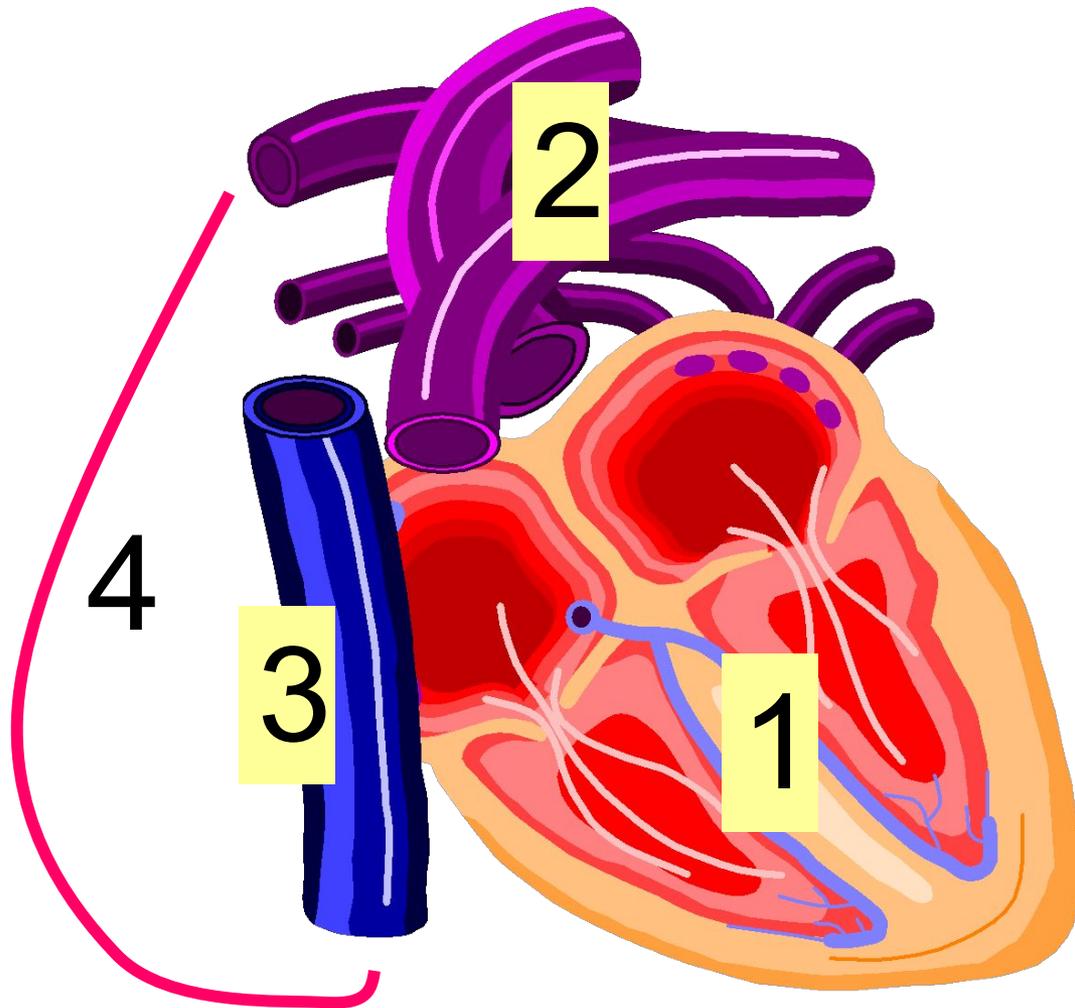


ТЕМА ЛЕКЦИИ

Средства, применяемые при недостаточности
коронарного кровообращения (антиангинальные
средства, применяемые при лечении
ИБС)

д.м.н., профессор Ларионов Л.П.

Сердечно-сосудистая система

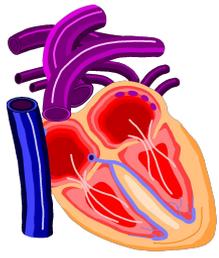


1. Сердце

2. Артерии

3. Вены

4. МЦР



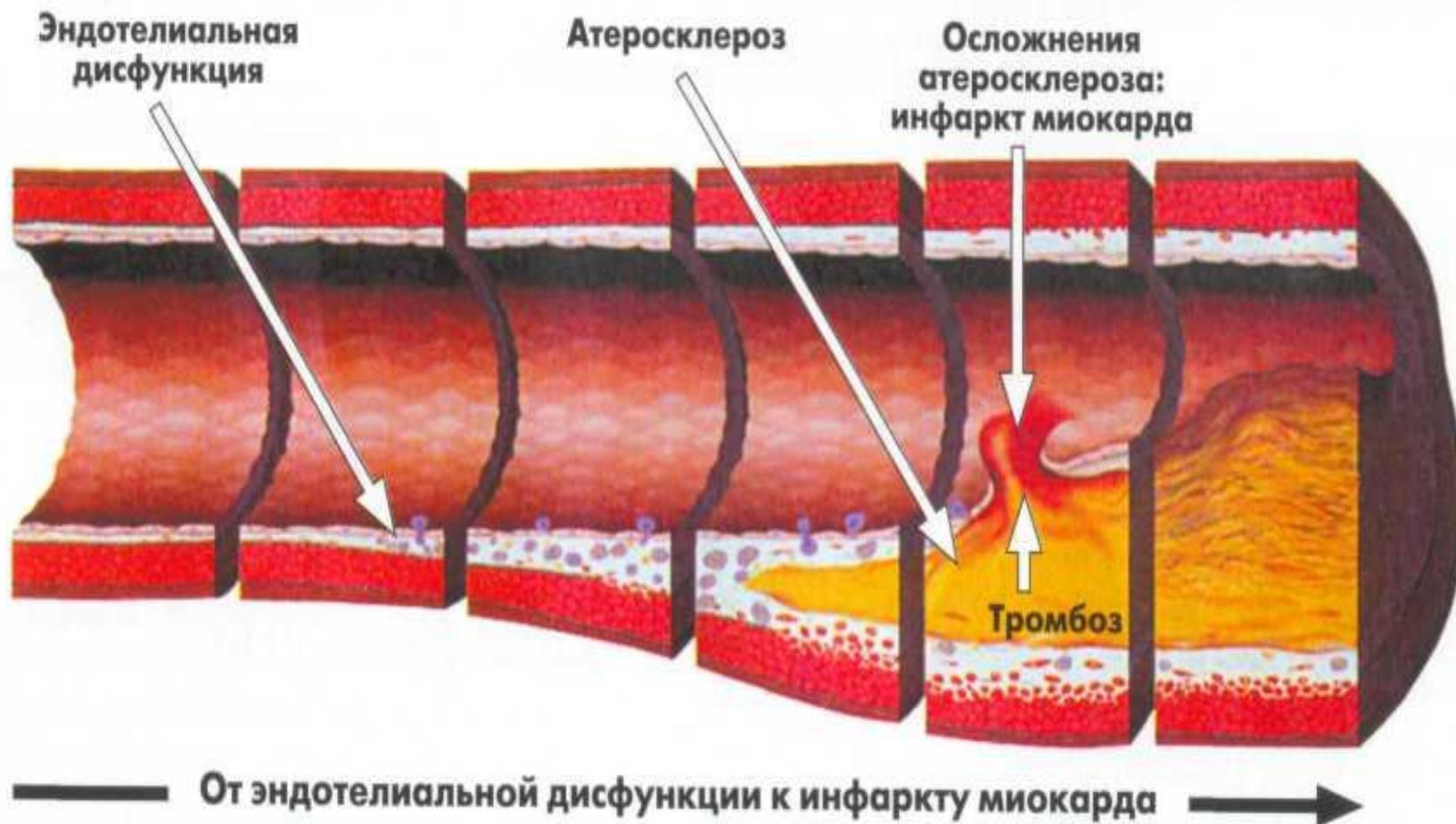
Коронарный резерв =
субмаксимальная ЧСС =
«200-возраст в годах» (уд./мин.)

