

Nitrati danas

Nitrates Today

Dinko Vitezić¹, Žarko Mavrić², Luka Zaputović²

¹Katedra i Zavod za farmakologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci
KBC Rijeka

51000 Rijeka, Braće Branchetta 20

²Klinika za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci
KBC Rijeka

51000 Rijeka, T. Stržičića 3

Sažetak Organski nitrati, poput nitroglicerina, izosorbid dinitrata i izosorbid mononitrata, u medicinskoj su uporabi već više od 150 godina. Uobičajeno se rabe u liječenju kardiovaskularnih bolesti. Mehanizam djelovanja je u otpuštanju dušik (II) oksida u glatkim mišićnim stanicama stijenke krvnih žila i endotelnim stanicama nakon bioaktivacije. U konačnici to rezultira relaksacijom glatkih mišićnih stanica i drugim staničnim učincima. Osnovni čimbenik koji ograničava primjenu ove skupine lijekova je razvoj tolerancije. Osiguravanje razdoblja bez nitrata (niske koncentracije) najjednostavniji je i najprihvatljiviji način sprečavanja tolerancije. Karakteristične nuspojave nitrata jesu glavobolja, arterijska hipotenzija i sinkopa. Zaključno, organski su nitrati i dalje skupina vrlo učinkovitih protuiskemijskih lijekova koji se rabe u liječenju bolesnika sa stabilnom anginom pectoris i akutnim koronarnim sindromom (nestabilnom anginom i akutnim infarktom miokarda).

Ključne riječi: organski nitrati, nitroglicerol, izosorbid dinitrat, izosorbid mononitrat, indikacije, nuspojave, tolerancija

Summary Organic nitrates, such as nitroglycerin, isosorbide dinitrate and isosorbide mononitrate have been in medical use for more than 150 years. They are commonly used in therapy of cardiovascular diseases. Their mechanism of action lies in releasing nitric oxide in vascular smooth muscle cells and endothelial cells when bioactivated. This results finally in smooth muscle cell relaxation and other cellular effects. A major factor limiting the efficacy of these drugs is in the development of tolerance. Provision of a nitrate-free interval has taken on increasing significance as a strategy to avoid tolerance. Some typical side-effects of nitrates are headache, arterial hypotension and syncope. In conclusion, organic nitrates still represent a group of very effective anti-ischemic drugs used for the treatment of patients with stable angina pectoris and acute coronary syndrome (unstable angina and acute myocardial infarction).

Key words: organic nitrate, nitroglycerin, isosorbide dinitrate, isosorbide mononitrate, indications, adverse effects, tolerance

Organski nitrati, poput gliceril trinitrata (GTN, nitroglicerol), rabe se u liječenju angine pectoris gotovo od početaka moderne farmakologije (1). Iako su u medicinskoj uporabi više od 150 godina, njihov mehanizam djelovanja nije potpuno objašnjen. Istraživanje učinaka nitrata ili točnije produkta njihove biotransformacije, dušik (II) oksida (NO), kao značajne signalne molekule u kardiovaskularnom sustavu, ali i živčanom sustavu te u obrani organizma, u današnje su vrijeme predmet brojnih istraživanja (2). Važnost istraživanja ovog područja potvrđena je Nobelovom nagradom iz područja fiziologije i medicine 1998. godine (Robert Furchgott, Louis Ignarro i Ferid Murad).

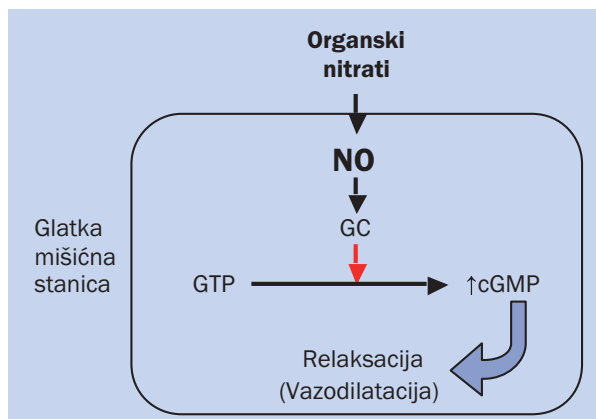
Kojim mehanizmom nitrati dovode do dilatacije krvnih žila?

