

Клиническое применение нитровазодилататоров

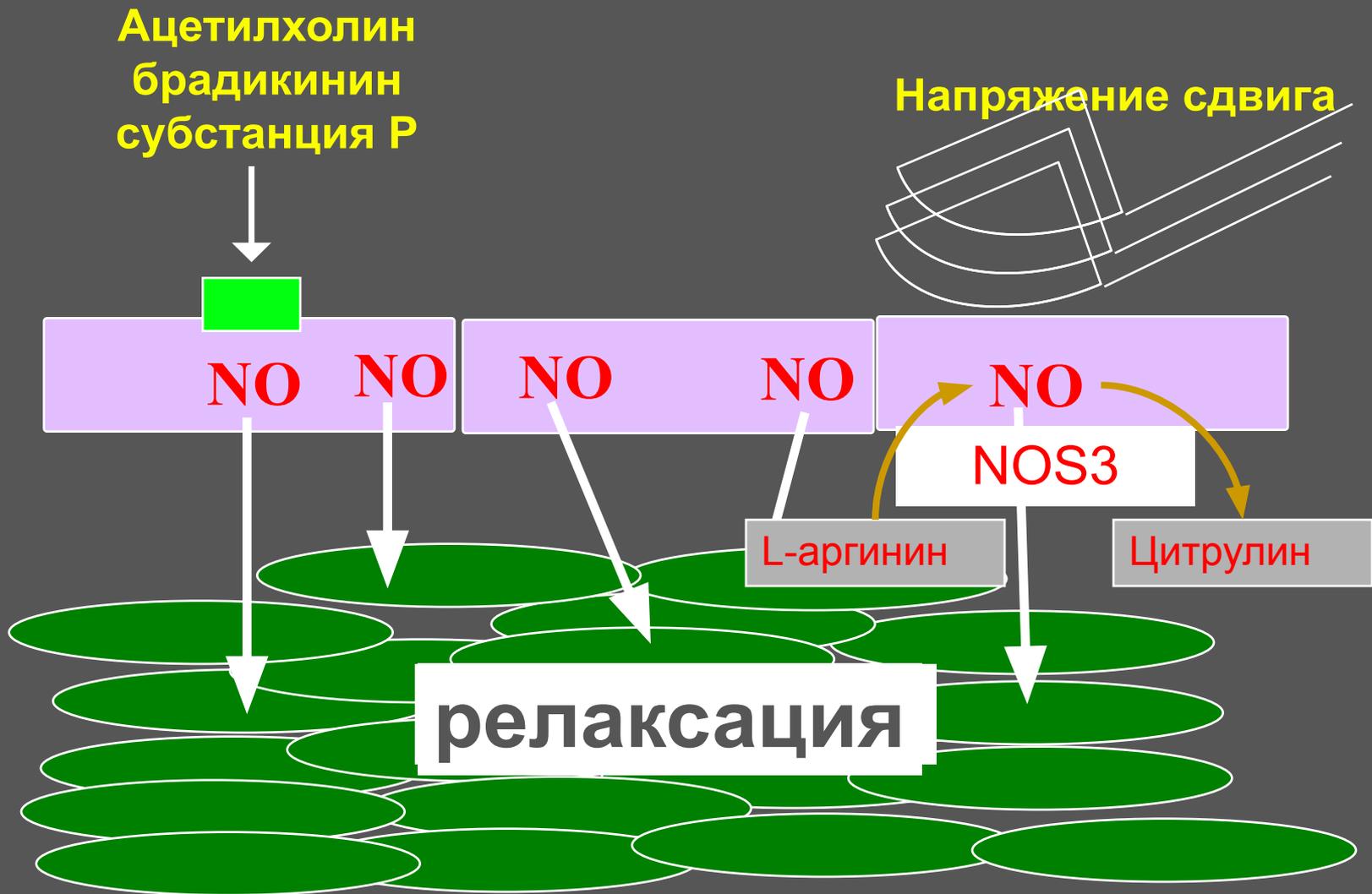
Нитровазодилататоры

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

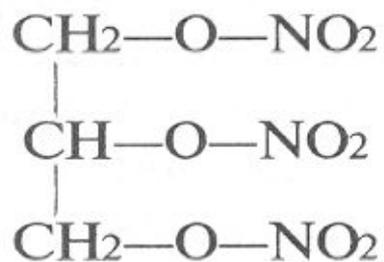
Легкие

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

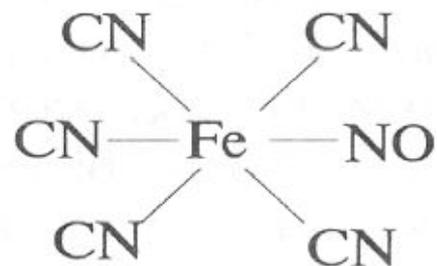
Оксид азота

- 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

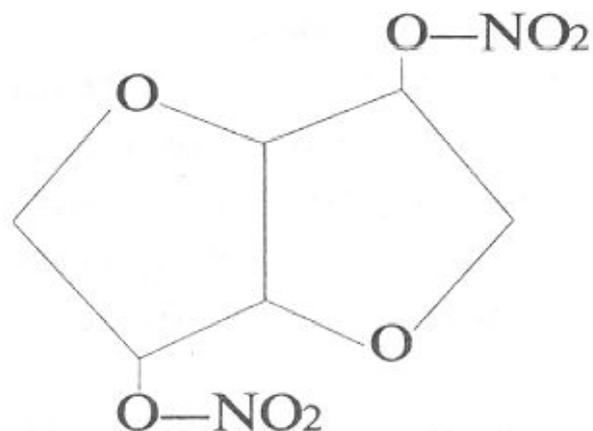
Химическая структура нитратов



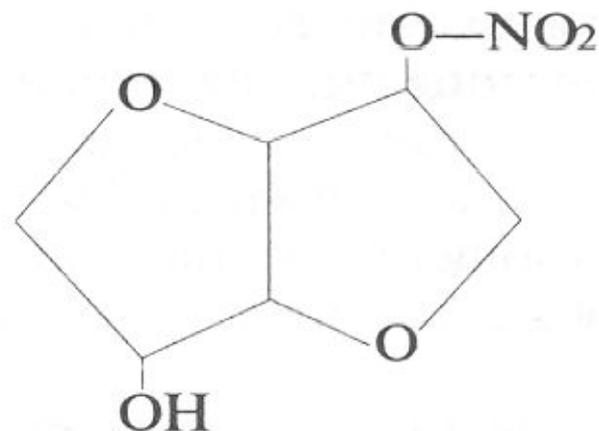
Глицерола тринитрат
(нитроглицерин)



