

## ИНСТРУКЦИЯ

### по медицинскому применению лекарственного препарата НИТРОГЛИЦЕРИН

**Регистрационный номер:** ЛП-003182

**Торговое наименование:** Нитроглицерин

**Международное непатентованное или группировочное наименование:** нитроглицерин

**Лекарственная форма:** концентрат для приготовления раствора для инфузий

**Состав на 1 мл:**

*Действующее вещество:* нитроглицерин с глюкозой — 10,0 мг, в пересчете на нитроглицерин — 1,0 мг.
*Вспомогательные вещества:* натрия хлорид – 6,5 мг, калия дигидрофосфат – 0,5 мг, вода для инъекций — до 1,0 мл.

**Описание:** прозрачная бесцветная жидкость.

**Фармакотерапевтическая группа:** вазодилатирующее средство – нитрат.

**Код АТХ:** С01DA02

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика***

Венодилатирующее средство из группы нитратов. Нитраты способны высвобождать из своей молекулы оксид азота, являющийся естественным эндотелиальным релаксирующим фактором – медиатором прямой активации гуанилатциклазы. Повышение концентрации циклического гуанозинмонофосфата приводит к расслаблению гладкомышечных волокон преимущественно венул и вен. Оказывает антиангинальное и спазмолитическое действие, ослабляет гладкую мускулатуру сосудистых стенок, бронхов, желудочно-кишечного тракта, желчевыводящих путей, мочеточников. При внутривенном введении вызывает быстрое уменьшение преднагрузки на сердце за счет расширения периферических вен. Уменьшает приток крови к правому предсердию, способствует снижению давления в малом круге кровообращения и регрессии симптомов при отеке легких; снижает постнагрузку, потребность миокарда в кислороде (за счет снижения преднагрузки, постнагрузки и напряжения стенок желудочков в связи с уменьшением объема сердца). Способствует перераспределению коронарного кровотока в зоны ишемизированного миокарда. Оказывает центральное тормозящее влияние на симптоматический тонус сосудов, угнетая сосудистый компонент формирования болевого синдрома. Вызывает расширение мозговых сосудов, чем объясняется головная боль при приеме препарата.

***Фармакокинетика***

Попадая в системный кровоток, 60% связывается с белками плазмы крови. Обладает высокой липофильностью, имеет большой объем распределения (3,3-1,2 л/кг). Быстро метаболизируется в печени глутатионредуктазой, воздействующей на органические нитраты, с образованием ди- и мононитратов (активен только изосорбид- 5-мононитрат), конечный метаболит-глицерин. Выводится почками в виде метаболитов.
Общий клиренс составляет 30-78 л/мин, период полувыведения – 1-3 минуты.

**Показания к применению**

- острый инфаркт миокарда, в т.ч. осложненный острой левожелудочковой недостаточностью;
- тяжелые формы стенокардии, в т.ч. нестабильная и постинфарктная стенокардия;
- отек легких, острая сердечная недостаточность, в т. ч. на фоне гипертонического криза;
- управляемая артериальная гипотензия во время оперативных вмешательств с целью уменьшения кровотоечения в операционном поле.
- Противопоказания**
- повышенная чувствительность к активному веществу, другим органическим нитратам или вспомогательным веществам;
- острое нарушение кровообращения (шок, сосудистый коллапс);
- кардиогенный шок (если не проводятся мероприятия по поддержанию конечного диастолического давления);
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) ниже 90 мм рт.ст.);
- тяжелая гиповолемия;
- тяжелая анемия;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- констриктивный перикардит;
- тампонада сердца;

- одновременный прием ингибиторов фосфодиэстеразы-5 (в т.ч. силденафила, варденафила, тадалафила);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- черепно-мозговая травма;
- изолированный митральный стеноз, аортальный стеноз, субаортальный стеноз;
- токсический отек легких;
- внутричерепная гипертензия;
- кровотворящие в мозг.

