

Лекция

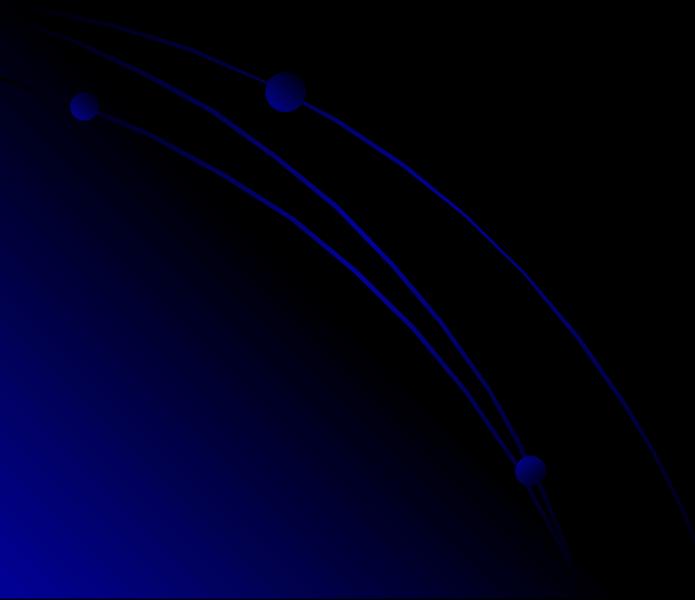
Антиангинальные средства



- ИБС (ишемическая болезнь сердца, коронарная болезнь сердца) – острая или хроническая дисфункция, возникающая вследствие относительного или абсолютного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью (ВОЗ).
- Основой патогенеза ИБС является несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностью коронарных сосудов обеспечить эту потребность.

- ИБС – наиболее частая причина смерти в развитых странах.
- Основные формы ИБС – стенокардия и инфаркт миокарда.
- Стенокардия - приступообразно возникающая давящая или сжимающая боль в области сердца или за грудиной с иррадиацией в руки, шею, нижнюю челюсть, спину, эпигастрий, длящаяся 5-10 мин, купирующаяся нитроглицерином.
- Различают: стабильную стенокардию напряжения, вазоспастическую стенокардию, нестабильную стенокардию.

- Наиболее частая причина: атеросклероз коронарных сосудов.
- Другая причина: спазм коронарных сосудов (стенокардия Принцметала).
- Стенокардия может привести к инфаркту миокарду (чаще нестабильная стенокардия).



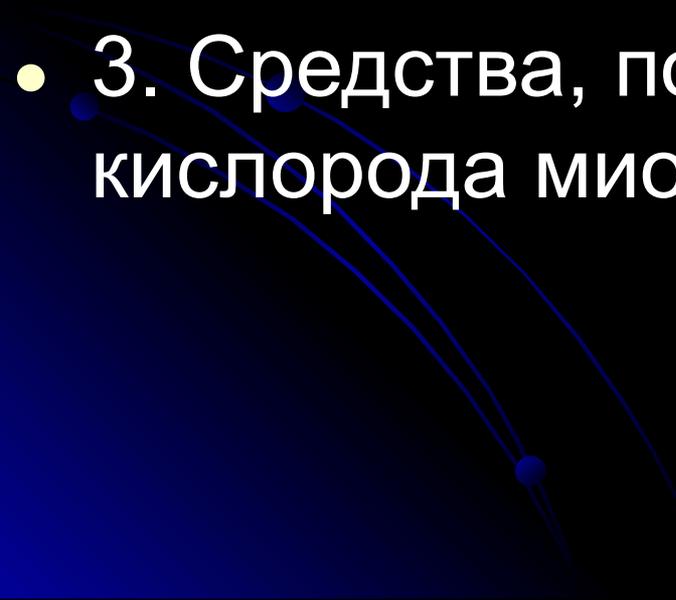
- Пути купирования стенокардии:

- 1. Улучшение кровоснабжения миокарда.
- 2. Снижение потребности миокарда в O₂.

- Пути профилактики стенокардии и ИМ:

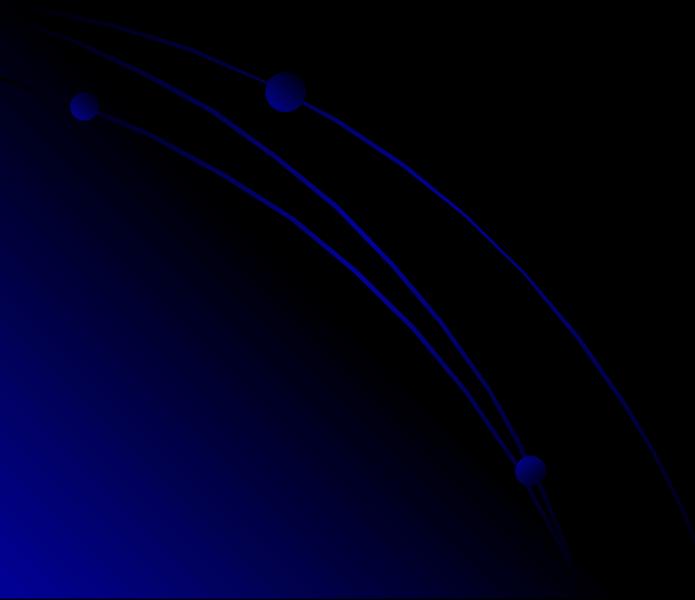
- 1. Изменение образа жизни.
- 2. Снижение уровня атерогенного ХС.
- 3. Снижение свертываемости крови..
- 4. Для профилактики ИМ – адекватное купирование приступов стенокардии, особенно нестабильной.
- 5. Хирургическое лечение.