**При сужении просвета артерии
> чем на 70% возникает
недостаточность (ишемия)**

**Если сужается просвет
коронарных сосудов,
развивается ишемическая
болезнь сердца**

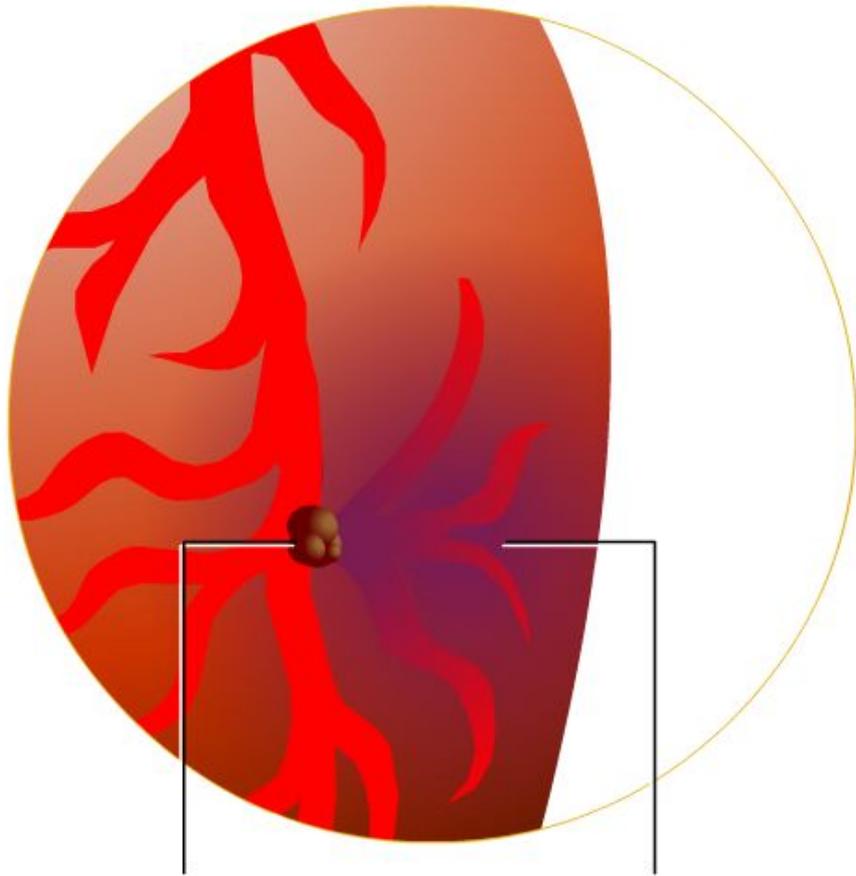
Атеросклероз межжелудочковой ветви левой коронарной артерии

Эндотелиальная дисфункция – почему это важно?



Атеросклероз коронарных артерий

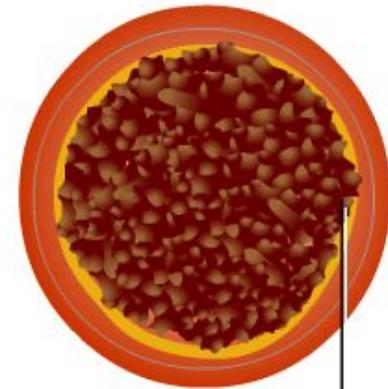
Стенокардия



Коронарный
атеросклероз

Инфаркт миокарда
(сердечный приступ)

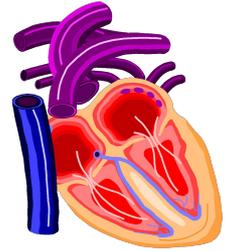
Поперечный разрез
коронарной артерии



Бляшка

Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

Это острое или хроническое, относительное или абсолютное уменьшения кровоснабжения миокарда



Формы ИБС:

- 1. Стенокардия напряжения:**
 - а. Впервые возникшая,
 - б. Стабильная (функциональные классы от I до IV),
 - в. Нестабильная («прогрессирующая»).
- 2. Спонтанная стенокардия** («атипичная», Принцметала).
- 3. Безболевая ишемия миокарда** («скрытая», «немая»).
- 4. Инфаркт** (крупноочаговый-трансмуральный и др.).
- 5. Постинфарктный кардиосклероз.**
- 6. Сердечная недостаточность** (острая, хроническая).
- 7. Нарушения ритма сердца** (тахикардии, брадикардии).
- 8. Внезапная Коронарная Смерть** - остановка сердца в течение 1 часа после «острого коронарного синдрома» (1в, 3 или 4).

ПРИЧИНЫ ИБС:

- 1. Атеросклероз (~ 95-98 %)**
- 2. Спазм коронарных сосудов**
- 3. Другие причины (травма, тромбоз)**

Факторы риска ИБС (атеросклероза)

- 1. Необратимые** - возраст; пол; генетика.
- 2. Частично обратимые** - гипергликемия;
гипер- β -липопротеидемия;
гипо- α -липопротеидемия.
- 3. Обратимые** - курение; стресс;
АД > 140/90; избыточный вес;
гиподинамия.
- 4. Внешние** - экология; проф.вредности.

Цель лечения больного с ИБС

- Симптоматическое улучшение (лечение стенокардии).**
- Благоприятное влияние на прогноз (предотвращение смерти и инфаркта миокарда).**

Стратегия лечения ИБС

1. Назначение антиангинальных препаратов.

