

Состав

действующее вещество: isosorbide dinitrate;

1 мл 1,0 мг изосорбида динитрата;

вспомогательные вещества: натрия хлорид, вода для инъекций, натрия гидроксида 2М раствор, кислоты соляной 1М раствор.

Лекарственная форма

Раствор для инфузий.

Основные физико-химические свойства: прозрачная бесцветная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа

Препараты, влияющие на сердечно-сосудистую систему. Кардиологические средства. Вазодилататоры, применяемые в кардиологии. Органические нитраты. Код АТХ С01D А08.

Фармакодинамика

Изосорбида динитрат оказывает расслабляющее действие на гладкую мускулатуру сосудов, вызывая их вазодилатацию. Это касается как периферических вен, так и артерий. Этот эффект способствует депонированию крови в венах и уменьшает объем венозного возврата к сердцу; таким образом снижаются желудочковый конечное диастолическое давление и объем (преднагрузку). Действие на артерии, а при более высоких дозах - на артериолы, снижает системное сосудистое сопротивление (постнагрузку). Это, в свою очередь, уменьшает работу сердца. Влияние как на преднагрузки, так и на постнагрузки уменьшает потребность сердца в кислороде. Кроме этого, изосорбида динитрат вызывает перераспределение кровотока в субэндокардиальных отделах сердца, если коронарная циркуляция частично затруднена атеросклеротическими поражениями. Этот эффект, возможно, объясняется селективной дилатацией крупных коронарных сосудов. Дилатация коллатеральных артерий, вызванная нитратами, может улучшать перфузию постстенотического миокарда. Нитраты расширяют просвет в месте эксцентричного стеноза, поскольку они имеют свойство противодействовать возможным констриктивным факторам, влияющим на частично сохранившуюся гладкую мускулатуру коронарных сосудов в месте сужения. Кроме того, нитраты ослабляют коронарный спазм.

У пациентов с застойной сердечной недостаточностью нитраты улучшают гемодинамику в покое и при нагрузке. Этот положительный эффект включает несколько механизмов, в частности улучшение клапанной регургитации (благодаря уменьшению дилатации желудочка) и снижение потребления кислорода миокардом. Благодаря уменьшению потребности в кислороде и увеличению снабжения кислородом, зона нарушения миокарда уменьшается. Таким образом, изосорбида динитрат может быть полезным для пациентов с инфарктом миокарда.

Влияние на другие системы органов включает расслабление бронхиальных мышц, мышц желудочно-кишечного тракта, а также мышц желчевыводящих и мочевыводящих путей. Имеются сообщения о эффекте расслабления гладкой мускулатуры матки.

Механизм действия

Подобно всем органическим нитратам, изосорбида динитрат действует как донор оксида азота (NO). NO вызывает расслабление васкулярного гладких мышц через стимуляцию гуанилилциклазы и дальнейшее повышение концентрации внутриклеточного циклического гуанозина монофосфата (цГМФ). Зависимая от цГМФ протеинкиназа, таким образом, стимулируется, и в результате происходит изменение фосфорилирования различных протеинов в клетках гладких мышц. Это, в конечном итоге, приводит к дефосфорилированию легкой цепи миозина и снижению сократительной.

Фармакокинетика

Период полувыведения после инфузии изосорбида динитрата составляет до 10 мин. Изосорбида динитрат метаболизируется в изосорбид-2-мононитрат и изосорбид-5-мононитрат, имеющих период полувыведения 1,5-2 часа и 4-6 часов. Оба метаболита фармакологически активны.

Биодоступность раствора изосорбида динитрата составляет 100%, как и во всех препаратах, применяемых внутривенно.

Показания

- Симптоматическое лечение нестабильной стенокардии дополнительно к стандартной терапии, длительная терапия вазоспастической стенокардии (стенокардии Принцметала);
- острая левожелудочковая сердечная недостаточность различной этиологии (слабость сердечной мышцы с нарушением функции левого желудочка);
- острый инфаркт миокарда.