Osnovni mehanizam kojim nitrati dovode do relaksacije glatkih mišićnih stanica stijenke krvnih žila je putem stvaranja NO, koji nastaje njihovom metaboličkom razgradnjom (3-7). U fiziološkim uvjetima stanice endotela krvnih žila stvaraju NO koji vrlo lako prodire u okolno tkivo. U krvnim žilama NO uzrokuje opuštanje glatkih mišićnih stanica

te dolazi do vazodilatacije. NO u stanicama endotela nastaje iz aminokiseline arginina, koji uz pomoć enzima NO-sintaze prelazi u citrulin, uz otpuštanje NO. Navedena reakcija može biti uzrokovana različitim čimbenicima poput mehaničkog rastezanja krvnih žila, određenim oblicima stresa, bradikininom, serotoninom, histaminom i dr. Otkriće fiziološkog NO iz endotela te znanstveno objašnjenje da je NO aktivni princip nitrata, dovelo je do hipoteze o nadomještanju fiziološkog onim primijenjenim putem lijeka. Nadalje, istražuje se i učinak neorganskih nitrata, unesenih u organizam hranom, na sniženje arterijskog tlaka i vazoprotekciju, ali čini se da su potrebna opsežnija istraživanja na tom području (8).

U svakom slučaju, NO koji je nastao kao posljedica fizioloških reakcija ili razgradnjom organskih nitrata u stanicama glatkih mišićnih stanica krvnih žila, stimulira poseban oblik enzima gvanilat ciklaze (GC). Enzim uzrokuje razgradnju gvanozin trifosfata (GTP) u ciklički gvanozinmonofosfat (cGMP). Porast koncentracije cGMP-a u glatkim mišićnim stanicama putem protein kinaze G prekida vezu između proteina aktina i miozina, što uzrokuje prekid kontrakcije glatkog mišićja i dilataciju krvnih žila. Relaksacija je rezultat defosforilacije lakog lanca miozina pod utjecajem protein kinaze ovisne o cGMP-u i ATP-aze ovisne o kalciju i posljedične vazodilatacije. Slika 1. prikazuje učinak nitrata te mehanizam nastanka vazodilatacije.

Vazodilatacija uzrokovana nitratima snažnija je u venskom optoku (venodilatacija) te se iskazuje pri nižim dozama nitrata, odnosno nižim koncentracijama NO.



Slika 1. Pojednostavnjeni mehanizam djelovanja organskih nitrata (opis u tekstu)

Organski nitriti i kardiovaskularni sustav

Organski nitriti ostvaruju učinak kao vazodilatatori vena (kapacitetnih krvnih žila), koronarnih i većih krvnih žila (arterija i vena), a samo pri višim koncentracijama nitrata iskazuje se učinak u području arteriola (3-6). Vazodilatacijski učinak dovodi do povećane koronarne perfuzije te smanjenog volumnog opterećenja srca, što posljedično smanjuje srčani rad, a time i potrošnju kisika u miokardu. Ni-

trati se stoga rabe u angini pektoris kojoj je uzrok neodgovarajuća (smanjena) opskrba miokarda kisikom zbog smanjenog dotoka koronarnim krvnim žilama. Potreba miokarda za kisikom nadilazi mogućnosti dopreme krvnim žilama, a u podlozi stabilne angine pektoris u većini je slučajeva ateroskleroza koronarnih arterija (stabilni aterosklerotski plak). Povoljnom učinku nitrata pridonosi i smanjenje tlačnog opterećenja srca zbog stanovitog učinka na dilataciju perifernih arterija i arteriola, što zbog manjeg rada u konačnici smanjuje utrošak kisika. Nitriti djeluju i na krvne žile miokarda smanjujući koronarnu vaskularnu rezistenciju, popuštajući koronarni arterijski spazam, povećavajući promjer epikardnih koronarnih arterija i kolateralni koronarni optok te regionalnu perfuziju u ishemičnom području. Nitriti ovim kombiniranim djelovanjem ostvaruju antianginozni i antiishemijski učinak.