**С осторожностью**

Препарат должен применяться с особой осторожностью и при тщательном медицинском контроле в

следующих случаях:

- низкое давление наполнения левого желудочка, в т.ч. при остром инфаркте миокарда (следует избегать снижения систолического АД ниже 90 мм рт.ст.);
- нарушение функции левого желудочка (например, при левожелудочковой недостаточности);
- тенденция к ортостатическим нарушениям сосудистой регуляции;
- повышенное внутриглазное давление, в т.ч. закрытоугольная глаукома;
- тяжелая почечная и/или печеночная недостаточность (риск развития метгемоглобинемии);
- тиреотоксикоз;
- сахарный диабет;
- атеросклероз.

**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Применение препарата при беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает возможный риск для плода и/или ребенка, по назначению врача и тщательном наблюдении за состоянием беременной и развитием плода. Имеются сведения о проникновении нитратов в грудное молоко, но точное содержание нитроглицерина в грудном молоке не определялось. Также сообщалось о возможном риске развития метгемоглобинемии у младенцев. Решение о прекращении грудного вскармливания или прекращении/отказе от лечения препаратом должно приниматься после оценки преимуществ грудного вскармливания и терапии для матери.

**Способ применения и дозы**

Лечение должно проводиться в условиях стационара с индивидуальным подбором скорости инфузии препарата. Раствор вводят через автоматический дозатор или через обычную систему для внутривенных инфузий. Автоматический дозатор позволяет вводить даже неразведенный 0,1% раствор с точным дозированием скорости введения и общей дозы. Введение через обычную систему для переливания жидкости обеспечивает выбор точной дозы путем подсчета числа капель переливаемой жидкости. Для внутривенного введения препарата применяют следующие материалы: полиэтилен, полипропилен или политетрафторэтилен. Инфузионные материалы, сделанные из поливинилхлорида или полиуретана, снижают эффективность препарата в результате абсорбции (до 60%), что приходится восполнять увеличением дозы. Раствор быстро разрушается на свету, поэтому флаконы и систему для переливания необходимо экранировать светонепроницаемым материалом. Обычно применяют инфузионный раствор с концентрацией 100 или 200 мкг/мл: концентрированный раствор разводят 0,9% раствором натрия хлорида, 5% или 10% раствором декстрозы (глюкозы). Разведение – см. таблицу разведения. Рекомендуется начинать лечение с дозы 0,5-1,0 мг нитроглицерина в час (8-16 мкг/мин), при необходимости дозу постепенно (каждые 3-5 минут) увеличивают (в зависимости от эффекта и реакции частоты сердечных сокращений, центрального венозного давления и систолического АД, которое может быть снижено на 10-25% от исходного, но не должно быть ниже 90 мм рт.ст.). Если при скорости введения 20 мкг/мин не получено терапевтического эффекта, дальнейший прирост скорости введения должен составлять 10-20 мкг/мин. При появлении ответной реакции (в частности, снижение АД) дальнейшее увеличение скорости инфузии не проводится или проводится через более продолжительные промежутки времени. Максимальная доза составляет 8 мг нитроглицерина в час (133 мкг/мин), в редких случаях 10 мг в час (166 мкг/мин). При тяжелой стенокардии доза составляет 2-8 мг/ч (33-133 мкг/мин). При гипертоническом кризе с декомпенсацией сердечной деятельности под постоянным контролем АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) проводят инфузию со скоростью 2-8 мг/ч (в среднем 5 мг/ч). При контролируемой артериальной гипотензии в зависимости от вида наркоза и требуемого уровня снижения АД доза составляет 2-10 мкг/кг/мин.

