Клиническое применение нитровазодилататоров

Нитровазодилататоры

1. Органические нитраты
- **Нитроглицерин**
- **Изосорбида динитрат**
- **Изосорбида 5-мононитрат**
- Никорандил
- Пентаэритритол тетранитрат
- Эритритола тетранитрат
- Маннитола гексанитрит

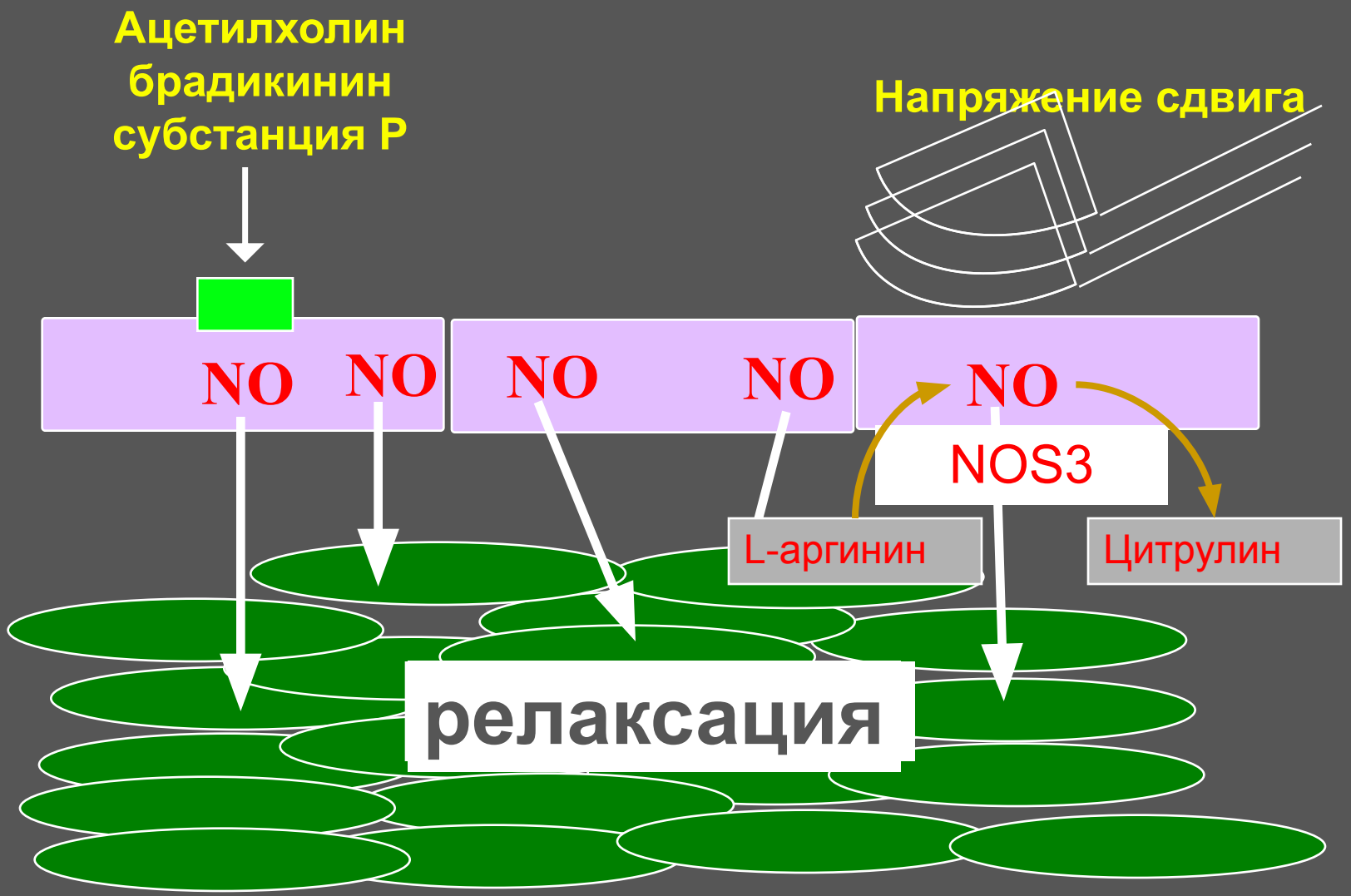
2. Сиднонимины
- Молсидомин
- Линсидомин
- Пирсидомин
- Кормин

3. Другие донаторы NO
- Амилнитрит
- Нитропруссид натрия

Оксид азота

- Эндотелиальный фактор релаксации
  - Открытие оксида азота (NO) в 1987
  - Нобелевская премия за исследования NO (Moncada Nature 1987; 327:524.)
- Отщепляется от аргинина
- Множественное значение для органов и систем
- Увеличивает внутриклеточную цГМФ
- Период полужизни 5 секунд
- Инактивируется гемоглобином
- Физиологические эффекты определяются активностью и типом NO-синтетазы

Регуляция сосудистого тонуса: вазодилатация



Оксид азота

Сердечно-сосудистая система

- Релаксация гладкомышечных клеток сосудов (основная роль NO)
- NO определяет распределение сердечного выброса (особенно легкие и головной мозг)
- Синтез NO увеличивается в ответ на гипоксию
- В артериях образуется больше NO, чем в венах

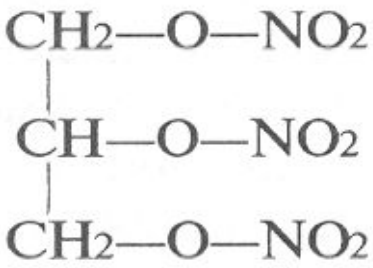
Легкие

- NO улучшает оксигенацию в малом круге
- NO нивелирует влияние веществ, повышающих сопротивление легочных артериол
- Метаболиты NO (NO_2) токсичен для легких

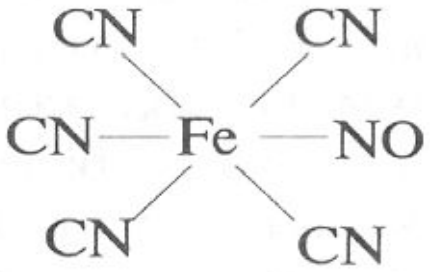
Оксид азота

- Тромбоциты
  - NO угнетает агрегацию
- Иммунная система
  - NO является триггером иммунной системы
  - NO токсичен для некоторых микроорганизмов
  - NO модулирует процессы воспаления
- Симпатическая нервная система
  - NO вовлечен в усиление нейротрансмиттеров

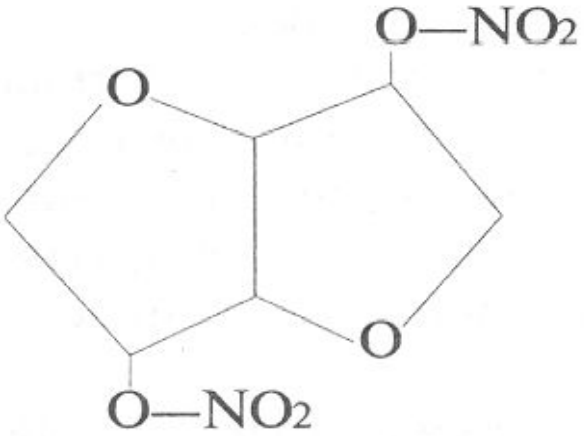
Химическая структура нитратов



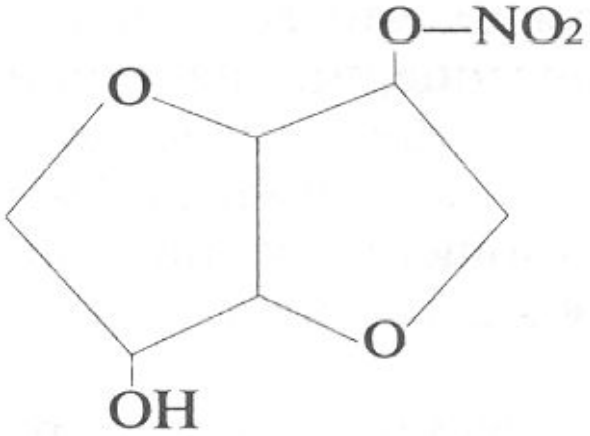
Глицерола тринитрат
(нитроглицерин)



