

Nitrates for acute heart failure syndromes

Abel Wakai^{1,*}, Aileen McCabe¹, Rachel Kidney², Steven C Brooks³, Rawle A Seupaul⁴, Deborah B Diercks⁵, Nigel Salter⁶, Gregory J Fermann⁷, Caroline Pospisil⁸

Database Title

[The Cochrane Library
\(http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html\)](http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html)

Editorial Group: [Cochrane Heart Group
\(/o/cochrane/about/articles/VASC/frame.html\)](http://www.thecochranelibrary.com/0/cochrane/about/articles/VASC/frame.html)

Published Online: 6 AUG 2013

Assessed as up-to-date: 20 JAN 2012

DOI: 10.1002/14651858.CD005151.pub2

Copyright © 2013 The Cochrane Collaboration.
Published by John Wiley & Sons, Ltd.

Additional Information

Abstract [Article \(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/full\)](http://doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/full) **Figures** [\(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/figures\)](http://doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/figures)

Tables [\(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/tables\)](http://doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/tables) **References** [\(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/references\)](http://doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/references)

Other Versions [\(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/otherversions\)](http://doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/otherversions) **Cited By** [\(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/citedby\)](http://doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/citedby)

[View Full Article \(HTML\) \(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/full\)](http://doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/full) | [Summary \(66K\) \(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/pdf/abstract\)](http://doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/pdf/abstract) | [Standard \(410K\) \(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/pdf/standard\)](http://doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/pdf/standard) | [Full \(453K\) \(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/pdf\)](http://doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/pdf/full)

-

Abstract**Background**

Current drug therapy for acute heart failure syndromes (AHFS) consists mainly of diuretics supplemented by vasodilators or inotropes. Nitrates have been used as vasodilators in AHFS for many years and have been shown to improve some aspects of AHFS in some small studies. The aim of this review was to determine the clinical efficacy and safety of nitrate vasodilators in AHFS.

Objectives

To quantify the effect of different nitrate preparations (isosorbide dinitrate and nitroglycerin) and the effect of route of administration of nitrates on clinical outcome, and to evaluate the safety and tolerability of nitrates in the management of AHFS.

Search methods

We searched the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (*The Cochrane Library* 2011, Issue 3), MEDLINE (1950 to July week 2 2011) and EMBASE (1980 to week 28 2011). We searched the Current Controlled Trials MetaRegister of Clinical Trials (compiled by Current Science) (July 2011). We checked the reference lists of trials and contacted trial authors. We imposed no language restriction.

Selection criteria

Randomised controlled trials comparing nitrates (isosorbide dinitrate and nitroglycerin) with alternative interventions (frusemide and morphine, frusemide alone, hydralazine, prenalterol, intravenous nesiritide and placebo) in the management of AHFS in adults aged 18 and over.

Data collection and analysis

Two authors independently performed data extraction. Two authors performed trial quality assessment. We used mean difference (MD), odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) to measure effect sizes. Two authors independently assessed and rated the methodological quality of each trial using the Cochrane Collaboration tool for assessing risk of bias.

Main results

Four studies (634 participants) met the inclusion criteria. Two of the included studies included only patients with AHFS following acute myocardial infarction (AMI); one study excluded patients with overt AMI; and one study included participants with AHFS with and without acute coronary syndromes.

Based on a single study, there was no significant difference in the rapidity of symptom relief between intravenous nitroglycerin/N-acetylcysteine and intravenous frusemide/morphine after 30 minutes (fixed-effect MD -0.30, 95% CI -0.65 to 0.05), 60 minutes (fixed-effect MD -0.20, 95% CI -0.65 to 0.25), three hours (fixed-effect MD 0.20, 95% CI -0.27 to 0.67) and 24 hours (fixed-effect MD 0.00, 95% CI -0.31 to 0.31). There is no evidence to support a difference in AHFS patients receiving intravenous nitrate vasodilator therapy or alternative interventions with regard to the following outcome measures: requirement for mechanical ventilation, systolic blood pressure (SBP) change after three hours and 24 hours, diastolic blood pressure (DBP) change after 30, 60 and 90 minutes, heart rate change after 30 minutes, 60 minutes, three hours and 24 hours, pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) change after three hours and 18 hours, cardiac output (CO) change after 90 minutes and three hours and progression to myocardial infarction. There is a significantly higher incidence of adverse events after three hours with nitroglycerin compared with placebo (odds ratio 2.29, 95% CI 1.26 to 4.16) based on a single study. There was no consistent evidence to support a difference in AHFS patients receiving intravenous nitrate vasodilator therapy or alternative interventions with regard to the following secondary outcome measures: SBP change after 30 and 60 minutes, heart rate change after 90 minutes, and PAOP change after 90 minutes. None of the included studies reported healthcare costs as an outcome measure. There were no data reported by any of the studies relating to the acceptability of the treatment to the patients (patient satisfaction scores).