Противопоказания

- Гіперчутливість к изосорбида динитрата, других нитратных соединений или других компонентов лекарственного средства;
- острая циркуляционная недостаточность (шок, коллапс)
- кардиогенный шок (кроме случаев, когда конечное диастолическое давление левого желудочка благодаря соответствующим мерам удерживается на достаточном уровне)
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- констриктивный перикардит;
- тампонада сердца;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт. Ст.)
- тяжелая гиповолемия;
- тяжелая анемия
- лекарственное средство не следует применять во время терапии ингибиторами фосфодиэстеразы-5 (например силденафил, варденафил, тадалафил) - см. разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»;
- во время терапии нитратами нельзя применять растворимый стимулятор гуанилатциклазы - риоцигуат (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»);
- геморрагический инсульт
- травма головы;
- заболевания, сопровождающиеся повышением внутричерепного давления (однако, до сих пор дополнительное повышение внутричерепного давления наблюдалось только после введения высоких доз глицерилтринитрату)
- аортальный и / или митральный стеноз;
- глаукома;
- гипотермия.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

При одновременном применении с другими лекарственными средствами, снижающими артериальное давление, например вазодилататорами, антигипертензивными препаратами [такими как бета-блокаторы, диуретики, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ (АПФ), ингибиторы моноаминоксидазы (MAO)], с нейролептиками или трициклическими антидепрессантами и этанолом гипотензивное действие Изокету® может усиливаться.

Взаимодействие при одновременном применении изосорбида динитрата с ингибиторами АПФ или артериальной вазодилататорами может быть желанной, если антигипертензивный эффект не является чрезмерным и когда требуется снижение дозы одного или обоих лекарственных средств.

Ингибиторы АПФ, фенотиазины, другие нитраты / нитриты, хинидин, новокаинамид, ингибиторы МАО, наркотические анальгетики - потенцируют гипотензивное действие изосорбида динитрата, возможно развитие ортостатической коллапса.

Гипотензивное действие лекарственного средства усиливается при одновременном применении с ингибиторами фосфодиэстеразы (например с силденафилом, варденафилом, тадалафилом) (см. Разделы «Противопоказания» и «Особенности применения»). Это может привести к угрожающим жизни сердечно-сосудистых осложнений.

Применение Изокету® с риоцигуатом, растворимым стимулятором гуанилатциклазы, противопоказано (см. «Противопоказания»), поскольку одновременное применение этих средств может привести к артериальной гипотензии.

Пациентам, которым недавно применяли терапию ингибиторами фосфодиэстеразы (например силденафилом, варденафилом, тадалафилом), нельзя применять изосорбида динитрат для лечения острых состояний в течение 24 часов после отмены силденафила и варденафила и в течение 48 часов после отмены тадалафила.

Есть сообщения, указывающие на увеличение концентрации дигидроэрготамина в крови и усиление его действия при одновременном приеме с препаратом.

Сапроптерин (тетрагидробиоптерин, ВН4) - кофактор синтетазы оксида азота. С осторожностью применяют препараты, содержащие сапроптерин, одновременно с любыми вазодилататорами, механизм действия которых тоже связан с влиянием на метаболизм оксида азота или которые также являются классическими донорами оксида азота (в т. Ч. Нитроглицерин (ГТН), изосорбида динитрат (ИСДН), изосорбида мононитрат и другие).

Эффекты норадреналина, ацетилхолина, гистамина ослабляются при применении с нитратами, поскольку изосорбида динитрат может быть их физиологическим антагонистом.

Особенности применения

Лекарственное средство следует назначать с особой осторожностью и применять под постоянным контролем при:

- низком давлении наполнения, в частности при остром инфаркте миокарда, нарушении функции левого желудочка (левожелудочковая недостаточность). Следует избегать снижения систолического артериального давления ниже 90 мм рт. в .;
- ортостатической дисфункции
- недостаточном питании;
- гипотиреозе;
- возрастных изменениях функции печени, почек и сердца, сопутствующих заболеваниях и в случае приема других лекарств пациентами пожилого возраста;
- гипоксемии и вентиляционно-перфузионной дисбалансе, связанном с заболеванием легких или ишемической болезнью сердца;
- тяжелых заболеваниях печени.

Для инфузии препарата можно применять системы, изготовленные из полиэтилена, полипропилена или политетрафторэтилена. Показано, что инфузионные системы, изготовленные из поливинилхлорида или полиуретана, приводят к потере активного вещества через адсорбцию. В случае необходимости их применения дозу препарата необходимо откорректировать.