Нитропруссид натрия



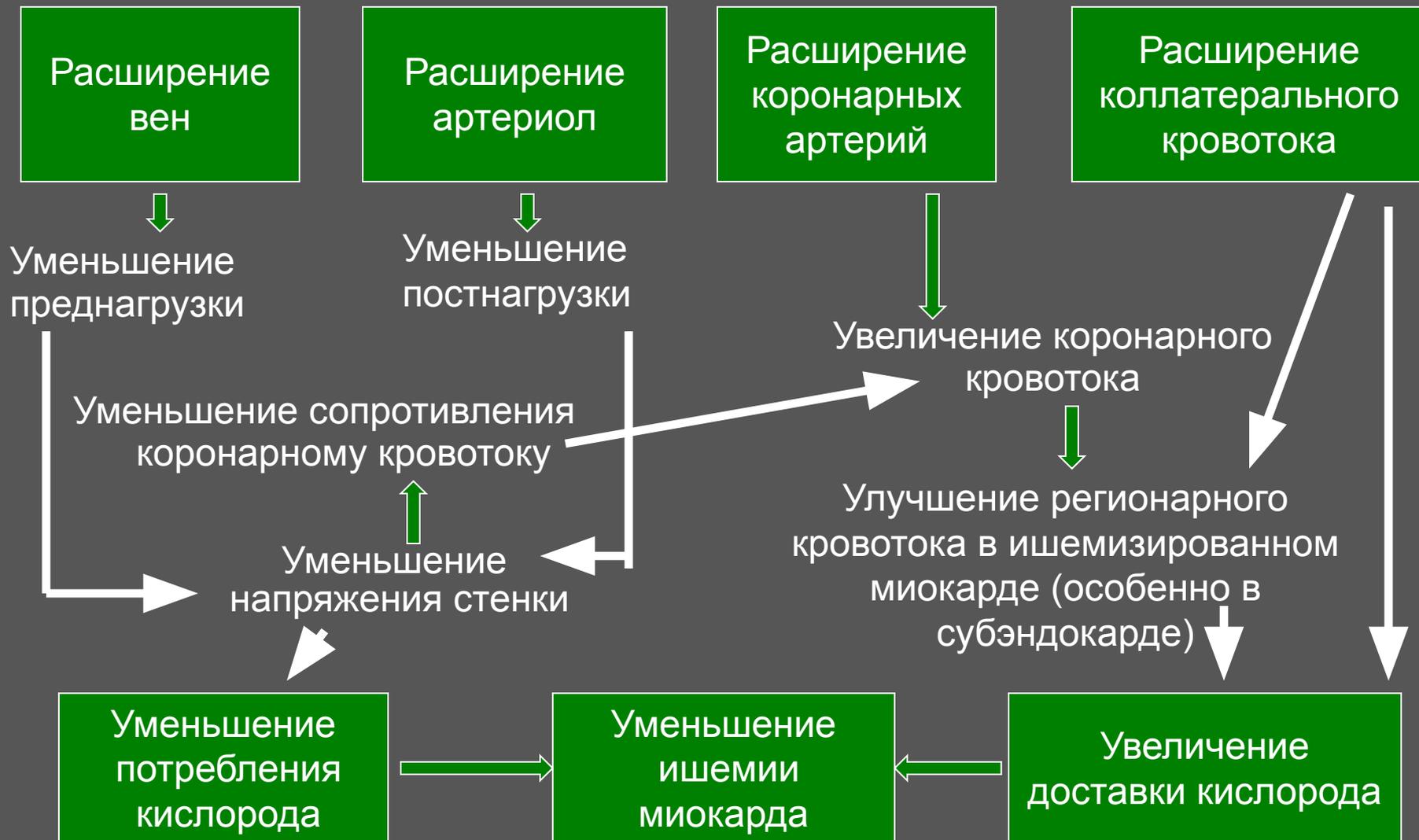
Изосорбида динитрат



Изосорбида 5-мононитрат

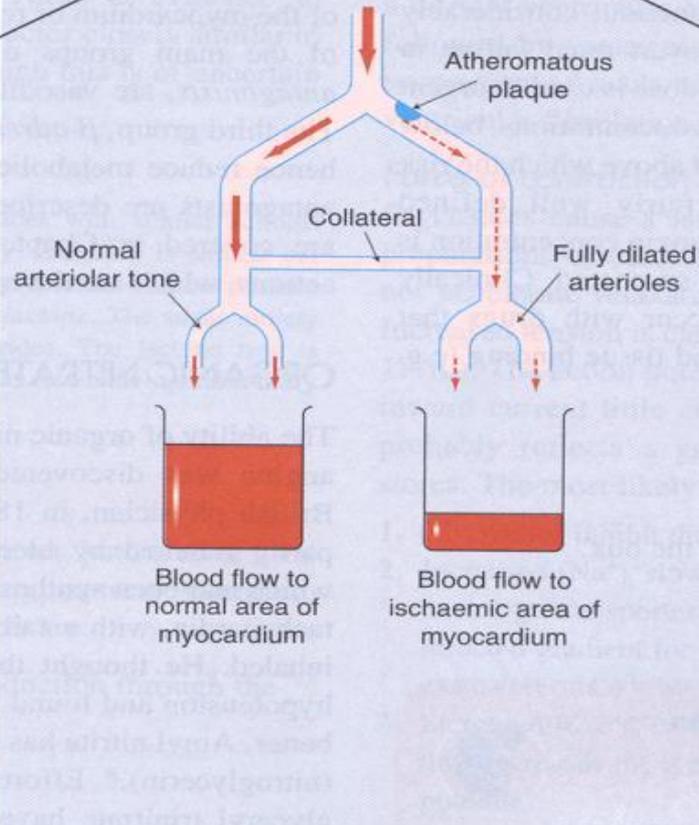
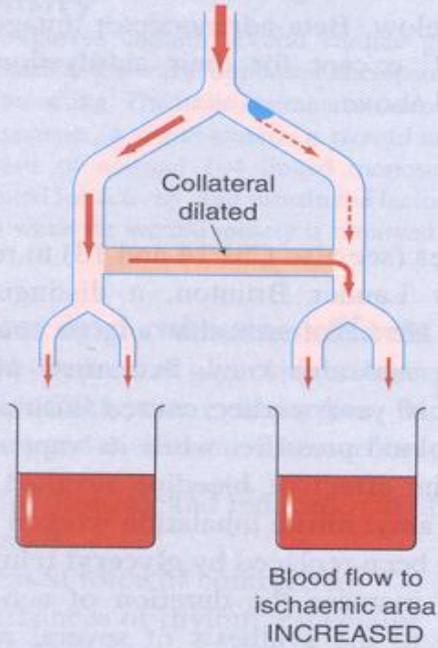
Гемодинамические эффекты нитратов