Overall there was a paucity of relevant quality data in the included studies. Assessment of overall risk of bias in these studies was limited as three of the studies did not give sufficient detail to allow assessment of potential risk of bias.

Authors' conclusions

There appears to be no significant difference between nitrate vasodilator therapy and alternative interventions in the treatment of AHFS, with regard to symptom relief and haemodynamic variables. Nitrates may be associated with a lower incidence of adverse effects after three hours compared with placebo. However, there is a lack of data to draw any firm conclusions concerning the use of nitrates in AHFS because current evidence is based on few low-quality studies.

-

Plain language summary**Nitrates for acute heart failure syndromes**

Heart failure occurs when the lower muscular heart chamber is unable to fill or eject blood normally due to heart disease of any origin. Acute heart failure syndromes (AHFS) are defined as gradual or rapid (over a period of less than 48 hours) deterioration in heart failure signs and symptoms resulting in a need for urgent therapy. There are many types of drugs and non-drug based interventions used for the treatment of AHFS. The aim of this review has been to determine the effectiveness and safety of nitrates (one drug group used for the treatment of AHFS) compared with alternative interventions in the treatment of patients with AHFS.

The four studies in this review included 634 patients with AHFS and employed two types of nitrates (isosorbide dinitrate and

nitroglycerin). The studies compared nitrates with frusemide and morphine, frusemide alone, hydralazine, prenalterol, intravenous nesiritide and placebo. The study population in the trials was predominantly male (469/634 or 74% of all the patients included in the studies were male). The findings of this review indicate that there is no significant difference between nitrates and alternative treatment interventions for patients with AHFS in terms of healthcare outcomes. Nitrates appeared to be well tolerated in all four studies. Headaches is the most common side effect reported by patients. Headaches occurred more frequently when compared with nesiritide. There appeared to be no significant difference in the occurrence of symptomatic hypotension, pain, nausea and angina between patients administered nitroglycerin and nesiritide. The included studies did not report healthcare costs as an outcome measure.

The limitations of the review include the following: there were few studies eligible for inclusion (only four); the quality of the studies were relatively poor; the study participants were predominantly male; and all the eligible studies were conducted in developed Western countries. Consequently, the findings may not be generalisable to other healthcare settings and to females. The review also found no consistent evidence to support a difference in AHFS patients receiving nitrates or alternative interventions with regard to many of the healthcare outcome measures studied. Due to these limitations, the results of the review preclude definitive conclusions regarding the effectiveness and safety of nitrates compared with alternative interventions in the treatment of patients with AHFS.

-

Résumé

Nitrates dans les syndromes d'insuffisance cardiaque aiguë

Contexte

Les traitements médicamenteux actuels contre les syndromes d'insuffisance cardiaque aiguë (SICA) se composent principalement de diurétiques auxquels sont ajoutés des vasodilatateurs ou des inotropes. Les nitrates sont utilisés comme vasodilatateurs dans les SICA depuis de nombreuses années et se sont révélés efficaces contre certains aspects des SICA dans des études de petite taille. L'objectif de cette revue était de déterminer l'efficacité et l'innocuité clinique des vasodilatateurs nitriques dans les SICA.

Objectifs

Quantifier les effets de différentes préparations nitriques (l'isosorbide dinitrate et la nitroglycérine) et les effets liés à la voie d'administration des nitrates sur les résultats cliniques, mais aussi évaluer l'innocuité et la tolérance des nitrates dans la prise en charge des SICA.

