

# ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ФОРМЫ ИЗОКЕТА

## У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ

В статье приведены сведения об основных фармакологических свойствах аэрозольной формы изосорбида динитрата. Дан краткий обзор основных публикаций, содержащих результаты клинических исследований антиангинальной эффективности препарата. У пациентов с ограничением физической активности из-за стенокардии применение спрея Изокет улучшило купирование приступов и переносимость физической нагрузки, что благоприятно повлияло и на их эмоциональное состояние. Аэрозольная форма изосорбида динитрата – высокоэффективное средство как для купирования, так и для профилактики возникновения приступов стенокардии.

### Ключевые слова:

изосорбид динитрат  
Изокет аэрозоль  
стенокардия

За последние два десятилетия на фоне появления новых антиангинальных препаратов постепенно изменяются приоритеты использования классических представителей этой группы. Нитраты, являвшиеся основным средством для профилактики приступов стенокардии, оттесняются на позиции препаратов второго ряда [1]. Однако в купировании приступа стенокардии за последние 150 лет альтернативы нитратам так и не появилось.

Почти все пациенты со стенокардией принимают короткодействующие нитраты. Для сублингвального приема обычно используются таблетки нитроглицерина (0,5–1 мг), купирующие ангинозный приступ в течение 1–2 мин. Хорошим купирующим эффектом обладают аэрозольные формы нитратов (нитроглицерин и изосорбида динитрат). Изокет спрей – аэрозольная форма спиртового раствора, содержащего 375 мг изосорбида динитрата (соответствует 300 впрыскиваниям (дозам) по 1,25 мг). Впрыскивание

производится за счет механической помпы. Раствор не следует вдыхать: при применении нужно сделать глубокий вдох, задержать дыхание, поднести спрей вплотную ко рту и, нажав на распылитель, впрыснуть раствор в полость рта (при этом может появиться легкое жжение языка), закрыть рот и около 30 с дышать через нос.

При каждом нажатии на распылитель равное количество раствора разбрызгивается в виде мельчайших капелек. Он легко проникает сквозь слизистую оболочку рта и быстро попадает в кровоток. Абсорбция высокая. Биодоступность через слизистую ротовой полости – 60%. Связь с белками плазмы крови – 30%. Препарат метаболизируется в печени до 2 активных метаболитов: изосорбида 5-моонитрата (ИС-5-МН), доля которого составляет 75–85%,  $T_{1/2}$  от 4 до 6 ч и изосорбида 2-моонитрата (ИС-2-МН), составляющего 15–25% с  $T_{1/2}$  1,5–2 ч. Выводится почками почти полностью в виде метаболитов [2].

спрей обеспечивает большее поступление активного вещества в кровоток и более быстрое всасывание активного вещества по сравнению с таблетированными формами и, соответственно, более быстрое достижение клинического эффекта:

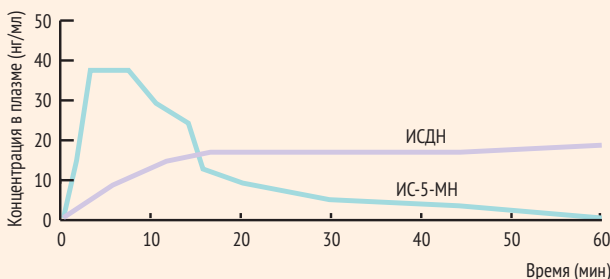
- площадь всасывания значительно больше – вся слизистая полости рта,
- меньшее количество активного вещества образует тонкий слой по всей поверхности абсорбции благодаря гидрофильности спиртового компонента аэрозоля.

Всасывание препарата происходит прежде, чем он может быть проглочен. После распыления на слизистую оболочку полости рта эффект проявляется через 20–30 с [3].

После абсорбции препарат попадает непосредственно в кровоток, ткани и метаболизируется в печени. Метаболиты представлены ИС-2-МН и ИС-5-МН. Оба метаболита, ИС-2-МН и ИС-5-МН, гемодинамически значимы, а их продолжительные периоды полувыведения обеспечивают хороший клинический эффект.

В сравнительном исследовании с использованием различных форм ИСДН (2,5 мг в форме аэрозоля, таблетки – 5 мг сублингвально и 10 мг, принимаемые внутрь) доказано, что Изокет спрей обеспечивает более быстрое

Рисунок 1. Динамика концентрации в плазме крови ИСДН и ИС-5-МН после нанесения Изокета спрея 2,5 мг на слизистую рта



увеличение концентрации ИСДН в плазме. Чтобы обеспечить такой же уровень препарата в плазме, как после сублингвального применения в таблетированной форме, достаточно вдвое меньшей дозы Изокет спрея (рис. 1) [4]. Концентрация ИС-5-МН повышается позже и обеспечивает пролонгированное действие Изокет спрея (до 120 мин), что делает возможным использование его для краткосрочной (1–1,5 ч) профилактики стенокардии при ожидаемом физическом или эмоциональном напряжении.

Проведено и сравнительное исследование начала действия Изокет спрея в сопоставлении с нитроглицерином, принимаемым сублингвально. При сравнении гемодинамического влияния (давления заклинивания легочных капилляров) Изокет спрея и таблетированной формы нитроглицерина было продемонстрировано, что начало гемодинамического влияния Изокет спрея наступало значительно раньше (рис. 2) [5].

Значительно более быстрое купирование ангинозных болей Изокет спреем при сравнении с таблетками, применяемыми сублингвально, подтверждено в клиническом исследовании (рис. 3) [3, 6].

У больных стабильной стенокардией напряжения оценивалась эффективность Изокет спрея и как профилактического антиангинального средства перед проведением тестов с нагрузкой [3, 7, 8]. Начало ангинозного приступа при использовании Изокет спрея по времени оказалось отсроченным на 40%, а продолжительность боли в целом уменьшилась в 3 раза (рис. 4). По данным ЭКГ также отмечена сходная положительная динамика.

У пациентов, использовавших Изокет спрей, кроме отсроченного появления ангинозного приступа и депрессии сегмента ST, значительно повысилась толерантность к нагрузке и в целом объем нагрузки (рис. 5).

Таким образом, антиангинальный эффект при использовании аэрозоля изосорбида динитрата наступает быстрее, чем при приеме таблеток под язык, – в среднем через 23 с [3] – и оказывает более длительное действие по сравнению с нитроглицерином (до 120 и 15–30 мин соответственно), что делает возможным его использование для краткосрочной (1–1,5 ч) профилактики стенокардии при ожидаемом физическом или эмоциональном напряжении.

Применение препарата по таким показаниям может оказаться широко востребованным у амбулаторных пациентов со стенокардией напряжения.

Динамика самочувствия была оценена у 547 амбулаторных пациентов (351 мужчина и 196 женщин), страдающих стабильной стенокардией, на фоне дополнения базовой терапии назначением Изокет спрея [9].

Средний возраст больных составил  $61,2 \pm 9,9$  года, средняя продолжительность заболевания –  $8,9 \pm 1,9$  года.

Для оценки толерантности к физической нагрузке изучались условия появления болей в груди или одышки при медленной или быстрой ходьбе, подъеме по лестнице, изменении положения тела, выполнении домашних нагрузок (самообслуживание, легкая и тяжелая работа, поднятие тяжестей).

Рисунок 2. Динамика давления заклинивания легочных капилляров до и через 60 мин после применения Изокет спрея и НТГ (сублингвальный прием)

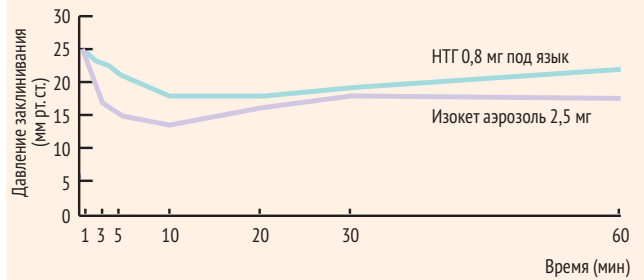


Рисунок 3. Продолжительность боли у больных стенокардией напряжения после применения Изокет спрея или сублингвальных таблеток ИСДН

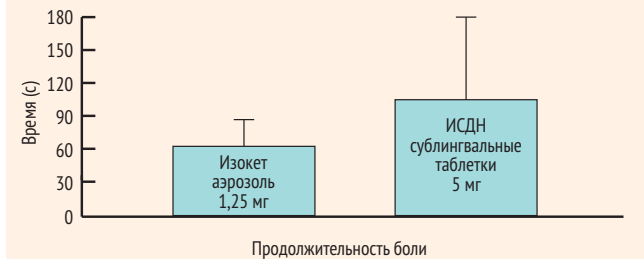


Рисунок 4. Продолжительность боли/выраженность депрессии сегмента ST на фоне Изокет спрея после нагрузки

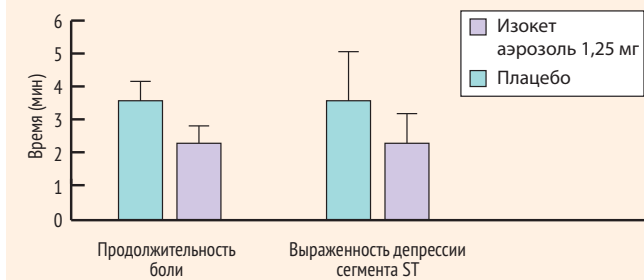
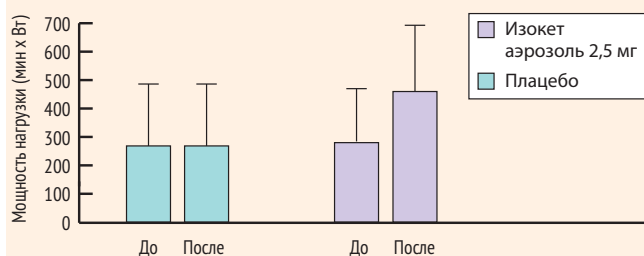


Рисунок 5. Объем нагрузки до применения препарата и на его фоне по сравнению с плацебо



Применялся вопросник, использованный в международном исследовании качества жизни пациентов со стабильной стенокардией, IQOLAN (International study on Quality Of Life in patients with stable Angina pectoris).

Структура вопросника IQOLAN включает следующие критерии: оценку условий возникновения и кратности ангинозных болей, сопутствующий соматический и психоэмоциональный статус.

Базовую терапию у большинства пациентов составляли β-адреноблокаторы и пульсурежающие антагонисты кальция. Для купирования и профилактики ангинозных приступов вместо нитроглицерина после оценки исходного статуса назначался Изокет в аэрозольной форме. Контроль состояния осуществлялся до лечения и через 3 мес.

Анализ результатов анкетного опроса пациентов показал, что частота ухудшения качества жизни увеличивается с нарастанием тяжести стенокардии: с 48% при I ФК до 99% при IV ФК. Ухудшение качества жизни у пациентов с тяжелой стенокардией ожидаемо оказалось более выраженным.

Повторное анкетирование тех же больных через 3 мес. на фоне применения спрея Изокет выявило заметное улучшение переносимости физических нагрузок, что позволило отнести 27% пациентов к более легкому функциональному классу (табл. 1).

**Таблица 1. Динамика толерантности к нагрузке на фоне лечения**

Функциональный класс заболевания	Распределение пациентов по функциональным классам	
	До лечения	Через 3 мес.
ФК I	19 (3,3%)	57 (10,4%)
ФК II	188 (34,4%)	297 (54,3%)
ФК III	270 (49,4%)	155 (28,3%)
ФК IV	70 (12,8%)	38 (6,9%)

Вместе с тем проведенный анализ выявил неоднородность динамики самочувствия на фоне проводимой терапии. Отчетливое улучшение качества жизни отмечено у пациентов, у которых стенокардия существенно ограничивала двигательную активность. Наряду с улучшением переносимости физических нагрузок улучшился и психический статус пациентов, большинство из них стали спокойнее. Раздражительность из-за болезни стала встречаться реже как у мужчин (44%), так и у женщин (54,6%). Наиболее существенно она уменьшилась у пациентов с III ФК (29,8%) и IV ФК (32,1%) стенокардии.

