

Działania niepożądane nitrogliceryny — konieczność edukacji chorych

Agnieszka Rojek, Radosław Szczęch

Zakład Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej w Gdańsku

Nitrogliceryna (triazotan glicerolu) to bardzo popularny lek wśród pacjentów. Jej przydatność w przerywaniu nagłego bólu dławicowego w udokumentowanej chorobie wieńcowej jest bezsporna. Stosowanie nitrogliceryny, tak jak każdego innego leku, nie jest pozbawione działań niepożądanych oraz przeciwwskazań. W związku z brakiem edukacji dotyczącej właściwego, przede wszystkim zaś bezpiecznego, stosowania substancji mnożą się incydenty przedawkowania. Te zaś znacznie obniżają jakość życia pacjenta. Zwiększają ryzyko częstych hospitalizacji na szpitalnych oddziałach ratunkowych z powodu hipotonii, nagłych utrat przytomności, zasłabnięć czy nasilonych dolegliwości stenokardialnych. Szacuje się, że średnio 32% chorych zażywa nitroglicerynę z innych wskazań niż ból w klatce piersiowej. Przyjmują ją w przypadkach pojawienia się uczucia kołatania serca, zaburzeń rytmu serca, duszności, stresu emocjonalnego, zasłabnięcia i omdlenia. Tylko nieliczni dokonują pomiaru ciśnienia tętniczego przed zażyciem leku. Niniejszy artykuł ma na celu zwrócenie uwagi na potrzebę intensywnej edukacji pacjentów w zakresie stosowanych przez nich azotanów.

Słowa kluczowe: nitrogliceryna, działania niepożądane, stabilna choroba wieńcowa

WSTĘP

Nitrogliceryna jest preparatem znanym od lat. Od 1879 roku, gdy Murrell odkrył działanie przeciwdławicowe 1-procentowego roztworu nitrogliceryny podanego doustnie, stała się ona najpopularniejszym lekiem w codziennej praktyce lekarskiej. Jest stosowana w pogotowiu ratunkowym, w lecznictwie ambulatoryjnym i zamkniętym. Jej przydatność w przerywaniu nagłego bólu dławicowego w udokumentowanej chorobie wieńcowej jest bezsporna [1]. Mimo to przewaga korzyści nad potencjalnymi działaniami niepożądanymi budzi kontrowersje w środowisku medycznym, tym bardziej, że duże rozpowszechnienie preparatu wśród chorych wydaje się pozbawione racjonalnego uzasadnienia. Pacjent z nawracającym uczuciem dys-

komfortu w klatce piersiowej (przebywający poza zakładem opieki zdrowotnej) leczy się sam, najczęściej kierowany radami znajomych. Alarmuje fakt, że traktuje się ją jako panaceum na wszystko i jedyny skuteczny środek ratujący życie. Pacjenci z trudem uświadamiają sobie, że preparat nie leczy, a w niektórych przypadkach nawet szkodzi. Posiadają go w zaskakującej ilości i w wielu postaciach farmaceutycznych. W związku z brakiem edukacji dotyczącej właściwego, przede wszystkim zaś bezpiecznego, stosowania leku mnożą się incydenty przedawkowania. Z jednej strony, zmusza to do licznych interwencji na szpitalnych oddziałach ratunkowych, co tylko potęguje dodatkowy stres pacjenta i jego bliskich, a ponadto skłania do rozszerzonej diagnostyki — w licznych przypadkach kosztownej i zupełnie nieuzasadnionej. Z drugiej zaś strony, silna wiara pacjenta w skuteczność leku i brak umiejętności rozpoznawania objawów sugerujących zawał serca może wpłynąć na opóźnienie w powiadomieniu pogotowia ratunkowego w sytuacjach bezpośredniego zagroże-

Adres do korespondencji:

lek. Agnieszka Rojek
Zakład Nadciśnienia Tętniczego AMG
ul. Dębinki 7c, 80-952 Gdańsk
tel.: 0 58 349 25 27, faks: 0 58 349 26 01
e-mail: arojek@amg.gda.pl

nia życia [2, 3]. Niniejszy artykuł ma na celu zwrócenie uwagi na potrzebę intensywnej edukacji chorych w zakresie zażywanych przez nich azotanów.

