ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІТРОГЛІЦЕРИН

Склад:

діюча речовина: glyceryl trinitrate;

1 мл розчину містить гліцерилу тринітрат розчин 5 % в етанолі у перерахуванні на 100 % вміст основної речовини – 10 мг;

допоміжна речовина: етанол (96 %).

Лікарська форма. Концентрат для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або світло-жовтого кольору рідина.

Фармакотерапевтична група.

Вазодилататори, які застосовуються у кардіології. Органічні нітрати.

Код АТХ С01D А02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Нітрогліцерин – антиангінальний препарат групи периферичних вазодилататорів з переважною дією на венозні судини. Механізм дії пов'язаний з вивільненням активної речовини оксиду азоту (NO) у гладкій мускулатурі судин. Оксид азоту спричиняє активацію гуанілатциклази та підвищує рівень цГМФ, що призводить до розслаблення гладком'язових клітин у стінках судин. Під впливом нітрогліцерину артеріоли і прекапілярні сфінктери розслаблюються меншою мірою, ніж великі артерії і вени.

Антиангінальна дія нітрогліцерину пов’язана головним чином зі зменшенням потреби міокарда в кисні за рахунок зменшення переднавантаження (розширення вен і зменшення припливу крові до правого передсердя) та постнавантаження (зменшення загального периферичного опору судин). Сприяє розподілу коронарного кровообігу в ішемізованих ділянках міокарда. Підвищує толерантність до фізичного навантаження у хворих на ішемічну хворобу серця, стенокардію. При серцевій недостатності сприяє розвантаженню міокарда, головним чином за рахунок зменшення переднавантаження. Знижує тиск у малому колі кровообігу.

Фармакокінетика.

Ефект спостерігається через 1-2 хвилин від початку інфузії гліцерилтринітрату і триває 3-5 хвилин.

Об’єм розподілу гліцерилтринітрату – 3,3 ± 1,2 л/кг. При концентрації в сироватці крові 50-500 мкг/л 60 % нітрогліцерину зв'язується з протеїнами плазми крові.

Метаболізм нітрогліцерину здійснюється переважно у печінці під впливом глутатіонзалежної редуктази. Крім того, в сироватці крові проходить спонтанний гідроліз і неорганічне розщеплення нітрогліцерину. Метаболіти переважно водорозчинні, частково або повністю звільнені від азоту, у подальшому метаболізуються до глюкуронідів та екскретуються із сечею або жовчю. Ентерогепатична рециркуляція не спостерігається.

Фармакокінетика нітрогліцерину складна та залежить від індивідуальних особливостей пацієнтів. Коливання зумовлені, наприклад, первинним метаболізмом при проходженні через печінку, великим об’ємом розподілу, концентрацією у стінках судин, значною різницею концентрацій в артеріях і венах, гідролізу в сироватці крові та непостійною концентрацією у плазмі крові. Плазматичний кліренс нітрогліцерину при тривалій інфузії становить 230 ± 9 мл/хв/кг.

Клінічні характеристики.

Показання.

Сильний та тривалий біль ішемічного ґенезу у ділянці серця, асоційований з інфарктом міокарда або нестабільною стенокардією.

Недостатність насосної функції серця і набряк легень, асоційований з гострим інфарктом міокарда.

Артеріальна гіпертензія, пов’язана з операцією на відкритому серці та іншими хірургічними втручаннями.

Забезпечення контрольованої артеріальної гіпотензії під час хірургічних втручань.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до нітрогліцерину та до інших нітросполук. Гіповолемія (необхідна корекція перед застосуванням нітрогліцерину), виражена артеріальна гіпотензія (систолічний тиск < 90 мм рт.ст.), підвищення внутрішньочерепного тиску, геморагічний інсульт, нещодавно перенесена травма голови, тампонада серця, стани, що супроводжуються зниженням тиску заповнення лівого шлуночка (гострий інфаркт міокарда, ізольований мітральний стеноз, констриктивний перикардит), гіпертрофічна обструктивна кардіоміопатія, закритокутова глаукома з високим внутрішньоочним тиском, токсичний набряк легень, анемія, гостра судинна недостатність (шок, судинний колапс).