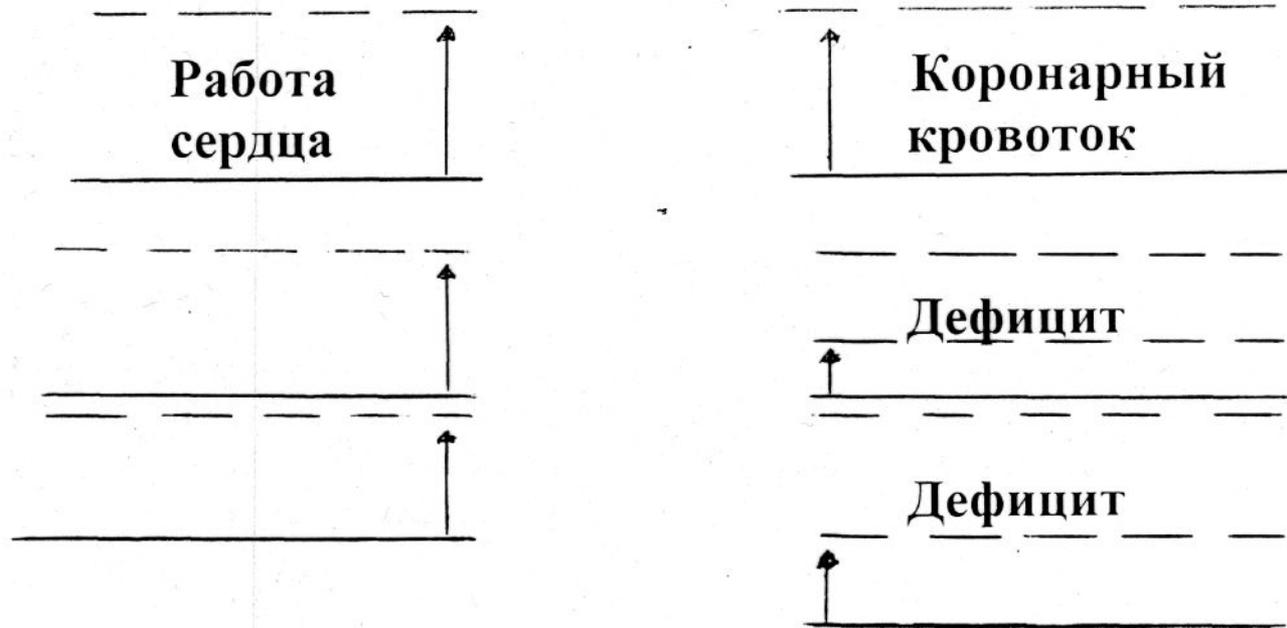
2. Борьба с факторами риска

(АСК, гиполипидемические средства, коррекция АД ингибиторами АПФ).

3. Реваскуляризация миокарда - балонная дилатация + стентирование (смертность – 0,2-0,5%), АКШ = коронарная ангиопластика (ауто-бедренная вена, грудные артерии, ауто-тефлон, смертность 1-2%)

- Коронарная недостаточность, в том числе стенокардия, возникает при несоответствии между потребностью сердца в кислороде и его кровоснабжением (доставкой кислорода).
- Соответственно, применяемые препараты должны либо уменьшать работу сердца и тем самым понижать его потребность в кислороде, либо повышать кровоснабжение сердца.
- Можно уменьшить нагрузку на сердце путём снижения системного венозного и артериального давления (преднагрузка и постнагрузка уменьшаются).

СООТНОШЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НАГРУЗКИ И КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ



КЛАССИФИКАЦИЯ по клиническому применению

- Антиангинальные средства, предназначенные преимущественно для оказания неотложной помощи при ИБС;
- Антиангинальные средства, предназначенные для предупреждения приступов стенокардии;
- Антиангинальные средства, предназначенные для лечения больных ИБС.

КЛАССИФИКАЦИЯ АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ПО ПРИНЦИПУ ИХ ДЕЙСТВИЯ

1. Средства, повышающие коронарный кровоток и понижающие потребность миокарда в кислороде:

нитриты и нитраты-Амилнитрит, Нитроглицерин, Натрия нитрит, Тринитролонг, Нитронг, Эринит, Нитросорбид.

2. Средства, снижающие потребность миокарда в кислороде:

(β -адреноблокаторы-Анаприлин, Окспренолол, Бензодиксин, Пиндолол, Талинолол, Амиодарон.

3. Средства, повышающие коронарный кровоток:

а) с увеличением потребления миокардом кислорода:

диметилксантины - Эуфиллин, Теофиллин, Теобромин;

б) без увеличения потребления кислорода миокардом:

Дипиридамол (курантил), Карбокромен (интенкордин), Нонахлазин;

4. Средства, блокирующие кальциевые каналы

(Антагонисты кальция, Антикальциевые).

Из областного формуляра

Изосорбид мононитрат; динитрат

(международное непатентованное название – МНН)

(Изомонат, Изомонит, монизол – всего более 50 наименований).

Является основным метаболитом изосорбида динитрата (нитросорбида).

При приёме внутрь хорошо всасывается. В отличие от нитроглицерина и нитросорбида он не подвергается биотрансформации в печени. Высокая биодоступность (22% - per os и 100% в/в).

К блокаторам кальциевых каналов L-типа, используемым при стенокардии, относятся:

- Верапамил (Изоптин, Финоптин);
- Дифрил (Коронтин);
- Нифедипин (Коринфар, Кордипин);
- Фендилин (Сензит);
- Нитрендипин (Нитрепин);
- Амлодипин (Норваск);
- Дилтиазем (Ангизем и др.);
- Изосорбид.

5. Средства, повышающие устойчивость миокарда к гипоксии:

- Ангинин, Ретаболил, Метандростенолон, Панангин, Аспаркам, Калия оротат, Рибоксин, Триметазид, Предуктал.

6. Активаторы калиевых каналов:

- Пинацидил;
- Никорандил.

7. Брадикардические препараты:

- Алинидин;
- Фалипамил.

Нитриты-соли азотистой кислоты-соединения, содержащие группы:



Нитраты-соли азотной кислоты-органические нитраты, содержащие группы: - O - NO₂

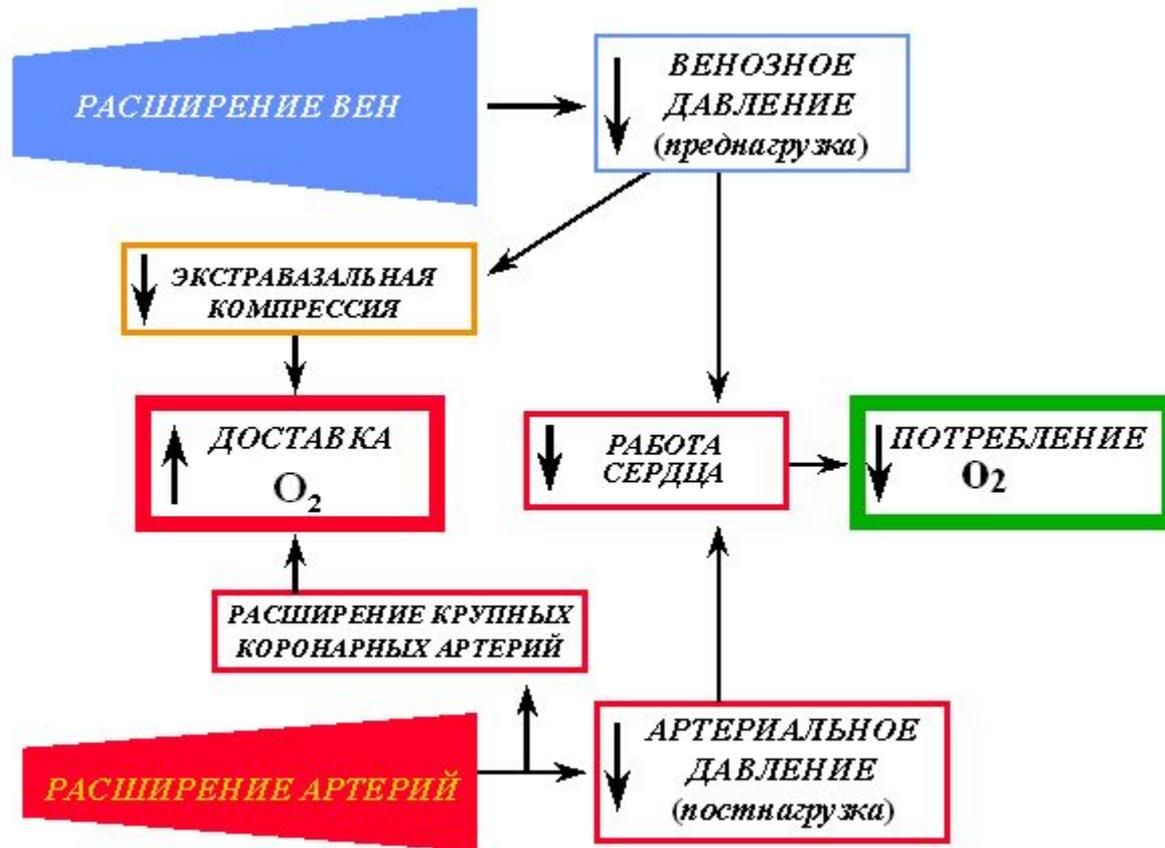
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

ПРЕПАРАТ	НАЧАЛО действия	Длительность действия	ДОЗА
Амилнитрит	0,5 -1,5 '	4 -10 '	0,3 - 0,5мл
Нитроглицерин	1,5 - 2 '	15 - 30 '	0,5 - 1 мг
Эринит	20'	4 -6 ч	10 -30мг
Нитранол	5-15 '	1,5 - 2 ч	2 - 4 мг
Сустанк- mite forte	10 '	3 - 4 ч	2,6 мг 6,4 мг

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НИТРИТОВ И НИТРАТОВ

- Прямое действие.
- Центральное действие.
- Перестройка периферического кровообращения.
- Рефлекторное действие.