POSTAĆ CHEMICZNA

Nitrogliceryna (triazotan glicerolu), podobnie jak monoazotan i diazotan izosorbidu, należy do grupy azotanów organicznych, zwanych popularnie — niezgodnie z wiedzą farmakologiczną i chemiczną — nitrataami (tab. 1). Różnią się one farmakokinetyką. Nitrogliceryna, w odróżnieniu od pozostałych, jest lekiem szybko- i krótkodziałającym. Szacuje się, że jej okres półtrwania wynosi 2–3 minuty. W związku z powyższym panuje ogólne przekonanie, że jest substancją całkowicie bezpieczną. Stanowi lek z wyboru niemal u wszystkich pacjentów z podejrzeniem choroby wieńcowej.

DOSTĘPNE FORMY LEKU

Wśród dostępnych postaci nitrogliceryny wyróżnia się: tabletki podjęzykowe — 0,5 mg, aerozol — jedno rozpyle-

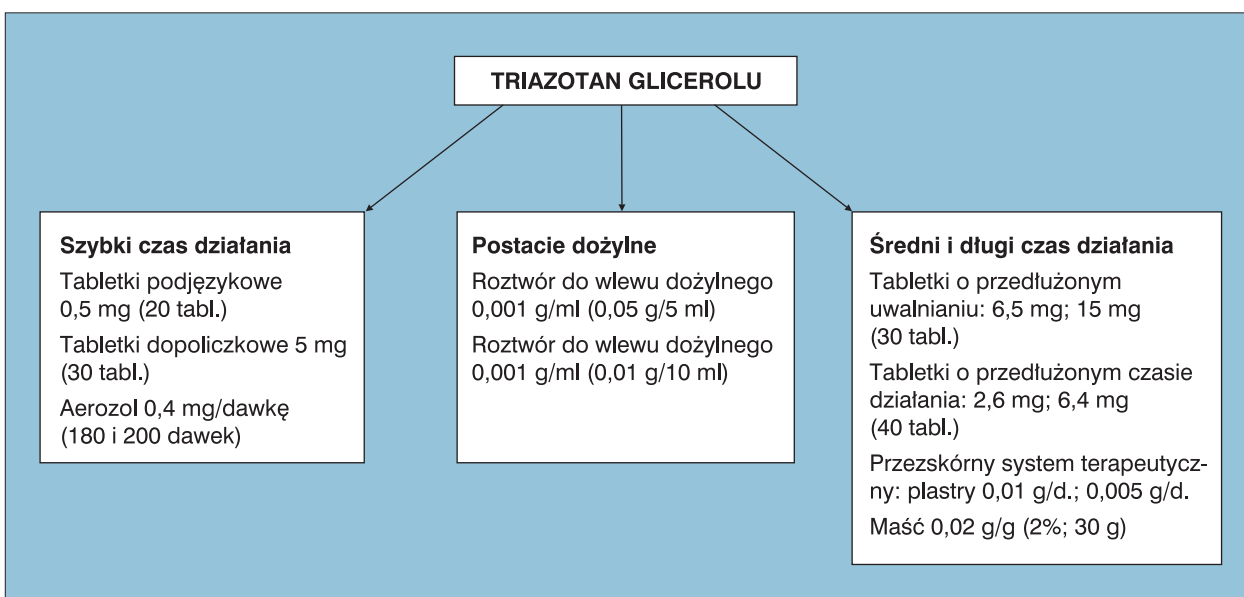
nie zawiera 0,4 mg substancji czynnej, tabletki dopoliczkowe (działają nawet do kilku godzin), plastry, maści oraz postaci dożylnie (ryc. 1). Efekt działania zależy od indywidualnej reakcji organizmu. *Spray* i tabletki podjęzykowe są zarejestrowane do przerywania napadów dławicy piersiowej. W ciągu 15 minut nie powinno się przekraczać łącznej dawki 1–1,5 mg. Diazotan izosorbidu jest także dostępny w formie tabletek podjęzykowych, ale czas reakcji jest zdecydowanie dłuższy niż triazotanu glicerolu. Najwygodniejszy i najbardziej ekonomiczny w przechowywaniu jest aerozol. Jest on znacznie trwalszy w porównaniu z szybko ulegającymi rozkładowi po ekspozycji na powietrze tabletkami. Pacjent powinien być poinformowany, by nie wstrząsał pojemnikiem z aerozolem, ponieważ wpływa to na wielkość odmierzanej dawki substancji czynnej.