Так как препарат является перенасыщенным раствором изосорбида динитрата, иногда при применении неразбавленного препарата может наблюдаться кристаллический осадок. При наличии кристаллов безопаснее раствор не применять, хотя при нормальных условиях эффективность его не меняется.

Описано развитие толерантности (снижение эффективности), а также перекрестной толерантности к другим лекарственным средствам класса нитратов (уменьшение эффекта в случае предварительного лечения другими препаратами, относящихся к нитратов). Для предотвращения уменьшения или потери эффекта следует избегать длительного применения Изокету® в высоких дозах.

Пациентов, получающих поддерживающее лечение изосорбида динитрат, нужно проинформировать относительно того, что им запрещено применять препараты, содержащие ингибиторы фосфодиэстеразы (например силденафил, тадалафил, варденафил). Терапия изосорбида динитрата не должна прерываться для приема препаратов, содержащих ингибиторы фосфодиэстеразы (например силденафил, тадалафил, варденафил), поскольку в связи с этим повышается риск возникновения приступа стенокардии (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды

взаимодействий »).

Срочную терапию изосорбида динитрата не следует применять пациентам, которые недавно принимали ингибиторы фосфодиэстеразы (например силденафил, тадалафил, варденафил), в течение 24 часов (48 часов после отмены тадалафила).

Пациентов, принимающих изосорбида динитрат как срочную терапию, нужно предупредить об опасности применения препаратов, содержащих ингибиторы фосфодиэстеразы (например силденафил, тадалафил, варденафил) (см. Разделы «Противопоказания» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациентов следует предупредить, что антиангинальный эффект изосорбида динитрата тесно связан с его режимом дозирования, поэтому предложенного графика дозировки следует тщательно соблюдать. Для предупреждения артериальной гипотензии и «нитратного» головной боли лечение следует начинать с минимальной дозы. Лечение препаратом может вызвать развитие ортостатических реакций, чаще возникают при одновременном употреблении алкоголя или вазодилататоров.

Пациентам с гипоксемией и дисбалансом вентиляции / перфузии через заболевания легких или ишемической сердечной недостаточности надо принимать меры предосторожности.

Как мощный вазодилататор, изосорбида динитрат может привести к увеличению перфузии слабо вентилируемых участков, ухудшение вентиляции / дисбаланса перфузии и дальнейшего уменьшения артериального парциального кислородного давления.

Во время лечения изосорбида динитрата следует избегать употребления алкоголя, поскольку это может усилить гипотензивный эффект препарата.

У пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы возможно развитие острого гемолиза (фавизму) при применении изосорбида динитрата. Прием изосорбида динитрата может влиять на результаты колориметрического определения холестерина. Отменять препарат следует с постепенным снижением дозы.

Изокет® содержит 0,15 ммоль (3,54 мг) натрия в 1 мл, поэтому пациенты, которые применяют изосорбида динитрат, должны контролировать содержание натрия в пище.

Инфузионную трубку следует заменить в любой момент, когда осуществляется замена иглы перфузора.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

В период лечения не рекомендуется управлять транспортными средствами и заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, поскольку даже при условии применения в соответствии с рекомендациями, изосорбида динитрат снижает способность к концентрации внимания, скорость психомоторных реакций. Этот эффект усиливается алкоголем.

Применение в период беременности или кормления грудью

Противопоказано.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Изокет® на фертильность человека отсутствуют.

Способ применения и дозы

Лекарственное средство применяют внутривенно интенсивной терапии взрослых исключительно в условиях стационара! Доза определяется индивидуально, с учетом клинической картины и состояния пациента, при постоянном контроле клинических и гемодинамических показателей.

Внутривенное капельное введение. Терапию начинают с дозы 1-2 мг / ч, постепенно доводя ее до необходимой для обеспечения оптимального терапевтического эффекта. Максимальная доза обычно не превышает 8-10 мг / ч, но пациентам с сердечной недостаточностью дозу можно повысить до 10 мг / ч, а в индивидуальных случаях - до 50 мг / час. Для пациентов, которые предварительно получили терапию органическими соединениями нитратов, например изосорбида динитрат или изосорбида-5-мононитрата, для достижения желаемого гемодинамического эффекта может потребоваться применение более высоких доз препарата.

Пациенты пожилого возраста

Отсутствуют данные о необходимости корректировки дозы для пациентов пожилого возраста.