Нитропруссид натрия

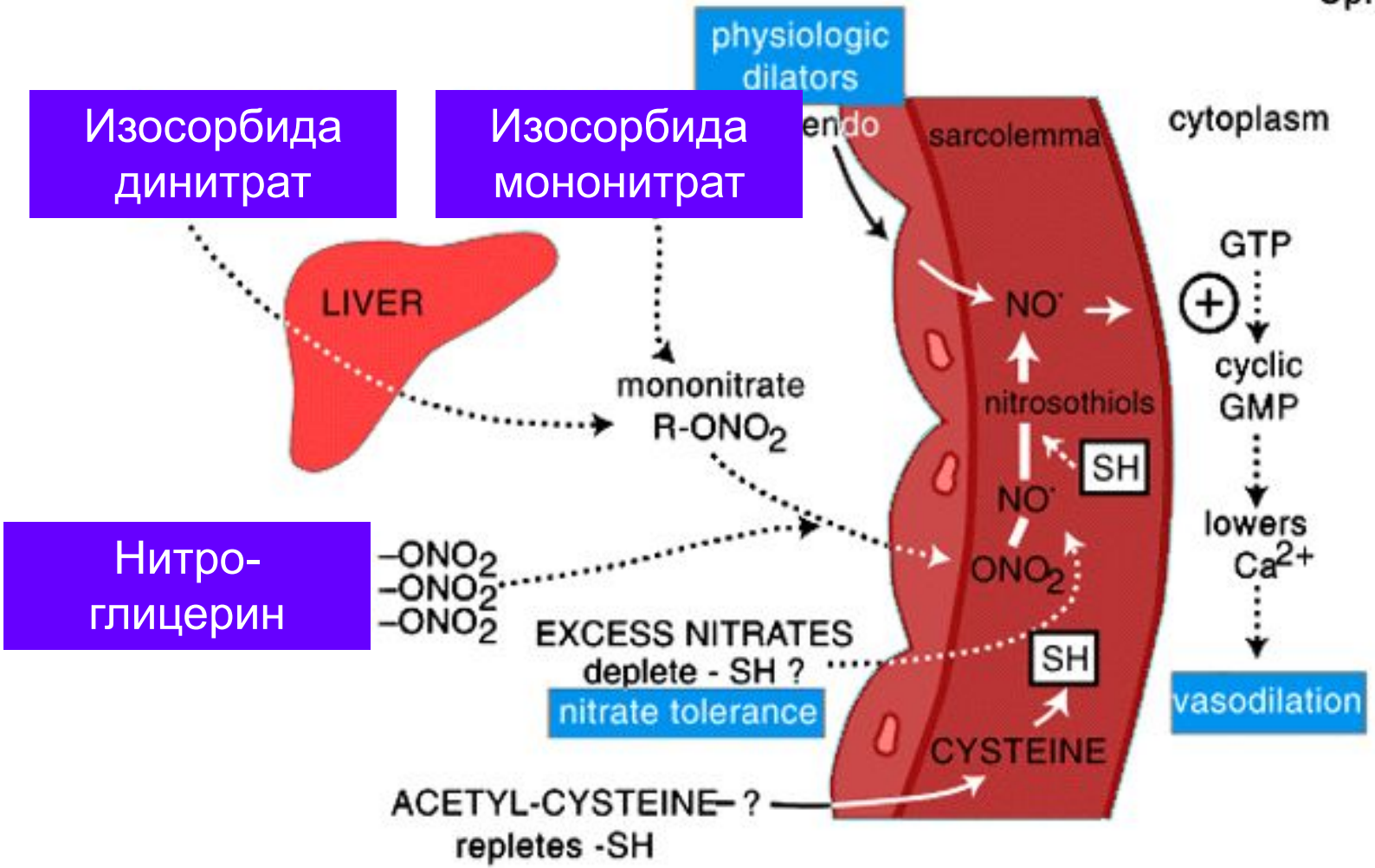


Изосорбида динитрат

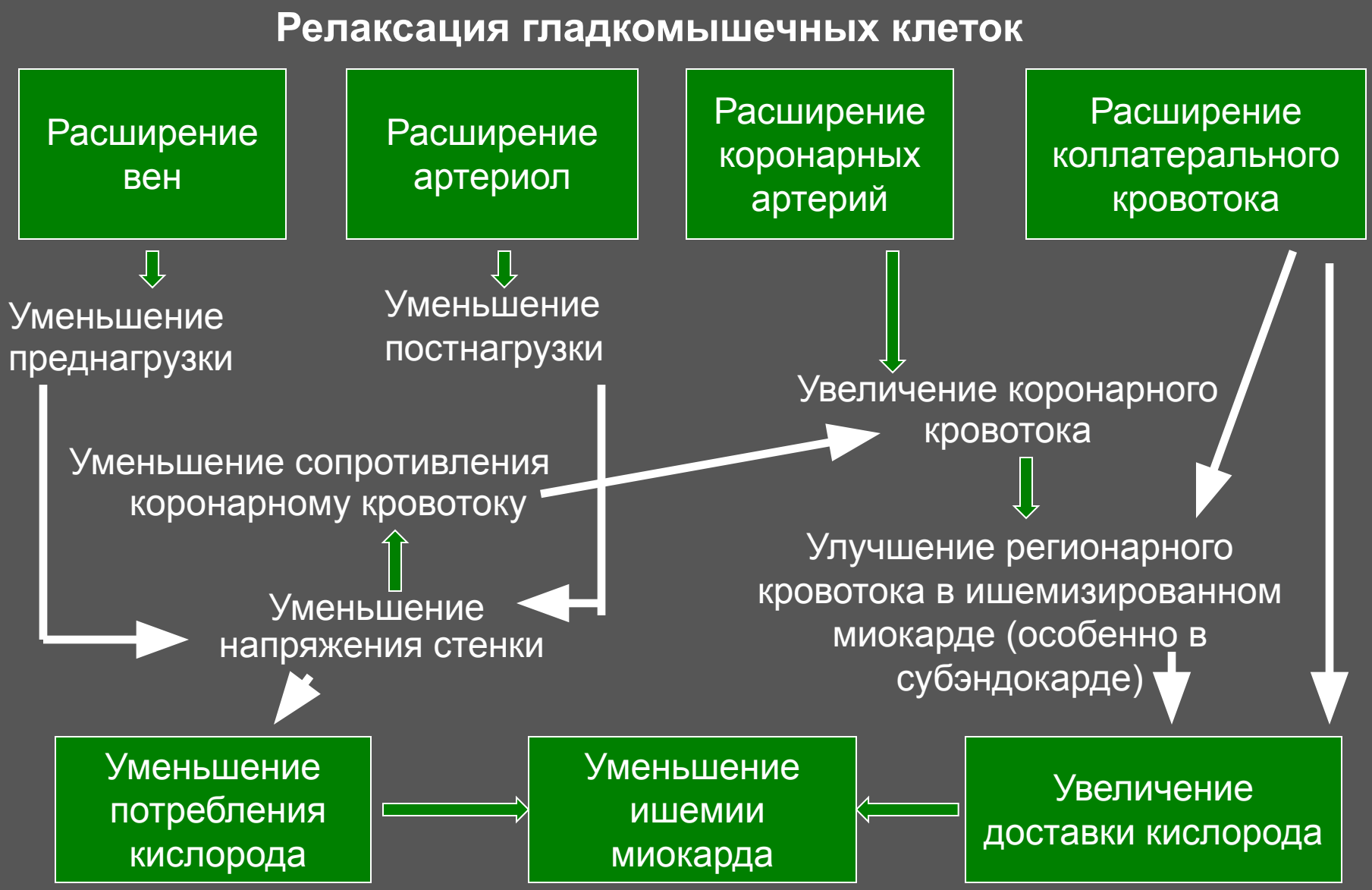


Изосорбида 5-мононитрат

Механизм действия нитратов



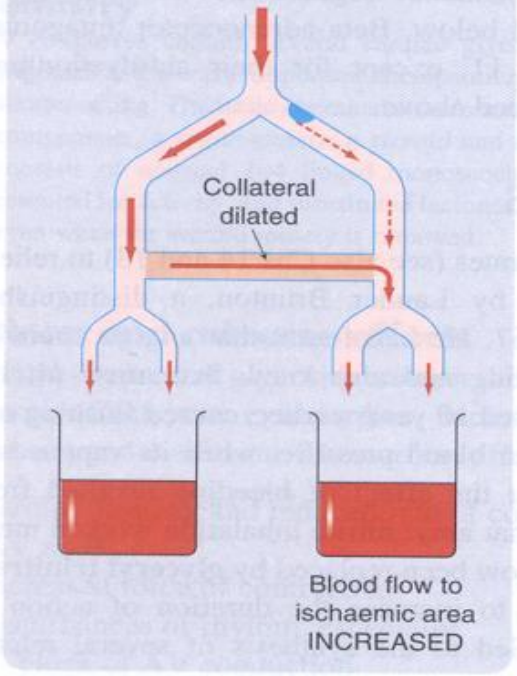
Гемодинамические эффекты нитратов

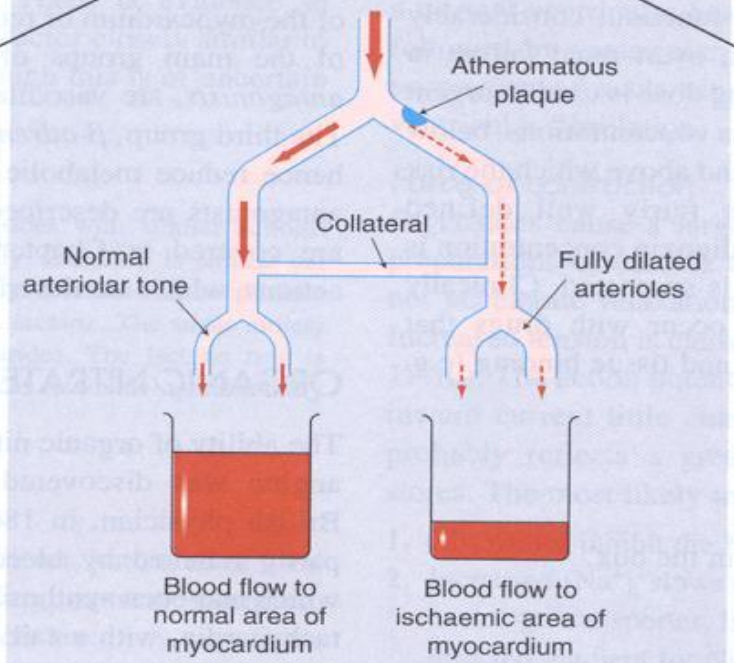


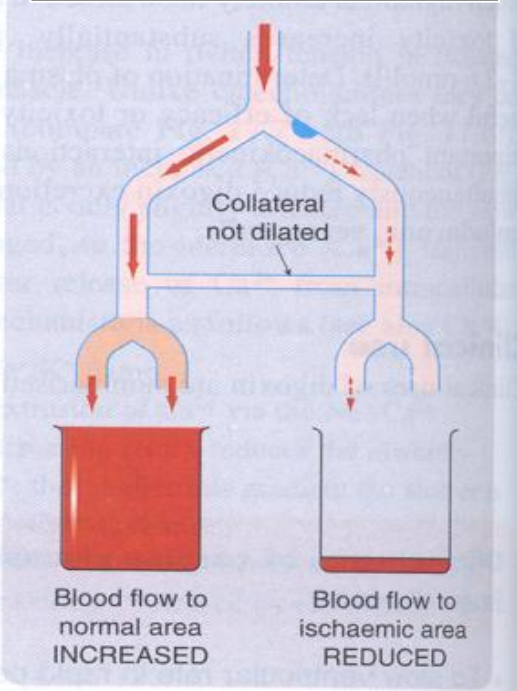
Исходно

Эффект нитратов

Эффект дипиридамола, гидралазина



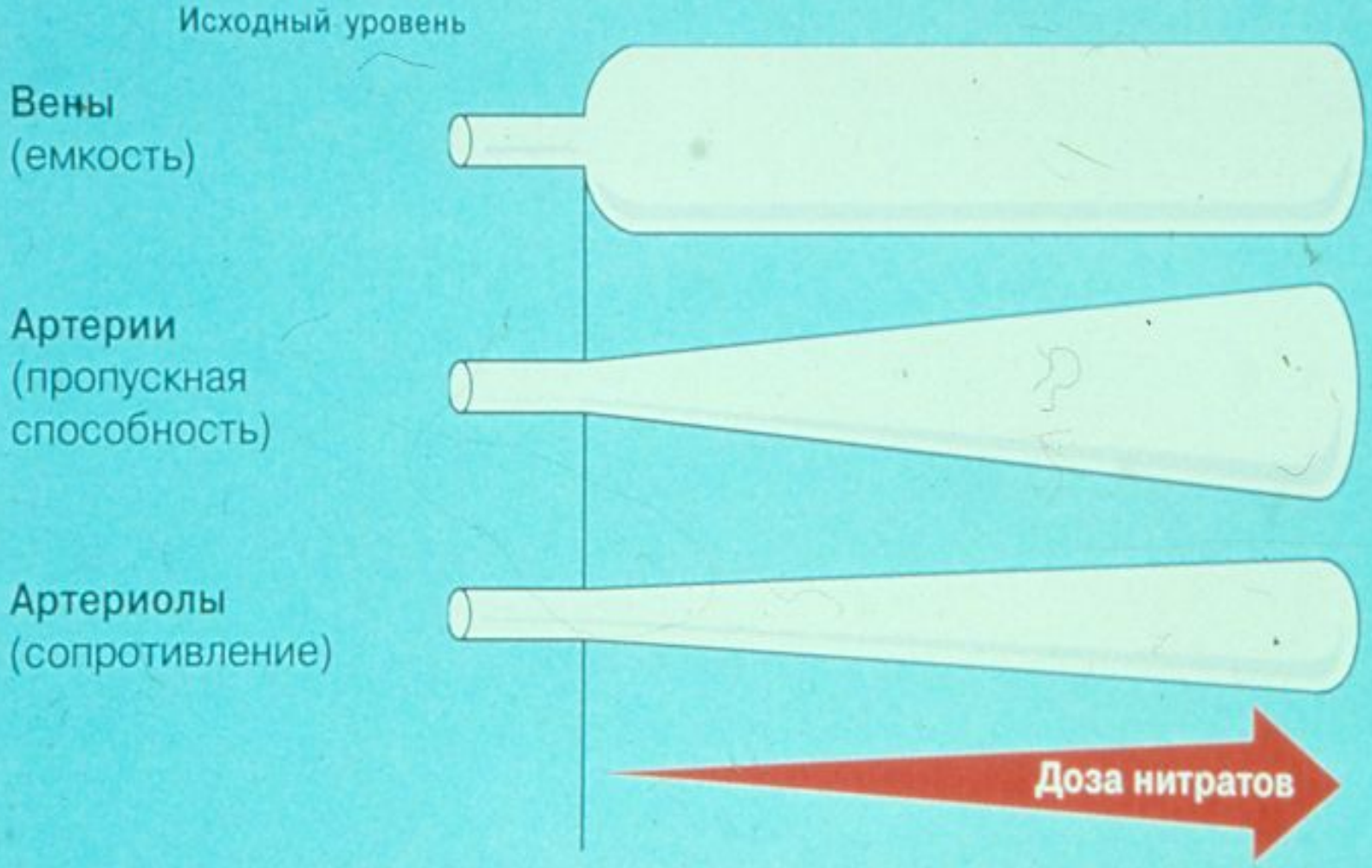




Нитраты расширяют коллатерали

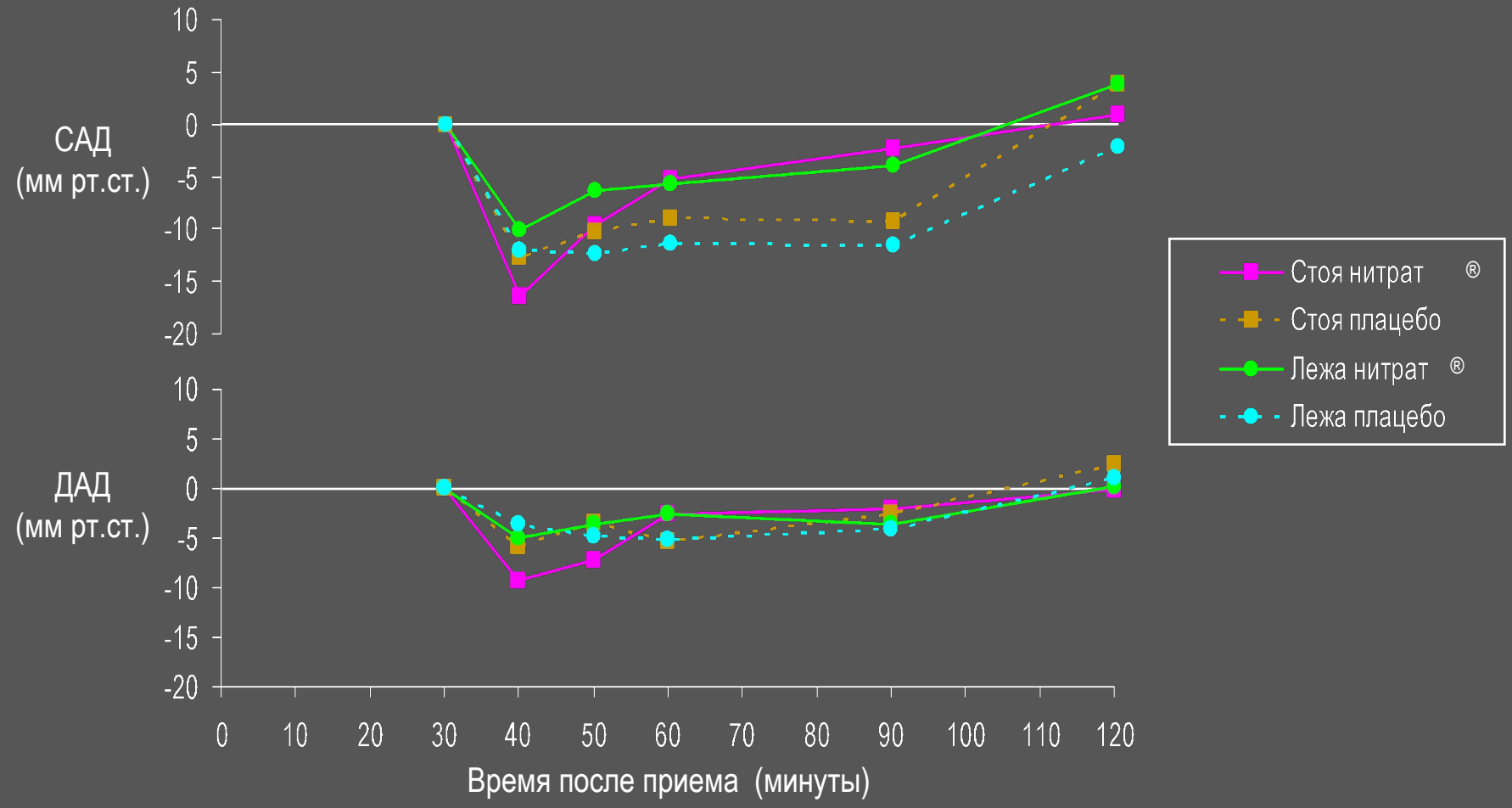
Вазодилататоры – не влияют на коллатеральный кровоток

Влияние увеличения дозы нитратов на различные участки сосудистого русла

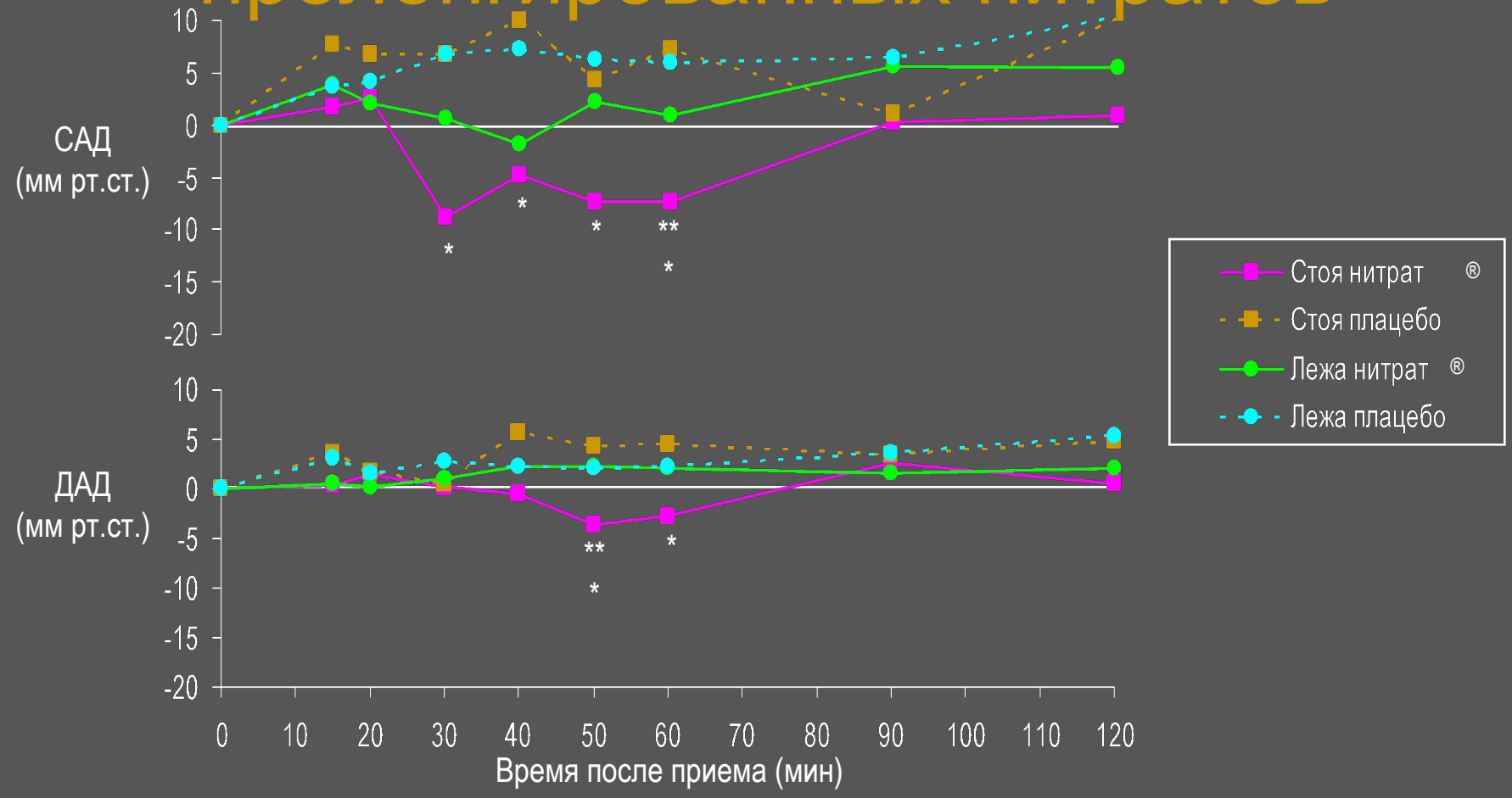


Abrams J., Am Heart J. 110.216-24 1985

Снижение АД при использовании короткодействующих нитратов



Снижение АД при применении пролонгированных нитратов

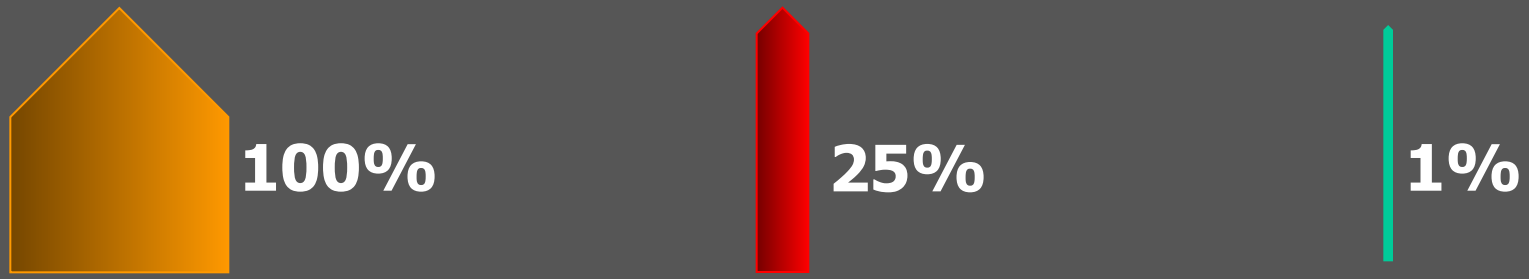


- Достоверное снижение только в положении стоя (N=20)

Общие свойства нитратов

- Дозозависимый эффект
- Общие побочные эффекты
- Развитие толерантности
- Синдром отмены, синдром рикошета

Эффект первичного прохождения через печень



Биодоступность
(часть дозы препарата, достигшая системного кровотока после введения)

Изосорбид-5-мононитрат | Изосорбид динитрат | Нитроглицерин

Всасывание из желудочно-кишечного тракта

Основные лекарственные формы

Нитроглицерин

- Таблетки сублингвальные
- Спрей (Нитроминт, Нитроспрей)
- Пластырь (Депонит)
- Ретардные формы (Нитро мак, Нитро мак ретард, Нитронг форте, Сустак, Сустонит)
- Раствор для в/в введения (перлинганит, нитроджет)

Нитроглицерин

- Глюконит Депонит 10 Нирмин Нит-рет Нитрадиск Нитро Нитро Мак Ампулы Нитро Мак ретард Нитро ПОЛЬ® инфуз Нитро-дур Нитро-Ник® таблетки Нитроглицерин Нитроглицерин микрогранулы Нитроглицерин Никомед
- Нитроглицерин с глюкозой Нитроглицерин с лактозой Нитроглицерина раствор в масле 1% в капсулах Нитрогранулонга таблетки, покрытые оболочкой Нитроджект Нитрокор® Нитролингвал-Аэрозоль Нитролонг Нитроминт® Нитронг форте Нитронг® Нитроперкутен ТТС Нитроспрей Нитроспринт Перлинганит® Сустак мите Сустак форте Сустонит® Тринитролонг

Основные лекарственные формы

Изосорбида динитрат

- Изо мак спрей
- Изокет (аэрозоль, раствор для инфузии)

Ретардные формы

- Изо мак ретард (20, 40 мг)
- Изодинит (10, 20 мг)
- Изосорб ретард (20 мг)
- Кардикет (20,40,60 мг)
- Кардинит (40, 60, 80 мг)

Неретардные формы

- Нитросорбид (10 мг)

Основные лекарственные формы

Изосорбида мононитрат

- Моно мак депо (100 мг)
- Оликард (40 мг)
- Эфокс лонг (50 мг)
- Эфокс 20 (20 мг)
- Изосорбида мононитрат (20, 40 мг)
- Монизид (20, 40 мг)