HEMODYNAMICZNY MECHANIZM DZIAŁANIA

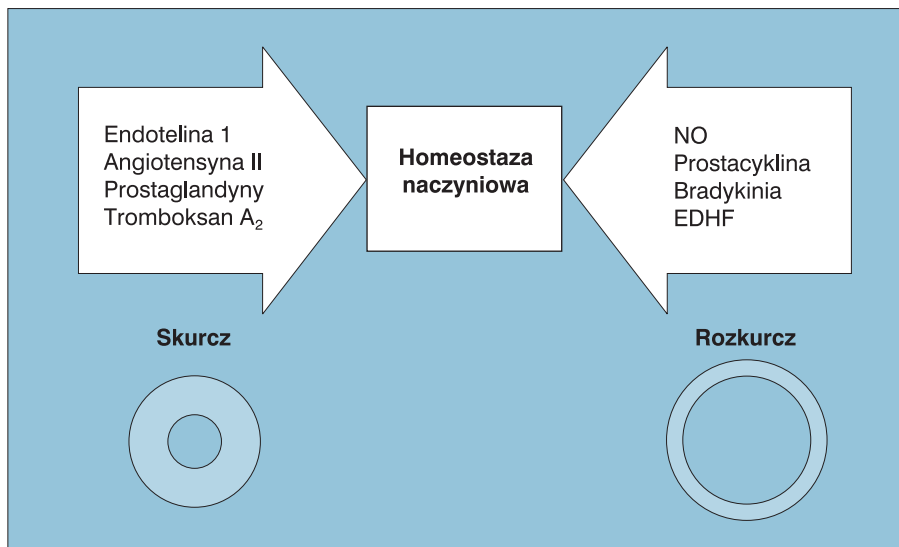
Tlenek azotu (NO, *nitric oxide*) jest kluczowym czynnikiem w regulacji napięcia i reaktywności naczyń (ryc. 2) [4].

Tabela 1. Azotany organiczne — podział z uwzględnieniem czasu działania

Azotany szybko działające	Azotany o przedłużonym uwalnianiu
<ul style="list-style-type: none"> Aerozol działający po 30 s Tabletki podjęzykowe działające po 1–2 min 	<ul style="list-style-type: none"> Początek działania po 15–30 min Czas trwania 5–10 h
Triazotan glicerolu	Triazotan glicerolu
Diazotan izosorbidu	Monoazotan izosorbidu
	Diazotan izosorbidu



Rycina 1. Preparaty proste triazotanu glicerolu (w nawiasach podano liczbę tabletek w opakowaniu w przypadku preparatów doustnych)