Nitriti djelovanjem na simptome angine pektoris ne utječu na produljenje života bolesnika s ishemijskom bolesti srca, za razliku od blokatora beta-adrenergičnih receptora. Nitriti osim hemodinamskih učinaka iskazuju i određeno antiagregacijsko djelovanje u bolesnika sa stabilnom i nestabilnom anginom te stoga preveniraju formiranje tromba i mogući srčani infarkt (9). Ostali zabilježeni učinci nitrata jesu sniženje vaskularnog otpora i arterijskog tlaka u plućima, povećanje cerebralnoga krvnog optoka i povišenja intrakranijalnog tlaka (glavobolja), sniženje portalnog tlaka i smanjenje krvnog optoka jetre te povećanje egzokrinog izlučivanja gušterače (6, 10, 11).

Farmakokinetičke osobitosti nitrata

Nitrate odlikuje dobra apsorpcija putem kože, sluznice usne šupljine i probavnog sustava. Budući da jetra sadržava nitratnu reduktazu visokog kapaciteta, pri primjeni nitrata na usta u jetri dolazi do metaboličke razgradnje učinkom "prvog prolaza" (*first-pass effect*) i inaktivacije lijeka (3-6, 9). To je razlogom da je peroralna biodostupnost primjerice GTN-a ili izosorbid dinitrata vrlo malena (ispod 10-20%) te se primjenjuju pod jezik ili putem bukalne sluznice (11-15). Kao što je vidljivo iz tablice 1, različitim pripravcima nitrata s obzirom na njihove farmakokinetičke osobitosti i put primjene možemo postići različite terapijske učinke, ovisne o koncentraciji nitrata i dužini njihova djelovanja (6, 9). Tako primjerice transdermalni pripravci GTN-a postupnog otpuštanja mogu održavati koncentracije i tijekom razdoblja od 24 sata, ali uz oscilacije te intraindividualnu i interindividualnu varijabilnost (12). Eliminacija nitrata zbiva se u najvećoj mjeri u obliku glukuronida putem bubrega.

Indikacije, nuspojave i kontraindikacije za uporabu organskih nitrata

Kao što je prikazano na tablici 1. u praksi se danas najčešće rabe tri spoja organskih nitrata, gliceril trinitrat (nitro-

Tablica 1. Osobitosti najčešće upotrebljanih oblika organskih nitrata*

Lijek	Primjena	Doza (mg)	Početak djelovanja (minute)	Trajanje učinka (sati)
GTN	raspršivač	0,4	1-2	1/2-1
	tableta	5	1-3	1/4-1
	naljepak	5-10	5-10	4-8
ISDN	tableta	5	1-5	1-2
	tableta postupnog otpuštanja	20-120	10-30	8-12
	raspršivač	5-20	10-20	4-6
ISMN	tableta	20-40	10-30	1-2
	kapsula sporog otpuštanja	40-60	30-60	12-16

Legenda: GTN - gliceril trinitrat; ISDN - izosorbid dinitrat; ISMN - izosorbid mononitrat

* prilagođeno prema 9.

glicerol, GTN), izosorbid dinitrat (ISDN) i izosorbid mononitrat (ISMN).