Stratégie de recherche documentaire

Nous avons effectué des recherches dans le registre Cochrane des essais contrôlés (CENTRAL) (*The Cochrane Library* 2011, numéro 3), MEDLINE (de 1950 à la semaine 2 de juillet 2011) et EMBASE (de 1980 à la semaine 28 de 2011). Nous avons effectué des recherches dans les essais contrôlés actuels du méta-registre des essais cliniques (compilé par Current Science) (juillet 2011). Nous avons consulté les listes bibliographiques des essais et contacté leurs auteurs. Nous n'avons imposé aucune restriction linguistique.

Critères de sélection

Des essais contrôlés randomisés comparant des nitrates (l'isosorbide dinitrate et la nitroglycérine) à des interventions alternatives (le furosémide et la morphine, le furosémide seul, l'hydralazine, le prénaltérol, le nésiritide par voie intraveineuse et un placebo) dans la prise en charge des SICA chez des adultes âgés de plus de 18 ans.

Recueil et analyse des données

Deux auteurs ont indépendamment extrait des données. Deux auteurs ont évalué la qualité méthodologique des essais. Nous avons utilisé la différence moyenne (DM), les odds ratio (OR) et les intervalles de confiance (IC) à 95 % pour mesurer l'ampleur des effets. Deux auteurs ont indépendamment évalué et noté la qualité méthodologique de chaque essai à l'aide de l'outil de The Cochrane Collaboration afin de déterminer les risques de biais.

Résultats Principaux

Quatre études (634 participants) répondaient aux critères d'inclusion. Deux des études incluses étaient uniquement composées de patients atteints de SICA suite à un infarctus aigu du myocarde (IAM) ; une étude excluait les patients ayant été victimes d'un IAM patent et une étude incluait des participants atteints de SICA avec et sans syndromes coronariens aigus.

D'après une étude, il n'y avait aucune différence significative au niveau de la rapidité du soulagement des symptômes entre la nitroglycérine par voie intraveineuse/le N-acétylcystéine et le furosémide par voie intraveineuse/la morphine au bout de 30 minutes (DM à effets fixes - 0,30, IC à 95 % - 0,65 à 0,05), 60 minutes (DM à effets fixes - 0,20, IC à 95 % - 0,65 à 0,25), trois heures (DM à effets fixes 0,20, IC à 95 % - 0,27 à 0,67) et 24 heures (DM à effets fixes 0,00, IC à 95 % - 0,31 à 0,31). Il n'existe aucune preuve signalant une différence chez les patients atteints de SICA bénéficiant d'un traitement à base de vasodilatateurs nitriques par voie intraveineuse ou d'interventions alternatives concernant les critères de jugement suivants : besoin d'une ventilation mécanique, variation de la pression artérielle systolique (PAS) après trois heures et 24 heures, variation de la pression artérielle diastolique (PAD) après 30, 60 et 90 minutes, variation de la fréquence cardiaque à 30 minutes, 60 minutes, trois heures et 24 heures, variation de la pression artérielle pulmonaire d'occlusion (PAPO) après trois heures et 18 heures, variation du débit cardiaque (DC) à 90 minutes et trois heures et progression vers un infarctus du myocarde. D'après une étude, il existe une incidence des événements indésirables significativement plus élevée après trois heures avec la nitroglycérine par rapport à un placebo (odds ratio 2,29, IC à 95 % 1,26 à 4,16). Il n'y avait aucune preuve probante signalant une différence chez les patients atteints de SICA bénéficiant d'un traitement à base de vasodilatateurs nitriques par voie intraveineuse ou d'interventions alternatives concernant les critères de jugement secondaires suivants : variation de la PAS après 30 et 60 minutes, variation de la fréquence cardiaque après 90 minutes et variation de la PAPO après 90 minutes. Aucune des études incluses ne rapportaient les coûts des soins de santé comme critère de jugement. Aucune d'entre elles ne rapportaient de données concernant l'acceptabilité du traitement par les patients (scores de satisfaction des patients).

Dans l'ensemble, il n'y avait pas de données suffisamment pertinentes dans les études incluses. L'évaluation des risques de biais globaux dans ces études était limitée car trois des études ne fournissaient pas suffisamment de détails pour pouvoir évaluer d'éventuels risques de biais.