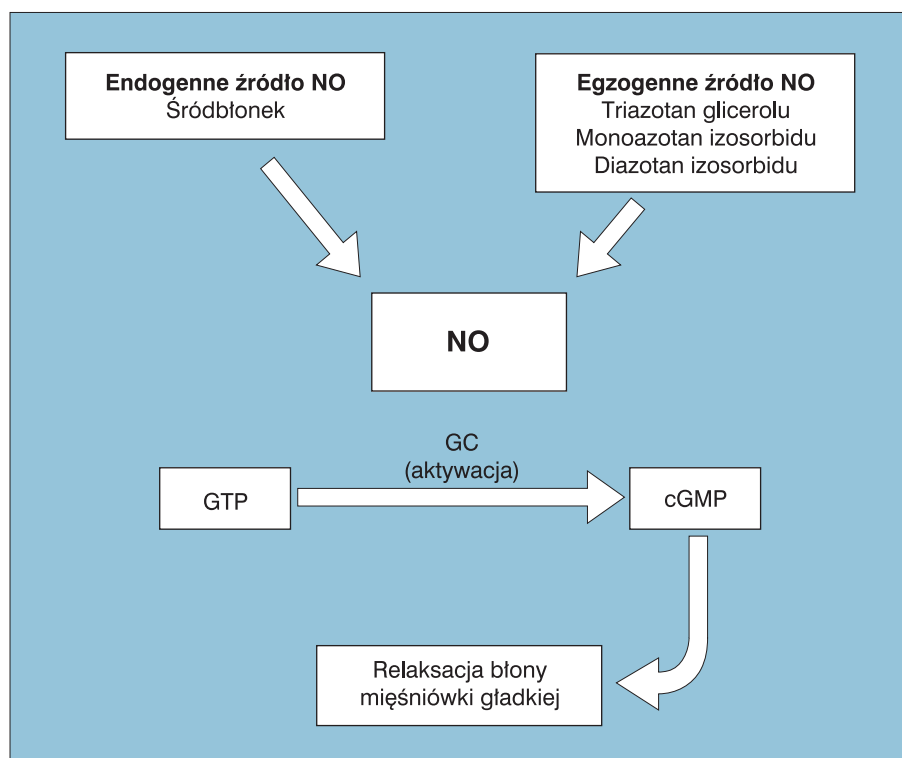


Rycina 2. Substancje śródbłonkowe odpowiadające za skurcz i rozkurcz naczyń; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; EDHF (*endothelium-derived hyperpolarizing factor*) — śródbłonkowy czynnik hiperpolaryzujący

Nitrogliceryna wykazuje właściwości relaksacyjne dzięki uwalnianiu tlenu azotu. Jej mechanizm działania na poziomie komórkowym wyjaśniono na rycinie 3. Przez zwiotczenie mięśniówki gładkiej rozszerza naczynia oporowe krążenia wieńcowego. Zwiększa perfuzję krwi, zwłaszcza w warstwie podwierzdiowej mięśnia sercowego. Jej zasadnicza rola w regulacji krążenia wieńcowego polega na poprawie funkcji śródbłonka (wyrównanie deficytu NO), rozszerzeniu zwężonych tętnic oraz zwiększeniu miejscowego przepływu w krążeniu obocznym w kierunku wciąż żywego miokardium (w razie okluzji lub zamknięcia unaczyniającej go tętnicy). Zwiększa także rezerwę wieńcową. Dodatkowo nitrogliceryna zmniejsza adhezję i agregację płytek krwi. Jest lekiem głównie rozszerzającym żyłne łóżysko naczyniowe. Zwiększa jego pojemność szybko, silnie i krótkotrwanie. Azotany zmniejszają obciążenie wstępne (*preload*), ograniczając powrót żylny do mięśnia sercowego i redukując ciśnienie końcoworozkurczowe lewej komory. Obniżają ciśnienie zaklinowania tętnicy płucnej. Zmniejsza się rozmiar i napięcie ścian komór serca. W umiarkowanym stopniu rozszerzają systemowe łóżysko tętnicze, ograniczając obciążenie następcze (*afterload*). Ma to na celu przywrócenie równowagi tlenowej mięśnia sercowego. Wpływając na podatność i opór systemowy, leki te obniżają ciśnienie tętnicze i rzut serca. Dla lekarza praktyka niezwykle ważna jest znajomość rozmaitych efektów hemodynamicznych wywołanych przez nitroglicerynę.

