

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

© А.Н. Беловол, И.И. Князькова

УДК 616.12 - 008.64 - 085.22

А.Н. Беловол, И.И. Князькова

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НИТРОГЛИЦЕРИНА И РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ЕГО ПРИМЕНЕНИЮ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ****Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)**

Одним из важнейших факторов развития и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) является системная вазоконстрикция, способствующая поддержанию симптомов и признаков сердечной недостаточности (СН) и определяющая ригидность и рефрактерность к проводимой терапии [7]. Повышение сосудистого тонуса осуществляется рядом патогенетических механизмов, среди которых повышение активности симпатико - адреналовой системы с увеличением образования катехоламинов в ответ на снижение сердечного выброса; активация ренин - ангиотензин - альдостероновой системы с повышением тонуса периферических сосудов; увеличение продукции антидиуретического гормона, также повышающего тонус периферических сосудов; стимуляция барорецепторов, приводящая к извращению реакции периферических сосудов; снижение синтеза эндогенных простагландинов (простагландин Е), простаглицлина и увеличение соотношения простагландинов F и E, тромбоксана, простаглицлина; активация разрушения брадикинина – мощного вазодилатирующего фактора [8].

При прогрессировании ХСН спазм периферических сосудов становится самостоятельным и существенным компонентом, определяющим неэффективность многих лекарственных средств [1]. Это объясняет включение в комплексную терапию периферических вазодилататоров. В данном обзоре представлено обоснование, фармакологические свойства органических нитратов, в частности, нитроглицерина и обсуждается его место терапии пациентов с ХСН.

**Основание для применения периферических вазодилататоров при ХСН**

**Снижение посленагрузки.** Еще Кон и Франчоа в 1977 году указывали на важность дилатации артерий для улучшения функции сердца. Посленагрузка – это сумма сил, препятствующих опорожнению желудочка в систолу; она зависит от импеданса выносящего тракта левого желудочка и аорты (в том числе от сопротивления в области аортального клапана), общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), желудочково - артериального сопряжения (зависящего, в частности, от частотных характеристик отраженных волн во время систолы желудочков) и от конечно - диастолического объема

(так как от него, по закону Лапласа, зависит напряжение в стенке желудочка) [7]. Гипертрофия желудочка – компенсаторный механизм, обеспечивающий снижение напряжения в его стенке, благодаря чему при повышении посленагрузки (например, при аортальном стенозе) поддерживается систолическая функция [2]. Если при СН снизить посленагрузку (путем операции, внутриаортальной баллонной контрпульсации, приема вазодилататоров), то систолическая функция улучшается. Кроме того, при снижении посленагрузки возрастает эффективный ударный объем, а также уменьшаются симптомы митральной недостаточности, которая часто бывает при тяжелой СН, обусловленной систолической дисфункцией (даже в отсутствии поражения митрального клапана).

**Снижение преднагрузки.** В начальной стадии СН снижение сократимости желудочка компенсируется за счет того, что повышение преднагрузки (конечно - диастолического объема и давления) приводит к нарастанию ударного объема (показатели функции сердца смещаются вверх по кривой Старлинга); кроме того увеличивается частота сердечных сокращений (ЧСС) [7]. По мере прогрессирования сердечной недостаточности повышение конечно - диастолического давления в желудочке все меньше сказывается на ударном объеме (уплощенная кривая Старлинга); вместе с тем растет давление в венах малого и большого круга кровообращения, вызывая симптомы застоя. Повышается напряжение в стенке желудочка, и снижается коронарный кровоток в диастолу, из - за чего ухудшается энергетический баланс миокарда. Препараты, снижающие диастолическое давление в желудочках путем уменьшения объема циркулирующей крови (диуретики) либо увеличения емкости венозного русла (венозные вазодилататоры), уменьшают застой в малом круге и могут улучшить метаболические процессы в миокарде, почти не влияя на ударный объем и сердечный выброс. При этом не только отчетливо уменьшаются симптомы, связанные с систолической дисфункцией желудочков, но и могут облегчиться проявления сниженной податливости желудочков (то есть диастолической дисфункции) независимо от того, является ли их причиной ишемия или органическое поражение. Однако часто при гипертрофии желудочка и резком снижении его податливости (например, из - за аортального

стеноза) для поддержания достаточного ударного объема требуется высокое конечно - диастолическое давление. У таких больных при сильном снижении преднагрузки сердечный выброс может заметно уменьшаться.