- Мономак (20, 40 мг)
- Моно мак 50Д (50 мг)
- Моносан (20, 40 мг)
- Моночинкве (40 мг)
- Моночинкве ретард (50 мг)

Формы нитратов и рекомендуемые дозы

Препарат и лекарственная форма	Доза (разовая)	Начало действия	Продолжительность действия
Нитроглицерин (таблетки, спрей)	0,25—1 мг	1,5—2 мин	10—30 мин
Изосорбида динитрат (таблетки)	2,5-10 мг	3—5 мин	1-2 ч
Изосорбида динитрат (изокет-аэрозоль)	1,5-3 ,75мг	2—3 мин	Около 1 ч
Пероральные формы:			
изосорбида динитрат (простой)	10—40 мг	30 мин	2-6 ч
изосорбида динитрат (ретард)	40-120 мг	1-1,5ч	8-14 ч
изосорбид-5-мононитрат (простой)	20 мг	30 мин	До 6 ч
изосорбид-5-мононитрат (ретард)	50 мг	1— 1,5ч	10— 16ч
Нитроглицерин (пластырь)	10 мг/сут	30—60 мин	8-12 ч

Формы нитроглицерина

Нитроглицерин (сублингвальная форма)

- Доза - 0,15-1,5 мг; таблетки 0,15, 0,3, 0,5 или 0,6 мг; использовать каждые 5 мин, до исчезновения боли, или до 4-5 таб
- Плазменная кинетика - очень низкие уровни (нг/мл)
- Биодоступность около 36%
- Т ½ - несколько минут
- Выраженный эффект 1 прохождения через печень
- Среднее время купирования приступа стенокардии 1,9 мин

Мазь нитроглицерина

- Доза - от ½ (7,5 мг) до 2 дюймов (30 мг) накладывается на площадь 36 кв. дюймов (6x6 дюймов или 15x15 см)
- Уровень в крови повышается до постоянного в течение 1 ч применения и убывает в течение полужизни (30 мин) после удаления
- Т ½ - около 3 минут
- Единичная аппликация дает антиангинальный эффект в течение 7 ч
- Аппликация 2р/день в течение 3 недель приводит к толерантности
- Продолжительность антиангинального действия во время постоянного применения неизвестна

Пластырь с нитроглицерином

- Доза - должна превышать 50 мг/24 ч, но применяться только 12 ч
- Концентрация возрастает в течение часов, пока пластырь находится на коже; затем уровни могут изменяться, особенно вследствие вариаций трансдермальной биодоступности после каждого применения
- Быстрое развитие толерантности в течение 24 ч от первого применения
- Эффективен в течение 4-8 ч интермиттирующей терапии
- Применение в течение 12 ч, затем рекомендуется снять

Нитроглицерин в/в

- Доза - 5-200 µg/мин в течение 24-48 ч, иногда до 1000 µg/мин
- Уровень около 5 нг/мл во время длительной инфузии в дозе около 50 µg/мин
- Нестабильная стенокардия: титрация дозы в сторону повышения каждые 5-10 мин, пока сохраняется боль в груди или САД не станет ниже 90 mm Hg или не появятся побочные эффекты; затем дозу уменьшают.
- ОИМ: контроль посредством среднего АД, 10% снижение для негипертоников и 30% для гипертоников; не снижать ниже 80 mm Hg
- Может потребоваться увеличение дозы, особенно вследствие толерантности