WSKAZANIA I PRZECIWSKAZANIA

Podczas ostatnich kilkadziesiąt lat ukazało się wiele prac oryginalnych i pogładowych opisujących korzyści z zastosowania krótkodziałających azotanów w zaostrzeniach choroby wieńcowej [5]. Typowy ból dławicowy ma charakter napadowy. Jest to zazwyczaj, poprzedzone wysiłkiem fizycznym lub stresem, uczucie ucisku bądź rozpierania w klatce piersiowej z możliwym promieniowaniem do lewego ramienia, rzadziej do żuchwy czy kręgosłupa. Ustępuje w spoczynku i po zażyciu nitrogliceryny. Uwzględniając powyższe, nitrogliceryna może być przydatnym „narzędziem” w różnicowaniu dolegliwości w klatce piersiowej niewiadomego pochodzenia [6]. Azotany zrobiły zawrotną karierę nie tylko jako leki przerywające nagły ból dławicowy, ale dodatkowo jako leki stosowane w niektórych przypadkach profilaktycznie w objawowej i niemej chorobie wieńcowej. Pod warunkiem ich odpowiednio wcześniejszego zażycia zwiększają tolerancję wysiłku fizycznego. Ograniczają czas trwania bólu dławicowego wywołanego aktywnością fizyczną bądź stresem emocjonalnym. Stanowią jednak grupę leków uzupełniających obok preparatów, które mają mocno ugruntowaną pozycję w terapii niewydolności serca i choroby wieńcowej: β -adrenolityków, inhibitorów konwertazy angiotensyny, statyn, leków przeciwplatek. Nitrogliceryna samodzielnie nie wpływa na zmniejszenie śmiertelności w niewydolności serca [1]. Na uwagę zasługuje fakt, że długotrwałe stosowanie azotanów o przedłużonym



Rycina 3. Mechanizm komórkowy azotanów [18]; NO (*nitric oxide*) — tlenek azotu; GC (*guanylate cyclase*) — cyklaza guanylowa GTP (*guanosine triphosphate*) — guanozynotrifosforan; cGMP (*cyclic guanosine monophosphate*) — cykliczny guanozynomonofosforan

działaniu stymuluje rozwój tolerancji organizmu, a w konsekwencji — brak należytej reakcji na zastosowanie preparatów krótkodziałających [7–9]. Dochodzi więc do ciągłego zwiększania dawek i mechanizmu błędnego koła. Około 30% chorych zażywa równolegle azotany długo- i krótkodziałające (dane niepublikowane, obserwacja własna). Przeciwwskazaniem do stosowania nitrogliceryny jest niedociśnienie tętnicze (< 100 mm Hg), ciężka bradykardia lub częstoskurcz w przebiegu zawału serca, zapalenie osierdzia, tamponada serca, krwotok mózgowy. Względny przeciwwskazaniem jest kardiomiopatia przerostowa zawężająca, w której może dojść do nasilenia zwężenia drogi odpływu lewej komory i zwiększenia stopnia niedomykalności zastawki mitralnej. W każdym przypadku należy przeprowadzić szczegółowy wywiad dotyczący przyjmowania inhibitorów fosfodiesterazy. W literaturze zawarte są ostrzeżenia przed objawami ostrego zatrucia azotanami pod postacią sinicy i methemoglobinemii.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Nie w każdej sytuacji podawanie nitrogliceryny jest korzystne. Paradoksalnie u osób nadwrażliwych lub po

przedawkowaniu leku dochodzi do spadku ciśnienia tętniczego. Mechanizmy kompensacyjne w formie zaktywowanego układu renina–angiotensyna–aldosteron, z następczym wyrzutem katecholamin, wywołują przyspieszenie rytmu serca, zmniejszenie przepływu systemowego i wzmożenie deficytu tlenowego mięśnia sercowego. Najczęściej spotykanymi działaniami niepożądanymi są utrzymujące się nawet do 2 godzin silne bóle i zawroty głowy, pulsowanie w skroniach, hipotonia ortostatyczna, zaczerwienienie twarzy i wymioty [6, 10]. Stosując aerozol, należy się spodziewać miejscowych dolegliwości, takich jak pieczenie języka czy zaburzenia smaku. Różnice w działaniu poszczególnych preparatów wydają się znikome. Mimo to zarejestrowano istotny wzrost częstości rytmu serca po zażyciu tabletek podjęzykowych [11]. Rzadkim, ale dobrze udokumentowanym powikłaniem jest ciężka bradykardia z następczą asystolią [12, 13]. Ryzyko jej wystąpienia przeważa u pacjentów z ostrym zespołem wieńcowym. Głównym przeciwwskazaniem do zastosowania nitrogliceryny jest zawał ściany dolnej i prawej komory serca, typowo przebiegający ze spadkiem ciśnienia tętniczego i zaburzeniami przewodzenia w zapisie elektro-