Педиатрическая популяция

Безопасность и эффективность изосорбида динитрата для детей в настоящее время не установлены.

Способ применения

0,1% раствор препарата вводят:

- предварительно разбавленным в виде непрерывной инфузии с помощью автоматических инфузионных систем;
- в неразбавленном виде с использованием шприца-помпы в условиях стационара при постоянном контроле показателей сердечно-сосудистой системы. В зависимости от заболевания и степени его тяжести, дополнительно к обычному обследованию (симптомы, артериальное давление, частота сердечных сокращений, диурез) применяют инвазивные методы для определения гемодинамики.

В зависимости от клинической картины, гемодинамики и показателей ЭКГ, лечение может длиться 3 дня или дольше.

Ампулы следует открывать в асептических условиях непосредственно перед использованием. Разведенный раствор следует сразу использовать.

Применение разбавленных растворов

Приготовление растворов различной концентрации.

100 мкг / мл (0,01%): 50 мл препарата (5 ампул по 10 мл) довести до объема 500 мл одним из готовых к употреблению растворов.

200 мкг / мл (0,02%) 100 мл препарата (10 ампул по 10 мл) довести до объема 500 мл одним из готовых к употреблению растворов, указанные ниже.

Растворы для разведения физиологический раствор, 5-30% раствор глюкозы, раствор Рингера, растворы, содержащие альбумин.

Таблица дозирования разбавленных растворов (1 мл раствора эквивалентно 20 каплям):

Дозировка разбавленных растворов (1 мл раствора эквивалентен 20 каплям): 100 мкг / мл 50 мл препарата (5 ампул по 10 мл) довести до объема 500 мл		назначенная доза	200 мкг / мл 100 мл препарата (10 ампул по 10 мл) довести до объема 500 мл	
скорость инфузии			скорость инфузии	
мл / ч	капель / мин	мг / ч	мл / ч	капель / мин
10	3-4	1	5	1-2
20	7	2	10	3
30	10	3	15	5
40	13	4	20	7
50	17	5	25	8
60	20	6	30	10
70	23	7	35	12
80	27	8	40	13
90	30	9	45	15
100	33	10	50	17

Применение неразведенных растворов

Препарат можно вводить разведенным с помощью перфузора 1 мл препарата содержит 1 мг изосорбида динитрата.

Во время введения необходимо следовать рекомендациям указанных в данной инструкции.

Дети

Безопасность и эффективность изосорбида динитрата для детей (до 18 лет) не изучалась.

Передозировка

Опыт, полученный в исследованиях на животных

У мышей наблюдалась значительная летальность (LD50) после однократного введения препарата в дозе 33,4 мг / кг.

Опыт применения препарата людям

Симптомы:

- Падение кровяного давления до уровня систолического артериального давления ≤ 90 мм рт. ст.
- Бледность.
- Усиленное потоотделение.
- Слабое наполнение пульса.
- Тахикардия.
- Головная боль.
- Головокружение.
- Головокружение, связанное с изменением положения тела (постуральное).
- Слабость
- Тошнота.
- Рвота.
- Диарея
- Метгемоглобинемия. У пациентов, принимавших другие органические нитраты, наблюдались случаи метгемоглобинемии. Во время биотрансформации изосорбида мононитрата высвобождаются нитритные ионы, которые могут индуцировать метгемоглобинемию и цианоз с последующим тахипноэ, ощущением тревоги, потерей сознания и остановкой сердца. Нельзя исключить возможности этой побочной реакции при передозировке изосорбида динитрата.
- Чрезмерные дозы могут вызвать повышение внутричерепного давления, что иногда приводит к церебральных симптомов.

Лечение:

- прекратить применение препарата.

Общие меры в случае нитратзалежной гипотензии:

- предоставить пациенту горизонтальное положение так, чтобы ноги были выше уровня головы;
- обеспечить поступление кислорода;
- увеличить объем циркулирующей плазмы (внутривенное введение жидкости)
- провести специфическую противошоковую терапию (пациент должен находиться в отделении интенсивной терапии!).

Специальные мероприятия:

- повысить кровяное давление, если он слишком низкий;
- дополнительно применить сосудосуживающие средства в случае отсутствия адекватной реакции на жидкостную терапию.