Релаксация гладкомышечных клеток

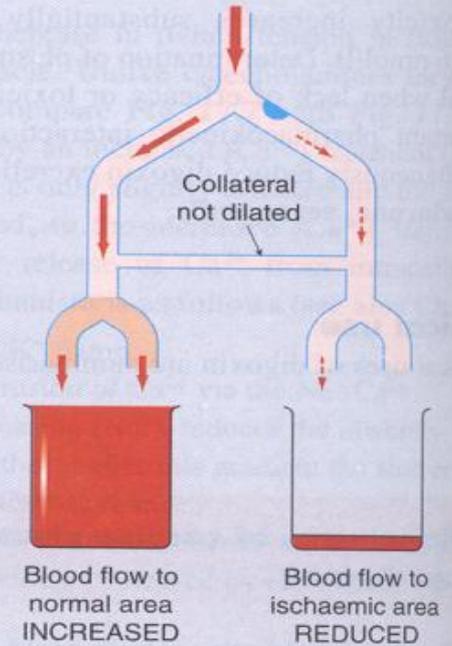


Исходно

Эффект нитратов



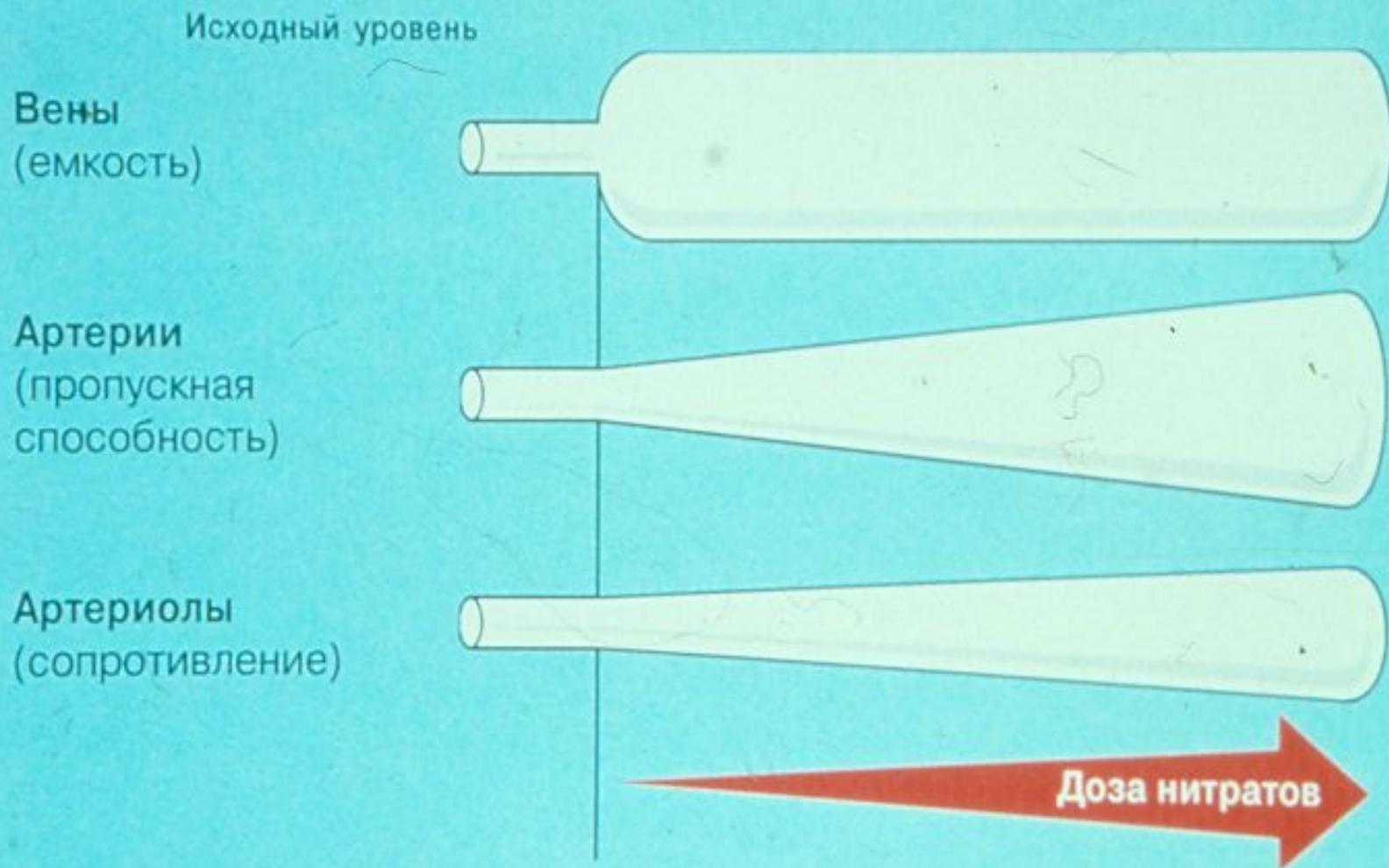
Эффект дипиридамола, гидралазина



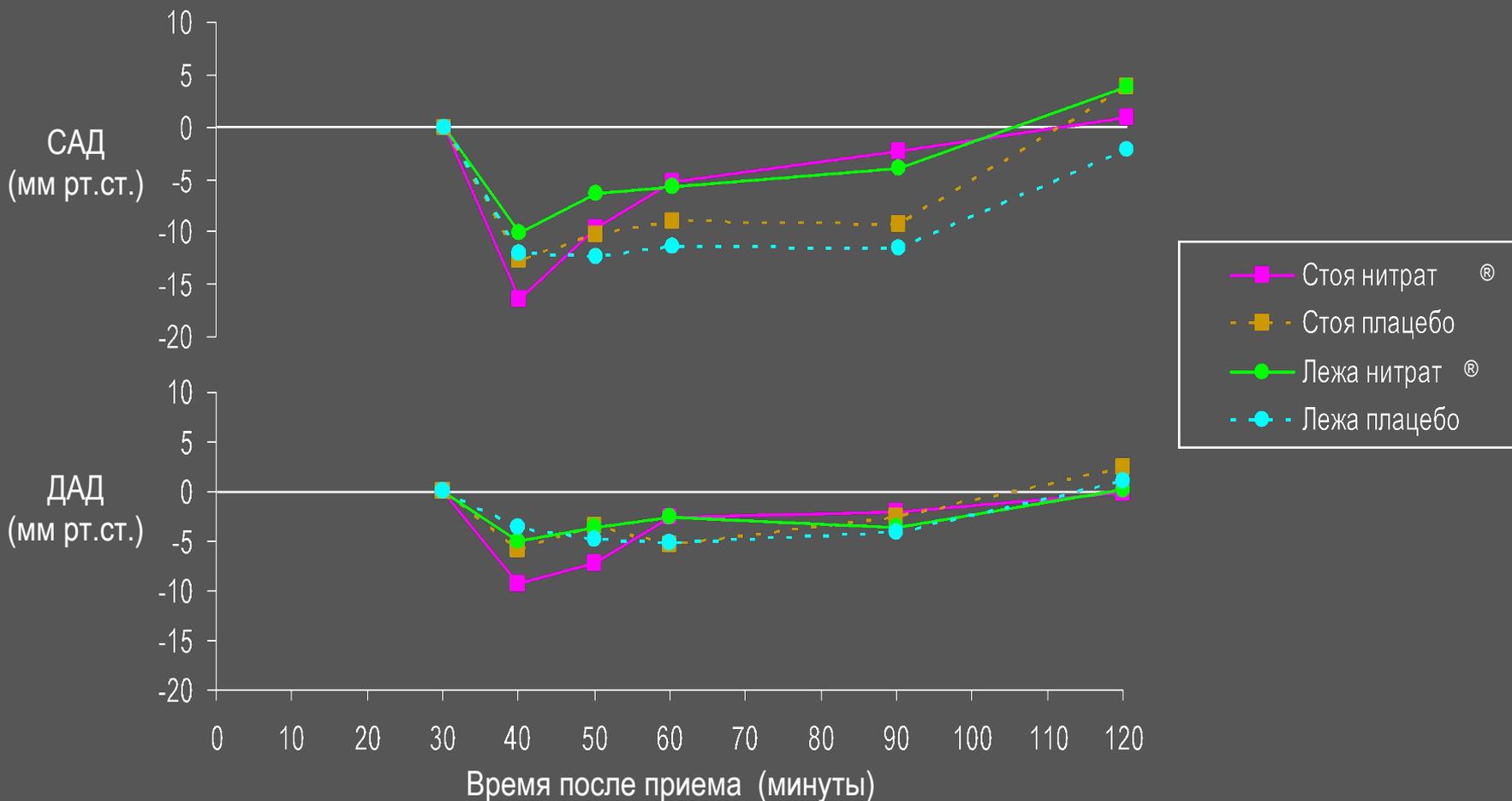
Нитраты
расширяют коллатерали

Вазодилаторы –
не влияют на
коллатеральный кровоток

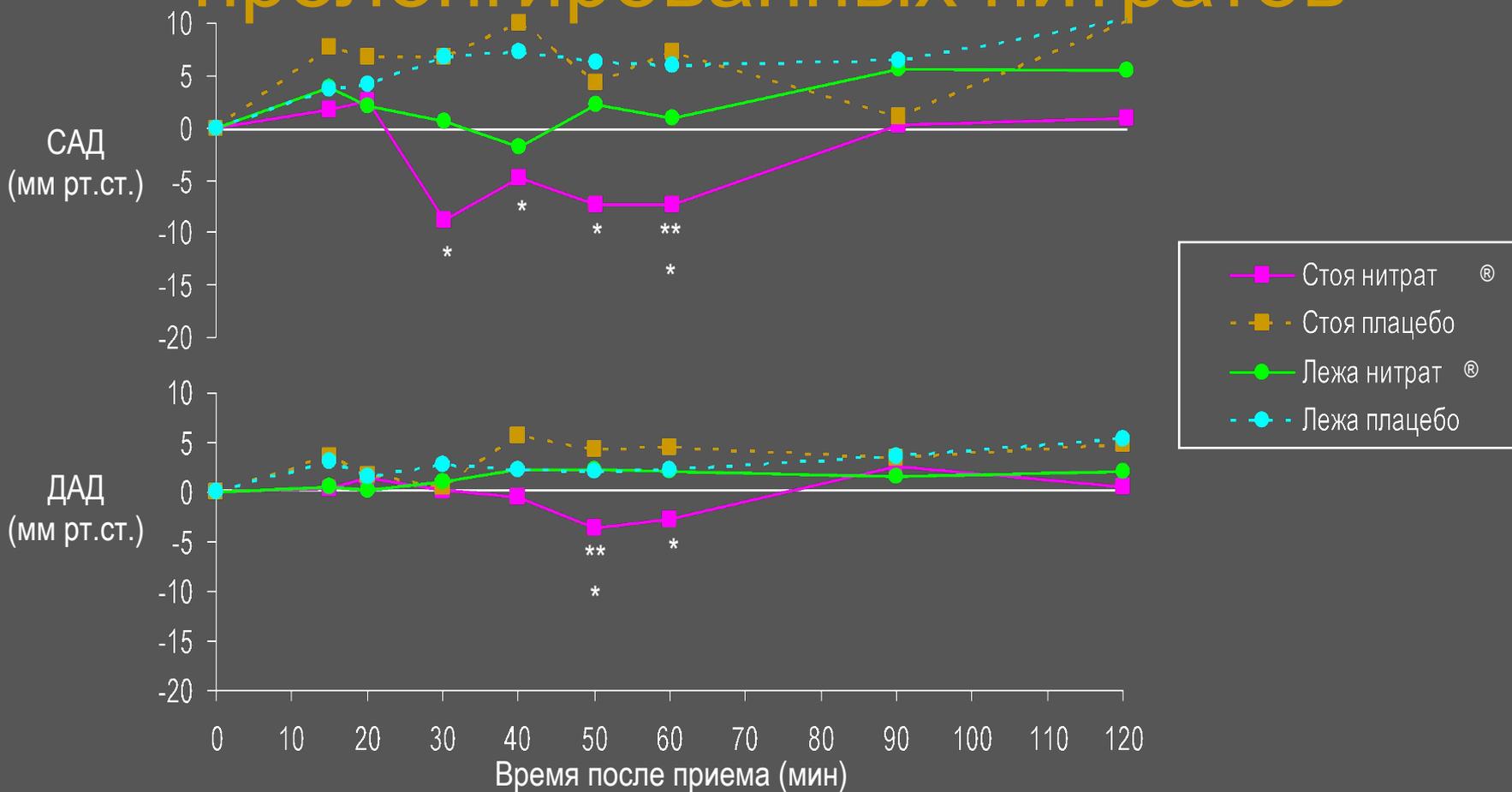
Влияние увеличения дозы нитратов на различные участки сосудистого русла