Изосорбида динитрат сублингвальный

- Доза - 2,5-15 мг при необходимости
- Биодоступность около 40-60%
- Т ½ для активного метаболита мононитрата 4ч
- Метаболизм - превращается в печени в ИС-5-МН и 2-МН
- Среднее время купирования приступа 3,4 мин (медленнее, чем НГ)

Изосорбида динитрат аэрозоль

- Доза 1,25-3,75 мг
- Быстрое и полное всасывание ИСДН
- Терапевтически эффективная концентрация достигается в течение нескольких секунд
- Максимальная концентрация в плазме в течение 3-5 минут
- ИС-5-МН обеспечивает продолжительный эффект

При первых приступах стенокардии - Изо Мак спрей

- Начинает действовать так же быстро, и нитроглицерин
- Действует более продолжительно, нитроглицерин (до 1,5 ч)
- Меньше, чем у нитроглицерина, побочных эффектов

 Точная дозировка (1,25 мг) за счет клапана

- Длительный срок хранения (5 лет)

 Карманный размер, простое и удобное использование (200 доз)

 Легкий визуальный контроль остаточного количества

Изосорбида динитрат пероральный

- Доза - 5-80 мг 1р/день (эффективность более частого применения не установлена)
- Биодоступность 30%
- Пик плазменной концентрации 30-60мин
- Т ½ 30-50 мин
- После единичной дозы антиангинальный эффект поддерживается в течение 8 ч.
- В дозе 30 мг 3 р/день антиангинальный эффект снижается с каждой последующей дозой в течение дня
- Необходим 14-18 часовой свободный от нитратов интервал для преодоления толерантности

Изосорбида динитрат с контролируемым высвобождением

- Доза - 40 мг 1р/день
- Использование только 1 р\день во время длительной терапии
- Если применяется 2 р/день 80 и 120, эффективность не превышает плацебо во время длительной терапии

Изосорбида динитрат – в/в форма

- Начало эффекта через 5-20 минут от начала инфузии
- Сохранение эффекта в течении 30-60 минут после окончания инфузии
- Скорость инфузии от 30 до 500 мкг/мин

Изосорбид-5-мононитрат - таблетированный

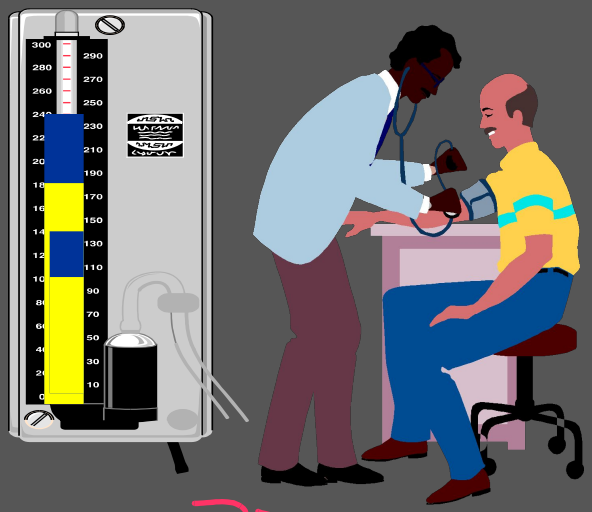
- Доза - 20 мг 2р/день, 7 часовой перерыв
- Биодоступность около 100%
- Время до пиковой концентрации 30-60 мин
- Т ½ около 5 ч
- Нет эффекта первого прохождения через печень, системный метаболизм до неактивных глюкуронидов, экскретируемых с мочой
- Антиангинальный эффект более 11 ч от приема первой дозы еще сохраняется в течение 2-3 нед; сохраняется 30-40% активности вследствие полной толерантности
- В этой дозе частично предотвращается толерантность

Изосорбид-5-мононитрат с контролируемым высвобождением

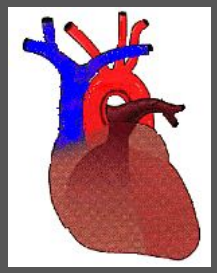
- Доза - 120-240 мг 1 р/день
- Биодоступность около 100%
- Время до пиковой концентрации 4 ч
- Не было обнаружено толерантности при применении в исследуемых дозах

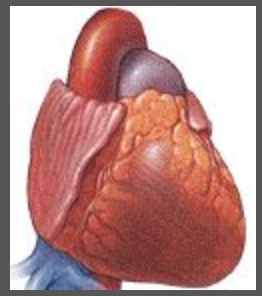
Побочные эффекты нитратов

1- Гипотония, синкопы

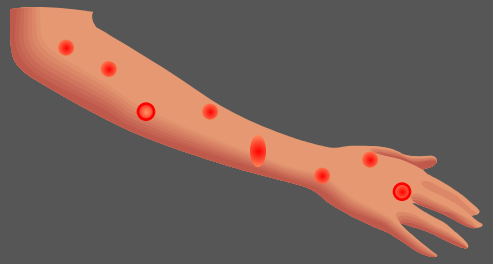


2- Тахикардия





3- Аллергические реакции



4- Покраснение лица

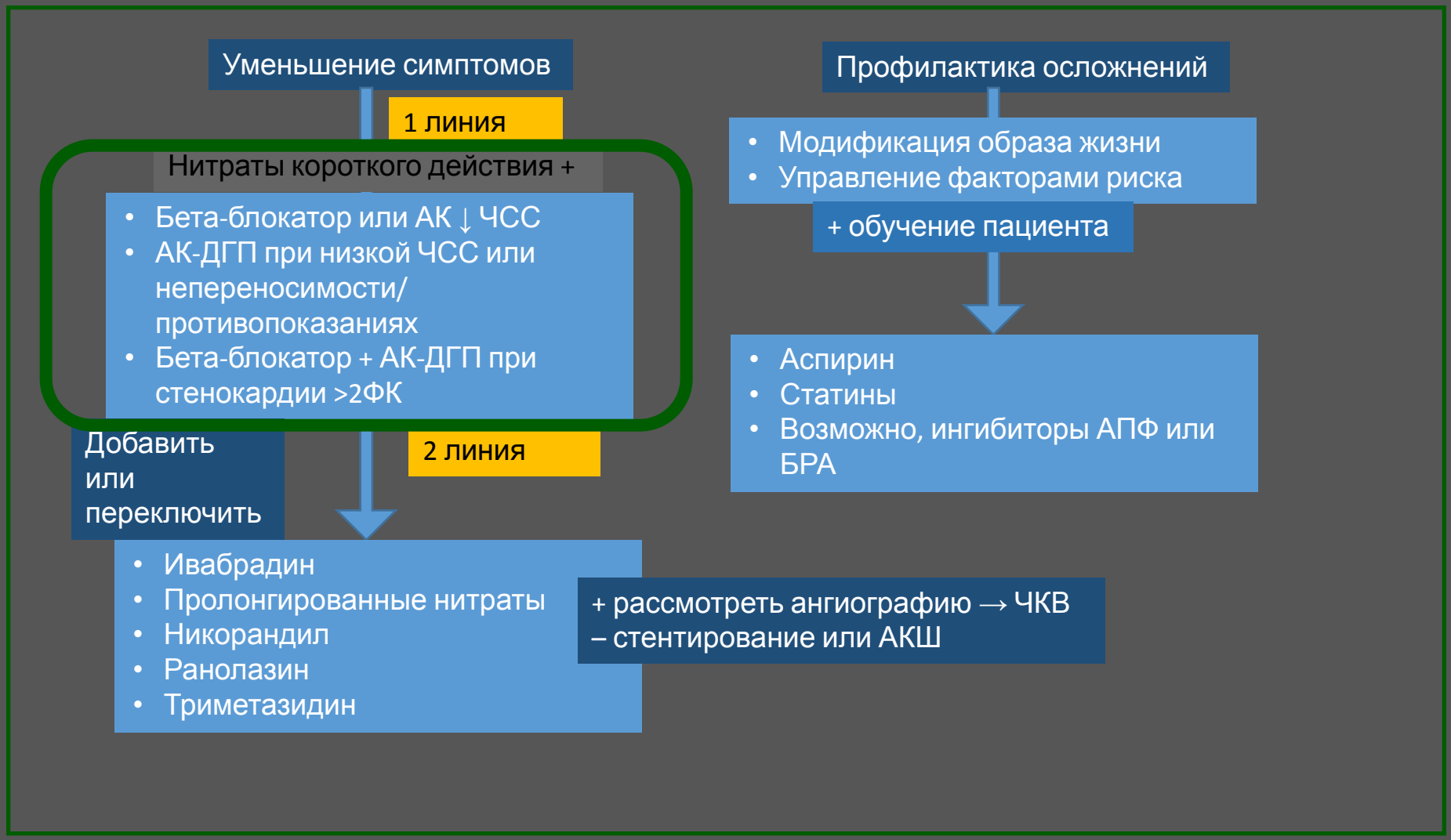
5- Головная боль

6- Метгемоглобинемия

Противопоказания для применения нитратов

- Острый инфаркт миокарда с пониженным давлением наполнения ЛЖ
- Кардиогенный шок
- Выраженная артериальная гипотензия (с САД <90 мм рт.ст.)
- Стеноз устья аорты, Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия
- Кровоизлияние в мозг
- Закрытоугольная глаукома
- Гипертиреоз
- Инфаркт миокарда ПЖ

Алгоритм лечения стабильной ИБС



2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease
Eur Heart J. 2013 Oct;34(38):2949-3003

Антиангинальная терапия

- Рекомендуются нитраты короткого действия. **I B**
- Как препараты первой линии рекомендуются антагонисты кальция и бета-адреноблокаторы, для контроля за ЧСС и купирования симптомов. **I A**
- Как препараты второй линии могут быть добавлены нитраты длительного действия или ивабрадин, или никорандил или ранолазин, в зависимости от ЧСС, АД и переносимости **IIa B**
- В качетсве препарата второй линии также может рассматриваться триметазидин
- С учетом ограничений в связи с сопутствующей патологией средства второй линии могут быть рекомендованы как начальная терапия
- У асимптомных больных с большой продолжительностью эпизодов немой ишемии (>10%) в качестве основной терапии должны рассматриваться бета-адреноблокаторы. **IIa C -**
- У больных с вазоспастической стенокардией преимущество должно быть отдано длительно-действующим нитратам или антагонистам кальция, а назначения бета-адреноблокаторов следует избегать

Профилактика осложнений

- Всем больным со стенокардией рекомендуется аспирин. **I A**
- В случае непереносимости аспирина он может быть заменен на клопидогрель. **I B**
- Статины показаны всем больным со стабильной ИБС **I A**
- Назначение иАПФ или БАР обуславливается наличием дополнительных показаний (таких как ХСН, АГ, сахарный диабет)

Показания к назначению нитратов пролонгированного действия больным стенокардией

- Явные приступы вазоспастической стенокардии
- Признаки ЗСН (или ЗСН в анамнезе)
- Снижение ФВ ЛЖ (<40%) и/или выраженная кардиомегалия
- Наличие митральной регургитации
- Постинфарктная стенокардия
- Относительные или абсолютные противопоказания к назначению бета-блокаторов и антагонистов кальция