Лечение метгемоглобинемии:

- восстановительная терапия с витамином С, метиленовым синим или толуидиновым синим;
- применение кислорода (в случае необходимости);
- искусственная вентиляция легких;
- гемодиализ (при необходимости).

Реанимационные мероприятия:

- в случае появления признаков остановки дыхания или кровообращения немедленно принимают реанимационных мероприятий.

Побочные реакции

Частоту побочных эффектов определяют следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$, $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), неизвестно (не может быть определено по доступным данным).

При применении изосорбида динитрата могут наблюдаться следующие побочные эффекты.

Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль («нитратный головная боль»);

часто головокружение, сонливость;

неизвестно: кровоизлияние в гипофиз у пациентов с недиагностированной опухолью гипофиза.

Со стороны сердца

Часто: тахикардия;

нечасто: усиление симптомов стенокардии;

неизвестно: периферический отек (обычно у пациентов с левожелудочковой недостаточностью).

Со стороны сосудов

Часто: ортостатическая гипотензия

нечасто: сосудистый коллапс (иногда может одновременно сопровождаться брадиаритмией и обмороком)

неизвестно: гипотензия.

Со стороны ЖКТ

Нечасто: тошнота, рвота;

очень редко: изжога.

Со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: аллергические реакции кожи (например высыпания), кратковременная гиперемия лица (приливы);

очень редко: отек Квинке, синдром Стивенса - Джонсона;

неизвестно: эксфолиативный дерматит, зуд.

Общие нарушения и нарушения в месте применения

Часто: астения.

Могут возникнуть гематологические побочные эффекты, включая метгемоглобинемию. Есть случай гемолитической анемии, индуцированной изосорбидом динитратом, у пациента с сопутствующей недостаточностью глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

В случае выявления первых признаков гиперчувствительности введение лекарственного средства останавливают.

Для органических нитратов характерна тяжелая гипотензивная реакция, включая тошноту, рвоту, беспокойство, бледность и чрезмерное потоотделение.

Во время лечения изосорбида динитрата может возникнуть временная гипоксемия, вызванная относительным перераспределением потока крови в гиповентиляционных альвеолярных зонах. Это может привести к гипоксии миокарда, особенно у пациентов с заболеваниями коронарных артерий.

Были описаны случаи развития толерантности к изосорбида динитрата, а также перекрестной толерантности к другим нитратам. Длительное применение высоких доз и / или сокращение интервала между приемами может привести к снижению или даже к потере терапевтического эффекта препарата.

Сообщение о подозреваемых нежелательные реакции

Сообщение о подозреваемых нежелательные реакции после регистрации препарата имеет большое значение. Это позволяет осуществлять длительный мониторинг отношение польза / риск применения лекарственного средства. Просим медицинских работников сообщать обо всех подозреваемых нежелательные реакции через национальную систему фармаконадзора.

Срок годности

5 лет.

Срок годности после разведения. Разбавленный раствор должен быть введен в течение 24 часов.

Раствор стерильный, не содержит консервантов.

Лекарственное средство должно использоваться с соблюдением асептики сразу после открытия ампулы.

Условия хранения

Хранить в оригинальной упаковке. Не требует особых условий хранения. Хранить в недоступном для детей месте.

Условия хранения после разведения. Если продукт не использован немедленно, он может храниться в течение 24 ч при температуре 2-8 ° С.

Несовместимость

Материалы из полиэтилена (ПЭ), полипропилена (ПП) или политетрафторэтилена (ПТФЭ) пригодны для применения лекарственного средства. В случае применения инфузионных систем из поливинилхлорида (ПВХ) или полиуретана (ПУ) доказано, что возможна потеря активного вещества за

счет адсорбции материалами. При использовании этих материалов (ПВХ, ПУ) следует осуществлять мониторинг реакции пациента на применение препарата и при необходимости откорректировать дозу.

Раствор содержит этанола, пропиленгликоля и ионов калия.

Препарат не следует смешивать с другими лекарственными средствами, за исключением рекомендованных в этой инструкции.

Упаковка

По 10 мл в ампуле, № 10 в картонной пачке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

Ейсика Фармасьютикалз ГмбХ, Германия.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

Альфред-Нобель-штр. 10 40789 Монхайм на Рейне, Германия.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).