Кол-во действующего вещества нитроглицерина	Разведение	5 мг	10 мг	20 мг	30 мг	40 мг	50 мг
		5 мл	10 мл	20 мл	30 мл	40 мл	50 мл
Объем инфузионного раствора, подлежащего разведению	1/10	50 мл	100 мл	200 мл	300 мл	400 мл	500 мл
	1/20	100 мл	200 мл	400 мл	600 мл	800 мл	1000 мл
Объем инфузионного раствора, предназначенного для разведения	1/40	200 мл	400 мл	800 мл	1200 мл	1600 мл	2000 мл
	1/10	55 мл	110 мл	220 мл	330 мл	440 мл	550 мл
Объем инфузионного раствора, полученного в результате разведения	1/20	105 мл	210 мл	420 мл	630 мл	840 мл	1050 мл
	1/40	205 мл	410 мл	820 мл	1230 мл	1640 мл	2050 мл

\*- в качестве инфузионного раствора для разведения может быть применен – 0,9% раствор натрия хлорида или 5% раствор декстрозы (глюкозы).

#### Инфузионная таблица

Разведение	1/10		1/20		1/40	
Требуемая скорость введения нитроглицерина в час	Инфузия					
	мл/час	капель в мин	мл/час	капель в мин	мл/час	капель в мин
0,5 мг	5,5	2	10,5	3-4	20,5	6-7
0,75 мг	8,25	3	15,75	5	30,75	10
1,0 мг	11,0	3-4	21,0	7	41,0	13-14
1,25 мг	13,75	4-5	26,25	8-9	51,25	17
1,5 мг	16,5	5-6	31,5	10-11	61,5	20-21
2,0 мг	22,0	6-7	42,0	14	82,0	26-27
2,5 мг	27,5	9	52,5	17	102,5	34
3,0 мг	33,0	11	63	21	123,0	41
3,5 мг	38,5	12-13	73,5	24-25	143,5	47-48
4,0 мг	44,0	13	84,0	28	164,0	53
4,5 мг	49,5	14-15	94,5	31-32	184,5	59-60
5,0 мг	55,0	18	105,0	35	205	68
5,5 мг	60,5	20	115,5	38-39	225,5	74-75
6,0 мг	66,0	22	126	42	246	82
7,0 мг	77,0	25-26	147	49	287,0	95-96
8,0 мг	88,0	28-29	168,0	56	328,0	108-109
9,0 мг	99,0	31-32	189,0	63	369,0	121-122
10,0 мг	110,0	36	210	70	-	-

**Побочное действие**

Для оценки частоты возникновения нежелательных явлений использованы следующие критерии (согласно классификации Всемирной организации здравоохранения): *очень часто* (≥10% назначений); *часто* (≥1% и <10%); *нечасто* (≥0,1% и <1%); *редко* (≥0,01% и <0,1%); *очень редко* (<0,01%); *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).

*Со стороны центральной нервной системы:* *очень часто* – головная боль; *часто* – сонливость, головокружение, в т. ч. постуральное.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* *нечасто* – тошнота, рвота; *очень редко* – изжога.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* *часто* – тахикардия, ортостатическая гипотензия; *нечасто* – «парадоксальное» усиление приступов стенокардии, коллапс (иногда сопровождающийся брадиаритмией и обмороком); преходящая гипоксемия вследствие относительного перераспределения кровотока в гиповентилируемые альвеолярные участки (у пациентов с ишемической болезнью сердца – может приводить к гипоксии миокарда); *редко* – цианоз; *частота неизвестна* – выраженное снижение АД, гиперемия кожи лица.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* *нечасто* – кожные аллергические реакции (в т. ч. сыпь); *частота неизвестна* – экфолиативный дерматит.

*Общие расстройства:* *часто* – астеня.
*Прочие:* *нечасто* – нечеткость зрительного восприятия; *редко* – метгемоглобинемия.

Для органических нитратов были отмечены случаи развития выраженного снижения АД, сопровождающиеся тошнотой, рвотой, беспокостью, бледностью и повышенным потоотделением.

**Передозировка**

Симптомы: резкое выраженное снижение АД (менее 90 мм рт. ст.) с ортостатической дисрегуляцией, рефлекторная тахикардия, ощущение общей слабости, головокружение и заторможенность, а также пульсирующая головная боль, «приливы» и покраснение кожи лица или верхней половины туловища, тошнота, рвота и диарея. При применении препарата в высоких дозах (более 20 мг/мл) возможно развитие метгемоглобинемии, коллапса, цианоза, одышки и тахипноэ; возможно повышение внутричерепного давления с церебральными симптомами.