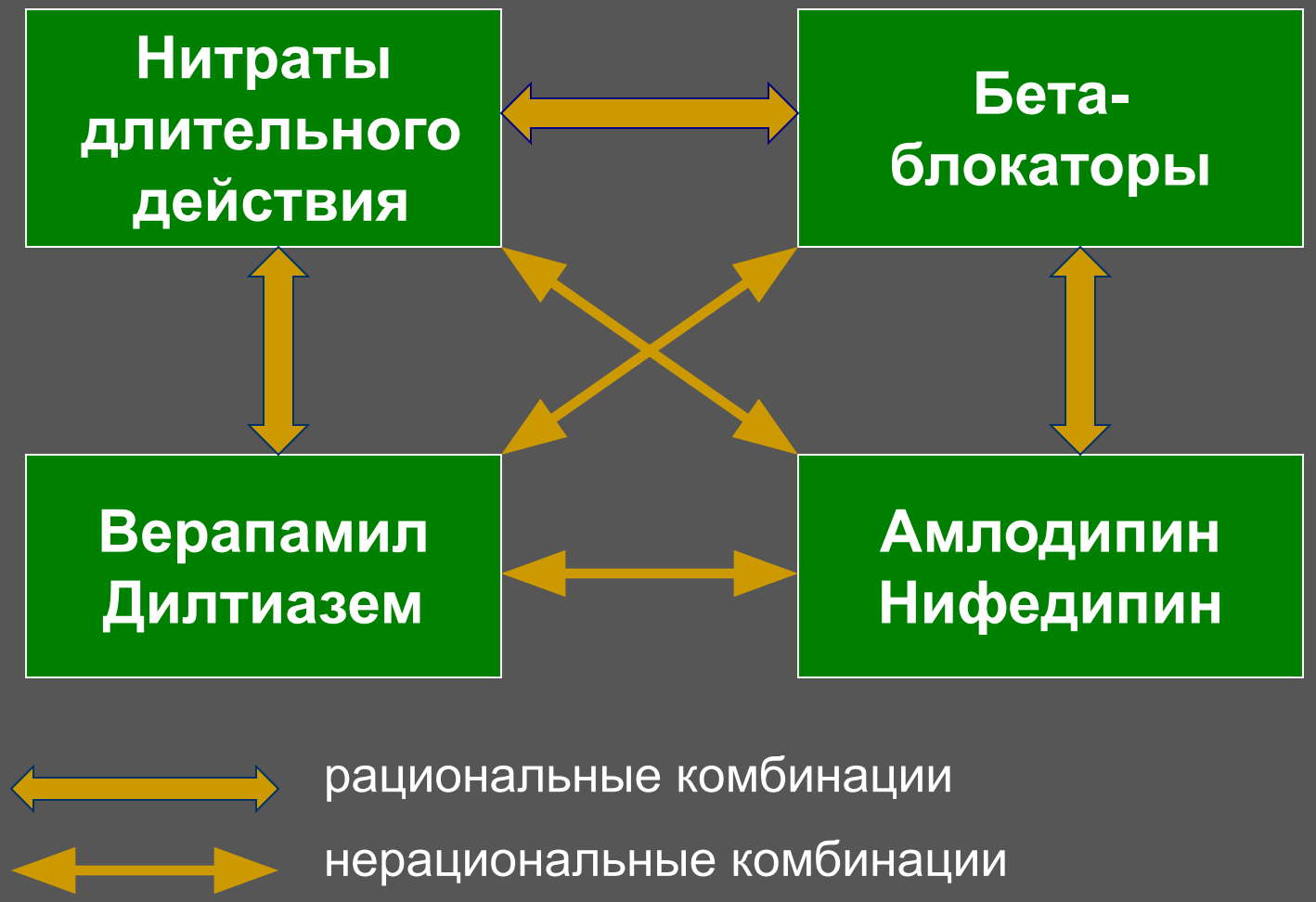
Практические рекомендации по терапии нитратами

- Начинать с малой дозы
- Установить пороговую дозу, оказывающую клинический эффект
- Использовать наименьшие дозы для достижения длительного симптоматического эффекта
- Избегать использовать лекарственные формы пролонгированного действия, т.к. эти препараты чаще приводят к толерантности к нитратам
- Установить режим дозирования, чтобы интервал, свободный от нитратов был не менее 10-12 часов

Вазоспастическая стенокардия

- Основа терапии – антагонисты кальция
- Нитраты длительного действия добавляют при сохраняющихся эпизодах ишемии на период максимального количества приступов (с безнитратным промежутком в течении суток) для профилактики толерантности
- Назначения бета-адреноблокаторов лучше избегать

Возможные комбинации антиангинальных препаратов, относящихся к разным фармакологическим группам



Толерантность к нитратам: определение

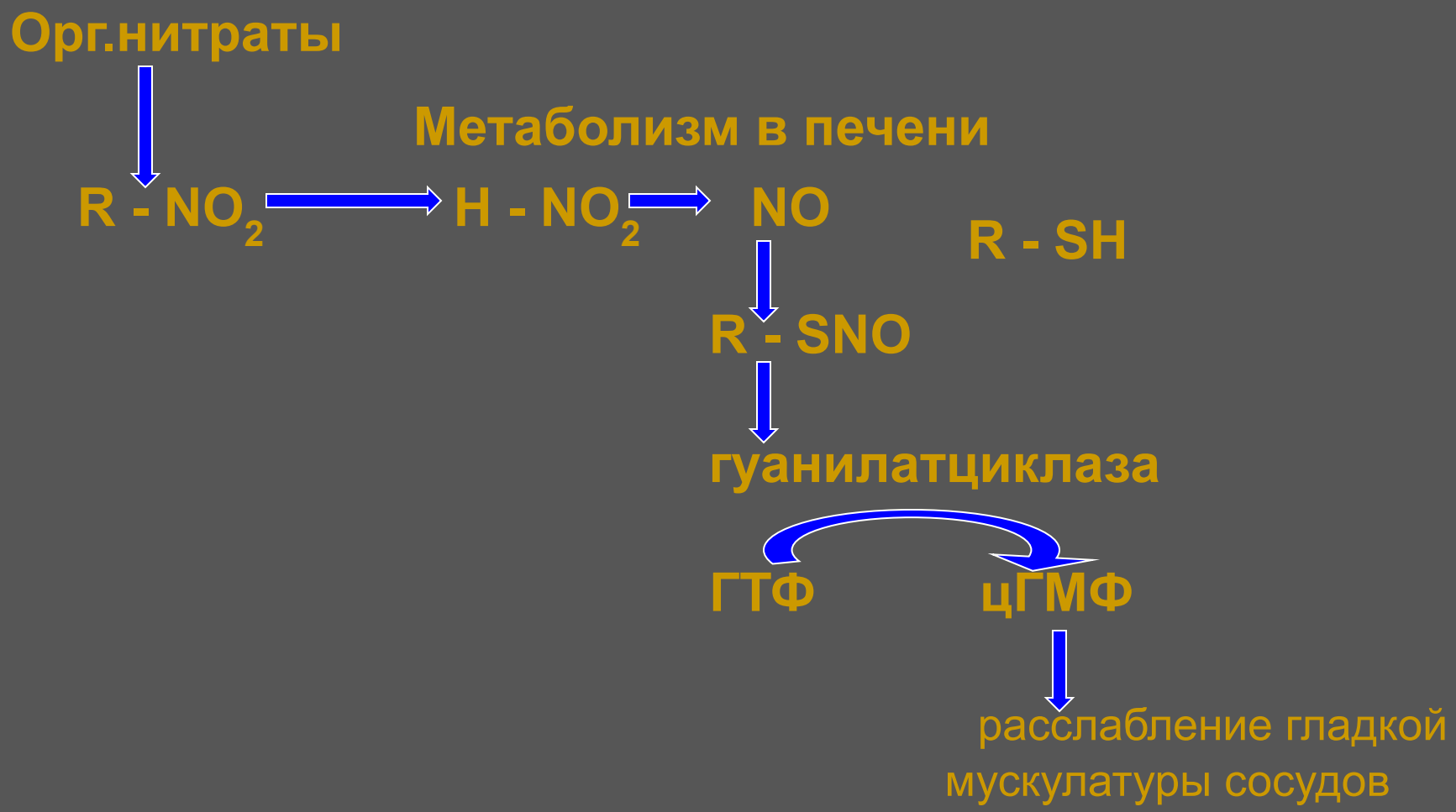
- Необходимость повышения дозы для поддержания достигнутого эффекта

или

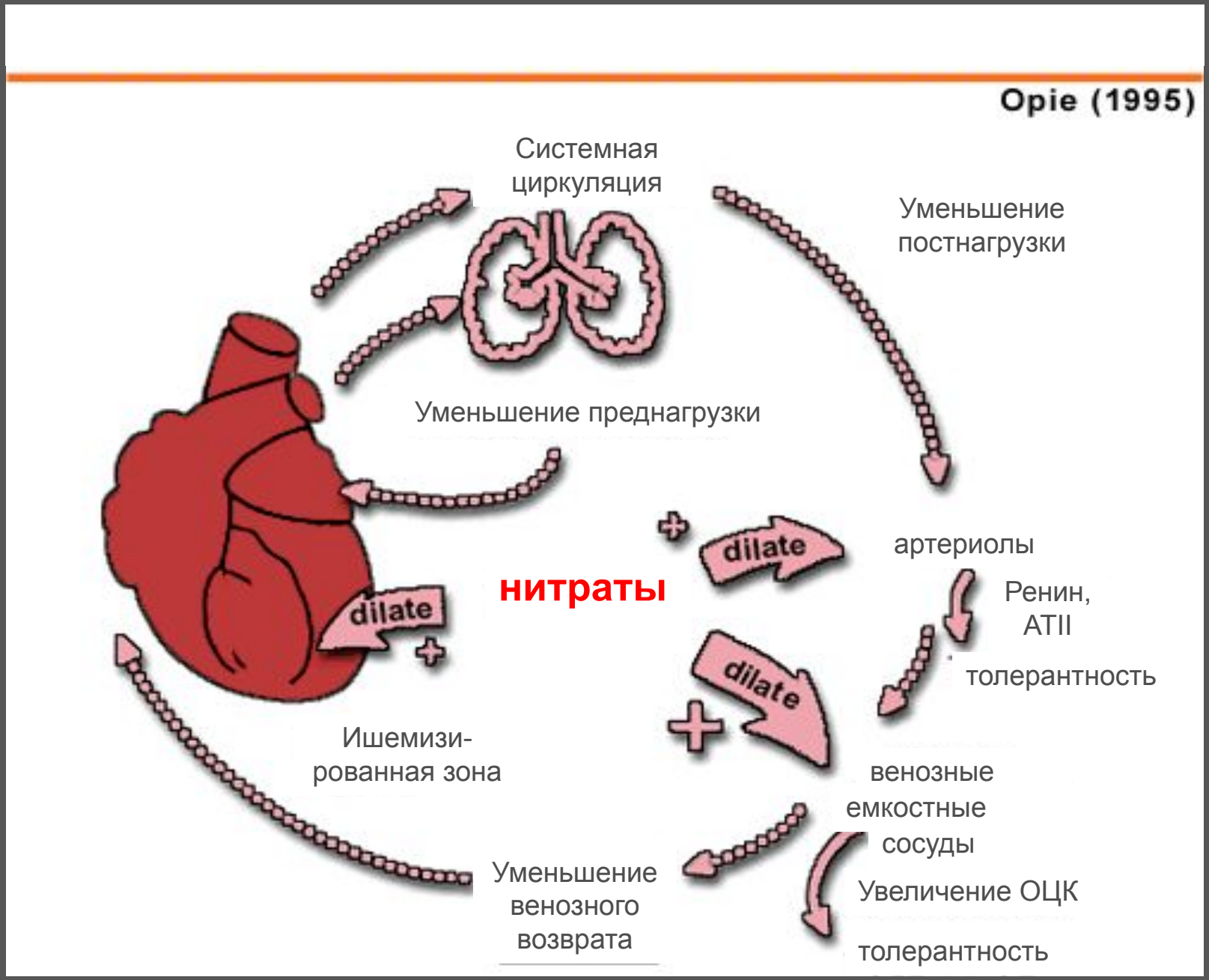
- Снижение терапевтического ответа на фиксированную дозу нитратов

Механизм действия нитратов

Органические нитраты → гуанилатциклаза → цГМФ → расслабление гладкой мускулатуры сосудов



Механизм действия нитратов



Толерантность к нитратам: теории

- Истощение сульфгидрильных групп
- Нейрогуморальная активация
- Нарушение аденилатциклазной активности
- Снижение метаболической активности

Толерантность к нитратам: причины

Постоянно высокая концентрация нитратов в плазме

из-за:

- Частого приема внутрь
- Постоянного применения (например, мази в течение 24 часов)

Способ избежать развития толерантности к нитратам

- Эксцентрическое применение (интервалы с низкой концентрацией нитратов в крови)

- Во избежание синдрома отмены нежелательно допускать полное выведение нитратов из крови

Схема асимметричного приема препаратов изосорбида-5-мононитрата

Функциональный класс стенокардии	Препарат	Утро	День	Вечер
I-II ФК	**Моно Мак 20**	1 таблетка	½ таблетки	—
		1 таблетка	1 таблетка	—
		—	1 таблетка	1 таблетка
III-IV ФК	**Моно Мак 40**	1 таблетка	½ таблетки	—
		1 таблетка	1 таблетка	—
		—	1 таблетка	1 таблетка

При физических и эмоциональных нагрузках
для купирования и профилактики приступов стенокардии
необходимо использовать **Изо Мак Спрей**

Предотвращение толерантности к нитратам с помощью лекарственных препаратов (корректоров)

- - **донаторы сульфгидрильных групп:**

- инфузии N - ацетилцистеина
- метионин
- содержащий группы SH ингибитор АПФ - каптоприл

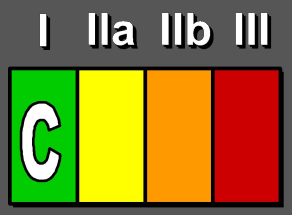
- - **препараты, подавляющие чрезмерную активность РАС:**

- другие ингибиторы АПФ
- блокаторы АТ1 - ангиотензиновых рецепторов

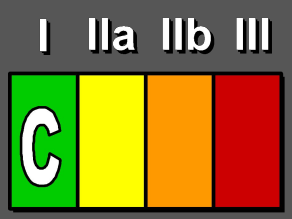
Нитраты при ОКС без подьема ST (ЕОК)

- *5.1.2 Нитраты*
- Внутривенное введение нитратов более эффективно, чем применение «под язык» для облегчения болей и регрессии депрессии ST. Необходимо следить за АД при титрации дозы до момента купирования болей или облегчения другой симптоматики при отсутствии побочных эффектов. НЕТ ДРУГИХ ПОКЗАНИЙ ДЛЯ НИТРАТОВ, КРОМЕ КУПИРОВАНИЯ СИМПТОМОВ. У больных получавших синденафил в течении 24 часов или тадалафил в течении 48 часов при приеме нитратов высок риск тяжелой гипотензии
- Нитраты «под язык» назначают для купирования болей, внутривенно – для антиангинального эффекта, контроля давления, купирования сердечной недостаточности

Нитраты при остром ИМ



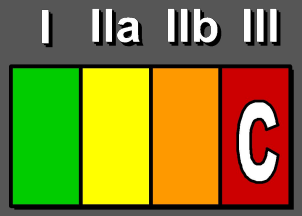
Больные с сохраняющимся дискомфортом за грудиной должны получить трижды NTG (0.4 мг) через каждые 5 минут, при сохранении дискомфорта необходимо начать инфузию нитроглицерина.