kardiograficznym. Podanie w takiej sytuacji nawet pół tabletki nitrogliceryny potęguje gwałtowne obniżenie ciśnienia, w efekcie wywołując wstrząs. W związku z tym stosowanie leku wymaga szczegółowego monitorowania. W wielu przypadkach jest on nadal regularnie przepisywany w podstawowej opiece zdrowotnej. Na jednym z internetowych portali poświęconych pacjentom zamieszczono ostrzeżenie, że substancja silnie rozszerza naczynia krwionośne, powodując gwałtowny spadek ciśnienia tętniczego. Na tym samym portalu znajduje się jednak następujące zalecenie: „w razie gdy pierwsza dawka nie skutkuje, po kilku minutach należy przyjąć więcej”. Nie sprecyzowano wielkości dawki uzupełniającej. Trudno oczekiwać od pacjenta świadomości podejmowanego ryzyka przez ciągle zwiększanie dawek w oczekiwaniu na pożądaną efekt. O konsekwencje nietrudno. Niewłaściwie aplikowany preparat może wręcz zaostrzyć dolegliwości stenokardialne. Na szpitalnych oddziałach ratunkowych mnożą się przypadki zasłabnięć i utrat przytomności. Celowo jest to jedna z najczęściej wykorzystywanych substancji do prowokowania omdleń w trakcie testów pochyleniowych. U każdego chorego należy więc indywidualnie rozważyć wskazania, uwzględniając stopień wrażliwości organizmu na lek.

POTRZEBA EDUKACJI PACJENTÓW

W latach 80. dużo uwagi poświęcano korzyściom i możliwym działaniom niepożądanym zastosowania nitrogliceryny. W trakcie jednej z obserwacji u 6 osób na 44 badanych wystąpiły takie działania, w tym jedno omdlenie [14]. Od tego czasu minęło 20 lat — temat zszedł na dalszy plan, ale problem nie przestał istnieć. Nadmierne popularność i zbyt częste stosowanie nitrogliceryny jest „plagą” XXI wieku. Zdumiewa fakt, że chorzy często sami, wbrew zaleceniom, przerywają farmakoterapię inhibitorami konwertazy angiotensyny, lekami β -adrenolitycznymi. Paradoksalnie bez najmniejszych wątpliwości ochoczo stosują azotany, z reguły nieprzepisane przez lekarza. Aż w 38% przypadków dysponują lekiem od znajomych i rodziny (dane niepublikowane, obserwacja własna). Szacuje się, że średnio 32% chorych stosuje nitroglicerynę z innych wskazań niż ból w klatce piersiowej. Według raportu z lat 90. wysoki odsetek badanych zażyło lub był gotowy zażyć azotany w celu zwalczania takich objawów, jak: zawroty głowy, kołatanie serca, stres, zasłabnięcie i omdlenie [15]. Obserwację powtórzono 10 lat później, uzyskując podobne rezultaty [2]. W 2001 roku wykazano, że niemal

