

Место внутривенных нитратов в современной кардиологии

И.В. Жиров, С.Н. Терещенко

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Intravenous nitrates in modern cardiology

I.V. Zhirov, S.N. Tereshchenko

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Нитраты с успехом применяются в кардиологии, начиная с XIX века. В настоящее время при неотложных состояниях преимущественно пользуются внутривенные формы. Многочисленные исследования доказывают высокую клиническую эффективность и безопасность назначения внутривенных форм нитратов при остром коронарном синдроме, острой сердечной недостаточности, острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, нитраты, острая сердечная недостаточность.

Nitrates are widely used in cardiology since XIX century. In modern urgent cardiology, intravenous nitrates are administered most often. Numerous studies confirm high clinical efficacy and safety of intravenous nitrates in acute coronary syndromes, acute heart failure, or acute decompensation of chronic heart failure.

Key words: Acute coronary syndromes, nitrates, acute heart failure.

В 1879г Murrell W. сообщил о возможности купирования приступа стенокардии приемом нитроглицерина (НГ). С этого времени началось интенсивное использование нитратов в клинике внутренних болезней. До момента появления β -адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов они являлись единственными представителями антиангинальных средств в арсенале кардиолога.

Появление внутривенных (в/в) форм нитратов позволило занять им лидирующие позиции не только в плановой, но и неотложной кардиологии. В настоящее время в формах для внутривенного введения выпускаются НГ (Перлинганит[®], Шварц Фарма АГ, Германия) и изосорбида динитрат (ИД) (Изокет[®], той же фирмы).

Механизм действия нитратов связан с их венодилатирующими свойствами. При этом происходит депонирование крови в венах, и снижаются преднагрузка на сердце, диастолическое артериальное давление (ДАД), степень механического стресса на стенки желудочков, уменьшается потребность миокарда в кислороде.

Нестабильная стенокардия (НС)

Применение нитратов для лечения НС связано с выраженным антиангинальным действием. Есть со-

общения о полном купировании болевого синдрома у 89% пациентов с НС уже при назначении стартовой дозы НГ (5-10 мкг/мин.); при дальнейшем ее увеличении болевая симптоматика полностью редуцировалась у 98% больных. При этом клинически значимые побочные эффекты (гипотензия) развивались только у 1% пациентов [1]. Схожие результаты получены другими авторами [2-5]. Во всех случаях инфузия нитратов эффективно купировала болевой синдром, скорость инфузии варьировала от 5 мкг/мин. до 200 мкг/мин. Побочные эффекты, не связанные с гипотензией – головная боль, тошнота, рвота, возникали крайне редко.

В случае длительности инфузии > 24 часов обычно развивается толерантность к нитратам. Алгоритм действия при развитии толерантности к нитратам приведен в таблице 1.

Есть данные о том, что инфузия изосорбида динитрата (ИД) при НС позволяет в той или иной степени избежать неблагоприятных эффектов, наблюдаемых при терапии НГ [5,7].

Таким образом, при НС назначение в/в нитратов способствует полному купированию болевого синдрома в максимально ранние сроки, что значительно улучшает клиническое состояние пациента [8,9].

Последовательность действий при развитии толерантности к нитратам на фоне их непрерывной инфузии [6]

Способы устранения	-повышение скорости инфузии (проводить периодическое повышение скорости инфузии и/или дозы нитрата при тщательном мониторинге параметров гемодинамики); -назначение препарата, потенцирующего действие нитратов: • донаторы сульфгидрильных групп – метионин, альфа-липоевая кислота; • ИАПФ
Ошибки	-немедленное прекращение инфузии (особенно НГ) ведет к развитию так называемого «синдрома отмены» (появление ангинозных болей, в тяжелых случаях развивается ОИМ).

Примечание: ИАПФ – ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; ОИМ – острый инфаркт миокарда.

В/в введение нитратов позволяет улучшить долговременные прогнозы. В рандомизированном, сравнительном исследовании в/в введения дилтиазема и НГ при НС показано, что в течение года после непрерывной 48 часовой инфузии последнего частота сердечно-сосудистых событий у пациентов из группы высокого риска достоверно снижается в обеих группах [10].