Снижение АД при использовании короткодействующих нитратов



Снижение АД при применении пролонгированных нитратов

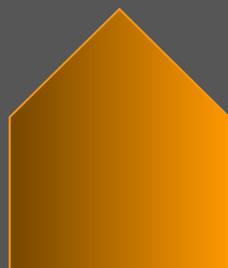


- Достоверное снижение только в положении стоя (N=20)

Общие свойства нитратов

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

Эффект первичного прохождения через печень



100%



25%



1%

Биодоступность

(часть дозы препарата, достигшая системного кровотока после введения)



Метаболизм
в печени



100%



100%



100%

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® Сустанк мите Сустанк 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%
- $T_{1/2}$ - несколько минут
- Выраженный эффект 1 прохождения через печень
- Среднее время купирования приступа стенокардии 1,9 мин

Мазь нитроглицерина

- Доза - от $\frac{1}{2}$ (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
- $T_{\frac{1}{2}}$ - 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 $\mu\text{g}/\text{мин}$ в течение 24-48 ч, иногда до 1000 $\mu\text{g}/\text{мин}$
- Уровень около 5 нг/мл во время длительной инфузии в дозе около 50 $\mu\text{g}/\text{мин}$
- 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%
- $T_{1/2}$ 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
- $T_{1/2}$ 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
- $T_{1/2}$ 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

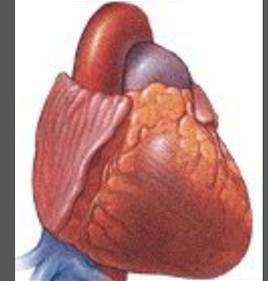
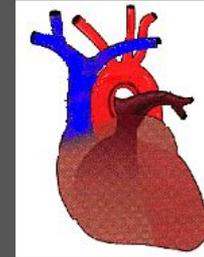
- Доза - 120-240 мг 1 р/день
- Биодоступность около 100%
- Время до пиковой концентрации 4 ч
- Не было обнаружено толерантности при применении в исследуемых дозах

Побочные эффекты нитратов

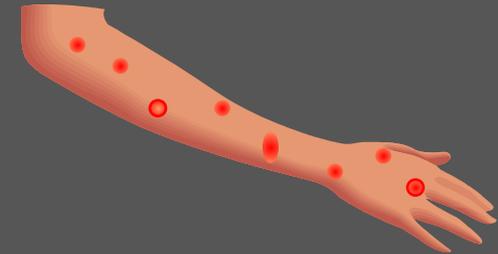
1- Гипотония, синкопы



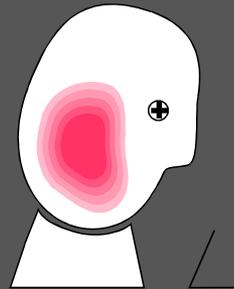
2- Тахикардия



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



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. **IA**
- 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 качестве 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 продолжительного 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

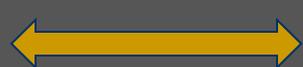
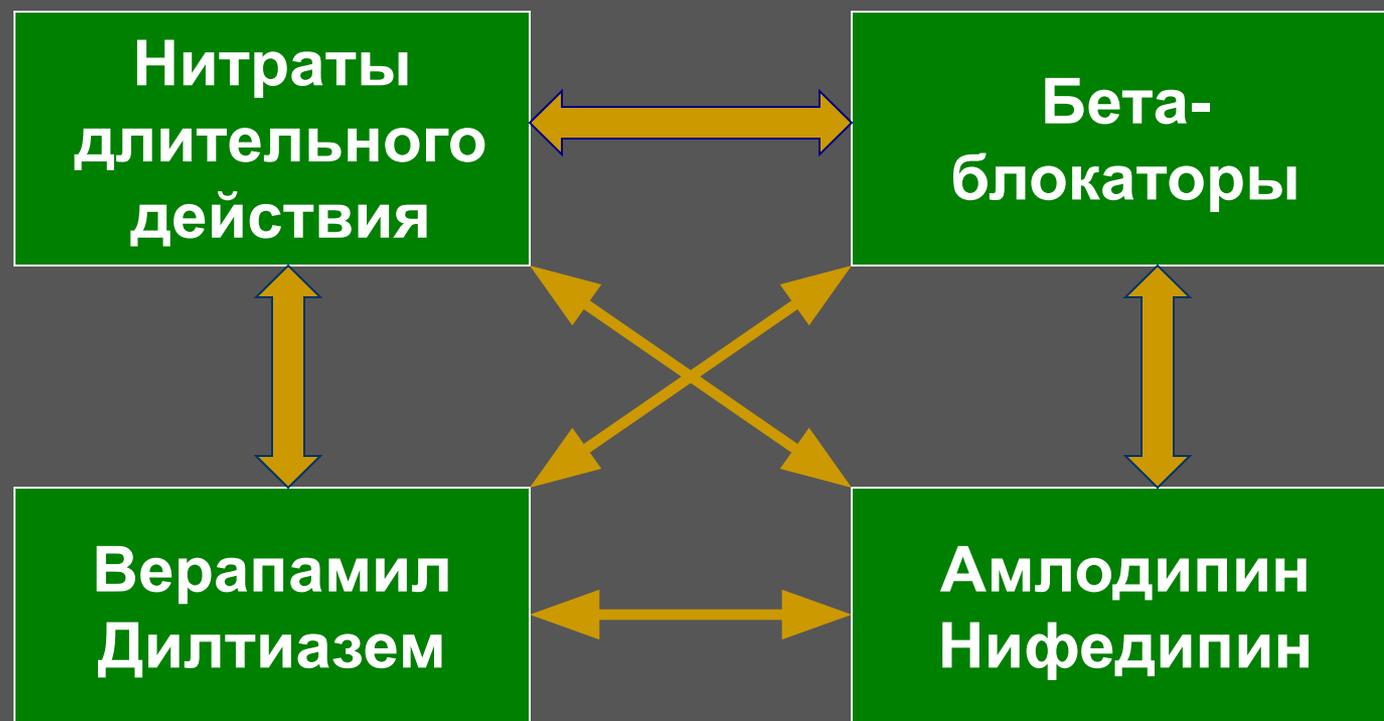
Практические рекомендации по терапии нитратами