31% chorych ma techniczne problemy z zastosowaniem leku, a 39% nie jest pewnych, kiedy może szukać dalszej pomocy medycznej [16]. Wielu nie potrafi odpowiedzieć, czy istnieje limit jednorazowej dawki nitrogliceryny i określony odstęp czasowy między kolejnymi dawkami. Tylko 10% pacjentów szpitalnej izby przyjęć potrafi wymienić przeciwwskazania do stosowania leku. Aż w 60% przypadków przed zażyciem nitrogliceryny nie jest wykonany pomiar ciśnienia tętniczego. Obecnie nawet w połowie obserwacji na szpitalnych oddziałach ratunkowych stwierdza się nieuzasadnione i wręcz szkodliwe przyjęcie nitrogliceryny. W 23% są to interwencje spowodowane omdleniami, w kilku — zawałem prawej komory serca powikłanym gwałtownym spadkiem ciśnienia tętniczego. Istnieją również przypadki zażycia leku w nawrotnym częstoskurczu przedsionkowo-komorowym oraz przez osoby predysponowane do omdleń, z potwierdzonym zespołem wazowagalnym (dane niepublikowane, obserwacja własna). Liczne działania niepożądane znacznie obniżają jakość życia chorych [2]. Nitrogliceryna ma właściwe zastosowanie tylko wtedy, gdy pacjent jest szczegółowo poinformowany o wskazaniach i bezpieczeństwie jej stosowania. Leży to w gestii zarówno lekarza, jak i farmaceuty. Obecnie, przy dużym braku edukacji, dziwi nieograniczony dostęp do leku.

NITROGLICERYNA WCZORAJ I DZIŚ

— PODSUMOWANIE

Nitrogliceryna zyskała popularność długo przed tym, gdy zaczęto mówić o jakości życia pacjenta i długo przed tym, zanim w medycynie stały się istotne zasady *evidence-based medicine* (medycyny opartej na faktach). Tymczasem poprawa rokowania czy też zmniejszenie liczby hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych u osób stosujących azotany, jak dotąd, nie zostały udowodnione [17]. Opracowane przez światowych ekspertów standardy postępowania w stabilnej chorobie wieńcowej wskazują na inhibitory konwertazy angiotensyny, statyny, leki β -adrenolityczne oraz kwas acetylosalicylowy jako leki o ugruntowanej pozycji zgodnie z zasadami *evidence-based medicine*. W ramach opieki przedszpitalnej azotany są głównie lekami objawowymi nie zaś leczącymi, mimo wielu udowodnionych mechanizmów działania. Nitroglicerynę należy stosować z rozważą. Engelberg i wsp. przeprowadzili badanie [18], zakładające ocenę efektów działania nitrogliceryny podawanej przez zespoły wyjazdowe pogotowia ratunkowego. Rejestrowano dolegliwości przed i po

farmakoterapii, wraz z próbą określenia intensywności bólu zamostkowego w 10-stopniowej skali. W większości przypadków nastąpiło przemijające zmniejszenie bólu o średnio 2,6 punktów, przy czym u 10% chorych dolegliwości ustąpiły całkowicie. Na 1600 interwencji zarejestrowano jedynie pojedyncze przypadki głębokiej bradykardii, hipotonii (< 90 mm Hg) i omdlenia w przebiegu nadwrażliwości na lek. Średni spadek skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego wynosił odpowiednio 11,8 mm Hg i 4 mm Hg [19]. W przeważającej większości przypadków nitroglicerynę zastosowano z powodzeniem, jednak to wykwalifikowany personel medyczny decydował o jej zaaplikowaniu. W tym przypadku podawano ją tylko z 2 wskazań: bólu stenokardialnego w chorobie wieńcowej oraz duszności spowodowanej niewydolnością serca. Niewątpliwie wymagana jest wiedza i wysoka świadomość ryzyka, aby właściwie rozważyć zastosowanie nitrogliceryny w ramach opieki przedszpitalnej. Wydaje się, że dokładne przeszkolenie pacjentów mogłoby ograniczyć nieuzasadnione stosowanie leku, a dodatkowo zwrócić uwagę na istotność pomiaru ciśnienia tętniczego przed inter-

wencją farmakologiczną. Po raz pierwszy należy zaaplikować choremu 0,25 mg nitrogliceryny w obecności lekarza, w celu oceny stopnia wrażliwości pacjenta na lek oraz zminimalizowania potencjalnego stresu przed jego kolejnym samodzielnym zażyciem.