Инфузия нитроглицерина назначается для облегчения клинической симптоматики: ангинозных болей, симптомов левожелудочковой недостаточности, контроля за АД

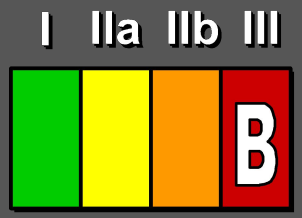
Большинство больных с ИМ при проведении коронарографии имеют разную степень коронароспазма. Для выбора стента нужного диаметра рекомендуется интракоронарное введение нитратов для купирования спазма

Нитраты при остром ИМ



Нитраты при ИМ не показаны:

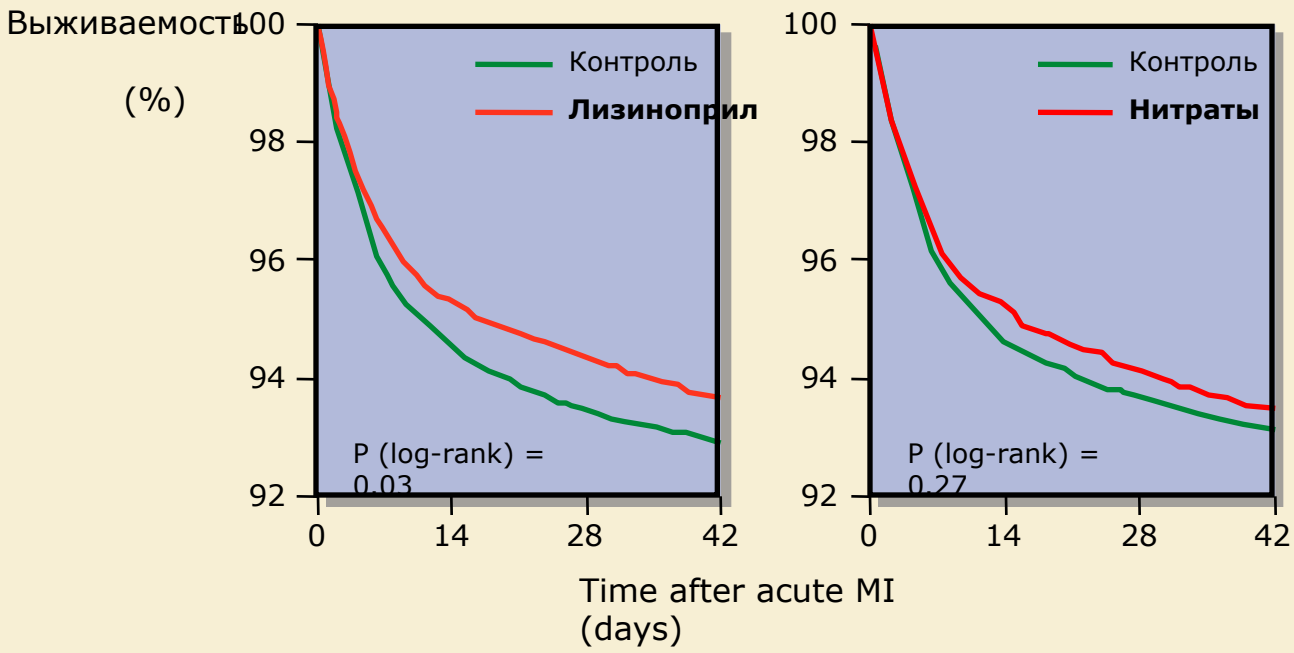
- САД < 90 мм.рт.ст. или при снижении ≥ to 30 мм.рт.ст. по отношению к исходному
- Тяжелой брадикардии (< 50 уд/мин)
- тахикардии (> 100 уд/мин) или
- Подозрении на инфаркт правого желудочка



Нитраты не должны применяться у больных получавших ингибиторы фосфодиэстеразы в течении 24 часов

GISSI-3: Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarcto Miocardico *- Результаты*

6-недельная выживаемость



GISSI. *Lancet*1994; **343**:1115–22.

InCirculation.net

Лекарственная терапия при остром инфаркте миокарда

	N	RR	p
Бета-блокаторы при ОИМ	28,970	.87 (.77-.98)	0.02
Бета-блокаторы после ИМ	24,298	.77 (.70-.84)	<0.001
иАПФ при ОИМ	100,963	.94 (.89-.98)	0.006
иАПФ после ИМ с систолической дисфункцией	5,986	.78 (.70-.86)	<0.001
Нитраты при ОИМ	81,908	.94 (.90-.99)	0.03
Ca^{++} блокаторы	20,342	1.04 (.95-1.14)	0.41
Магнезия	61,860	1.02 (.96-1.08)	>0.05
Лидокаин	9,155	1.38 (.98-1.95)	>0.05
Антиаритмики I класса	6,300	1.21 (1.01-1.44)	0.04

NEJM 335:1662, 1996

Применение нитратов при сердечной недостаточности

Больной с острой сердечной недостаточностью
Оценка гемодинамического профиля
Есть ли признаки застоя?
Да (95% больных с ОСН)
Нет (5% больных с ОСН)
"Влажный" больной
"Сухой" больной
Адекватна ли периферическая перфузия?
Да
Нет
Да
Нет
"Влажный и теплый"
Обычно повышенное или нормальное АД
"Сухой и теплый"
Сравнительно компенсирован
"Сухой и холодный"
Гипоперфузия, возможно гиповолемия
Скорригировать пероральное лечение
Рассмотреть внутривенное введение жидкости, при неэффективности кардиотоники
Сосудистый тип (перераспределение крови)
Преобладает артериальная гипертония
Сердечный тип (задержка жидкости)
Преобладает застой
- Вазодилататор
- Диуретик
- Диуретик
- Вазодилататор
- Ультрафильтрация
(рассмотреть при резистентности к диуретикам)
"Сухой и холодный"
Систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.
Нет
Да
- Вазодилататор
- Диуретик
- В рефрактерных случаях рассмотреть кардиотоник
- Кардитоник
- В рефрактерных случаях рассмотреть вазопрессор
- Диуретик (после коррекции перфузии)
- Рассмотреть механическую поддержку кровообращения у не отвечающих на лекарства

Тактика ведения больных с ОСН

Цель лечения	Сниженная ФВ ЛЖ (≤40%)	Относительно сохранная ФВ ЛЖ, преобладающая диастолическая дисфункция
Устранение тахисистолии	Крайняя осторожность при начале использования бета-адреноблокаторов (оценить переносимость низких доз или отложить начало титрования дозы до стабилизации), дилтиазем и верапамил противопоказаны, возможно применение сердечных гликозидов	Возможно применение бета-адреноблокаторов в достаточно высоких дозах, не исключена возможность использования дилтиазема или верапамила, сердечные гликозиды не показаны
Устранение артериальной гипертензии	**Вазодилататоры**	**Вазодилататоры,** бета-адреноблокаторы
Устранение гиперволемии	Мочегонные	Мочегонные
Предотвращение гиповолемии	Избегать высоких доз мочегонных, если нет выраженной задержки жидкости	Избегать высоких доз мочегонных, если нет выраженной задержки жидкости, **избегать высоких доз венозных дилататоров**
Обеспечение синхронного сокращения предсердий и желудочков	Устранять фибрилляцию/трепетание предсердий (если приемлемо), устранять атриовентрикулярную диссоциацию	Устранять фибрилляцию/трепетание предсердий (если приемлемо), устранять атриовентрикулярную диссоциацию
Инотропная поддержка	В редких случаях можно рассмотреть короткую инотропную поддержку при артериальной гипотонии, недостаточном ответе на вазодилататоры и мочегонные	Не использовать (кроме случаев выраженной артериальной гипотонии)

Вазодилататоры при ОСН

Препарат	Скорость внутривенной инфузии	Основные побочные эффекты
Нитроглицерин	Начальная доза 10-20 мкг/мин, при необходимости повышение до 200 мкг/мин	Артериальная гипотония, головная боль
Изосорбида динитрат	Начальная доза 1 мг/ч, при необходимости повышение до 10 мг/ч	Артериальная гипотония, головная боль
Нитропруссид натрия	Начальная доза 0,3 мкг/кг/мин, при необходимости повышение до 5 мкг/кг/мин	Артериальная гипотония
Серелаксин	Вводится в течение 48 ч. Рекомендуемая доза 30 мкг/кг/сут, корректируется в зависимости от систолического АД	Артериальная гипотония

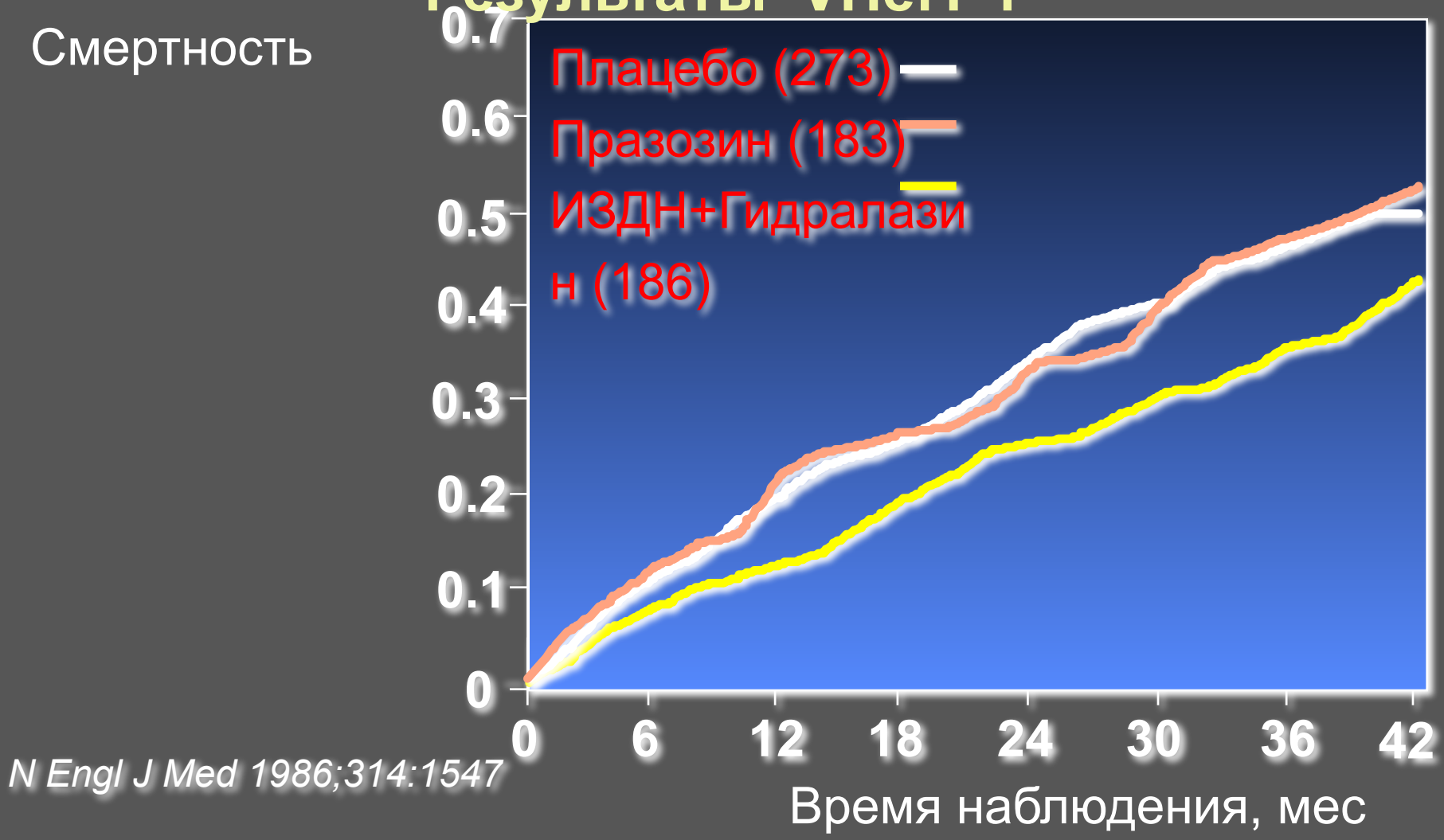
V-HeFT1
Vasodilatator-Heart Failure Trial