**Комбинированное снижение посленагрузки и преднагрузки.** В целом при СН те же гемодинамические изменения, что и в ответ на снижение артериального давления (АД) при гиповолемии: тахикардия, повышение тонуса артерий и вен, централизация гемодинамики (перераспределение кровотока от кожи, мышц, желудочно - кишечного тракта и почек к головному мозгу и сердцу). Эти механизмы, сложившиеся в ходе эволюции, позволяют организму выжить при обезвоживании или кровотечении, однако при ХСН они усугубляют имеющиеся нарушения. Именно для того, чтобы преодолеть их, лечение во многом направлено на снижение преднагрузки и посленагрузки. Эти принципы верны не только в отношении левожелудочковой недостаточности, но и правожелудочковой недостаточности, хотя конкретные методы различаются.

Принято выделять артериолярные и венозные вазодилататоры, однако почти все они действуют и на артериальное, и на венозное русло. Вазодилататоры различаются по действию на отдельные артериальные бассейны. Это важно, например, для поддержания почечного кровотока и эффективности диуретиков и отчасти может объяснять преимущества некоторых вазодилататоров при сердечной недостаточности.

**Классификация периферических вазодилататоров**, основанная на локализации преимущественных эффектов препаратов:

1. Вазодилататоры, преимущественно действующие на венозное колено сосудистого русла (нитраты, молсидомин).

2. Вазодилататоры, преимущественно влияющие на артериолярное колено сосудистого русла (гидралазин = апрессин, фентоламин, нифедипин и другие блокаторы медленных кальциевых каналов дигидроперидинового ряда).

3. Препараты, одновременно влияющие на тонус артериол и венул (нитропруссид натрия, комбинация апрессина с нитратами, празозин, флозеквинан).

### **ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ.**

Нитраты применяются в клинической практике более 130 лет, в основном для лечения стенокардии. Органические нитраты стали первыми сосудорасширяющими препаратами, изученными при лечении хронической сердечной недостаточности [19]. Вместе с тем только в последние два десятилетия стал известен механизм их действия. По составу различают пропантриола тринитрат (нитроглицерин), изосорбида динитрат и изосорбида мононитрат.

**Механизм действия.** Органические нитраты являются пролекарствами, подвергающимися сложной метаболической биотрансформации преимущественно в гладкомышечных клетках сосудов

[16]. Эта биотрансформация приводит к образованию радикала оксида азота (NO) или связанных с ним S - нитрозотиолов, активирующими фермент гуанилатциклазу, который в свою очередь приводит к образованию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) в сосудистой стенке. ЦГМФ снижает внутриклеточное содержания кальция за счет уменьшения его выхода из цитоплазматического ретикулума и снижения его поступления из внеклеточного пространства. Снижение внутриклеточного кальция приводит к венозной и артериальной вазодилатации, которая является основным сердечно - сосудистым эффектом этого класса препаратов. Кроме того, имеются данные о способности нитратов усиливать образование и секрецию простаглицлина эндотелиальными клетками [17]. Следует отметить, что нитраты действуют независимо от способности клеток эндотелия вырабатывать эндогенный оксид азота.

**Внутривенная форма нитроглицерина.** Пациенты с СН и артериальной гипертензией, коронарной ишемией, или значительной митральной регургитацией считаются идеальными кандидатами на применение внутривенного нитроглицерина.