Indikacija u kojoj se organski nitrati najčešće propisuju jest **angina pectoris** (6, 9, 10, 13-16). U bolesnika sa stabilnom anginom pectoris rabe se kao lijekovi koji djeluju preventivno (najčešće nitrati produljenog oslobađanja) te u liječenju akutnog napadaja (npr. GTN pod jezik). GTN je lijek izbora u liječenju anginoznog napadaja, pri čemu tablete treba prožvakati i otopiti ispod jezika ili staviti u područje bukalnog sulkusa. Bolesnik lijek uzima s pojavom anginoznog napadaja ili prije očekivanog napadaja, a izuzetno važno je bolesniku dobro objasniti ovaj način primjene lijeka. Tako primijenjen GTN ima brz učinak (za manje od 3 minute), ulazi izravno u sustavnu cirkulaciju te zaobilazi prvi prolaz kroz jetru, uz trajanje učinka do 1 sat. Od ostalih kardiovaskularnih indikacija GTN za parenteralnu primjenu (intravenski) rabi se u liječenju nestabilne angine i u određenim slučajevima akutnog zatajivanja srca (13-17). Prema vrijedećim smjernicama to se odnosi na bolesnike s plućnom kongestijom/edemom uz sistolički arterijski tlak (SAT) iznad 110 mmHg, a s posebnim oprezom uz SAT između 90 i 110 mmHg (17). GTN će smanjiti SAT, tlak punjenja lijeve i desne srca te sustavni vaskularni otpor uz poboljšanje dispneje. ISDN se primjenjuje u obliku tableta koje se stavljaju pod jezik (lingvaleta), a učinak nastupa između 1-5 minuta i traje do 2 sata. Sublingvalna tableta može se progutati nakon čega djelovanje započinje nakon 1/2 sata i traje od 6 do 8 sati (nepredvidljive koncentracije). Rabi se za prekidanje napadaja angine pectoris kao monoterapija, u kombinaciji s drugim lijekovima (beta-blokatori i blokatori kalcijevih kanala) u prevenciji napadaja i liječenju nijeme ishemije. Studija *V-HeFT-1* provedena na 642 bolesnika sa zatajivanjem srca pokazala je da kombinacija ISDN i hidralazina smanjuje smrtnost bolesnika za 38% u odnosu prema placebo (18). Kasnija studija *V-HeFT-2* provedena na 804 bolesnika standardno liječena digoksinom i diureticima, pokazala je povoljniji učinak enalaprilu u odnosu prema kombinaciji ISDN-a i hidralazina (19). Na osnovi ovih i rezultata brojnih drugih studija ACE-inhibitori su postali standardni lijekovi u liječenju zatajivanja srca. Na temelju aktualnih Europskih smjernica za liječenje kroničnog zatajivanja srca, nitrati u ovoj indikaciji

danas imaju ograničeno terapijsko mjesto, samo kao moguća zamjena u slučaju nepodnošljivosti na druge, učinkovitije neurohormonske antagoniste (ACE-inhibitore, blokatore angiotenzinskih receptora).

ISMN je aktivni metabolit ISDN-a, a u strukturi sadržava jednu nitratnu skupinu. Rabi se u profilaksi napadaja angine pectoris i nije učinkovit u suzbijanju već započeta napadaja. U indikacijama se navodi liječenje nestabilne angine pectoris, vazospastične angine pectoris, pri nijemom ishemijskom miokardu te kao moguća terapija u određenim bolesnika s kroničnim zatajivanjem srca. U studiji GISSI-3 na gotovo 19.000 bolesnika s akutnim infarktomiokarda pokazalo se da intravenska primjena nitrata, nakon koje se nastavlja peroralna ili transdermalna primjena, ne utječe na smrtnost (20). Istovjetni su rezultati dobiveni i studijom ISIS-4 na više od 58.000 bolesnika sa sumnjom na infarkt miokarda (21). Ono u čemu se ISMN razlikuje od GTN-a i ISDN-a je drugačija farmakokinetika (11). Postiže brzu i cjelovitu apsorpciju, manje izražen prvi prolaz kroz jetru te relativno dugo poluvrijeme eliminacije u usporedbi s ISDN-om. Upravo zbog dobre bioraspoloživosti (95-100%) i dugog poluvijeka u plazmi osnovna mu je indikacija u sprečavanju napadaja angine pectoris. Uobičajena doza ISMN-a je 2x20 mg ili 40-60 mg u sporo oslobađajućem obliku jednom na dan, ali treba voditi računa o ispravnom doziranju kako bi se spriječio nastanak tolerancije (vidi poslije).