- 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



рациональные комбинации



нерациональные комбинации

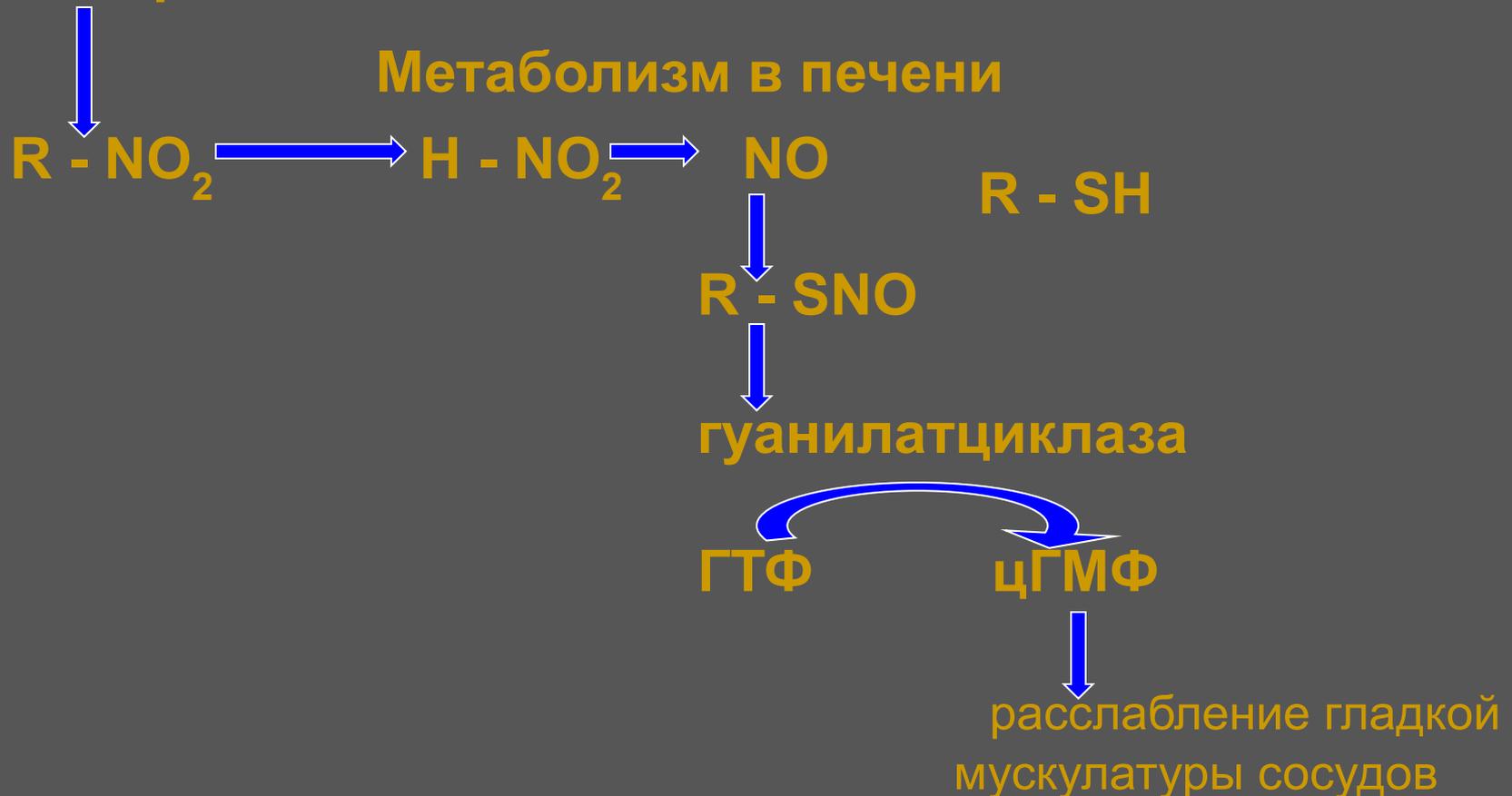
Толерантность к нитратам: определение

- Необходимость повышения дозы для поддержания достигнутого эффекта
или
- Снижение терапевтического ответа на фиксированную дозу нитратов

Механизм действия нитратов

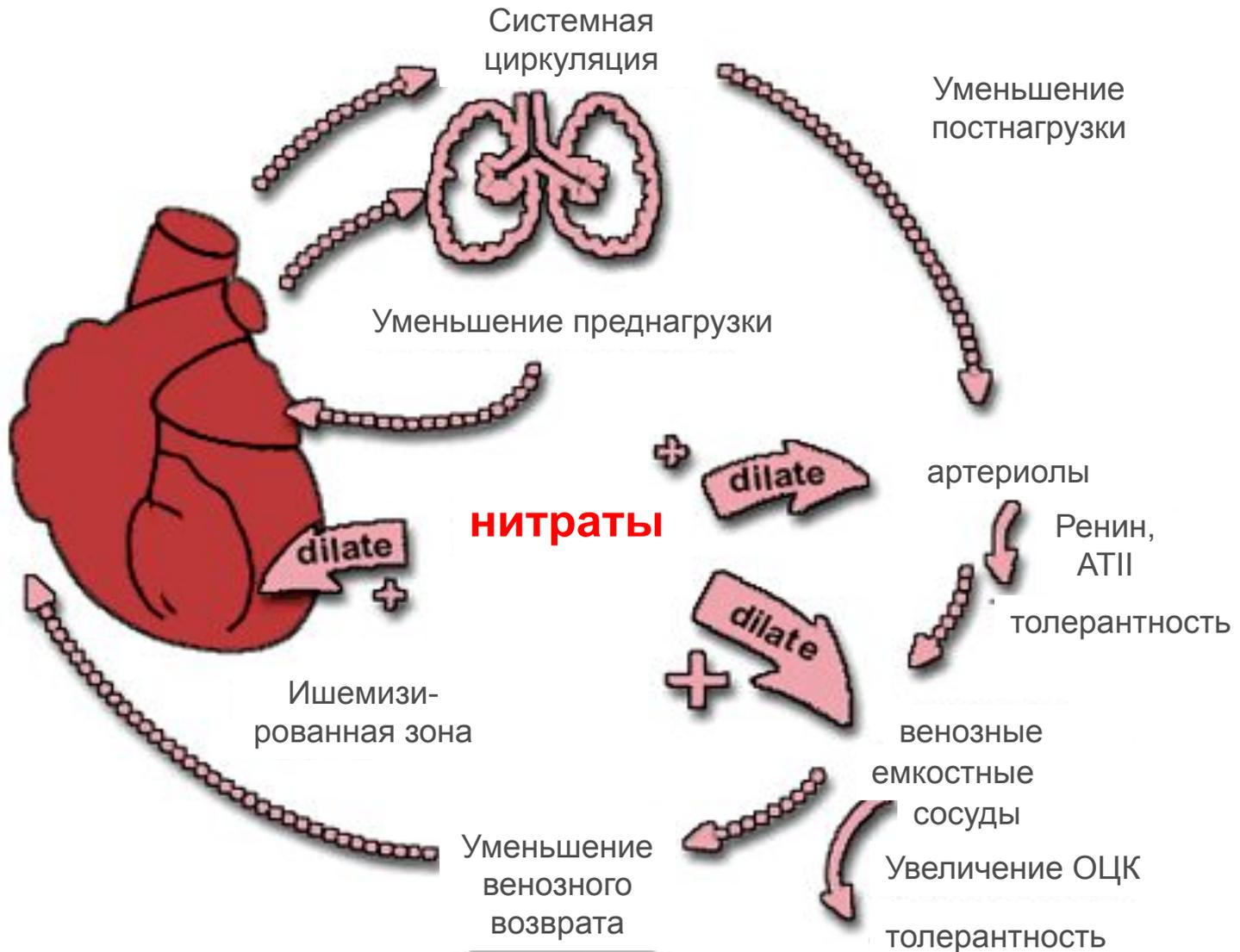
Органические нитраты \Rightarrow гуанилатциклаза \Rightarrow цГМФ
 \Rightarrow расслабление гладкой мускулатуры сосудов

Орг.нитраты



Механизм действия нитратов

Opie (1995)



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			—
				—
		—		
III-IV ФК	Моно Мак 40			—
				—
		—		

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



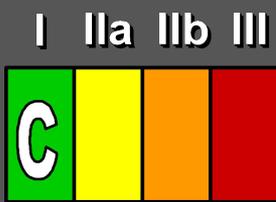
Предотвращение толерантности к нитратам с помощью лекарственных препаратов (корректоров)

- - донаторы сульфгидрильных групп:
- инфузии N - ацетилцистеина
- метионин
- содержащий группы SH ингибитор АПФ - каптоприл
- - препараты, подавляющие чрезмерную активность РАС:
- другие ингибиторы АПФ
- блокаторы AT1 - ангиотензиновых рецепторов

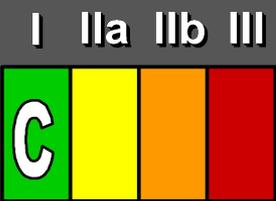
Нитраты при ОКС без подъема ST (ЕОК)

- *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 ПОКАЗАНИЙ 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



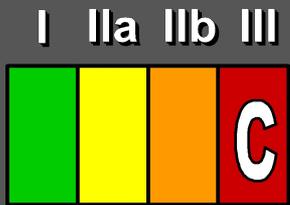
Больные с сохраняющимся дискомфортом за грудиной должны получить трижды NTG (0.4 мг) через каждые 5 минут, при сохранении дискомфорта необходимо начать инфузию нитроглицерина.



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

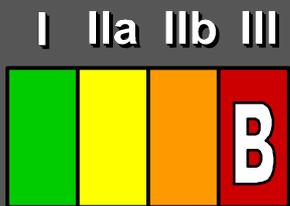
Большинство больных с ИМ при проведении коронарографии имеют разную степень коронароспазма. Для выбора стента нужного диаметра рекомендуется интракоронарное введение нитратов для купирования спазма

Нитраты при остром ИМ



Нитраты при ИМ не показаны:

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

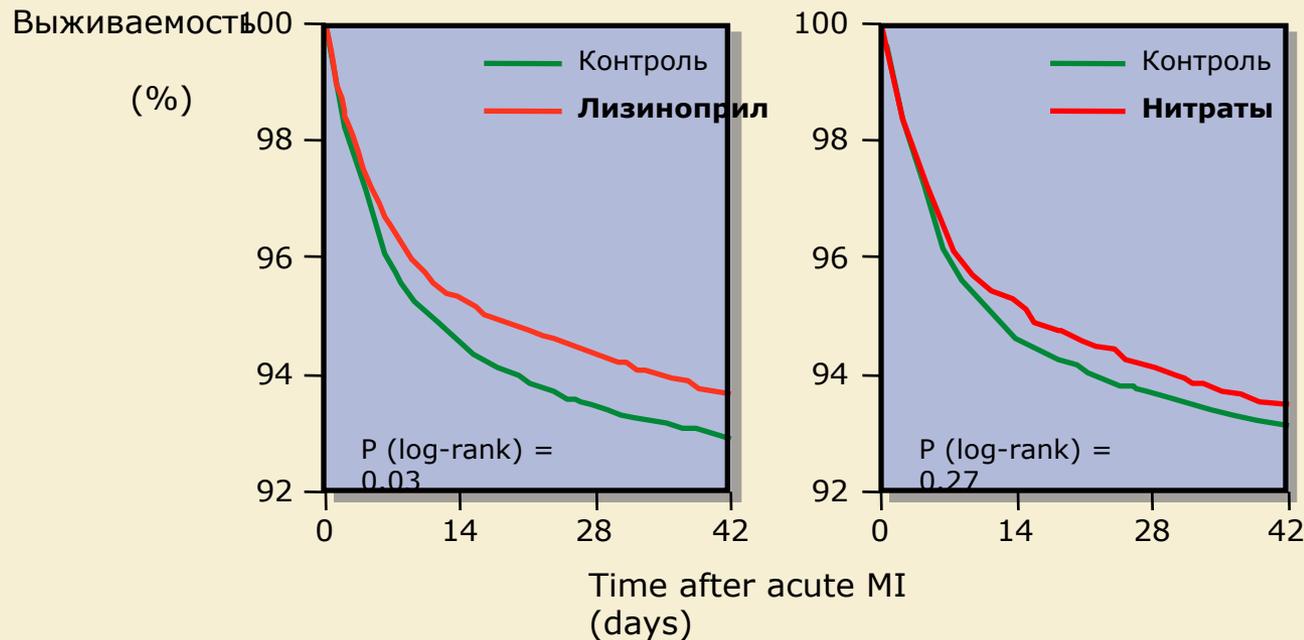


Нитраты не должны применяться у больных получавших ингибиторы фосфодиэстеразы в течении 24 часов

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

- Результаты

6-недельная выживаемость



GISSI. *Lancet*1994; **343**:1115-22.

Лекарственная терапия при остром инфаркте миокарда

	<u>N</u>	<u>RR</u>	<u>p</u>
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
Магnezия	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

Да

Нет

"Влажный и теплый"

Обычно повышенное или нормальное АД

Сосудистый тип
(перераспределение крови)
Преобладает артериальная гипертензия

- Вазодилататор
- Диуретик

Сердечный тип
(задержка жидкости)
Преобладает застой

- Диуретик
- Вазодилататор
- Ультрафильтрация
(рассмотреть при резистентности к диуретикам)

Нет

"Сухой и теплый"
Сравнительно компенсирован

Скорректировать пероральное лечение

"Сухой и холодный"

Систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.

Нет

- Вазодилататор
- Диуретик
- В рефрактерных случаях рассмотреть кардиотоник

Да

- Кардиотоник
- В рефрактерных случаях рассмотреть вазопрессор
- Диуретик (после коррекции перфузии)
- Рассмотреть механическую поддержку кровособращения у не отвечающих на лекарства

"Сухой и холодный"
Гипоперфузия, возможно гиповолемия

Рассмотреть внутривенное введение жидкости, при неэффективности кардиотоники

Тактика ведения больных с ОСН

Цель лечения	Сниженная ФВ ЛЖ ($\leq 40\%$)	Относительно сохранный 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 дилтиазема или верапамил противопоказаны, возможно применение сердечных гликозидов	Возможно применение бета-адреноблокаторов в достаточно высоких дозах, не исключена возможность использования дилтиазема или верапамил, 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 эффекты	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 мг/сут
- 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

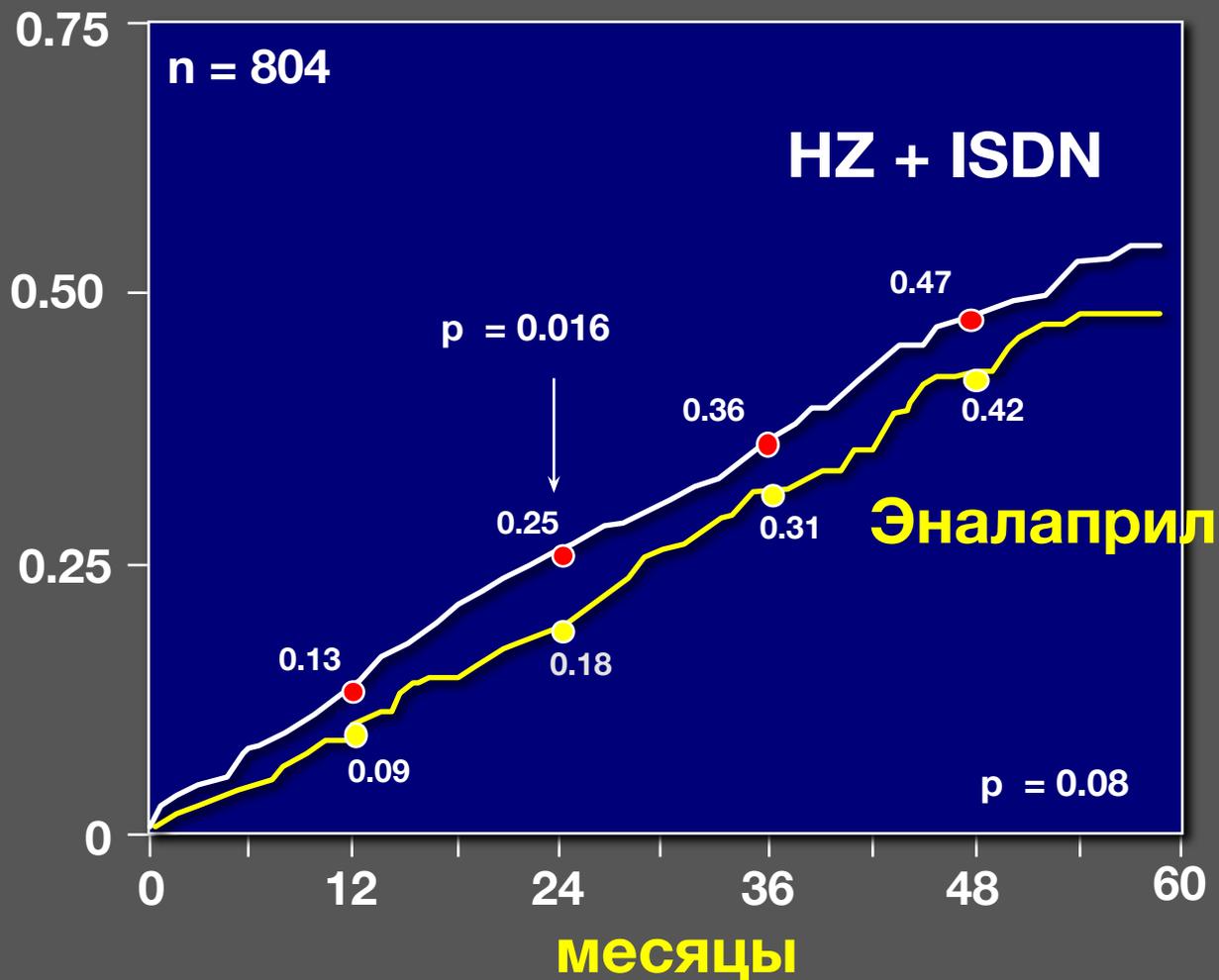
Смертность



Результаты V-HeFT-II

Нитраты + Гидралазин

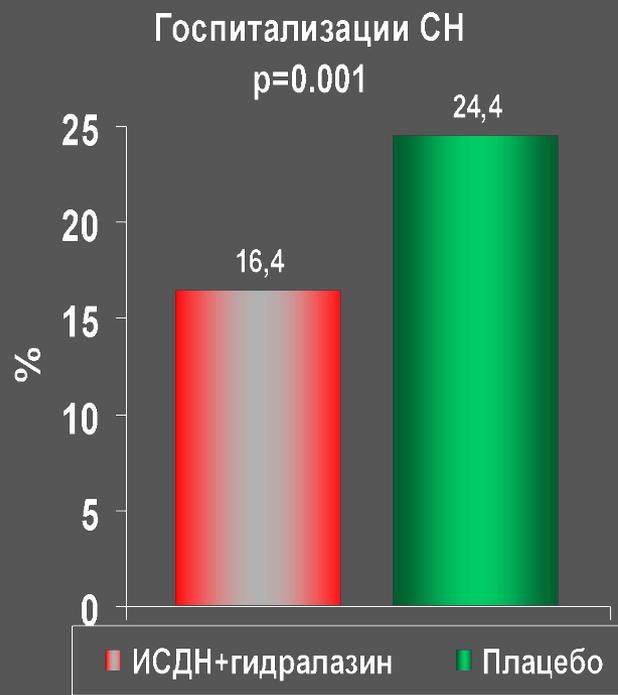
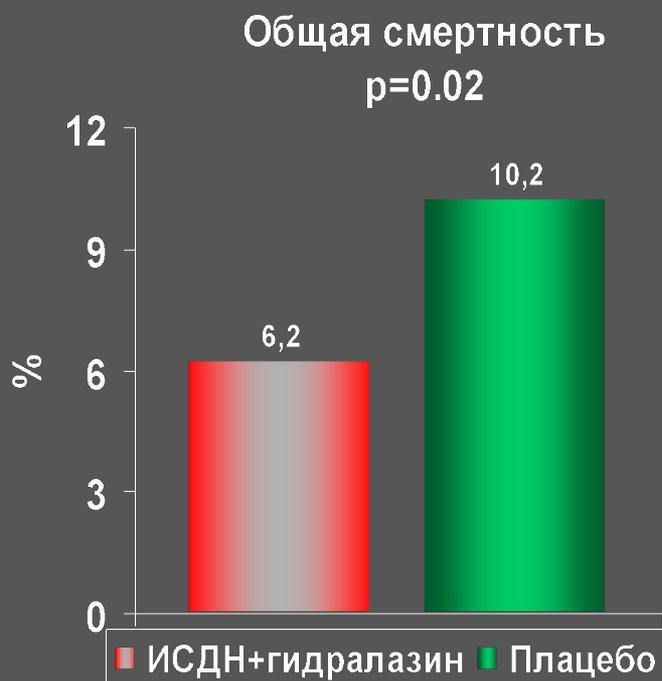
Риск
смертности