**Дозирование и подбор дозы.** Согласно рекомендациям, исходный раствор нитроглицерина разводят стерильным изотоническим раствором или 5% раствором глюкозы до содержания активного вещества 32 мкг/мл, 50 мкг/мл, 400 мкг/мл, однако наиболее часто употребляемая концентрация 100–200 мкг/мл [2]. Внутривенно вводимый с помощью дозирующего устройства (например, инфузомата) нитроглицерин легко титруется, что позволяет врачу достаточно легко управлять гемодинамическими параметрами. Для повышения эффективности необходимо использовать системы для внутривенного введения, изготовленные только из полиэтилена и полипропилена.

При внутривенном введении период полувыведения нитроглицерина составляет 1 - 3 мин, при СН укорачивается до 12 сек – 1,9 мин. Действие прекращается через несколько минут (в зависимости от дозы) после прекращения инфузии.

Режим дозирования устанавливают с учетом индивидуальной чувствительности больного. Начальная скорость введения обычно составляет 10 - 20 мкг/мин и далее титруют дозу, постепенно повышая до 10 - 60 мкг/мин в зависимости от обозначенных конечных точек, таких как улучшение симптомов, развитие связанных с лекарством побочных эффектов, изменения систолического АД и давления заклинивания легочной артерии, или максимальной дозы – 200 - 500 мкг/мин [14].

Важнейший критерий оптимальной скорости инфузии нитроглицерина - считается снижение систолического или среднего АД на 5 - 20% от исходного, или же снижение конечного диастолического давления левого желудочка до 15 мм рт.ст. Степень снижения центрального венозного давления также может быть использована как критерий эффективной дозы. У больных с ХСН в стадии декомпенсации

оптимальным считается снижение центрального венозного давления на 50% или уровня 5 мм рт.ст., либо достижение снижения давления заклинивания лёгочной артерии на 50% от исходного уровня либо уровня, равного 12–15 мм рт.ст. [2].

Соблюдая режим дозирования, уменьшать скорость введения нитроглицерина следует при снижении системного АД ниже 90/60 мм рт.ст., конечного диастолического давления левого желудочка ниже 10 мм рт.ст. или развития брадикардии реже 60 уд/мин или учащения пульса более чем на 20% от исходного.

### **Терапевтические эффекты нитроглицерина у пациентов с сердечной недостаточностью.**

**Гемодинамические эффекты.** Нитраты, включая нитроглицерин, вызывают расслабление почти всех гладких мышц, однако вены более чувствительны к ним, чем артериолы. Возможно, причина в том, что гладкомышечные клетки вен содержат больше фермента, превращающего нитроглицерин в оксид азота [14]. Поэтому при введении низких доз нитроглицерина прежде всего расширяются вены, что приводит к снижению конечно - диастолического давления и конечно - диастолического объема правого и левого желудочков, но почти не влияет на ОПСС. У здоровых людей могут снижаться, а у больных с нарушением функции левого желудочка, наоборот, повышаться ударный объем и сердечный выброс [19]. Артериальное давление может снижаться. ЧСС не меняется или рефлекторно возрастает [9,10]. Даже в дозах, не влияющих на АД, нитроглицерин часто вызывает расширение артериол лица, шеи и менингеальных артерий; это проявляется соответственно приливами и головной болью.

С повышением дозы нитроглицерина емкость венозного русла еще больше возрастает и начинает уменьшаться ОПСС. В результате снижаются систолическое и диастолическое АД, сердечный выброс – возникает бледность, слабость, дурнота [3]. Чтобы восстановить АД, рефлекторно возрастает симпатический тонус – развивается тахикардия и сужаются артериолы; однако емкость венозного русла остается увеличенной. Из - за расширения коронарных артерий коронарный кровоток может временно повыситься, но по мере падения сердечного выброса и АД он вскоре снижается [6].

При вегетативных расстройствах (чаще мозговых системных дегенерациях и первичной вегетативной недостаточности) артериальная гипотония, возникающая после приема нитратов, не компенсируется рефлекторным повышением симпатического тонуса. У таких больных нитраты могут значительно снизить АД и перфузионное давление в коронарных артериях, а значит, усугубить стенокардию и вызвать угрожающую жизни артериальную гипотонию [4]. Если коронарные артерии не поражены, то цель лечения при таких вегетативных расстройствах – уменьшить ортостатическую гипотонию.

Таким образом, позитивные эффекты нитроглицерина при хронической сердечной

недостаточности в первую очередь связаны с его способностью снижать преднагрузку, уменьшать коронарную симптоматику и митральную регургитацию. Внутривенное введение нитроглицерина может помочь более быстро уменьшить легочный застой.

**Влияние на митральную регургитацию.** У больных с ХСН, как правило, из - за выраженной дилатации левого желудочка и растяжения митрального кольца обычно развивается митральная регургитация. Внутривенное введение нитроглицерина в группе пациентов с хронической ишемиической митральной регургитацией приводит к снижению диастолического объема левого желудочка и объема митральной регургитации, а также значительному улучшению выраженности митральной регургитации и гемодинамического ответа [14].

**Нейрогуморальные эффекты.** В исследовании Webster и соавт. [9] изучено влияние острой и продолжительной внутривенной инфузии нитроглицерина на секрецию гормонов у 9 больных с ХСН. Доза нитроглицерина титровалась до достижения 30 - 50% снижения давления заклинивания в легочных капиллярах (от 50 до 245 мкг/мин) и ассоциировалась со значительным снижением среднего давления в правом предсердии и давления заклинивания в легочных капиллярах, малым, но существенным уменьшением системного АД (с 85 мм рт.ст. до 78 мм рт.ст.,  $p=0,04$ ) при отсутствии изменений ЧСС. Изменения показателей гемодинамики сопровождались снижением содержания предсердного натрийуретического пептида (ПНУП) в плазме крови и значительным увеличением концентрации альдостерона, кортизола, адреналина в плазме крови с незначительным, но статистически значимым увеличением содержания норадреналина в плазме крови и активности ренина плазмы.

Dupuis и соавт. [20] в исследовании, включавшем 13 мужчин госпитализированных с тяжелой ХСН (IV функционального класса по NYHA), изучили влияние внутривенного нитроглицерина на динамику активности ренина плазмы, содержания альдостерона, аргинин - вазопрессина и ПНУП в плазме крови. Гемодинамические изменения, вызванные нитроглицерином, сопровождались ростом артериального уровня адреналина и активности ренина плазмы и уменьшением содержания ПНУП в плазме крови. При этом не отмечено изменений артериального уровня норадреналина, содержания альдостерона и аргинин - вазопрессина в плазме крови. Через 6 часов непрерывной инфузии, артериальный уровень адреналина возвращался к исходным значениям, по - видимому, вследствие менее выраженной гипотонии; однако, активность ренина плазмы оставалась повышенной, а содержание ПНУП в плазме крови - сниженным. Daak и соавт. [11] также проанализировали динамику гемодинамических и нейрогормональных эффектов у 12 пациентов с тяжелой ХСН. Инфузия нитроглицерина в дозе  $276 \pm 100$  мкг/мин приводила к значительным гемодинамическим сдвигам, которые существенно

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

уменьшались вследствие развития толерантности к нитратам после нескольких часов непрерывной инфузии. Внутривенное введение нитроглицерина ассоциировалось с существенным увеличением активности ренина плазмы и содержания альдостерона в сыворотке крови и значительным, но транзитным снижением плазменного уровня ПНУП, наряду с ослаблением гемодинамического ответа.

**Влияние на коронарный кровоток.** Нитраты относительно избирательно расширяют эпикардальные коронарные артерии, а потому могут улучшать систолическую и диастолическую функцию желудочков, повышая коронарный кровоток у больных с ишемией миокарда [14]. Вместе с тем отсутствует информация о влиянии внутривенной инфузии нитроглицерина на коронарный кровоток у больных с СН.

**Состояние почечной гемодинамики.** Влияние внутривенной инфузии нитроглицерина на почечную гемодинамику у пациентов с острой декомпенсированной СН остается недостаточно изученным.

Инфузия нитроглицерина со скоростью, приводящей к достижению концентрации 10 - 7, 10 - 6, 10 - 5 моль/л в почечной артерии у пациентов с СН приводила к значительному расширению крупной почечной артерии без существенного влияния на почечный кровоток [14]. Эти данные подтверждают значительный сосудорасширяющий эффект нитроглицерина на крупные почечные артерии при отсутствии изменений сопротивления малых сосудов.

### Потенциальные ограничения внутривенной инфузии нитроглицерина при острой декомпенсированной сердечной недостаточности

**Побочные эффекты.** Частота развития побочных эффектов на внутривенное введение нитроглицерина наблюдавшаяся у 216 пациентов с острой декомпенсированной СН в исследовании VMAC [13] представлена в **табл. 1**. Наиболее частыми побочными эффектами были следующие: головная боль (у 20% пациентов), бессимптомная гипотония (8%) и тошнота (6%).

**Таблица 1**

**Побочные эффекты нитроглицерина через 24 часа от начала инфузии, отмеченные у 216 пациентов в исследовании VMAC [13]**

Побочные эффекты	Количество пациентов	%
<b>Сердечно - сосудистые</b>		
Гипотония		
Асимптоматическая	17	8
Симптоматическая	10	5
Стенокардия	5	2
<b>Другие побочные эффекты</b>		
Головная боль	44	20
Боль		
Абдоминальная	11	5
В области катетера	11	5
Тошнота	13	6
<b>Другие побочные эффекты</b>	<b>146</b>	<b>68</b>

**Рефрактерность к нитратам.** Имеются данные о снижении сосудорасширяющего ответа и ослаблении гемодинамического эффекта нитратов у пациентов с СН. Так, в работе Katz и соавт. [12] показано двукратное увеличение скорости кровотока в бедренной артерии при внутриаартериальной инфузии нитроглицерина в концентрации 10 - 7 моль/л у здоровых лиц. Но этот ответ значительно ослаблялся у больных СН и преодолевался только при увеличении дозы до 10 - 5 моль/л. Потенциальные механизмы сосудистой резистентности при введении нитроглицерина включают увеличение натрия и воды в стенке сосудов, повышение механической компрессии [15] вследствие накопления жидкости в межклеточном пространстве, дефицит сульфгидрильных групп, а также нейрогормональную стимуляцию, ведущую к активации сосудосуживающих механизмов [18], в частности, катехоламинов, ангиотензина II, эндотелина и аргинин - вазопрессина,

которые могут ослаблять вазодилатирующее действие препарата [14].

**Толерантность к нитратам.** Под толерантностью или привыканием понимают уменьшение продолжительности действия и выраженности эффекта препарата при регулярном его применении или потребность в увеличении дозы препарата для достижения того же эффекта. Раннее развитие толерантности и значительное ослабление первоначальных гемодинамических эффектов внутривенного нитроглицерина у госпитализированных пациентов с СН были продемонстрированы в ряде исследований. Elkaayam и соавт. [14] в рандомизированном двойном слепом плацебо - контролируемом исследовании, отметили раннее развитие толерантности у 31 госпитализированных больных с СН, в результате чего значительно ослабевали гемодинамические эффекты. При индивидуальном анализе продемонстрировано развитие толерантности примерно у половины пациентов,

Таблиця 2

### Последовательность действий при развитии толерантности к нитратам на фоне их непрерывной инфузии [10]

1. Способы устранения	<p>- назначение препарата, потенцирующего действие нитратов:</p> <p>а) донаторы сульфгидрильных групп – метионин, α - липоевая кислота;</p> <p>б) ингибиторы АПФ</p> <p>- повышение скорости инфузии (проводить периодическое повышение скорости инфузии и/или дозы нитрата, требуется тщательный мониторинг параметров гемодинамики)</p>
2. Ошибки	<p>- немедленное прекращение инфузии (особенно нитроглицерина) ведет к развитию так называемого «синдрома отмены» (появление ангинозных болей, в тяжелых случаях развитие острого инфаркта миокарда)</p>

которую не удалось спрогнозировать по данным гемодинамических и нерогуморальных показателей в исходных условиях. Аналогичное ослабление гемодинамических эффектов внутривенной инфузии нитроглицерина через несколько часов от начала лечения у больных, госпитализированных с СН, было показано и в других работах [20]. Потенциальные механизмы развития ранней толерантности к нитроглицерину включают механизмы нейрогормональной активации [20]. Последовательность действий при развитии толерантности к нитратам на фоне их непрерывной инфузии представлена в табл. 2.

#### Рекомендации по применению нитратов.

Инфузионная терапия нитратами показана больным с декомпенсированной ХСН при наличии левожелудочковой недостаточности и уровне АД выше 100 мм рт.ст. При отсутствии клинических симптомов стенокардии терапию нитратами после исчезновения признаков легочного застоя следует отменить [5].

Таким образом, знание основных механизмов действия нитратов, их фармакокинетических параметров, основных побочных эффектов, возможности развития толерантности и синдрома отмены позволяет правильно выбрать наиболее эффективную форму препарата у больных с обострением течения ХСН.

### Список літератури

- Беловол А.Н. Периферические вазодилататоры при сердечной недостаточности / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Практическая ангиология. - 2010. - №8. - С.25 - 35.
- Донаторы оксида азота в кардиологии / Л.И. Ольбинская, Л.Б. Лазебник - М., 1998. - 172 с.
- Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. Под общей редакцией А.Г.Гилмана, редакторы Дж.Хардман и Л.Лимберд. Пер. с англ. - М., Практика, 2006. - 1648 с.
- Рациональная фармакотерапия сердечно - сосудистых заболеваний: Рук. Для практикующих врачей / Е.И. Чазов, Ю.Н. Беленков, Е.О. Борисова, Е.Е. Гогин [и др.]; Под общ. ред. Е.И.Чазова, Ю.Н.Беленкова. – Литера, 2005. - 972 с.
- Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих / Л.Г. Воронков, К.М. Амосова, А.Е. Багрий [та ін.] // Київ. - 2009. - С.4 - 22.
- Руководство по кардиологии / Под ред. Коваленко. - К.; МОРИОН, 2008 - 1424 с.
- Хроническая сердечная недостаточность / Л.Т. Малая, Ю.Г. Горб. - Х. : Издательство «Торсинг», - 2002. - 768 с.
- Хроническая сердечная недостаточность / М.А. Гуревич – М. : Берг, 2000. - 184 с.
- Effect of reducing atrial pressure on atrial natriuretic factor and vasoactive hormones in congestive heart failure secondary to ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy / M.W. Webster, D.N. Sharpe, R. Coxon [et al.] // Am. J. Cardiol. - 1989. - Vol.63. - P. 217 - 221.
- Figueras J. Rebound myocardial ischemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest / J. Figueras, R. Lidon, J. Cortadellas // Eur. Heart J. - 1991. - Vol.12. - P. 405 - 411.
- Haemodynamic and neurohumoral effects of flosequinan in severe heart failure: similarities and differences compared with intravenous NTG therapy / N.Dakak, N.Makhoul, A.Merdler [et al.] // Eur Heart J. - 1993. - Vol.14. - P. 836 - 844.
- Impaired endothelium - mediated vasodilation in the peripheral vasculature of patients with congestive heart failure / S.D. Katz, L. Biasucci, C. Sabba [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 1992. - Vol.19. - P. 918 - 925.
- Intravenous nesiritide vs NTG for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial / Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). // JAMA. - 2002. - Vol.287. - P. 1531 - 1540.
- Intravenous NTGe in the treatment of decompensated heart failure: potential benefits and limitations / U. Elkayam, F. Bitar, M.W. Akhter [et al.] // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. - 2004. - Vol.9. - P. 227 - 241.
- Magrini F. Ineffectiveness of sublingual NTG in acute left ventricular failure in the presence of massive peripheral edema / F. Magrini, A.P. Niarchos // Am. J. Cardiol. - 1980. - Vol.45. - P. 841 - 847.
- Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S - nitrosothiols as active intermediates / L.J. Ignarro, H. Lippton, J.C. Edwards [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. - 1981. - Vol.218. - P. 739 - 749.
- Nitrates and endothelial prostacyclin production: studies in vitro / R. De Caterina, C.R. Dorso, K. Tack - Goldman [et al.] // Circulation. - 1985. - Vol.71. - P. 176 - 182.
- Potential of isosorbide dinitrate effects with N - acetylcysteine in patients with chronic heart failure / A. Mehra, A. Shotan, E. Ostrzega [et al.] // Circulation. - 1994. - Vol.89. - P. 2595 - 2600.

## ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

---

---

19. Survey of the use of organic nitrates for the treatment of chronic congestive heart failure in the United States / F. Bitar, M.W. Akhter, S. Khan [et al.] // Am. J. Cardiol. - 2004. - Vol.94. - P. 1465 - 1468.
20. Tolerance to intravenous NTG in patients with congestive heart failure: role of increased intravascular volume, neurohumoral activation and lack of prevention with N - acetylcysteine / J. Dupuis, G. Lalonde, R. Lemieux [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. - 1990. - Vol.16. - P. 923 - 931.
21. Vascular hemodynamic impedance in congestive heart failure / S.M. Finkelstein, J.N. Cohn, V.R. Collins [et al.] // Am. J. Cardiol. - 1985. - Vol.55. - P. 423 - 427.

**УДК 616.12 - 008.64 - 085.22**

### **КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ НІТРОГЛІЦЕРИНУ І РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ЙОГО ВИКОРИСТАННЯ ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ**

**Біловол О.М., Князькова І.І.**

**Резюме.** В огляді представлено патогенетичне обґрунтування до застосування нітратів при хронічній серцевій недостатності (ХСН). Розглядаються основні фармакологічні ефекти, показання до застосування і дані клінічних досліджень по використанню нітрогліцерину при ХСН. Знання основних механізмів дії нітратів, їх фармакокінетичних параметрів, основних побічних ефектів, можливості розвитку толерантності і синдрому відміни дозволяє правильно вибрати найбільш ефективну форму препарату у хворих із загостренням перебігу ХСН.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, лікування, нітрогліцерин, клінічна фармакологія, толерантність до нітратів.

**УДК 616.12 - 008.64 - 085.22**

### **КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ НИТРОГЛИЦЕРИНА И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЕГО ПРИМЕНЕНИЮ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

**Біловол А.Н., Князькова И.И.**

**Резюме.** В обзоре представлено патогенетическое обоснование к применению нитратов при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Рассматриваются основные фармакологические свойства, показания к применению и данные клинических исследований по применению нитроглицерина при ХСН. Знание основных механизмов действия нитратов, их фармакокинетических параметров, основных побочных эффектов, возможности развития толерантности и синдрома отмены позволяет правильно выбрать наиболее эффективную форму препарата у больных с обострением течения ХСН.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, лечение, нитроглицерин, клиническая фармакология, толерантность к нитратам.

**UDC 616.12 - 008.64 - 085.22**

### **Clinical pharmacology of nitroglycerine and the recommendation on its application in heart failure**

**Bilovol A.N., Knyazkova I.I.**

**Summary.** In the review the pathogenetic substantiation to nitrates application is submitted at heart failure (HF). The basic pharmacological effects, indications to application and the data of clinical trials on application of nitroglycerine are considered in HF. The knowledge of the basic mechanisms of nitrates actions, its pharmacokinetic parameters, mechanisms of the tolerance development and withdrawal syndrome allows choosing correctly the most effective form of a preparation in patients with decompensate HF.

**Key words:** heart failure, treatment, nitroglycerine, clinical pharmacology, tolerance to nitrates.

Стаття надійшла 13.02.2012 р.