Силденафіл. Одночасне застосування інгібітору фосфодіестерази типу 5 силденафілу, оскільки силденафіл потенціює гіпотензивну дію нітратів (перерва між прийомами має становити не менше 48 годин).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні з морфіном та іншими вазодилататорами, інгібіторами АПФ, блокаторами «повільних» кальцієвих каналів, бета-адреноблокаторами, діуретиками, іншими гіпотензивними, нейролептичними засобами та трициклічними антидепресантами, інгібіторами МАО, віагрою (силденафілом) та іншими препаратами – інгібіторами фосфодіестерази 5 типу, опіоїдними аналгетиками, етанолом та етанолвмісними препаратами посилюється гіпотензивна дія нітрогліцерину; з бета-адреноблокаторами, блокаторами кальцієвих каналів та інгібіторами АПФ спостерігається посилення, а з симпатоміметиками (норадреналін, мезатон) – пригнічення антиангінальної дії. Поєднання з дигідроерготаміном може призвести до підвищення біодоступності останнього, збільшуючи ризик дигідроерготамініндукованого коронарного спазму. Застосування нітрогліцерину на тлі хінідину або новокаїнаміду може спричинити ортостатичний колапс. При застосуванні з гепарином можливе зниження антикоагулянтної дії. Атропін та інші препарати, що чинять М-холіноблокуючу дію (етазицин, етмозин), можуть зменшити ефект нітрогліцерину у результаті зниження секреції та біозасвоюваності препарату. Фенобарбітал активує метаболізм нітратів у печінці, донатори сульфідрильних груп (каптоприл, ацетилцистеїн, унітіол) відновлюють знижену чутливість до препарату.

Особливості застосування.

При призначенні препарату особливу увагу слід приділяти пацієнтам з анемією, гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією, аортальним або мітральним стенозом, «легеневим» серцем, тяжкими порушеннями функції нирок або печінки, гіпотиреозом, порушенням харчування або гіпотермією.

Необхідно з обережністю, зіставляючи ризик та користь, приймати препарат при: некотрольованій гіповолемії, хворим на серцеву недостатність при нормальному або низькому тиску в легеневій артерії, тяжкій анемії, гіпертиреозі, порушенні мозкового кровообігу, тяжкій нирковій та/або печінковій недостатності (ризик розвитку метгемоглобінемії), пацієнтам з вираженим церебральним атеросклерозом, пацієнтам літнього віку.

Для зниження ризику побічних ефектів необхідно: бути обережними при одночасному застосуванні з лікарськими засобами, що мають виражені гіпотензивні та вазодилатуючі властивості; відмовитися від вживання алкоголю, обмежити перебування у приміщеннях з високою температурою навколишнього середовища (лазня, сауна, гарячий душ). Можливе значне зниження артеріального тиску і поява запаморочення при раптовому переході у вертикальне положення з положення лежачи або сидячи.

Нітрогліцерин, концентрат для інфузій 10 мг/мл, містить як допоміжну речовину 750 мг/мл етанолу. При максимальній швидкості інфузії нітрогліцерину (400 мкг/хв) надходження етанолу становить приблизно 1,8 г/годину, що в 3-5 разів перевищує швидкість його елімінації у здорових дорослих людей. Нітрогліцерин, концентрат для інфузій 10 мг/мл, слід застосовувати для лікування дітей, вагітних жінок і пацієнтів, хворих на епілепсію і пацієнтів з порушенням функції печінки тільки за життєвими показаннями. У цих випадках необхідно застосовувати максимально низьку дозу.

Під час лікування не слід вживати алкогольні напої.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування нітрогліцерину у період вагітності або годування груддю протипоказане.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат застосовувати в умовах стаціонару.

Спосіб застосування та дози.

Режим дозування встановлює лікар індивідуально, залежно від клінічної відповіді та систолічного артеріального тиску.

Зазвичай слід застосовувати інфузійний розчин, що містить 100 мкг/мл нітрогліцерину. Такий розчин готують шляхом розведення 1 ампули препарату по 2 мл (= 20 мг нітрогліцерину) у 200 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, 5 % розчину глюкози або ізотонічного глюкозо-сольового розчину, або 1 ампули препарату по 5 мл (= 50 мг нітрогліцерину) у 500 мл 0,9 % розчину натрію хлориду, 5 % розчину глюкози або ізотонічного глюкозо-сольового розчину для отримання концентрації розчину 100 мкг/мл. Можна застосовувати більші концентрації, але не більше 400 мкг/мл.

Системи для інфузій мають бути виготовлені з поліетилену (PE), поліпропілену (PP), політетрафторетилену (PTFE) або скла. Нітрогліцерин абсорбується матеріалами, виготовленими з полівінілхлориду (PVC) та поліуретану (PU), що вимагає підвищення його дози.