Интересные данные были получены при сравнении эффективности в/в введения НГ и гепарина у пациентов с НС вследствие рестеноза после коронарной ангиопластики. Авторы рандомизировали 200 пациентов, госпитализированных в течение 6 месяцев после проведенной ангиопластики без стентирования, на двойную слепую терапию в/в инфузией НГ, гепарином, их комбинацией и плацебо общей продолжительностью 63630 часов. Рецидивы ангинозных приступов развились у 75% пациентов в группах плацебо и гепарина, по сравнению с 42,6% пациентов в группе НГ и 41,7% в группе комбинированной терапии НГ + гепарин ($p < 0,003$). Рефрактерный болевой синдром, требующий проведения ангиографии наблюдался в 22,9%, 29,2%, 4,3%, 4,2% случаев, соответственно ($p < 0,002$). Отношение шансов для купирования болевого синдрома составило 0,24, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,13-0,45 ($p = 0,0001$) для НГ по сравнению с его отсутствием и 0,98, 95% ДИ 0,55-1,73 ($p =$ недостоверно – нд) для гепарина по сравнению с его отсутствием [11].

Считается необходимым назначать в/в формы нитратов в случае, если при трехкратном использовании сублингвальных форм не произошло полного купирования болевого синдрома. Вместе с тем, в специализированных отделениях рекомендуется сразу начинать в/в инфузию в случае отсутствия противопоказаний к использованию препаратов данной группы [12].

ОИМ

При проведении в 1988г мета-анализа рандомизированных исследований по использованию в/в форм нитратов для лечения ОИМ на материале более чем 2000 пациентов [13] обнаружено, что при такой форме терапии летальность в первую неделю пос-

ле ОИМ уменьшается на 35%. Расхождение кривых выживаемости продолжалось вплоть до 7 месяцев, а после этого срока различия оказались недостоверными. При этом благотворное влияние на краткосрочный и среднесрочный прогнозы было выше у пациентов, перенесших ОИМ передней локализации. Следовательно, в/в введение нитратов в острой фазе ИМ пациентам, не получавшим тромболитической терапии (ТЛТ), оказывает благоприятное действие не только на внутрибольничную смертность, но и на среднесрочные параметры.

Мета-анализ рандомизированных исследований по применению нитратов при ОИМ в «эру» ТЛТ был осуществлен в 1996г [14]. В него были включены 22 исследования: 11 небольших с использованием в/в форм, 9 малочисленных с применением пероральных форм и итоги многоцентровых, рандомизированных, двойных слепых исследований ISIS-4 (International Study of Infarct Survival) и GISSI-3 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto miocardico).

В исследовании ISIS-4 участвовали 58050 человек, доставленных в стационар в течение первых 24 часов после начала клинической симптоматики. Пациентам назначали пероральную форму изосорбида мононитрата с контролируемым высвобождением – начальная доза 30 мг, последующее титрование до 60 мг однократно в сутки, или плацебо в течение четырех недель. Зафиксировано уменьшение смертности на 35 день на 3%, нд [15]. Терапия пероральными нитратами позволяла снизить интенсивность болевого синдрома, не влияла на частоту развития кардиогенного шока, ассоциировалась с головной болью и гипотензией, требовавших прекращения терапии нитратами.

В исследовании GISSI-3 [16] были включены 19394 человека, доставленных в стационар в течение первых 24 часов после появления клинических симптомов. Больные получали или в/в инфузию НГ – начальная доза 5 мкг/мин., титрование проводили до тех пор, пока систолическое артериальное давление (САД) не снизилось на 10%, в течение 24 часов, а затем переходили на использование его чрескожных

форм (10 мг/сут.), или назначалась обычная стандартная терапия.

В группе нитратов уменьшилась общая смертность на 6% (нд), снизилась частота постинфарктной стенокардии ($p < 0,033$) и кардиогенного шока ($p < 0,009$). Следует отметить, что в исследовании GISSI-3 нитраты применялись у 57,1% участников, рандомизированных в другую группу. Авторы считают, что этот факт повлиял на достоверность полученных результатов [14,17]. При общем анализе всех исследований, посвященных применению нитратов при ОИМ без их разделения на в/в и оральные формы, выявлено уменьшение 30-дневной смертности в группе нитратов на 5,5% – всего 81908 пациентов, относительный риск смерти 0,94, 95% ДИ 0,90-0,99 ($p = 0,03$), уровень доказательности В [14,15]. Известны данные о том, что только в/в введение нитратов при ОИМ уменьшает размер инфарктной зоны и улучшает функцию левого желудочка (ЛЖ) [18-20]. Это может быть связано, в т.ч. и с их положительным влиянием на реологию крови [21]. Для изучения гемодилюционного эффекта в/в формы НГ обследовали 70 больных ИМ без подъема сегмента ST. Инфузию НГ в дозе 1-5 мкг/мин. в течение 24 часов проводили 51 больному; 19 человек составили группу контроля. В группе нитратов через 24 часа содержание гемоглобина, гематокрита, сывороточного альбумина и непрямые показатели гемодилюции были достоверно ниже, чем в группе контроля. Был сделан вывод, что в/в формы НГ благотворно влияют на реологические свойства крови, что наряду со снижением преднагрузки и потребности миокарда в кислороде усиливает их протективное действие при острой ишемии миокарда. Благоприятное действие на размер зоны инфаркта описано также для в/в формы ИД [20].