Лечение: прекращение введения препарата, необходимо следить за функцией жизненно важных органов. При снижении АД следует опустить изголовье и приподнять нижней конец кровати. Как правило, АД при этом нормализуется в течение 15-20 минут; после повторного подбора скорости инфузии можно возобновить введение препарата.

При выраженном снижении АД и/или шоке следует увеличить объем циркулирующей крови; в исключительных случаях можно провести инфузию норэпинефрина (норадреналина) и/или допамина. Противопоказано применение эпинефрина (адреналина) и родственных веществ.

При метгемоглобинемии в зависимости от степени тяжести применяют аскорбиновую кислоту в форме натриевой соли в/в – 0,1-0,15 мл/кг 1% раствора до 50 мл; оксигенотерапия, проведение искусственной вентиляции легких, гемодиализ.

**Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

При одновременном применении с другими вазодилаторами, гипотензивными препаратами, в т.ч. бета-адреноблокаторами, блокаторами «медленных» кальциевых каналов, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, а также ингибиторами фосфодиэстеразы типа 5, применяемыми для лечения эректильной дисфункции (например, силденафил), прокаинамидом, нейролептиками, трициклическими антидепрессантами, ингибиторами моноаминоксидазы (МАО), а также этанолом возможно усиление гипотензивного действия.

При одновременном применении препарата с дигидроэрготамином может отмечаться увеличение концентрации дигидроэрготамина в крови, что приводит к усилению его гипотензивного действия.

При одновременном применении гепарина и нитроглицерина возможно ослабление действия гепарина. Под контролем показателей свертываемости крови подбирается соответствующая доза гепарина. После прекращения инфузии нитроглицерина возможно значительное снижение свертываемости крови, что может потребовать снижения дозы гепарина.

При одновременном применении раствора нитроглицерина и тканевого активатора плазминогена описано снижение концентрации в крови и уменьшение эффективности последнего за счет ускорения печеночного клиренса.

Сапроптерин является коферментом синтетазы оксида азота, что важно учитывать, в связи с возникновением повышенного риска артериальной гипотензии, при одновременном применении сапроптерина со всеми вазодилатирующими средствами, действие которых связано с оксидом азота, включая классических донаторов оксида азота (например, нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат, нитропруссид натрия, молсидомин и др.).

**Особые указания**

С целью профилактики нежелательного снижения АД следует индивидуально подбирать скорость введения препарата, для чего рекомендуется контроль АД и ЧСС не реже 3-4 раз в час на протяжении всего времени введения препарата.

При применении Нитроглицерина возможно перераспределение кровотока в легких, что может привести к гипоксемии и вызвать преходящую ишемию миокарда у пациентов с ишемической болезнью сердца.

После появления первых признаков непереносимости нельзя применять препарат повторно.

При лечении пациентов с сахарным диабетом 1 типа следует учитывать, что раствор содержит около 5 % глюкозы.

Раствор стерилен, не содержит консервантов. Нитроглицерин в ампулах или флаконах следует открывать в асептических условиях непосредственно перед использованием.

Если пациент ранее лечился органическими нитратами, например, изосорбида динитратом,

изосорбид-5 мононитратом, то могут потребоваться большие дозы Нитроглицерина для достижения желаемого гемодинамического эффекта.

***Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятия другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций***

В период лечения и некоторое время после необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими, потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Концентрат для приготовления раствора для инфузий 1 мг/мл.

По 5, 10 мл в ампулы бесцветного нейтрального стекла тип I с цветной точкой и насечкой или с цветным кольцом излома. На ампулы дополнительно может наноситься одно цветное кольцо.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

1, 2 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °C. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения:**

**ООО «Атолл»**

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

**Производитель: ООО «Озон»**

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

**Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»**

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru