

# Заключение Экспертного Совета по целесообразности использования изосорбида динитрата в форме спрея у пациентов ишемической болезнью сердца

С. Н. Терещенко, Ю. А. Карпов, И. В. Жиров, М. Г. Бубнова, А. С. Галявич, В. С. Гуревич, В. О. Константинов, М. В. Ежов, И. В. Сергиенко, В. В. Кухарчук  
ФГБУ РКНПК МЗ РФ, Москва

## The conclusion of Expert Council on the feasibility of using isosorbide dinitrate in the form of a spray in patients at high risk of cardiovascular complications

S. N. Tereshchenko, Y. A. Karpov, I. V. Zhironov, M. G. Bubnova, A. S. Galiavich, V. S. Gurevich, V. O. Konstantinov, M. V. Ezhov, I. V. Sergienko, V. V. Kukharchuk  
Russian Cardiology Research Complex, Moscow, Russia

### Описание проблемы

Заболевания сердечно-сосудистой системы остаются основной причиной смертности во всем мире [1]. Ишемической болезнью сердца (ИБС) страдает значительная часть населения (до 3% от общей популяции), а самая распространенная ее форма – стабильная ИБС или стенокардия напряжения встречается практически у 85% пациентов с ИБС [2]. Также хорошо известно, что развитию атеросклероза коронарных сосудов способствуют факторы риска: артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушения липидного обмена, заболевания почек и др. [3-5].

Наиболее тяжелым осложнением ИБС, является острый коронарный синдром (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда). По разным данным, развитие инфаркта миокарда, при первом в жизни пациента приступе стенокардии, составляет 14-25% [6-8].

Однако пациенты, страдающие ИБС и относящиеся к категории высокого риска ее развития, далеко не всегда получают гиполлипидемическую терапию, терапию дезагрегантами и обладают соответствующими знаниями по неотложной помощи при возникновении приступа загрудинных болей.

Согласно рекомендациям по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, пациенты из группы высокого риска должны отказаться от курения, снизить избыточный вес тела, повысить при возможности уровень физической активности и получать специфическую терапию (антиангинальные и гипотензивные препараты, статины, антитромбоцитарные средства), а также овладеть навыками само- и взаимопомощи при возникновении приступа стенокардии [9, 10].

Какие же лекарственные препараты могут рассматриваться в качестве основных для решения этих задач?

Согласно критериям доказательной медицины, использование какой-либо группы лекарственных средств возможно в двух случаях: если терапия данным классом препаратов благоприятно влияет на прогноз или если на фоне такого лечения улучшается качество жизни и уменьшается клиническая симптоматика заболевания.

Одной из задач терапии стабильных форм ИБС является полное устранение или уменьшение продолжительности и интенсивности приступов стенокардии. При этом терапия должна сопровождаться минимальными побочными эффектами [10, 11]. К числу таких лекарственных средств относят нитраты [10, 11].

### Общая характеристика нитратов

Первое применение нитратов в кардиологии было описано W. Murrell в 1879 г. До момента появления бета-адреноблокаторов и блокаторов кальциевых каналов они являлись единственными представителями антиангинальных средств в арсенале кардиолога. Механизм действия нитратов связан с их венодилатирующими свойствами. При этом происходит депонирование крови в венах, снижение преднагрузки и уменьшение потребности миокарда в кислороде [10-12].

Современная классификация нитратов основана на их фармакологической структуре (органические нитраты, сиднонимы), продолжительности действия (короткого действия, средне-продолжительные, истинно пролонгированные) (табл. 1). Нитраты выпускаются в различных фармацевти-

**Таблица 1.** Классификация нитратов и нитратоподобных лекарственных средств (адаптировано [12]).

Действующее вещество	Длительность действия
Нитроглицерин (тринитрат глицерина)	Короткая
Изосорбида динитрат	Зависит от лекарственной формы (короткая – спрей, средняя – таблетированные средства, пролонгированная – ретардированные средства)
Изосорбида-5-мононитрат	Зависит от лекарственной формы (средняя – таблетированные средства, пролонгированная форма – ретардированные средства)
Молсидомин	Зависит от лекарственной формы (средней продолжительности действия, пролонгированные формы)

ческих формах (для внутривенного, трансбуккального, трансдермального, сублингвального, перорального применения), что значительно расширяет возможность их использования, как при экстренных состояниях, так и при стабильном течении стенокардии.

Благодаря тому, что нитраты препятствуют развитию ишемии миокарда или уменьшают ее выраженность, они с успехом применяются для купирования ангинозных приступов или предотвращения их возникновения («ситуационная профилактика»).

Особое место отводится нитратам при купировании приступа стенокардии. Использование короткодействующих нитратов, в том числе аэрозольных, при приступе стенокардии является наиболее эффективным терапевтическим вмешательством, которое должно быть произведено безотлагательно. При этом нитраты эффективны не только у пациентов с «классическим» течением стабильной стенокардии, приступы которой проявляются загрудинной болью, но и при астматическом варианте стенокардии [9, 10, 13].

### Сравнительная эффективность различных форм нитратов

При изучении сравнительной эффективности различных форм нитратов в купировании ангинозных приступов показано, что их использование в форме спрея сопровождается дополнительными клиническими преимуществами, а именно уменьшением времени купирования приступа и уменьшением дозы препарата [14]. Показано, что нитросодержащие спреи превосходят таблетированные нитраты как по скорости купирования приступов стенокардии, так и по более редкой частоте развития побочных явлений (головная боль, тахикардия, головокружение) [15, 16].

Чем обусловлены преимущества аэрозольных форм нитратов? При применении спрея площадь поверхности, с которой происходит всасывание

значительно больше, при этом полностью исключается эффект прохождения препарата через печень, что еще больше повышает его биодоступность [14, 15].

Дополнительные преимущества спрея заключаются в удобстве его применения по сравнению с таблетированной формой нитратов. Данные проведенного исследования показывают, что 16% пациентов из группы таблетированных форм указали на недостатки, связанные с выпадением таблеток из контейнера, неудобством приема при возникновении приступа во время работы, связанной с загрязнением рук [16].

Применение аэрозольных форм нитратов, в частности, изосорбида динитрата вело также к значимому улучшению качества жизни и уменьшению функционального класса у больных со стабильными формами стенокардии [17].

Следует отметить еще один важный факт. Известно, что главный принцип терапии нитратами – обеспечить максимальную терапевтическую эффективность и снизить риск нежелательных и побочных эффектов. В первую очередь необходимо предотвратить развитие привыкания к нитратам. Показано, что если на протяжении суток в крови в течение 6-8 ч нитрат отсутствует в организме или присутствует в очень незначительной концентрации (этот период получил название "периода, свободного от действия нитрата"), то риск развития привыкания относительно невелик. Поэтому основной принцип терапии нитратами – назначать их только тогда, когда в этом есть клиническая необходимость. Следовательно, применение короткодействующих форм нитратов в виде спреев позволяет решить и эту очень важную для практического врача задачу [18].

### Сравнительная характеристика аэрозольных форм различных короткодействующих нитратов

В таблице 2 представлены сравнительные данные фармакокинетики таблетированных и аэро-

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика таблетированных и аэрозольных форм короткодействующих нитратов (адаптировано [12, 15, 17]).

	Доза	Начало действия/ продолжительность действия
<b>Нитроглицерин</b>		
Сублингвальные таблетки	0,3-0,6 мг	1,5-2 мин/10-30 мин
Спрей	0,4 мг (1 ингаляция)	2 мин/20-30 мин
<b>Изосорбида динитрат</b>		
Сублингвальные таблетки	2,5-10 мг	5-10 мин/1-2 ч
Спрей	1,25 мг (1 ингаляция)	0,25-1 мин/1-2 ч

зольных форм нитратов, зарегистрированных на российском рынке.

Из представленной таблицы видно, что изосорбид динитрат в виде спрея действует быстрее, обладает большей продолжительностью действия, что требует применения меньшей дозы препарата.

Аэрозоль изосорбида динитрата эффективен у 100% больных при купировании приступов стенокардии независимо от ее функционального класса [19].

Важно отметить, что применение аэрозольного изосорбида динитрата сопровождается увеличением сердечного выброса, снижением давления заклинивания в легочных капиллярах и правом желудочке [20].

Таким образом, при сравнении аэрозольного изосорбида динитрата и сублингвальных форм короткодействующих нитратов получены данные о более быстром начале действия аэрозольной формы препарата, меньшей частоте побочных явлений и существенном улучшении гемодинамических параметров сердца [21].

### Заключение Совета Экспертов

1. Нитраты короткого действия в соответствии с рекомендациями включены в схему лечения больного с ИБС.

2. Аэрозольные формы нитроглицерина имеют преимущества по удобству применения, скорости эффекта, меньшему количеству побочных явлений и продолжительности хранения по сравнению с таблетированными.

3. Совет Экспертов считает целесообразным включение аэрозольной формы изосорбида динитрата, в частности, препарата Изокет в список лекарственных средств для оказания первой медицинской помощи в аптечке фельдшерско-акушерских пунктов, поликлиник, других учреждений амбулаторного звена здравоохранения, мест массового скопления населения (стадионы, торговые центры и т.д.).

### Список литературы

1. *Report on world health. Global security in the field of public health in the XXI century. Geneva. World Health Organization. 2007.*
2. *Yeh R.W., Sidney S., Chandra M., et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010;362:2155-65.*
3. *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. doi:10.1093/eurheartj/ehb151.*
4. *Svensson A-M, McGuire DK, Abrahamsson P, et al. Association between hyper- and hypoglycaemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. Eur Heart J 2005;26:1255-61.*
5. *Medi C., Montalescot G., Budaj A., et al. Reperfusion in patients with renal dysfunction after presentation with ST-segment elevation or left bundle branch block: GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). JACC Cardiovasc Interv 2009;2:26-33.*
6. *McManus D.D., Gore J., Yarzebski J., et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. Am J Med 2011;124:40-7.*

7. Jernberg T., Johanson P., Held C, et al. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *JAMA* 2011;305:1677-84.
8. Stone G.W., Maehara A., Lansky A.J., et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226-35.
9. *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Eur Heart J* 2012;33:1635-1701.
10. *2007 Chronic Angina Focused Update of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to Develop the Focused Update of the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. Circulation* 2007;116:2762-72.
11. *Guidelines on the management of the stable angina pectoris: executive summary. Eur Heart J* 2006;27:1341-81.
12. *Diagnosis and treatment of stable angina. Russian recommendations (second revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2008;6(appendix 4):40p. Russian (Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008;6(приложение 4):40с).*
13. Montalescot J., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 European Society of Cardiology guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.
14. Karpov Y.A., Sorokin E.V.. *Stable coronary heart disease. Strategy and tactics of treatment. Moscow: Rea-farm. 2003;256p. Russian (Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Стратегия и тактика лечения. Москва: Реафарм. 2003;256с).*
15. *Guidelines for atherosclerosis and coronary heart disease. Edited by: Chazov E.I., Kukharchuk V.V., Boytsov S.A. Moscow: Media Medica. 2007;736p. Russian (Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Акад РАН Е.И. Чазова, чл.-корр. РАМН В.В. Кухарчука, проф. С.А. Бойцова. Москва: Медиа-Медика. 2007;736с).*
16. Teresbchenko S.N., Zhirov I.V.. *Comparative efficacy of different forms of nitroglycerin in relieving angina asthmatic attacks. Russian Journal of Cardiology* 2006;4:60-63. Russian (Терещенко СН, Жиров ИВ. Сравнительная эффективность различных форм нитроглицерина в купировании астматических ангинозных приступов. Российский кардиологический журнал 2006;4:60-63).
17. Kirichenko A.A., Panchuk L.N.. *Effect of inhaled forms of isosorbide dinitrate on quality of life of patients with stable angina. Cardiovascular Therapy and Prevention* 2005;3:72-6. Russian (Кириченко АА, Панчук ЛН. Влияние ингаляционной формы изосорбида динитрата на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005;3:72-6).
18. Perepech N.B., Mikbailova I.E.. *Nitrates in the treatment of patients with stable angina. Heart.* 2005;4(1):36-41. Russian (Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Нитраты в лечении больных стабильной стенокардией. Сердце. 2005;1:36-41).
19. Marchionni N., De Bari M., Ferrucci L., et al. *Comparative study of time-course hemodynamic effect of isosorbide dinitrate spray and sublingual tablets in patients with pulmonary congestion. Cardiovasc Drugs Ther* 1988;2:529-32.
20. Marmor A. *Comparative evaluation of a new formulation of isosorbide dinitrate oral spray and sublingual nitroglycerin tablets. Am J Cardiol* 1990;65:431-5.
21. Ol'binskaia L.I., Sizova ZhM., Ushakova AV. *Comparative efficacy, safety, cardio-hemodynamic effects of isosorbide dinitrate (ID) aerosol and sublingual tablets of nitroglycerin. Ter Arkh* 1998;5:69-72. Russian (Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Сравнительная эффективность, безопасность, кардиогемодинамические эффекты аэрозоля изосорбида динитрата и сублингвальных таблеток нитроглицерина. Тер архив 1998;5:69-72).