Primjena nitrata u ostalim indikacijama izvan kardiovaskularnog sustava je izuzetna, sporadična te u postupku istraživanja. Tako se navodi uporaba radi relaksacije drugih glatkih mišićnih stanica, primjerice u ahalaziji, idiopatskom difuznom spazmu jednjaka te u stanjima portalne hipertenzije, krvarenja iz varikoziteta jednjaka, kolikama (bilijarnim, ev. renalnim), bronhospazmu, plućnoj hipertenziji i glaukomu (6, 10).

Organske nitratre karakteriziraju nuspojave farmakodinamskog tipa, primjerice pojačani učinak u obliku hipotenzije i kolapsa, tahikardije i glavobolje (5, 6, 13-16). Glavobolju kao učinak GTN-a opisao je davne 1847. godine talijanski kemičar *Ascanio Sobrero* (zaslužan za kemijsku sintezu GTN-a), koji je spoj primijenio na svoj jezik te je posljedica bila snažna glavobolja (6). Ova česta nuspojava posebno je prisutna u početku liječenja, a nastaje zbog vazodila-

tacije krvnih žila u području glave. Ako je glavobolja jaka i trajnog karaktera, potrebno je sniziti dozu ili prekinuti davanje lijeka. Hipotenzija i sinkopa kao nuspojave češće se javljaju u starijih osoba. Radi se o javljanju ortostatske ili posturalne hipotenzije (pad arterijskog tlaka prilikom prelaska u stojeći položaj), koja nastaje zbog smanjene funkcije baroreceptora. Posturalne promjene uz primjenu vazodilatacijskih lijekova u normalnim uvjetima uzrokuju kompenzatornu prilagodbu posredovanu barorefleksima, aktivacijom autonomnoga živčanog sustava i promjenom odgovora srca te homeostaza tlaka ostaje očuvana. Utvrđeno je da aktivnost baroreceptora i refleksni odgovor opadaju s povišenjem arterijskog tlaka te sa starijom dobi, a posljedice ove nuspojave su teže u neaktivnih bolesnika nego u onih dobre fizičke spreme. Hipotenzija dobro reagira na infuziju i postavljanje bolesnika u ležeći položaj. Potreban je stoga poseban oprez u primjeni nitrata, a posturalna hipotenzija, sinkopa i padovi su češći (snažniji učinak) uz istodobnu primjenu s diureticima i drugim vazodilatatorima (stoga se preporučuje primjena brzodjelujućih nitrata u sjedećem položaju). Prolazno crvenilo kože također je moguće u bolesnika liječenih nitratima. Teža nuspojava koja se može javiti uz primjenu dugodjelujućih nitrata je angina pektoris izazvana reaktivnom vazokonstrikcijom do tada dilatiranih koronarnih arteriola i kolateralala, nakon nagle obustave liječenja.

Kontraindikacija za primjenu nitrata je teška stenoza aortalnog zaliska koja smanjuje udarni volumen, zbog veće opasnosti od simptomatske hipotenzije i sinkope (13, 14).

Zbog interakcije nitrata s inhibitorima fosfodiesteraze 5 (PDE-5), poput sildenafilu, tadalafilu i vardenafilu te mogućega smrtnog ishoda **kontraindicirana je njihova istodobna primjena** (22, 23). Navedeni lijekovi za liječenje erekcijske disfunkcije primijenjeni s nitratima mogu uzrokovati snažnu hipotenziju, koja može rezultirati potpunim kolapsom krvotoka i smrću.

Tolerancija na organske nitrate

Osnovni problem koji se javlja pri redovitoj primjeni nitrata tijekom određenog razdoblja (već nakon tjedan dana) jest tolerancija (6, 24-26). Iskaže se kao slabljenje ili gubitak jednog ili više učinaka nitrata, poput smanjenoga hipotenzivnog učinka ili smanjene tolerancije napora, uz povećanje znakova ishemije miokarda. Tolerancija na nitrate prvi put je zabilježena u radnika tvornica municije i dinamita. Razumijevanjem tolerancije objašnjen je problem teške glavobolje koja se javljala u radnika kao nuspojava nakon ponovnog izlaganja nitratima, najčešće nakon vikend-