Механизм антиангинального действия нитроглицерина



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НИТРОГЛИЦЕРИНА

Нитроглицерин действует подобно эндотелиальному релаксирующему фактору - оксиду азота (NO).

В организме из нитроглицерина (и др. нитратов) высвобождается

окись азота

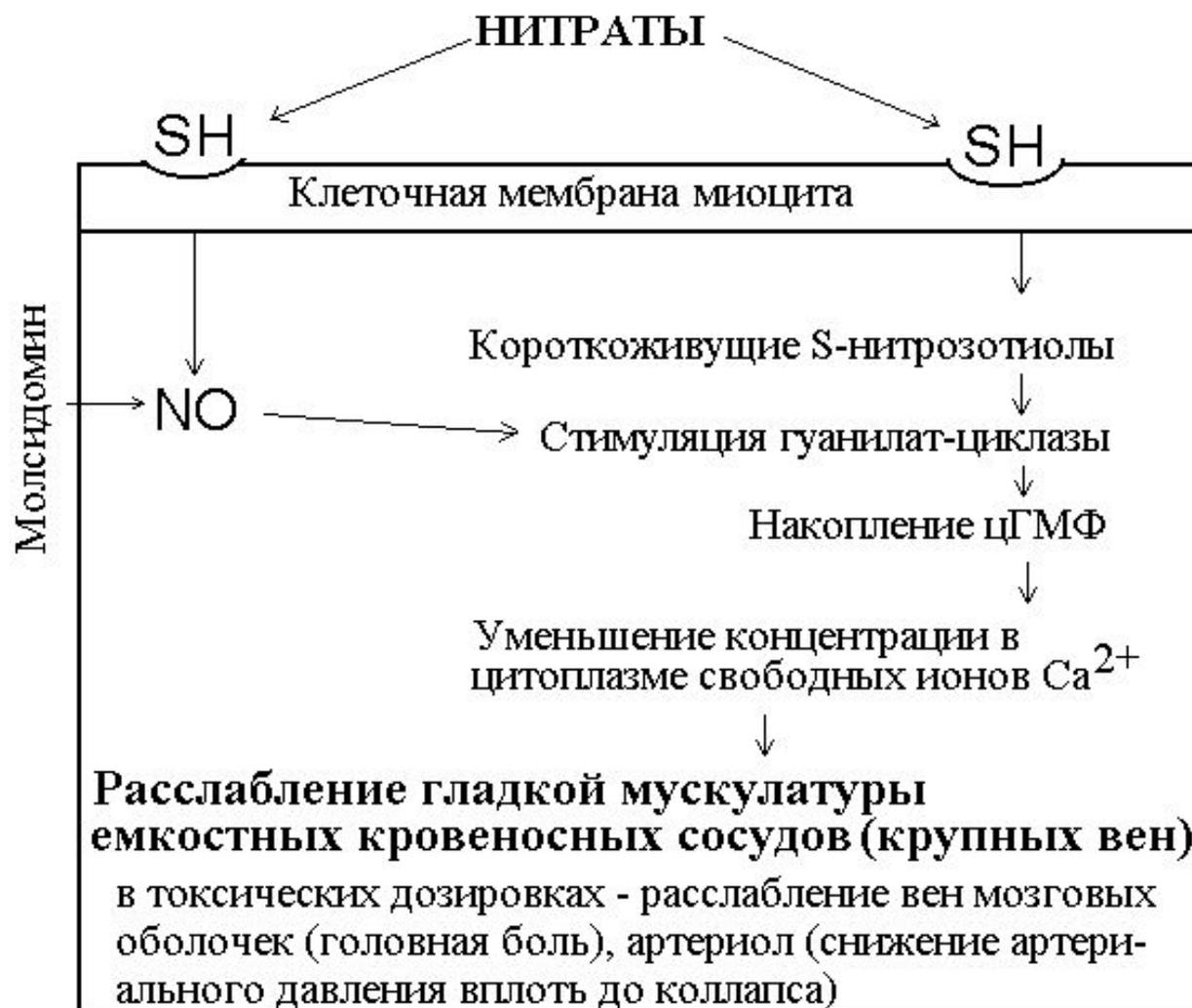
↓
S-нитрозотиолы (они активируют)

↓
растворимую цитозольную гуанилатциклазу (она вызывает снижение содержания цитозольных свободных ионов Ca^{2+}).



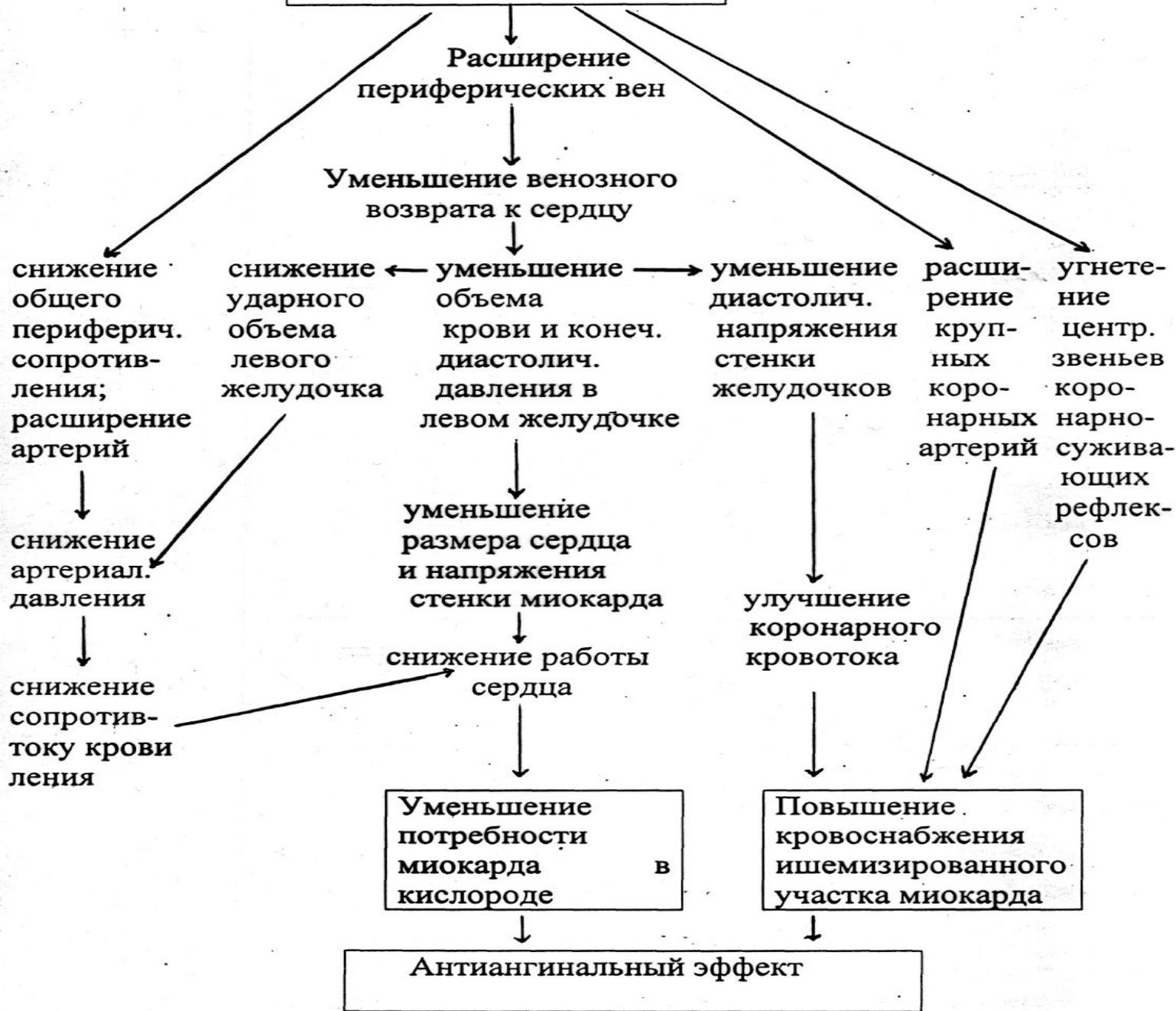
Механизм действия веществ - донаторов NO и некоторых вазодилататоров, стимулирующих рецепторы в эндотелии. Плюс - стимулирующее действие; (↑)-повышение; (↓)-снижение.