В/в формы нитратов являются единственными антиангинальными препаратами в арсенале специалиста в случае развития ОИМ на фоне потребления кокаина. Известно, что назначение в данном случае β -адреноблокаторов категорически противопоказано из-за избыточной стимуляции α -адренорецепторов и дальнейшего усугубления клинической ситуации [22]. У данной категории больных в/в инфузия НГ [23] или ИД [24] позволяет полностью купировать ангинозные боли и предотвращает развитие осложнений ОИМ. Следует также отметить, что большинство исследований проводилось у пациентов с повышенным центральным венозным давлением и стабильными параметрами гемодинамики.

В/в введение нитратов с успехом применяется при осложненном ИМ. Болюсное введение НГ при отеке легких на фоне ОИМ позволяет не только купировать симптоматику острой сердечной недостаточности (СН), но и благоприятно влияет на дальнейшее течение заболевания [25]. В ряде случаев обоснованным является использование в/в форм нитратов при кардиогенном шоке [26,27], хотя ран-

домизированных работ по этому вопросу не проводилось. НГ имеет преимущество перед другими вазодилататорами, т.к. не вызывает синдрома коронарного «обкрадывания» [19]. Особое значение имеет НГ при кардиогенном шоке на фоне острой митральной регургитации [27]; внимание при этом необходимо уделять мониторингу гемодинамических параметров.

Выбор нитратов для инфузионной терапии при ОИМ происходит следующим образом. НГ оказывает быстрое и непродолжительное действие, им легко управлять. Следовательно, он обладает преимуществом у больных с нестабильной гемодинамикой. Быстро наступающий антиангинальный и гемодинамический эффекты позволяют рекомендовать его также при наличии левожелудочковой недостаточности. Ограничивает возможности его применения быстро развивающаяся толерантность (таблица 1). Во всех других случаях преимущество на стороне ИД [14,28,29].

В/в инфузия нитратов показана всем пациентам с ОИМ при наличии ишемии миокарда, артериальной гипертензии (АГ), СН. Инфузию НГ осуществляют с начальной скоростью 5-10 мкг/мин. При хорошей переносимости и клинической необходимости дозу титруют на 5-15 мкг/мин. до купирования имеющейся клинической симптоматики или уменьшения среднего артериального давления (АД) на 10%. При этом САД может снизиться не более чем на 30 мм рт.ст. от исходных значений.

Начальная скорость в/в введения ИД составляет 25 мкг/мин. Ее титруют по параметрам, приведенным выше, с шагом 25 мкг/мин. Следует помнить, что при дозе НГ и ИД > 200 мкг/мин, дальнейшее их использование нецелесообразно, т.к. в данном случае можно говорить об имеющейся резистентности к нитратам.

При рецидивирующей ишемии миокарда возможны повторные инфузии нитратов по тем же схемам, однако при этом почти всегда необходимо использовать более высокую дозировку из-за развития толерантности.

Таким образом, хотя эффективность использования нитратов в острую фазу ИМ абсолютно у всех больных убедительно не доказана, имеется группа пациентов, для которых назначение этих лекарственных средств является целесообразным, а в ряде случаев и совершенно необходимым.

В таблице 2 указаны противопоказания к назначению нитратов при ОИМ.

Таблица 2

Противопоказания к назначению нитратов при ОИМ [30]

- САД < 90 мм рт.ст. или его снижение более чем на 30 мм рт.ст. от исходного;
- выраженная брадикардия – частота сердечных сокращений (ЧСС) < 50 уд/мин. или тахикардия – ЧСС > 100 уд/мин.;

- подозрение или четкие доказательства ИМ правого желудочка;
- предшествующий — в течение 24 часов, для тадалафила — 48 часов, прием ингибиторов фосфодиэстеразы.

Острая сердечная недостаточность (ОСН)

В настоящее время в нескольких рандомизированных исследованиях доказана эффективность в/в введения нитратов совместно с фуросемидом. Показано, что титрование нитратов до максимально переносимых доз и низкие дозы фуросемида являются более предпочтительным способом лечения ОСН по сравнению с высокими дозами фуросемида и низкими — нитратов (класс рекомендаций I, уровень доказательности B) [31].