da, u ponedjeljak (*Monday disease*). Ustanovljeno je da će izlaganje nitroglicerinu i za vrijeme neradnih dana ublažiti ovu simptomatologiju zbog pojave tolerancije, što su radnici i činili rabeći obloge natopljene ovom tvari. U medicinskoj praksi tolerancija na nitrate najčešće će se razviti uz peroralnu primjenu visokih doza, pri višekratnoj dnevnoj dozi te pri transdermalnoj primjeni, zbog trajno visoke koncentracije lijeka. Pojava tolerancije na učinke nitrata donosi dvostruki problem, naime bolesnik neće imati povoljan učinak lijeka, a s druge strane, ako se naglo obustavi primjena lijeka, može doći do sindroma sustezanja (angine pektoris, a u težim slučajevima može se javiti i infarkt miokarda zbog spazma koronarnih arterija). Točan mehanizam nastanka tolerancije nije potpuno razjašnjen, ali povezuje se sa smanjenjem broja sulfhidrilnih (-SH) funkcionalnih skupina u stanicama. Njihova je prisutnost nužna u procesu metaboličke aktivacije kojom se iz molekule lijeka oslobađa NO. Tvari koje obnavljaju -SH-skupine (donori -SH-skupina) poput acetilcisteina mogu djelomično spriječiti nastanak tolerancije. Od ostalih predloženih mehanizama kojima može doći do razvoja tolerancije navodi se smanjenje metaboličke konverzije u NO, poremećaj stvaranja gvanilat ciklaze, povećanje cGMP-fosfodiesterazne aktivnosti, povećanje stvaranja superoksidnih aniona te povećanje autokrinog stvaranja endotelina 1 u glatkim mišićnim stanicama krvnih žila (24-26).

Problem tolerancije nastojao se riješiti različitim metodama, no najjednostavniji i općeprihvaćen pristup je primjena nitrata na asimetričan (intermitentan) način (6). Takvim načinom primjene nitrata omogućava se razdoblje niske koncentracije nitrata u krvi (*nitrate-free period*), u jednom dnevnom razdoblju tijekom 24 sata (6, 11). Primjerice, primjena ISMN-a u 8 i 14 sati ili uklanjanje tijekom noći pripravaka koji se primjenjuju putem kože, omogućit će razdoblje niske koncentracije nitrata u krvi. Pretpostavlja se da tijekom navedenog razdoblja dolazi do obnove -SH-skupina te mogućnosti za ponovnu adekvatnu metaboličku aktivaciju lijeka. Optimalno trajanje razdoblja niske koncentracije nitrata (razdoblja bez lijeka) nije točno utvrđeno, ali se smatra da je potrebno najmanje šest do osam sati.

Zaključno, unatoč smanjenju uporabe organskih nitrata tijekom proteklog razdoblja, nitriti ostaju važna i učinkovita skupina protuiskemijskih lijekova, posebice u liječenju bolesnika sa stabilnom i nestabilnom anginom pektoris, akutnim infarktom miokarda i akutnim zatajivanjem srca. Dugotrajna uporaba potvrdila je sigurnost primjene nitrata, uz poznati profil nuspojava. Ograničenje njihove primjene o kojem valja voditi računa jest moguća pojava tolerancije, zbog čega treba prilagoditi doziranje, odnosno omogućiti razdoblje niske koncentracije lijeka.