V-HeFT II

N Engl J Med 1991; 325:303

Исследование A-Heft: основные результаты



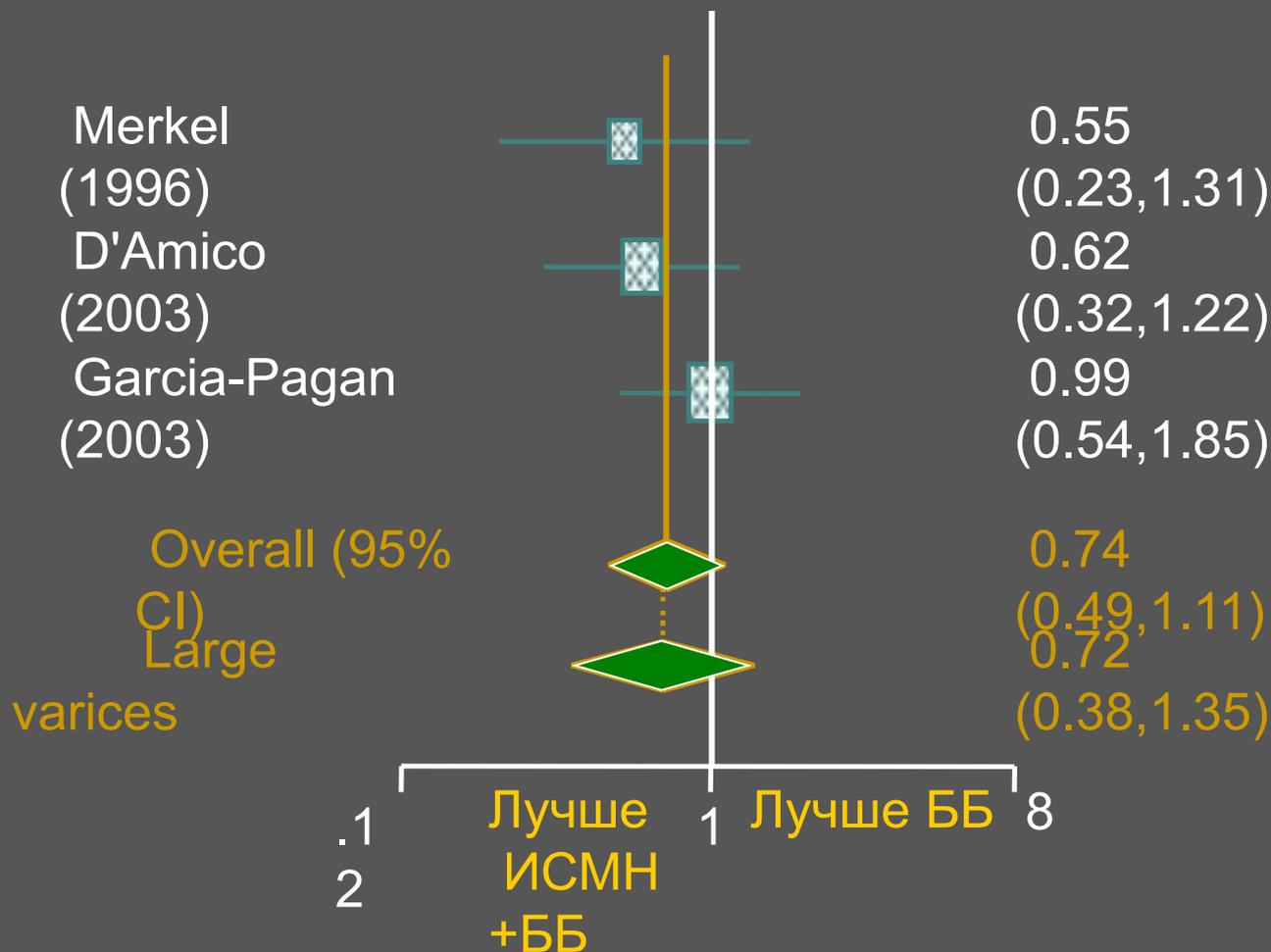
Нитраты при ЗСН показаны

- 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 венопункции
- Эндоскопические процедуры

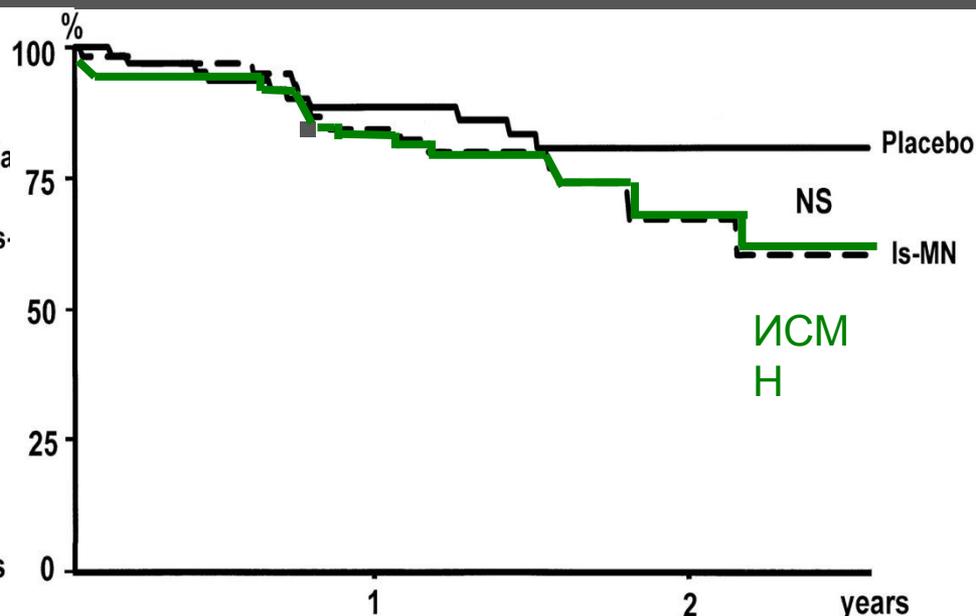
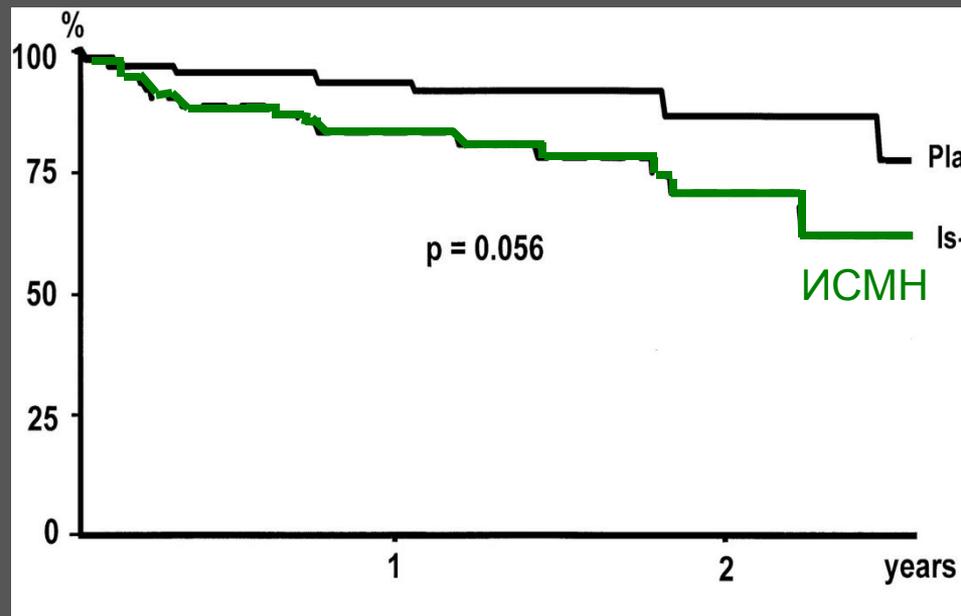
Риск первого кровотечения у больных с циррозом печени при добавлении нитратов к бета-адреноблокаторам