Нитроазодилататоры - ФАРМАКОДИНАМИКА



Оксид азота и S-нитрозо-тиолы стимулируют гуанилат-циклазу - фермент синтеза цГМФ. Повышение уровня цГМФ приводит к снижению уровня Ca²⁺. Это ведет к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов (вначале крупные емкостные вены, затем артерии мозга и миокарда) .

НИТРОГЛИЦЕРИН



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

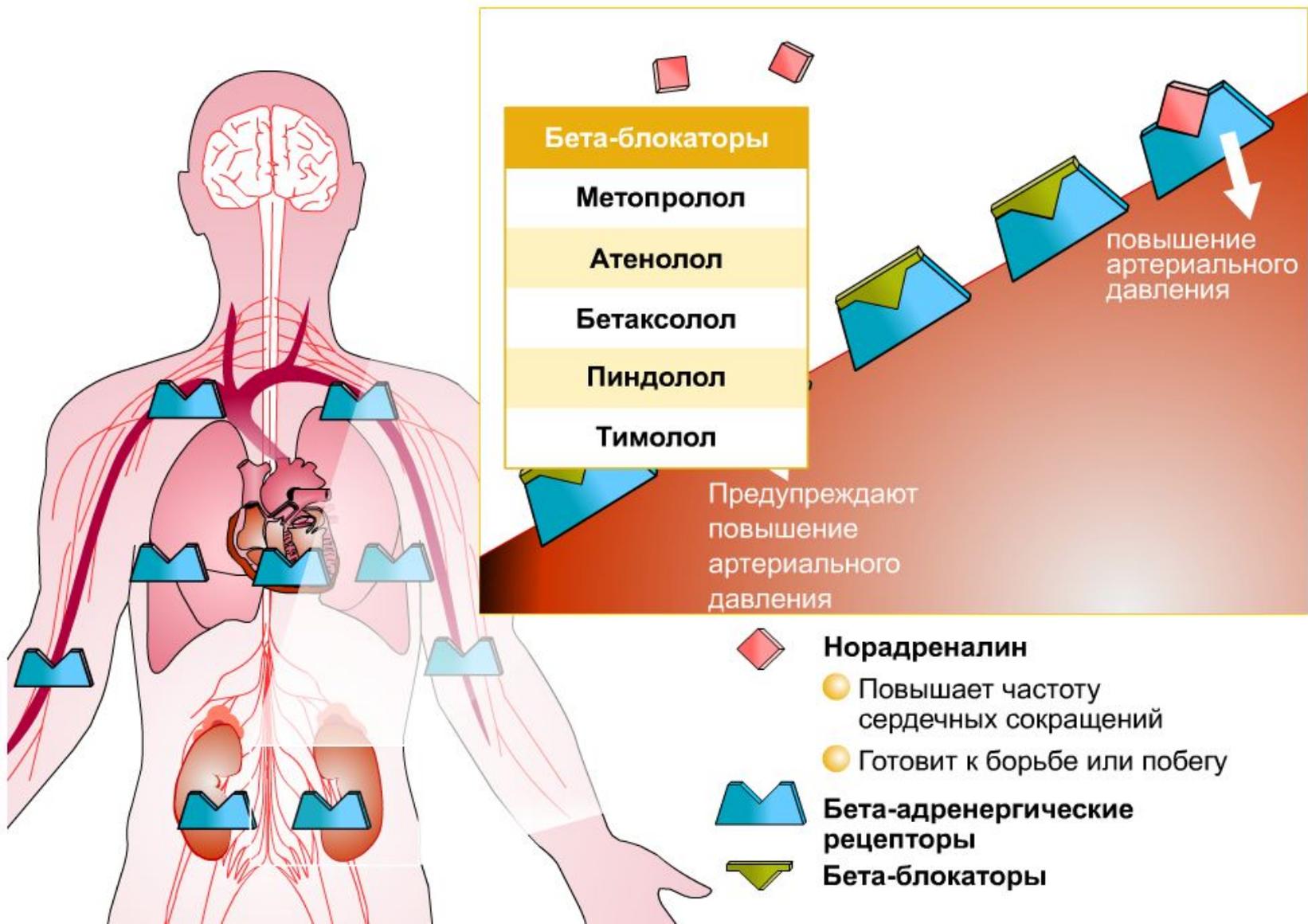
1. β -адреноблокаторов и миметиков.
2. Диметилксантинов

Ингибирование фосфодиэстеразы

Накопление в тканях 3', 5 - цАМФ

Снижение взаимодействия актина и миозина, ингибирование агрегации тромбоцитов.

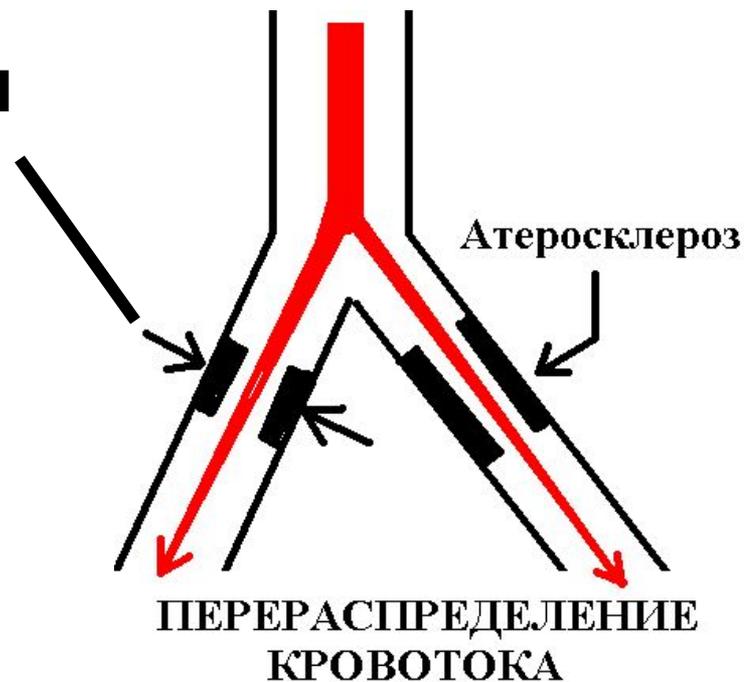
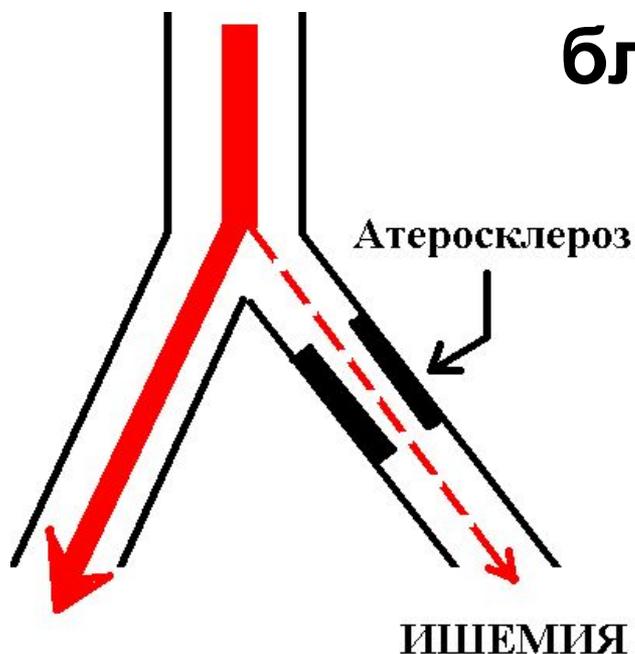
БЕТА-БЛОКАТОРЫ



Блокада β_2 -адренорецепторов:

Повышение тонуса неповрежденных коронарных сосудов -
перераспределение крови в пользу
ишемизированных участков

β_2 -
блокаторы



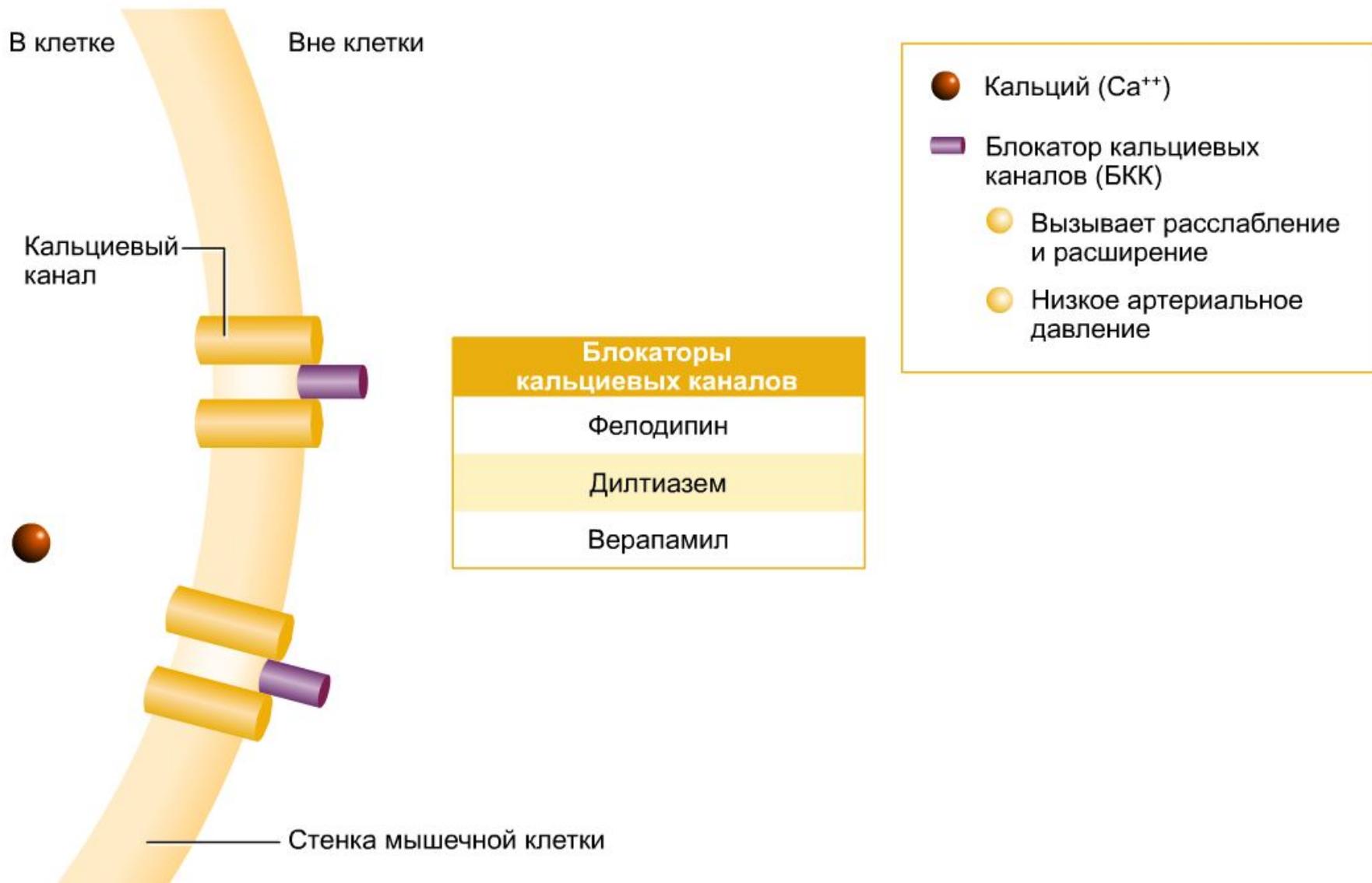
3. Аденозиновый механизм (Дипиридамол, Карбокромен)



4. Антикальциевый механизм.

Эта группа веществ нарушает проникновение ионов Ca^{2+} из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые L-каналы.