642 пациента с ЗСН

- 183 пациент – празозин 20 мгсут
- 186 пациентов – гидралазин 300 мг/сут+изосорбида динитрат 160 мг/сут
- 273 пациента – плацебо

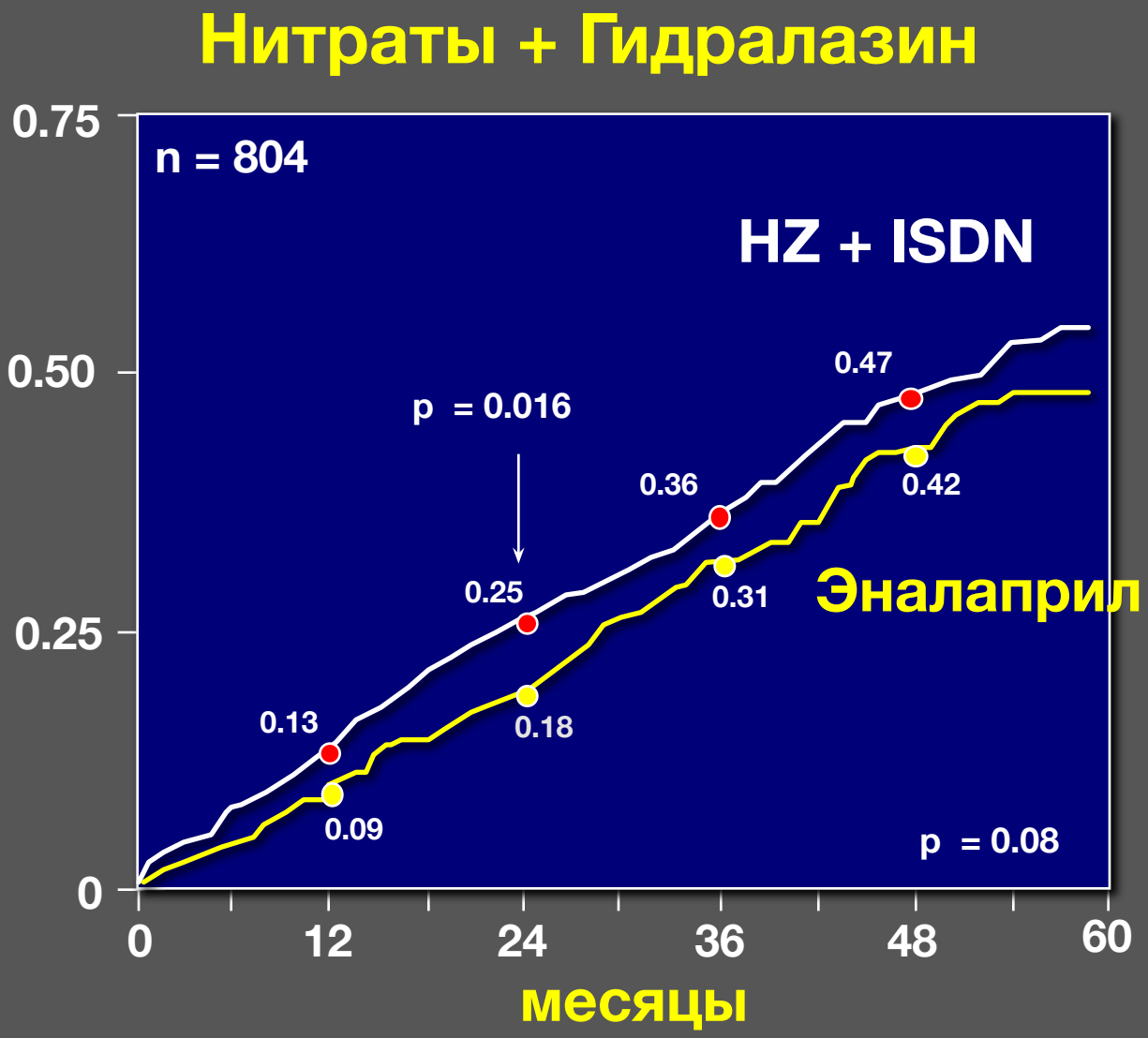
Срок наблюдения 3 года

Влияние терапии нитратами на смертность больных с сердечной недостаточностью Результаты VHefT-1



N Engl J Med 1986;314:1547

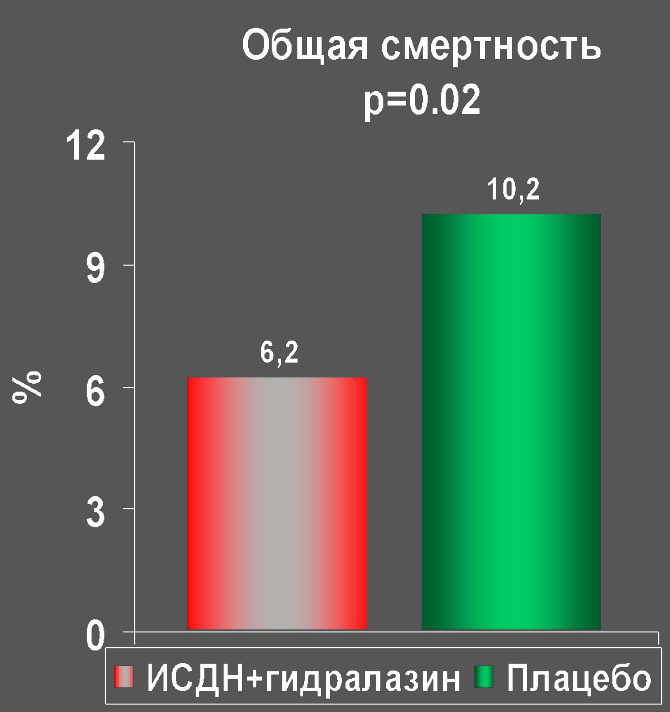
Результаты V-HefT-II

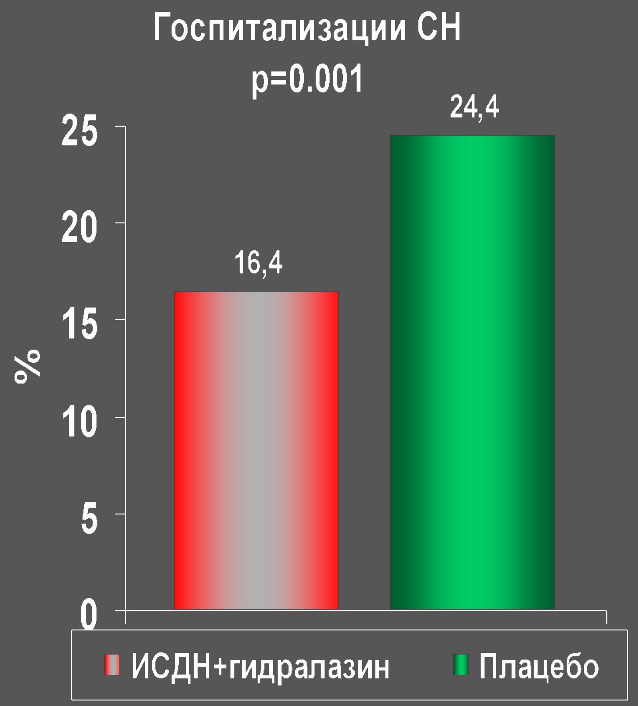


V-HeFT II

N Engl J Med 1991; 325:303

Исследование A-Heft: основные результаты





Presented at AHA 2004

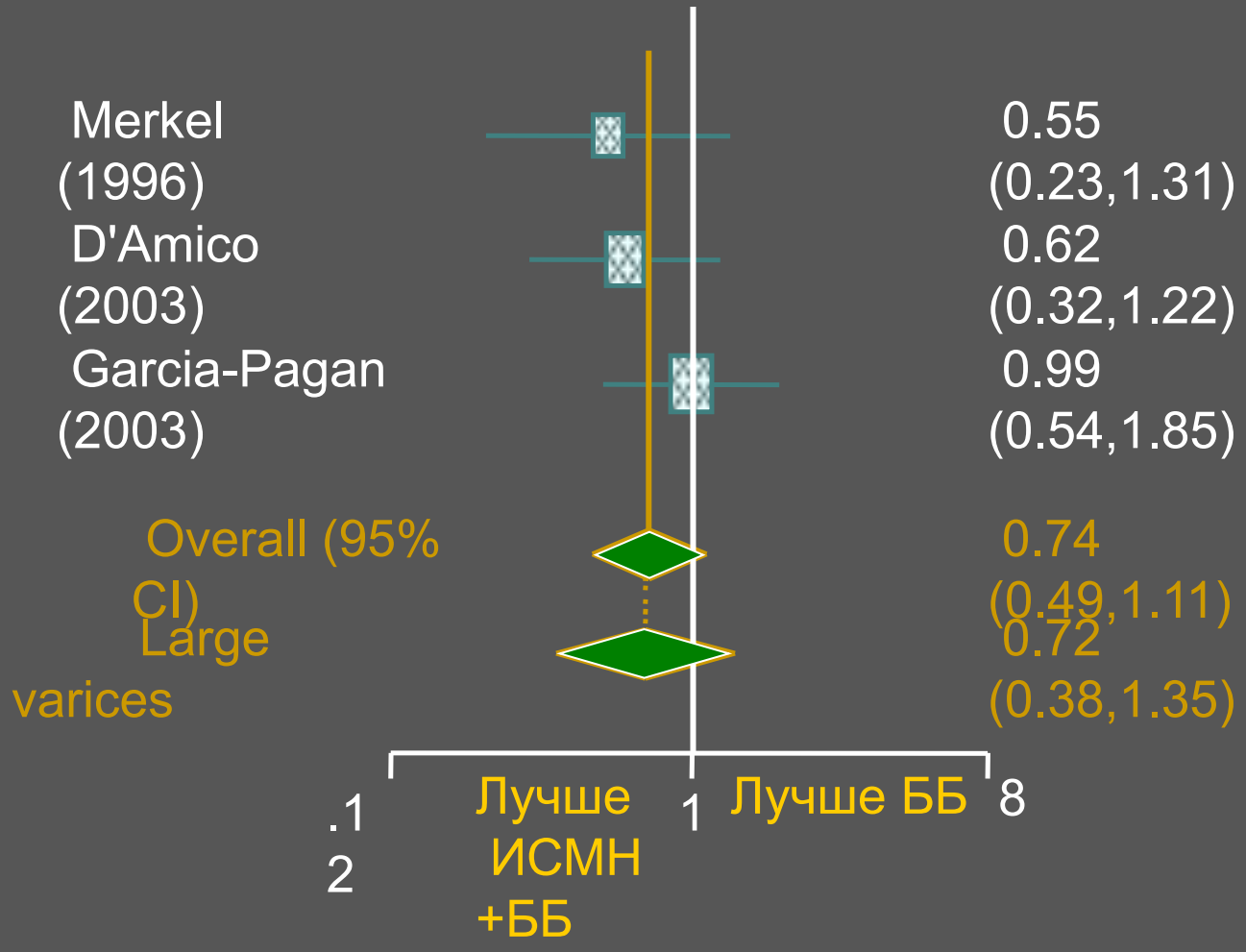
Нитраты при ЗСН показаны

- Сочетании ЗСН и ИБС
- Ортопноэ и ночные приступы одышки
- При острой сердечной недостаточности, отеке легких (в/в)
- При непереносимости иАПФ

Другие показания к назначению нитратов

- Изолированная систолическая АГ
- Портальная гипертензия
- Синдром Рейно
- Ахалазия, пилороспазм
- Печеночная или почечная колика
- Легочная гипертензия
- Бронхиальная астма
- Перемежающаяся хромота
- Мигрень
- Окклюзия артерий сетчатки
- Внезапная потеря слуха
- Облегчение венепункции
- Эндоскопические процедуры