Дозування Нітрогліцерину, розчину, приготованого з концентрату для інфузій.
Внутрішньовенну інфузію можна розпочинати зі швидкістю 10-20 мкг/хв. Надалі швидкість можна збільшувати на 10-20 мкг/хв кожні 5-10 хвилин, залежно від реакції пацієнта. Добрий терапевтичний ефект спостерігається при швидкості введення 50-100 мкг/хв. При тривалому введенні великих доз через 8-24 години можливий розвиток толерантності і може знадобитися збільшення дози. Максимальна швидкість становить 400 мкг/хв.

мкг/хв	**мг/год**	**мг/год, при концентрації розчину 100 мкг/мл**	**краплі/хв, при концентрації розчину 100 мкг/мл**
10	0,6	6	2
20	1,2	12	4
30	1,8	18	6
40	2,4	24	8
50	3	30	10
60	3,6	36	12
70	4,2	42	14
80	4,8	48	16
90	5,4	54	18
100	6	60	20
150	9	90	30

200	12	120	40
300	18	180	60
400	24	240	80

При внутрішньовенному введенні нітрогліцерину спостерігається виражений гемодинамічний ефект. Тому препарат слід застосовувати тільки в умовах стаціонару, постійно контролюючи функції серцево-судинної системи. Систолічний тиск крові не має знижуватися більш ніж на 10-15 мм рт.ст. у нормотензивних пацієнтів, не більш ніж на 5 мм рт.ст. – у хворих на артеріальну гіпотензію або схильних до неї, частота пульсу не має підвищуватися більш ніж на 5 уд/хв, якщо у цей же час чітко поліпшується клінічна картина.

Діти.

Протипоказано, оскільки ефективність та безпека для дітей не встановлена.

Передозування.

Симптоми: артеріальна гіпотензія, тахікардія, відчуття жару, гіперемія, головний біль, прискорене серцебиття, синкопе. Підвищення внутрішньочерепного тиску, що може призвести до сплутаності свідомості та неврологічних розладів. Передозування протягом кількох годин може призвести до інтоксикації етанолом.

Лікування. Надмірну артеріальну гіпотензію можна усунути шляхом зниження швидкості інфузії препарату або припинення його введення. При тяжкій артеріальній гіпотензії хворого слід покласти в горизонтальне положення з опущеним узголів'ям ліжка. При артеріальній гіпотензії, що асоційована з брадикардією, показане застосування атропіну і допаміну. Гіпоксія, спричинена метгемоглобінемією, може спричинити ціаноз, метаболічний ацидоз, кому, судоми, судинний колапс. При метгемоглобінемії внутрішньовенно вводити розчин метиленового синього (1-2 мг/кг маси тіла).

Побічні реакції.

У більшості випадків побічні ефекти нітрогліцерину пов’язані з надмірним зниженням артеріального тиску.

Частота побічних реакцій визначається таким чином: поширені (≥ 1/100, < 1/10), непоширені (≥ 1/1000, < 1/100), рідко поширені (≥ 1/10000, < 1/1000).

З боку психіки: рідко поширені – відчуття тривожності.

З боку нервової системи: поширені – головний біль; непоширені – запаморочення; рідко поширені – синкопе.

З боку органів зору: рідко поширені – порушення зору.

З боку серцево-судинної системи: поширені – тахікардія, артеріальна гіпотензія (особливо

ортостатична); непоширені – припливи; рідко поширені – брадикардія, ціаноз.

З боку травного тракту: рідко поширені – нудота, блювання.

З боку шкіри: рідко поширені – кропив'янка.

З боку імунної системи: анафілактичний шок.

Загальні розлади: порушення дихання, слабкість.

Також повідомлялося про поодинокі випадки побічних реакцій: загострення ішемічної хвороби серця внаслідок гіпоксії, повна блокада, асистолія, ангіоневротичний набряк, реакції гіперчутливості.

При високій швидкості інфузії (> 290 мкг/хв) або при лікуванні хворих зі зниженим кліренсом лікарських речовин може підвищуватися концентрація метгемоглобіну в крові.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С, подалі від вогню.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

Застосовувати тільки зазначені у розділі «Спосіб застосування та дози» розчинники. Не слід вводити в одній ємності з іншими лікарськими засобами.

Упаковка.

По 2 мл в ампулах № 10 у пачці, № 10 у блістері у пачці; по 5 мл в ампулах № 5 у блістері у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Товариство з обмеженою відповідальністю «Дослідний завод «ГНЦЛС».

ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ’Я».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 61057, Харківська обл., місто Харків, вулиця Воробйова, будинок 8.

(Товариство з обмеженою відповідальністю «Дослідний завод «ГНЦЛС»)

Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.

(ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ’Я»)