Literatura

1. BRUNTON TL. On the use of nitrite of amyl in angina pectoris. *Lancet* 1867;90(2291):97-8.
2. MILLER MR, WADSWORTH RM. Understanding organic nitrates – a vein hope? *Br J Pharmacol* 2009;157(4):565-7.
3. LUNDBERG JO, WEITZBERG E. NO generation from nitrite and its role in vascular control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25(5):915-22.
4. RANG HP, DALE MM, RITTER JM, MOORE PK. Dušik (II) oksid; Srce; Krvožilni sustav. U: *Farmakologija* (Hrvatsko izdanje). Zagreb, Golden marketing - Tehnička knjiga, 2006.208-16; 264-84; 285-305.
5. KATZUNG BG, CHATTERJEE K. Vasodilators and the treatment of angina pectoris. U: Katzung BG. (ur.) *Basic and clinical pharmacology*, 10. izd. McGraw-Hill, International edition 2007;183-97.
6. VITEŽIĆ D. Nitriti. U: Duraković Z. (ur.) *Farmakoterapija u gerijatriji* C. T. - Poslovne informacije d.o.o., Zagreb 2010;91-6.
7. LOPEZ LM, LAMBERT CR, PEPINE CJ. Pharmacology and mechanisms of action of nitroglycerin and long-acting nitrates. U: Rezaković Dž, Alpert JS. (ur.) *Nitrate therapy and nitrate tolerance*. Karger, Basel, 1993;1-48.
8. KAPIL V, MILSOM AB, OKORIE M i sur. Inorganic nitrate supplementation lowers blood pressure in humans: role for nitrite-derived NO. *Hypertension* 2010;56(2):274-81.
9. DAIBER A, WENZEL P, OELZE M, MÜNZEL T. New insights into bioactivation of organic nitrates, nitrate tolerance and cross-tolerance. *Clin Res Cardiol* 2008;97(1):12-20.
10. SILBER S. Rational therapy with nitrates. U: Rezaković Dž, Alpert JS. (ur.) *Nitrate therapy and nitrate tolerance*. Karger, Basel, 1993;397-442.
11. NYBERG G. Current status of isosorbide-5-mononitrate therapy. U: Rezaković Dž, Alpert JS. (ur.) *Nitrate therapy and nitrate tolerance*. Karger, Basel, 1993;358-96.
12. BOGAERT MG. Clinical pharmacokinetics of nitrates. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994;8(5):693-9.
13. Anonimno. AHFS Izd. 2008. Elektronička verzija.
14. Anonimno. Martindale Izd. 2008. Elektronička verzija.
15. BULJEVIĆ B, REINER Ž. Organski nitriti. U: Francetić I. i sur. (ur.) *Farmakoterapijski priručnik*. Izd. 6. Zagreb, 2010;192-4.
16. BULJEVIĆ B. Nitriti. U: Vrhovac B. i sur. (ur.) *Interna medicina*. Izd. 4. Zagreb, 2008;288-9.
17. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008*. *Eur Heart J* 2008;29(19):2388-2442.
18. COHN JN, ARCHIBALD DG, ZIESCHE S i sur. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314(24):1547-52.
19. COHN JN, JOHNSON G, ZIESCHE S i sur. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325(5):303-10.
20. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'infarto Miocardico. *Lancet* 1994;343(8906):1115-22.
21. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995;345(8951):669-85.
22. VITEŽIĆ D. A risk-benefit assessment of sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *Drug Saf* 2001;24:255-65.
23. VITEŽIĆ D, MRŠIĆ PELČIĆ J. Erectile dysfunction: oral pharmacotherapy options. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2002;40:393-403.
24. ABRAMS J. An overview of nitrate tolerance: past and present concepts. U: Rezaković Dž, Alpert JS. (ur.) *Nitrate therapy and nitrate tolerance*. Karger, Basel, 1993;281-96.
25. COWAN JC, ZAMAN AG. Heterogeneity of nitrate tolerance. U: Rezaković Dž, Alpert JS (ur.). *Nitrate therapy and nitrate tolerance*. Karger, Basel, 1993;312-25.
26. DAIBER A, OELZE M, WENZEL P i sur. Nitrate tolerance as a model of vascular dysfunction: roles for mitochondrial aldehyde dehydrogenase and mitochondrial oxidative stress. *Pharmacol Rep* 2009;61(1):33-48.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Dinko Vitezić, dr. med.
 Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
 Braće Branchetta 20
 51000 Rijeka
 e-mail: dinko.vitezic@medri.hr

Primljeno / Received

25. 09. 2010.
 September 25, 2010

Prihvaćeno / Accepted

15. 10. 2010.
 October 15, 2010