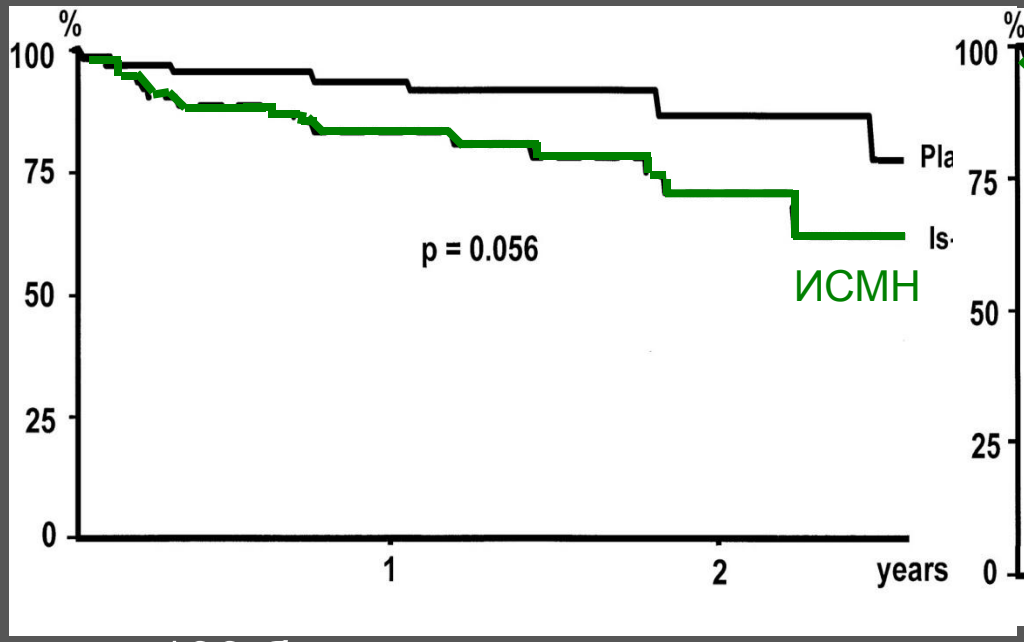
Риск первого кровотечения у больных с циррозом печени при добавлении нитратов к бета-адреноблокаторам



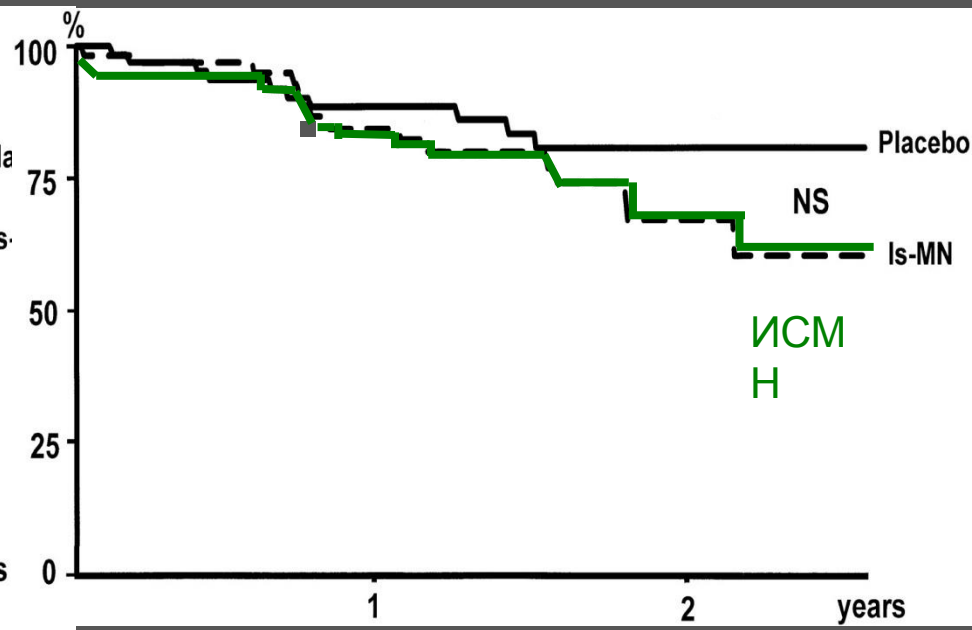
D’Amico G. EASL 2003.

Изосорбида мононитрат у больных с циррозом печени при непереносимости бета-адреноблокаторов

Первое кровотечение



Выживаемость



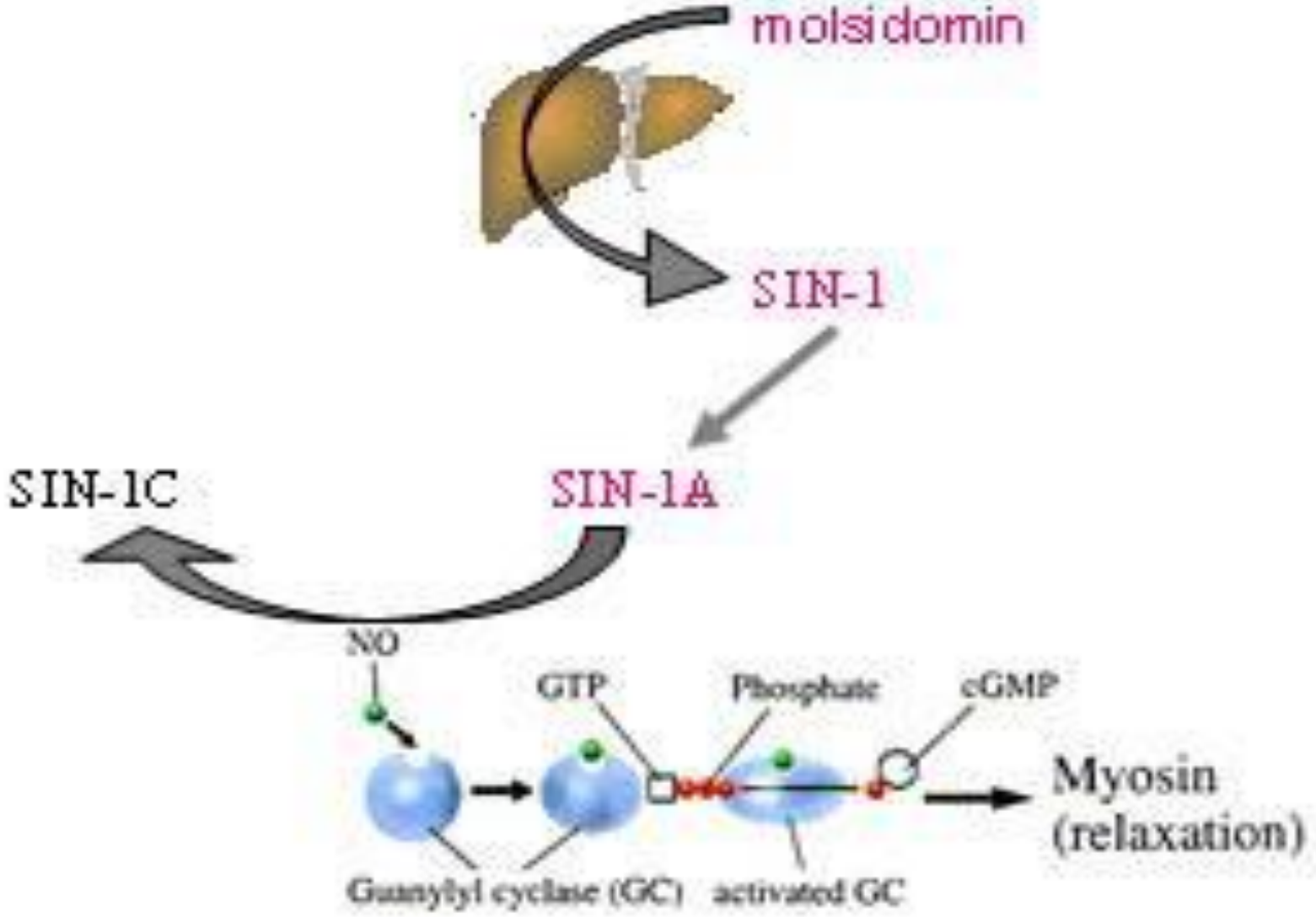
133 больных рандомизированы для приема ИСМН или плацебо

García-Pagán et al. Gastroenterology 2001;121:908-14 .

Молсидомин

- Является нитратоподобным веществом
- Механизм действия связан с био-трансформацией препарата в печени в активный метаболит: 3-морфолиносиднонимин (SYN-1), от него отщепляется NO-группа
- Выпускается под торговым названием Корватон, Сиднофарм, Диласидом

МЕТАБОЛИЗМ МОЛСИДОМИНА



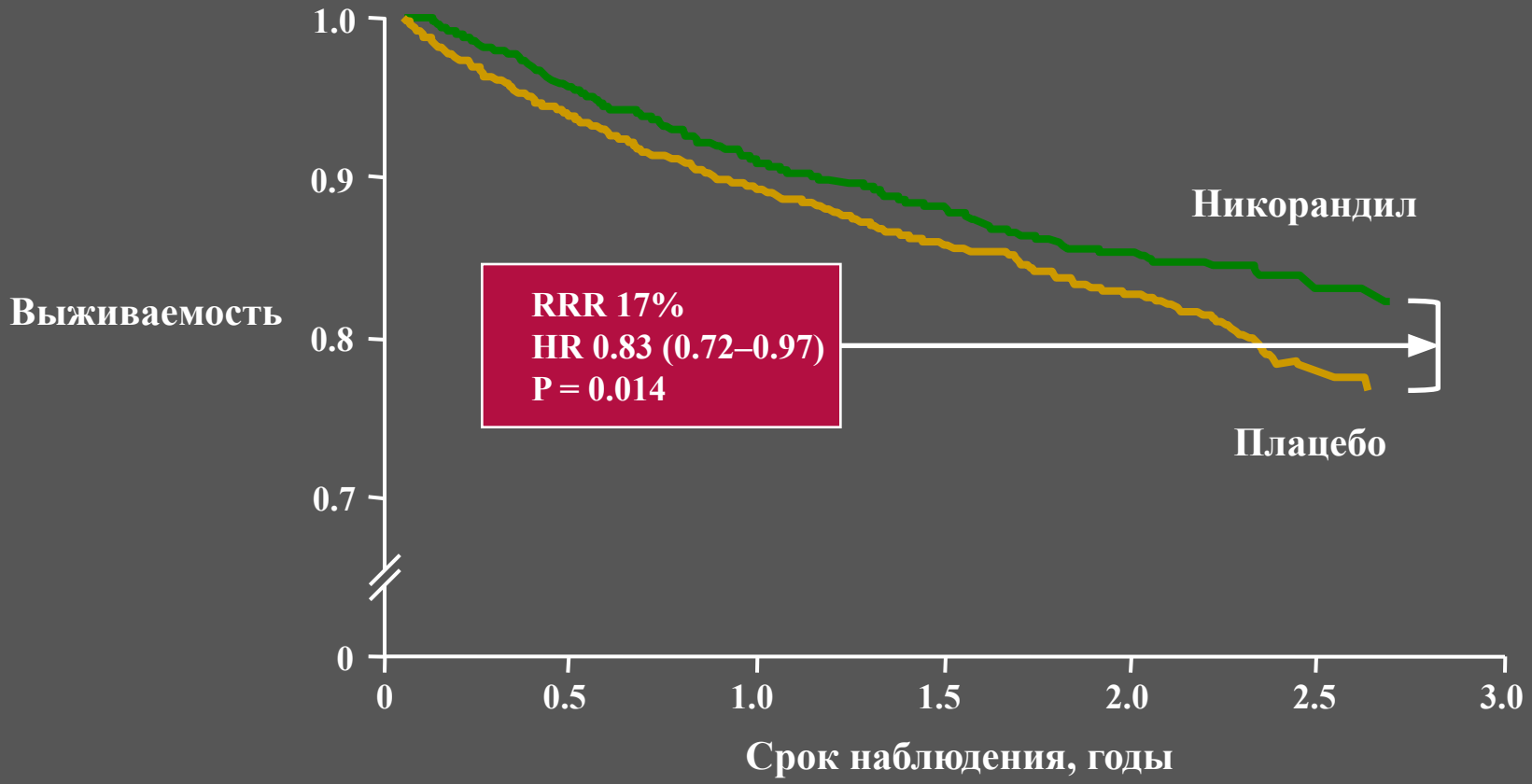
Молсидомин

- латентный период - 20 мин (5-10 мин – при приеме под язык), длительность действия - 6 часов.
- может быть использован для профилактики и снятия приступов стенокардии у больных с глаукомой (не повышает внутриглазное давление)
- показан больным, которым делают перемену в применении нитратов с целью уменьшения толерантности к ним
- не возникает толерантность (не нуждается в связывании из сульфгидрильными группами)
- отсутствует синдром отмены

Активатор АТФ–зависимых K+ каналов

- **Никорандил** – эфир никотинамида, **подобно донорам NO -вено-, так и артерио-дилатирующая активность.**

IONA: результаты исследования



IONA Study Group. *Lancet.* 2002;359:1269-75.

Модуляторы NO

- **Диазениумдиолат (NONOates)**
- **S-нитрозотиолы**
- **NO гибридные препараты**

НПВС

Парацетамол

Преднизолон

Никорандил

Статины