Частота недовольства текущим состоянием здоровья на фоне лечения у пациентов с I и II ФК практически не изменилась. Это можно объяснить тем, что у подавляющей части обследованных больных с I и II ФК стенокардии были выражены тревога, раздражительность, подавленность, нарушения сна, не связанные с плохой переносимостью физических нагрузок. Именно психоэмоциональные расстройства, а не ограничение переносимости физических нагрузок играли у этой группы пациентов ведущее значение в нарушении самочувствия. Это объясняет и отсутствие значимого улучшения самочувствия от проводимой антиангинальной терапии. Также одной из причин неудовлетворительного

самочувствия может быть появление побочного действия нитратов (головная боль) при отсутствии значительного улучшения двигательных возможностей, что наиболее часто встречается у пациентов с высокой или умеренно сниженной толерантностью к нагрузке, у которых физическая активность исходно не была существенно нарушена.

**На фоне применения спрея Изокет у пациентов с III и IV ФК, как у мужчин, так и у женщин, выраженность недовольства состоянием здоровья существенно уменьшилась и была четко связана с улучшением переносимости физических нагрузок**

С нарастанием тяжести стенокардии частота и выраженность эмоциональных расстройств увеличивается: нарастает тревога, все больше больных пессимистично относятся к перспективам своего здоровья. Но при III и IV ФК стенокардии частота и выраженность снижения качества жизни в большей мере обуславливается тяжестью коронарной патологии. На фоне применения спрея Изокет у пациентов с III и IV ФК, как у мужчин, так и у женщин, выраженность недовольства состоянием здоровья существенно уменьшилась и была четко связана с улучшением переносимости физических нагрузок.

Таким образом, у пациентов со значительным ограничением физической активности из-за стенокардии (III и IV ФК) применение спрея Изокет улучшило купирование приступов и переносимость физической нагрузки, что благоприятно повлияло и на их эмоциональное состояние. Аэрозольная форма изосорбида динитрата остается ценным высокоэффективным средством лечения ишемической болезни сердца как для купирования, так и профилактики возникновения приступов стенокардии.



**ЛИТЕРАТУРА**

- Montalescot G, Sechtem U et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. *Eur. Heart J.* doi:10.1093/eurheartj/ent296.
- Hutt V, Theodor R, Pabst G, Lutz D, Bonn R and Fritschi R. Bioavailability and pharmacokinetics of a new isosorbide dinitrate spray preparation in healthy volunteers. *Arzneim Forsch/Drug Res.* 1993, 43: 842-6.
- Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Сравнительная эффективность, безопасность, кардиогемодинамические эффекты аэрозоля изосорбида динитрата и сублингвальных таблеток нитроглицерина. *Терапевтический архив*, 1998, 5: 69–72.
- Vogt D, Trenk D, Bonn R and Jahnchen E. Pharmacokinetics and haemodynamic effect of ISDN following different dosage forms and routes of administration. *Eur. J Clin. Pharmacol.*, 1994, 46: 319–324.
- Marmor A. Comparative evaluation of new formulation of isosorbide dinitrate oral spray and sublingual nitroglycerin tablets. *Am. J. Cardiol.* 1990, 65: 43-45.
- Reisin LH, Candau E and Darawshi A. More rapid relief of pain with isosorbide dinitrate oral spray than with sublingual tablets in elderly patients with angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1988, 61: 2-3.
- Marmor A, Plich M, Blondheim D, Sharir T and Alpert JS. Increased exercise tolerance and reduced duration of ischaemia after isosorbide dinitrate oral spray in angina pectoris. *Am. J. Cardiol.* 1988, 61: 4-6.
- Jakob M, Retting-Sturmer G and Stepien J. Isosorbide dinitrate solution spray in exertion-induced angina pectoris. *Drug Invest.* 1993, 6: 223–230.
- Кириченко А.А., Панчук Л.Н. Влияние ингаляционной формы изосорбида динитрата на качество жизни пациентов со стабильной стенокардией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2005, 3: 72–76.