В одном из этих рандомизированных исследований продемонстрирована возможность более эффективного купирования тяжелого отека легких в/в инфузией ИД по сравнению с использованием фуросемида [32]. Эффективным является устранение отека легких в/в введением НГ [33,34].

При купировании ОСН нитратами следует помнить о наличии U-образной зависимости между дозой лекарственного средства и эффективностью лечения. При назначении субмаксимальных доз они неэффективны, а высокие дозы также не способны ликвидировать клиническую симптоматику [31]. Инфузию НГ следует осуществлять с минимальной скоростью 20 мкг/мин., при необходимости повышая дозу до 200 мкг/мин. Стартовая доза ИД составляет 1 мг/час, при необходимости доза титруется до 10 мг/час.

Гипертонический криз

В/в формы нитратов незаменимы при осложненных гипертонических кризах при наличии дисфункции ЛЖ или ишемии миокарда. Показано, что при этих состояниях НГ не уступает по эффективности натрия нитропруссиду [35]. Вследствие своего преимущественного венодилатирующего действия нитраты не могут рассматриваться как средства пер-

вой линии для купирования неосложненного гипертонического криза, однако при поражении органов-мишеней, в частности сердца, их значение трудно переоценить [36].

Другие точки приложения в/в форм нитратов

У пациентов после аорто-коронарного шунтирования в/в введение нитратов уменьшает спазм коронарных сосудов [37]. В/в формы НГ с успехом используются для поддержания нормальной деятельности сердца у пациентов в ожидании кардиотрансплантации [38], для предотвращения реперфузионных повреждений после пересадки сердца и легких [39], а также для профилактики стресс-индуцированных аритмий у больных ишемической болезнью сердца [40].

Актуальные вопросы назначения в/в форм нитратов

Ранее в литературе можно было встретить указания на то, что при сочетанном использовании нитратов и гепарина снижается эффективность последнего. Специально выполненные работы показали, что для назначаемых в неотложной кардиологии доз нитратов их взаимодействие с гепарином клинически незначимы [41,42].

Значительное количество в/в форм нитратов являются спиртовыми растворами, при этом объемная и весовая доля этилового спирта в некоторых из них может превышать 80-90%. Для улучшения профиля безопасности и переносимости следует применять водные растворы: НГ (Перлинганит®) и ИД (Изокет®). Для повышения эффективности необходимо использовать системы для в/в введения, изготовленные только из полиэтилена и полипропилена.

В/в формы нитратов являются высокоэффективными и безопасными лекарственными средствами, широко применяемыми в неотложной кардиологии. Относительно невысокая стоимость и простота применения делают препараты этой группы еще более привлекательными и выгодными.

Литература

1. Mikolich J, Nicoloff N, Robinson P, et al. Relief of refractory angina with continuous intravenous infusion of nitroglycerin. Chest 1980; 77: 375-8.
2. Leinbach R, Gold H. Intermittent and continuous nitroglycerin infusion for control of myocardial ischemia. Circulation 1977; 56: 194-7.
3. Dauwe F, Affaki G, Waters D, et al. Intravenous nitroglycerin in refractory unstable angina. Am J Cardiol 1979; 43: 416-20.
4. Gobel E, Hautvast R, van Gilst W, et al. Randomised, double-blind trial of intravenous diltiazem versus glyceryl trinitrate for unstable angina pectoris. Lancet 1995; 346: 1653-7.
5. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. JAMA 1988; 260: 2259-63.
6. Figueras J, Lidon R, Cortadellas J. Rebound myocardial ischaemia following abrupt interruption of intravenous nitroglycerin infusion in patients with unstable angina at rest Eur Heart J 1991; 12: 405-11.
7. Староверов И.И. Нитраты при остром коронарном синдроме. Кардиология 2005; 10: 82-4.
8. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA/ACC scientific statement: AHA/ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease: 2001 update: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001; 104: 1577-9.
9. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. Circulation 2004; 109: 672-93.