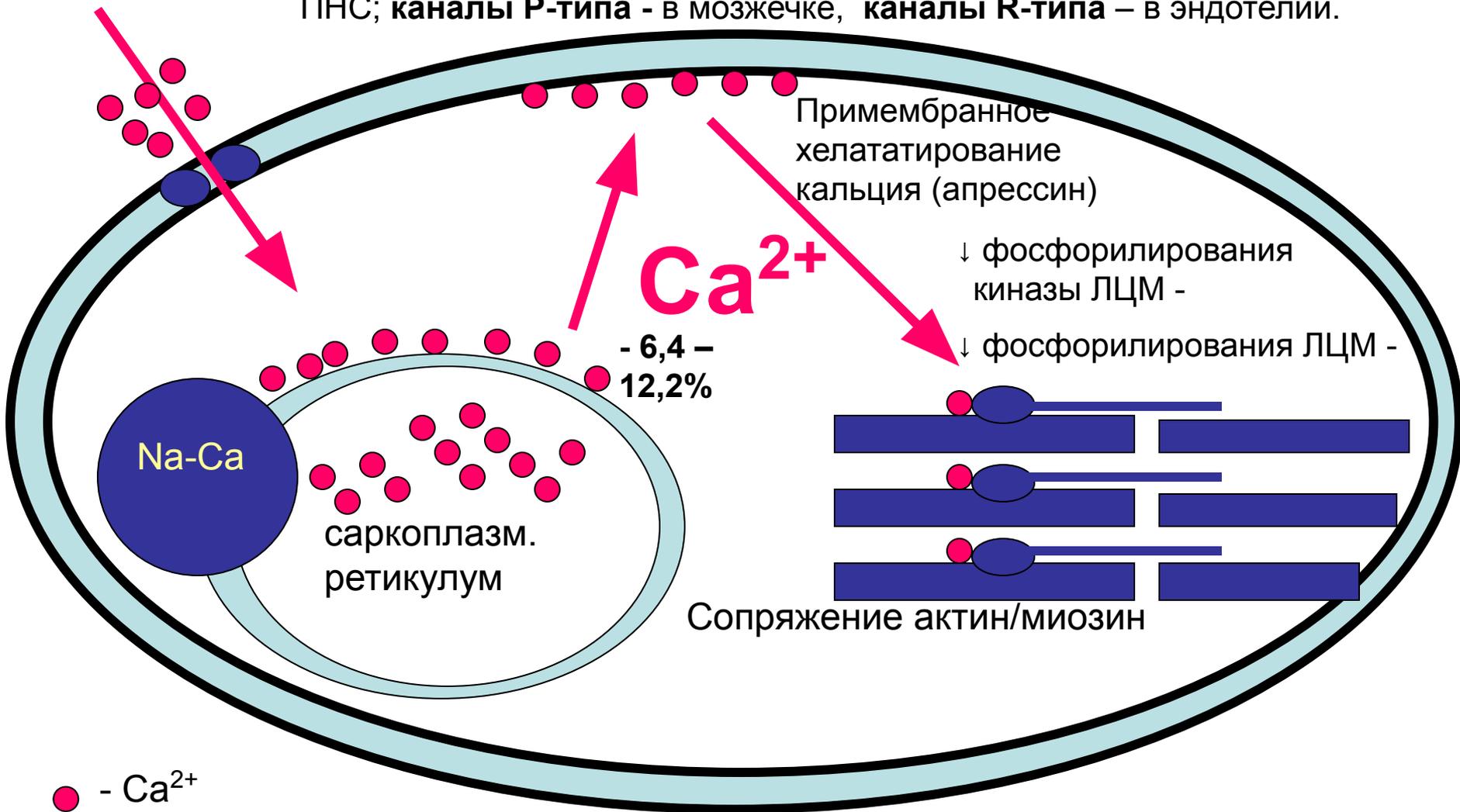
БЛОКАТОРЫ Ca^{2+} -каналов



АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

5 типов потенциал-зависимых кальциевых каналов: каналы L-типа (миокард, мышцы сосудов) открываются на длительное время; каналы T-типа открываются на короткое время; каналы N-типа - в нейронах ЦНС и ПНС; каналы P-типа - в мозжечке, каналы R-типа - в эндотелии.

БКК



Средства блокирующие кальциевые каналы (антагонисты кальция)

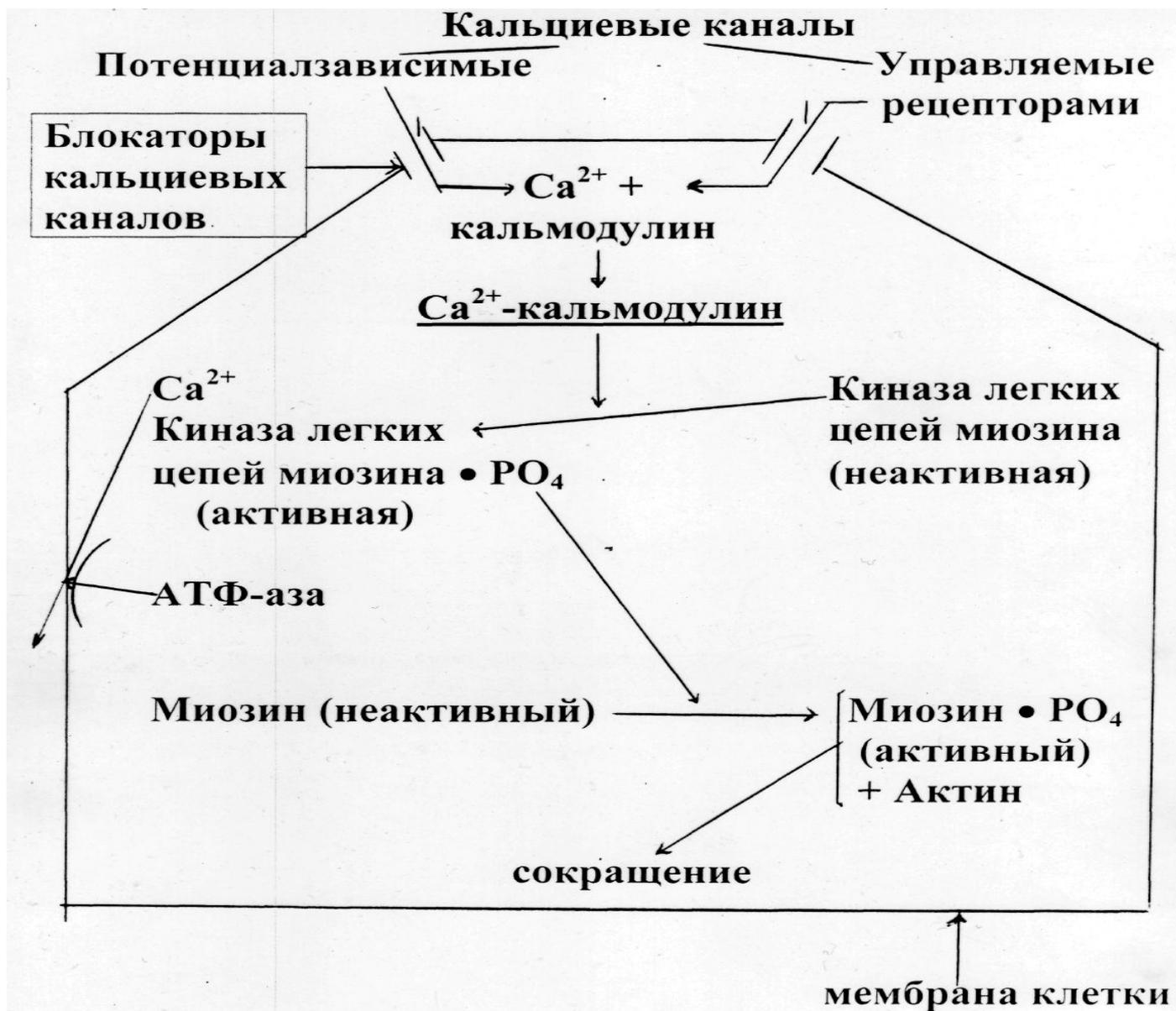
(Антикальциевые)

К блокаторам кальциевых каналов L-типа, используемым при стенокардии, относятся:

- Верапамил (Изоптин, Финоптин);
- Нифедипин (Коринфар, Кордипин);
- Фендимин (Сензит);
- Нитрендипин (Нитрепин);
- Амлодипин (Норваск);
- Дилтиазем (Ангизем) и др.