Zadaniem niniejszego artykułu było podsumowanie aktualnych wskazań i przeciwwskazań do stosowania krótkodziałających azotanów w opiece przedszpitalnej, jak również podkreślenie coraz częstszego działania niepożądanego nitrogliceryny. Mimo wielu obiekcji wciąż pozostaje ona najbardziej efektywnym lekiem w objawowej terapii stabilnej choroby wieńcowej. Po prawie 130 latach nabywanych doświadczeń wciąż brakuje dużych randomizowanych badań, porównujących azotany z placebo. W przyszłości zapewne powstaną nowe strategie terapeutyczne w profilaktyce i leczeniu chorób układu sercowo-naczyniowego. Jednak obok nowoczesnych leków nadal będą stosowane obecne od dawna w praktyce klinicznej azotany, dlatego powinno to skłonić lekarzy do położenia większego nacisku na edukację chorych.

PIŚMIENNICTWO

- Abrams J. Beneficial actions of nitrates in cardiovascular disease. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 31S–37S.
- Kimble L.P., Kunik C.L. Knowledge and use of sublingual nitroglycerin and cardiac-related quality of life in patients with chronic stable angina. *J. Pain Symptom. Manage* 2000; 19 (2): 109S–117S.
- Goff D.C., Sellers D.E., McGovern P.G. i wsp. Knowledge of heart attack symptoms in a population survey in the United States. The REACT Trial. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 2329S–2338S.
- Verma S., Anderson T. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002; 105: 546S–549S.
- Silber S. Nitrates: why and how should they be used today? Current status of the clinical usefulness of nitroglycerin, isosorbide dinitrate and isosorbide-5-mononitrate. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1990; 38 (supl. 1): 35S–51S.
- His D.H., Roshandel A., Singh N., Szombathy T., Meszaros Z.S. Headache response to glyceryl trinitrate in patients with and without obstructive coronary artery disease. *Heart* 2005; 91: 1164S–1166S.
- Thadani U. Role of nitrates in angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1992; 24, 70 (8): 43S–53S.
- Thadani U. Nitrates for angina pectoris. A critical review of therapeutic efficacy and tolerance. *Herz* 1984; 9 (3): 123S–136S.
- Parker J.D., Parker J.O. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338 (8): 520S–532S.
- Noike H., Iizuka T., Matsumoto J. i wsp. Headache due to nitroglycerin administration and its clinical significance. *J. Cardiol.* 2002; 40 (4): 159S–165S.
- Laslett L.J., Baker L. Sublingual nitroglycerin administered by spray versus tablet: comparative timing of hemodynamic effects. *Cardiology* 1990; 77 (4): 303S–310S.
- Brandes W., Santiago T., Limacher M. Nitroglycerin-induced hypotension, bradycardia, and aystole: report of a case and review of the literature. *Clin. Cardiol.* 1990; 13 (10): 741S–744S.
- Wuerz R., Swope G., Meador S., Holliman C.J., Roth G.S. Safety of prehospital nitroglycerin. *Ann. Emerg. Med.* 1994; 23 (1): 31S–36S.
- Kelly J.M. Sublingual nitroglycerin: improving patient compliance with a demonstration dose. *J. Am. Board Fam. Pract.* 1988; 1 (4): 251S–254S.
- Bassan M. Defining the proper role for self-administered sublingual nitroglycerin. A survey of physicians and patients. *Chest* 1991; 100 (1): 34S–38S.
- McGovern E.M., Mackay C., Hair A., Lindsay H., Bryson S.M. Pharmaceutical care needs of patients with angina. *Pharm. World Sci.* 2001; 23 (5): 175S–176S.
- Darius H. Role of nitrates for the therapy of coronary artery disease patients in the years beyond 2000. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1999; 34 (supl. 2): 15S–20S.
- Engelberg S., Singer A.J., Moldashel J. i wsp. Effects of prehospital nitroglycerin on hemodynamics and chest pain intensity. *Prehosp. Emerg. Care* 2000; 4 (4): 290S–293S.
- Herman L.L. The prehospital use of nitroglycerin according to standing medical orders in an urban EMS system. *Prehospital Disaster Med.* 1993; 8 (1): 29S–33S.