. Effects sublingual nitroglycerin on pulmonary arterial pressure in patients with left ventricular failure. *Ann Intern Med* 1959, 50, 34-42.
30. Jugdutt, B. I. Intravenous nitroglycerin unloading in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1991, 68, 52D-63D.
31. Kamajda, M. et al. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2 Treatment. *Eur Heart J* 2003, 24, 464-474.
32. Knot, H. J. Nitrate tolerance in hypertension; new insight into a century old problem. *Circ Res* 2003, 93, 799-801.
33. Kosmicki, M., H. Szwed, Z. Sadowski. Anti-ischemic response to sublingual nitroglycerin during oral administration of isosorbide in patients with stable angina pectoris; when does cross-tolerance occur? *Cardiovasc Drugs Ther* 2004, 18, 1, 47-55.
34. Lacoste, L. L. et al. Antithrombotic properties of transdermal nitroglycerin in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994, 73, 1058-1062.
35. Levy, J. H., Nussmeier, N. A. Management of Systemic and Pulmonary Hypertension. *Tex Heart Inst J* 2005, 32, 4, 467-471.
36. McMurray, J. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* 2012, 10, 1093
37. Moncada, S., Higgs, A. The L-arginin-nitric oxide pathway. *N Eng J Med* 1993, 329, 27, 2002-2012.
38. Mots, H., S. Glasser. Intermittent transdermal nitroglycerin therapy in the treatment of chronic stable angina. *JACC* 1989, 13, 786-795.
39. Mullens, W. et al. Usefulness of isosorbide dinitrate and hydralazine as add-on therapy in patients discharged for advanced decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2009, 103, 1113-1119.
40. Munzel, T. et al. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J. Clin. Invest.* 1995, 95, 187-194
41. Murrell, W. Nitro-glycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet* 1879, 1, 80-81.
42. O'Rourke, S. T. Nitro vasodilators: pharmacology and use in the treatment of myocardial ischemia. *Am J Fam Educ* 2002, 66, 177-180.
43. Palevsky, H. I., Fishman, A. P. Vascular therapy for primary pulmonary hypertension. *Annu Rev Med* 1985, 36, 563-578.
44. Parker, J. D. et al. Intermittent nitroglycerin therapy in angina pectoris; clinically effective without tolerance rebound. *Circulation* 1995, 91, 5, 1368-1371
45. Parker, J. et al. Effect of intervals between doses on the development of tolerance to isosorbide dinitrate. *N Engl J Med* 1987, 316, 1440-1444.
46. Parker, J. O. Eccentric dosing with isosorbide-5-mononitrate in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1993, 72, 12, 871-876.
47. Parker, J. A. Organic nitrates: new formulations and their clinical advantages. *Am J Cardiol* 1996, 77 (13), 38C-40C.
48. Parker, J. D. Nitrate tolerance, oxidative stress, and mitochondrial function on organic nitrates. *J Clin Invest* 2004, 113, 3, 352-354.
49. Parker, J. D., Parker, J. O. Nitrates Therapy for Stable Angina Pectoris. *N Engl J Med* 1998, 338, 520-531.
50. Penkov, N. Endothelial function and dysfunction. *Heart – Lung (Varna)*. 2005, 11, 2, 3 – 22.
51. Publication Committee for the VMAC (Vasodilation in the Management of Acute CHF) investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure. A randomized controlled trial. *JAMA* 2002, 287, 1531-1540.
52. Safar, M. E. Antihypertensive effects on nitrates in chronic human hypertension. *J Appl Cardiol* 1990, 5, 69-80.
53. Safar, M. E. et al. Stiffness of carotid artery wall material and blood pressure in humans. *Stroke* 2000, 31, 782-790.
54. Schiffrin, E. L. Oxidative stress nitric oxide synthase and superoxide dismutase: a matter of imbalance underlies endothelial dysfunction in the human coronary circulation. *Hypertension* 2008, 51, 31-32.
55. Schmieder, R., Raff, U. Hypertensive crisis. *MMW Fortschr Med* 2012, 154, 8, 56-57.
56. Schwemmer, M., Bassenge, E. New approaches to overcome tolerance to nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther* 2003, 17, 2, 159-173.
57. Sharon, A. et al. High-dose intravenous isosorbide dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *JACC* 2000, 36, 832-837.
58. Smulders, Y., Peters, M., Serne, E. Comment on summary of the updated Dutch guidelines for the management of hypertensive crisis. *Neth J Med* 2011, 69, 5, 248-255.
59. Steg, Ph. G., James, J. K., Ater, D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*, 2012, 33, 2569-2619.
60. Stokes, G. S. et al. A Controlled study of the effects of isosorbide dinitrate on arterial blood pressure and pulse

- wave from in systolic hypertension. *J Hypertens* 1999, 17, 12, pt 1), 1767-1777.
61. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein, K. et al.; ESC Committee for Practice Guidelines, Vahanian, A. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic failure 2008 of the European Society Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008, 2388-2442.
62. Taylor, J. N. et al. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004, 351, 2049-2057.
63. Thadani, U., Rodgers, T. Side effects of using nitrates to treat angina. *Expert Opin Drug Saf* 2006, 5, 5, 667-677.
64. Thadani, U. Nitrate tolerance, rebound, and their clinical relevance in stable angina pectoris, unstable angina, and heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* 1997, 10, 735-742.
65. Vanhoutte, P. M. Endothelial function and dysfunction. *Heart Metab* 2004, 22, 1, 5-10.
66. Vanhoutte, P. M. Endothelial control of vasomotor function from health to coronary disease. *Circ J* 2003, 67, 7, 572-575.
67. Vanhoutte, P. M. The endothelium – modulator of vascular smooth-muscle tone. *New Engl J Med* 1988, 319, 8, 512-513.
68. Varon, J., Marik, P. E. Perioperative hypertension management. *Vasc Health Risk Manag* 2008, 4, 3, 615-627.
69. Vizzalardi, E. et al. When Should We Use Nitrates in Congestive Heart Failure? *Cardiovasc. Therapeutics* 2013, 31, 1, 27-31.
70. Wei, J. et al. Nitrates for stable angina; A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J of Cardiol* 2011, 146, 4-12.
71. Zuckerman, B. S., George, P., Gladwin, M. T. Nitrate in pulmonary arterial hypertension: therapeutic avenues in the setting of dysregulated arginine/nitric oxide synthase signaling. *Cardiovasc Res* 2011, 89, 3, 542-552.