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

Первое кровотечение

Выживаемость

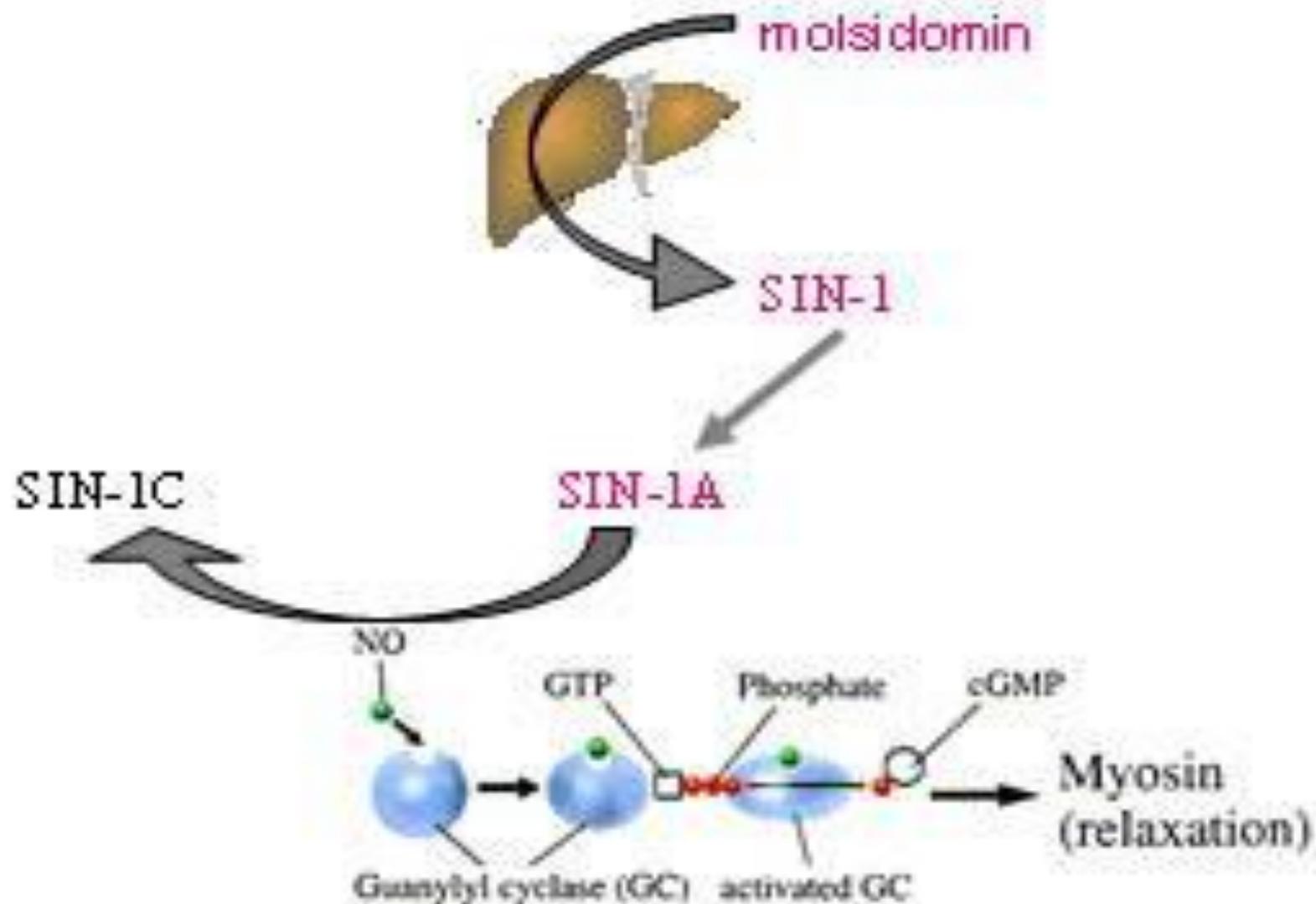


133 больных рандомизированы для приема ИСМН или плацебо

Молсидомин

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

МЕТАБОЛИЗМ МОЛСИДОМИНА



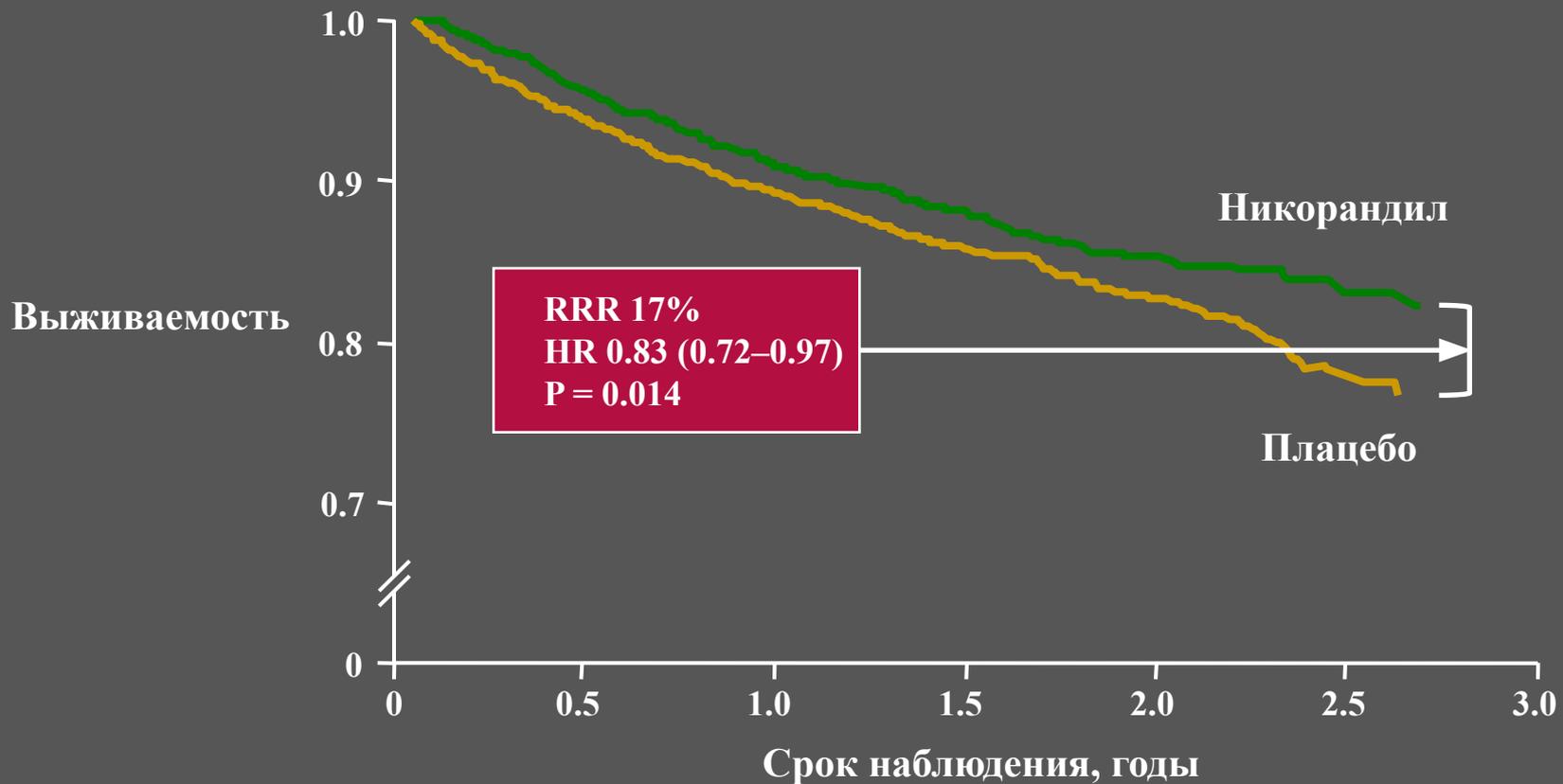
Молсидомин

- 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



Модуляторы NO

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

НПВС

Парацетамол

Преднизолон

Никорандил

Статины