Conclusions des auteurs

Il semble qu'il n'y ait aucune différence significative entre un traitement par vasodilatateurs nitriques et des interventions alternatives dans le traitement de SICA, en termes de soulagement des symptômes et de variables hémodynamiques. Les nitrates peuvent être associés à une baisse de l'incidence des effets indésirables après trois heures par rapport à un placebo. Toutefois, les données sont insuffisantes pour pouvoir tirer des conclusions définitives concernant l'utilisation de nitrates contre les SICA, car les preuves actuelles reposent sur quelques études de qualité médiocre.

-

Résumé simplifié

Nitrates dans les syndromes d'insuffisance cardiaque aiguë

Nitrates dans les syndromes d'insuffisance cardiaque aiguë

L'insuffisance cardiaque se traduit par l'incapacité de la cavité inférieure du muscle cardiaque à se remplir ou à expulser normalement du sang en raison d'une maladie cardiaque de quelque origine que ce soit. Les syndromes d'insuffisance cardiaque aiguë (SICA) se définissent par une aggravation progressive ou rapide (dans un délai inférieur à 48 heures) des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque et nécessitent donc un traitement d'urgence. Il existe de nombreux types d'interventions médicamenteuses et non médicamenteuses utilisées dans le traitement des SICA. L'objectif de la présente revue est de déterminer l'efficacité et l'innocuité des nitrates (un groupe de médicaments utilisés pour le traitement des SICA) par rapport à des interventions alternatives dans le traitement de patients atteints de SICA.

Les quatre études de cette revue incluaient 634 patients atteints de SICA et administraient deux types de nitrates (l'isosorbide dinitrate et la nitroglycérine). Ces études comparaient les nitrates au furosémide et à la morphine, au furosémide seul, à l'hydralazine, au prénaltérol, au nésiritide par voie intraveineuse et à un placebo. La population étudiée dans les essais était principalement composée

d'hommes (469/634 ou 74 % de l'ensemble des patients inclus dans les études étaient des hommes). Les résultats de cette revue indiquent qu'il n'existe aucune différence significative entre les nitrates et des interventions composées d'un traitement alternatif chez les patients atteints de SICA en termes de résultats concernant les soins de santé. Les nitrates semblaient être bien tolérés dans l'ensemble des quatre études. Les céphalées sont les effets secondaires les plus fréquemment signalés par les patients. Elles se manifestaient plus fréquemment par rapport à l'administration de nésiritide. Il ne semblait n'y avoir aucune différence significative concernant la survenue d'une hypotension symptomatique, de douleurs, de nausées et d'angines, entre les patients prenant de la nitroglycérine et de la nésiritide. Les études incluses ne rapportaient pas les coûts des soins de santé comme critère de jugement.

Les limites de cette revue incluent sont les suivantes : il n'y avait que quelques études éligibles pour l'inclusion (quatre seulement) ; la qualité méthodologique des études était relativement médiocre ; les participants à l'étude étaient principalement des hommes et toutes les études éligibles étaient réalisées dans des pays occidentaux développés. Par conséquent, les résultats peuvent ne pas être généralisables à d'autres paramètres de soins de santé et aux femmes. La revue n'a également trouvé aucune preuve probante signalant une différence chez les patients atteints de SICA qui bénéficient de traitements à base de nitrates ou d'interventions alternatives concernant les nombreux critères de jugement étudiés en termes de soins de santé. En raison de ces limitations, les résultats de la revue ne permettent de tirer aucune conclusion définitive concernant l'efficacité et l'innocuité des nitrates par rapport à des interventions alternatives dans le traitement de patients atteints de SICA.

Notes de traduction

Traduit par: French Cochrane Centre 24th September, 2013

Traduction financée par: Pour la France : Ministère de la Santé. Pour le Canada : Instituts de recherche en santé du Canada, ministère de la Santé du Québec, Fonds de recherche de Québec-Santé et Institut national d'excellence en santé et en services sociaux.

[View Full Article \(HTML\) \(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/full\)](#) | [Summary \(66K\) \(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/pdf/abstract\)](#) | [Standard \(410K\) \(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/pdf/standard\)](#) | [Full \(453K\) \(/doi/10.1002/14651858.CD005151.pub2/pdf\)](#)

More content like this

Topics: | [Nitrates \(/book/10.1002/14651858/topics?filter=VASC_5_1_11#VASC_5_1_11\)](#)
| [Drugs \(/book/10.1002/14651858/topics?filter=EDITORIAL_18_7_3#EDITORIAL_18_7_3\)](#)