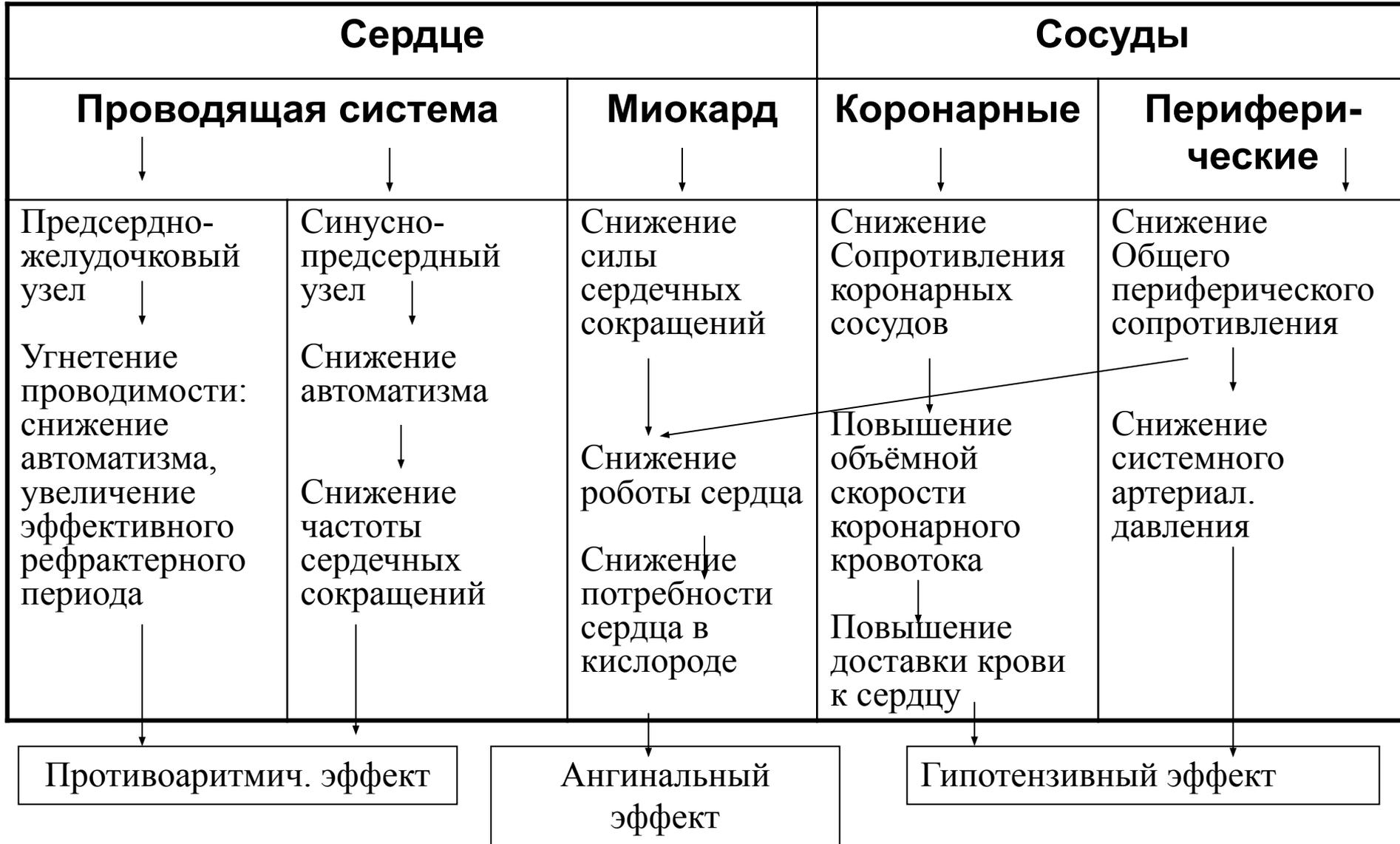
Основной принцип их д-я заключается в том, что они нарушают проникновение ионов кальция из экстрацеллюлярного пространства в мышечные клетки сердца и сосудов через медленные кальциевые L-каналы.

В настоящее время выделяют различные типы кальциевых каналов (L,T,N,P), обладающих разными биофизическими свойствами.



Блокаторы кальциевых каналов

Угнетение проникновения ионов кальция внутрь
клеток



Эффект действия блокаторов кальциевых каналов L-типа на сердечно-сосудистую систему

- В сосудах находятся еще и кальциевые каналы T-типа, активация которых повышает поступление ионов кальция в гладкомышечные клетки, что приводит к их сокращению.
- Кальциевые каналы T-типа обнаружены также в таламусе, в разнообразных секреторных клетках и др. тканях.
- Блокатор T-каналов «Мибефрадил» (особенно сосудов). Чувствительность к нему L-каналов в 20-30 раз меньше.
- Основное действие препарата в качестве антиангинального и антигипертензивного.

ОБЩИЙ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

1. Торможение высвобождения Ca^{2+} из связанного состояния.
2. Торможение проникновения Ca^{2+} в миофибриллы, за счет чего понижается активность миофибрилярной (Ca^{++} активируемой) аденозинтрансфотазы.

Торможение активности АТФ-азы приводит к уменьшению использования мышечными волокнами богатых энергией фосфатов, к снижению механической работы сердца и уменьшению поглощения им кислорода.

3. Антагонисты Ca^{++} вызывают расслабление мышечных волокон и уменьшают сопротивление в коронарных и периферических сосудах.
4. Антагонисты Ca^{++} расслабляют гладкую мускулатуру вен и уменьшают агрегацию тромбоцитов.

Верапамил повышает содержание калия в клетках миокарда.

Антикальциевые препараты повышают эластичность (деформируемость) эритроцитов, уменьшают вязкость крови, обладают гиполипидемическим и антисклеротическим эффектами.

Кардиопротекторные препараты, повышающие устойчивость кардиомиоцитов к ишемии:

- Триметазидин (предуктал) оказывает прямое действие на кардиомиоциты в области ишемии и нормализует их энергетический баланс.

Препарат предупреждает возникающее при ишемии снижение содержания в кардиомиоцитах АТФ. Это сохраняет энергетические ресурсы клеток, нормализует функцию ионных каналов и соответственно кинетику каналов.

Форма выпуска: т. по 0,02 г внутрь.

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

- Пинацидил;
- Никорандил.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

Открывают калиевые каналы ($K_{ATФ}$ -каналы, просвет которых регулируется внутриклеточным АТФ), ионы калия выходят из гладкомышечных клеток, проявляется гиперполяризация мембран.

Потенциалзависимые кальциевые каналы не открываются, внутриклеточное содержание ионов кальция уменьшается, тонус гладких мышц сосудов снижается.

Никорандил еще является донатором NO (нитратоподобное действие).

Побочные эффекты:

- Проаритмическое действие;
- Головная боль;
- Головокружение;
- Сердцебиение;
- Диспептические явления и др.

Средства, применяемые при отеке легких

1. Ганглиоблокаторы, α_1 -адреноблокаторы, др. сосудорасширяющие (натрия нитропрусид).
2. Мочегонные, дегидратирующие (маннит).
3. Пеногасители, этиловый спирт - 20-30°
ингаляции с кислородом.
4. Глюкокортикоиды.
5. Сердечные гликозиды.
6. Наркотические анальгетики (боль + дыхание).

ЛЕЧЕНИЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

1. Снятие приступа боли.
2. Антикоагулянтная терапия.
3. Тромболизирующая терапия.
4. Лечение осложнений: шока-коллапса, отека легких, сердечной недостаточности, аритмии.