10. Gobel E, van Gilst W, de Kam P, et al. Long-term follow-up after early intervention with intravenous diltiazem or intravenous nitroglycerin for unstable angina pectoris. *Eur Heart J* 1998; 19: 1208-13.
11. Doucet S, Malekianpour M, Theroux P, et al. Randomized Trial Comparing Intravenous Nitroglycerin and Heparin for Treatment of Unstable Angina Secondary to Restenosis After Coronary Artery Angioplasty. *Circulation* 2000; 101: 955-61.
12. Curfman GD, Heinsimer JA, Lozner EC, et al. Intravenous nitroglycerin in the treatment of spontaneous angina pectoris: a prospective, randomized trial. *Circulation* 1983; 67: 276-82.
13. Yusuf S, Collins R, MacMahon S, et al. Effect of intravenous nitrates on mortality in acute myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1988; 1: 1088-92.
14. Hennekens C, Albert C, Godfried S, et al. Adjunctive Drug Therapy of Acute Myocardial Infarction - Evidence from Clinical Trials. *N Engl J Med* 1996; 335(22): 1660-8.
15. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. 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. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
16. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
17. Tavazzi L, Volpi AA. Remarks About Postinfarction Prognosis in Light of the Experience With the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell' Infarto Miocardico (GISSI) Trials. *Circulation* 1997; 95(5): 1341-5.
18. Jugdutt BI. Prevention of ventricular remodelling post myocardial infarction: timing and duration of therapy. *Can J Cardiol* 1993; 9: 103-14.
19. Jugdutt BI, Warnica JW. Intravenous nitroglycerin therapy to limit myocardial infarct size, expansion, and complications: effect of timing, dosage, and infarct location. *Circulation* 1988; 78: 906-19.
20. Gibbons R, Valeti U, Araoz P, et al. The quantification of infarct size. *JACC* 2004; 44(8): 1533-42.
21. Arend S, Bax J, Hermans J, et al. The short-term effect of intravenous nitroglycerin on haematocrit; an additional benefit in patients with myocardial ischaemia? *Eur Heart J* 1994; 15: 114-9.
22. Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345: 351-8.
23. Baumann B, Perrone J, Hornig S, et al. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Diazepam, Nitroglycerin, or Both for Treatment of Patients with Potential Cocaine-associated Acute Coronary Syndromes. *Acad Emergency Med* 2000; 7: 878-85.
24. Hollander JE. Cocaine-associated acute coronary syndromes. *Ann Emergency Med* 2001; 38: 95-6.
25. Лазебник Л.Б., Терещенко С.Н. Нитраты в купировании отека легких у больных с острым инфарктом миокарда. *Мед критич сост* 2004; 1: 20-2.
26. Гуглина М.Э. Струйное внутривенное введение нитроглицерина при кардиогенном шоке. *Клин мед* 1990; 8: 56-8.
27. Califf R, Bengtson JR. Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 1994; 330(24):1724-30.
28. Bolognese L, Cerisano G, Buonamici P, et al. Influence of Infarct-Zone Viability on Left Ventricular Remodeling After Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96(10): 3353-9.
29. Лазебник Л.Б., Терещенко С.Н., Гендельман А.М. Сравнение клинико-гемодинамических эффектов нитроглицерина, изосорбида динитрата и изосорбид-5-мононитрата при остром инфаркте миокарда. *Кардиология* 1991; 31: 13-5.
30. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *JACC* 2004; 44: 671-719.
31. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehi044.
32. Cotter G, Metzkor E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389-93.
33. Терещенко С.Н., Гендельман А.М., Лазебник Л.Б. и др. Купирование отека легких введением 0,1% раствора нитроглицерина болюсом. *Сов мед* 1991; 12: 57-9.
34. Levy P, Hexdall A, Gordon P, et al. A Randomized Trial of Bolus Nitroglycerin for the Treatment of Acute Congestive Heart Failure. *Acad Emerg Med* 2003; 10(5): 544-5.
35. Eryonucu B. Comparison of the Effects of Nitroglycerin and Nitroprusside on Transmitral Doppler Flow Parameters in Patients with Hypertensive Urgency. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 997-1001.
36. Varon J, Marik P. The Diagnosis and Management of Hypertensive Crises. *Chest* 2000; 118: 214-27.
37. Apostolidou I, Despotis G, Hogue Jr C, et al. Antiischemic effects of nicardipine and nitroglycerin after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 417-22.
38. Perry GY, Murali S, Uretsky BF. Continuous six-month infusion of intravenous nitroglycerin in a patient awaiting cardiac transplantation. *Chest* 1991; 100: 1470-1.
39. Kawashima M, Bando T, Nakamura T, et al. Cytoprotective Effects of Nitroglycerin in Ischemia-Reperfusion-Induced Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 935-43.
40. Margonato A, Bonetti F, Mailhac A, et al. Intravenous nitroglycerin suppresses exercise-induced arrhythmias in patients with ischaemic heart disease: implications for long-term treatment. *Eur Heart J* 1991; 12: 1278-82.
41. Bode V, Welzel D, Franz G, et al. Absence of drug interaction between heparin and nitroglycerin. *Arch Intern Med* 1990; 150: 2117-9.
42. Gonzalez ER, Jones HD, Graham S, et al. Assessment of the drug interaction between intravenous nitroglycerin and heparin. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 1512-4.

Поступила 16/11-2005