Антиангинальные средства.

- **Группы лекарственных средств:**
 - 1. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода.
 - 2. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде.
 - 3. Средства, повышающие доставку кислорода миокарду.
- 

1-я группа

- 1. Органические нитраты:
 - А) препараты нитроглицерина
 - Б) нитраты длительного действия.
- 2. Блокаторы Са-каналов (группы верапамила и дилтиазема).
- 3. Разные средства (амиодарон).



- 2-я группа

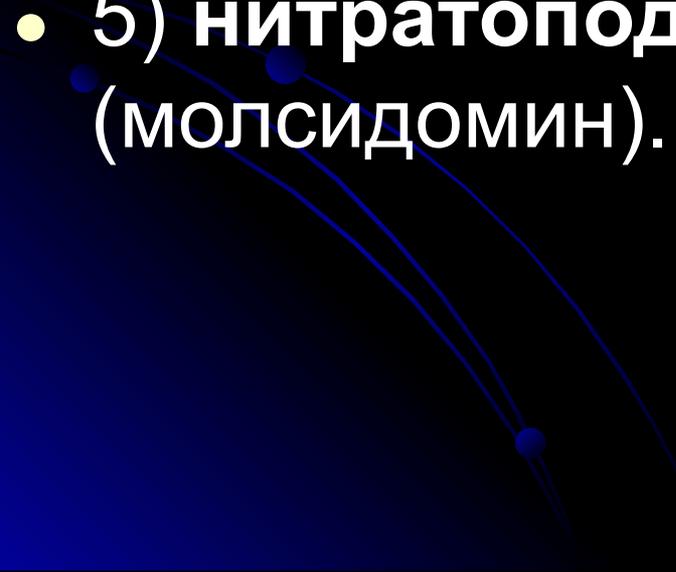
- Бета-адреноблокаторы.

- 3-я группа

- Коронарорасширяющие средства миотропного действия
- Дипиридамол
- Средства, рефлекторного действия, устраняющие коронароспазмы
- Валидол

Нитраты

- 1) **препараты нитроглицерина:**
- а) короткого действия (до 1 часа): Нитроглицерин;
- б) средней продолжительности действия (1-6ч): Сустанк-форте, Нитронг-форте, Нитрогранулонг;
- в) пролонгированного действия (6-24ч): Нитродиск, Нитродерм ТТС;
- 2) **препараты изосорбида динитрата:**
- а) короткого действия: Изокет спрей, Изо-мак спрей;
- б) средней продолжительности действия: Нитросорбид, Изо-мак, Изокет;
- в) пролонгированного действия: Изо-мак ретард, Изокет ретард;

- **3) препараты изосорбида мононитрата:**
 - а) средней продолжительности действия:
Эфокс, Моночинкве, Оликард;
 - б) пролонгированного действия:
Моночинкве ретард, Оликард ретард;
 - **4) препараты пентаэритрил тетранитрата:**
 - Нитропентон, Эринит, Пенталонг;
 - **5) нитратоподобные соединения
(молсидомин).**
- 

- Механизм действия:

- В организме из нитратов образуется газ NO (эндотелиальный релаксирующий фактор). Последний проникает в гладкомышечные клетки сосудов и расслабляет их (путем активации гуанилатциклазы, которая снижает содержание свободных ионов кальция), вызывая вазодилатацию.
- 

Фармакологические эффекты

1. Нитраты в малых дозах расширяют преимущественно вены, что ведет к уменьшению венозного возврата крови к сердцу, т.е. **уменьшению преднагрузки**.
2. В больших дозах нитраты расширяют и артерии, облегчая эвакуацию крови из сердца в артериальное русло, т.е. **уменьшают постнагрузку**.
3. Уменьшение пред- и постнагрузки вызывает снижение работы сердца и, следовательно, **снижение потребности миокарда в кислороде**.

- Расширяют коронарные сосуды: как интактные, так и пораженные атеросклерозом. Необходимо подчеркнуть, что нитраты могут расширить пораженные атеросклерозом сосуды только наличии эксцентрических стенозов, когда частично сохранена гладкая мускулатура.
- 4. Нитраты увеличивают синтез в эндотелии простагландинов I₂ и снижают выработку тромбоксана A₂, что уменьшает агрегацию тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию.

• Применение

- Препараты НГ и изосорбида динитрата короткого действия применяют для купирования приступов стенокардии. При остром коронарном синдроме (нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда) назначают раствор НГ в/в. Начало действия НГ - 1-2 мин, ПД - 30-40 мин.
- Препараты среднего и длительного действия применяют для профилактики приступов стенокардии. Биодоступность трансбуккальных и трансдермальных форм → к 100%, пероральных препаратов НГ ~ 10%, изосорбида динитрата - 20-30%, изосорбида моонитрата – 90-100%.

Побочные эффекты

- 1. Головная боль связана с расширением и повышением проницаемости вен мозговых оболочек.
- 2. Артериальная гипотония.
- 3. Рефлекторная тахикардия.
- 4. Брадикардия (при в/в введении НГ).
- 5. Гиперемия лица, чувство жара.
- 4. Повышение внутриглазного давления.
- 5. Изжога.
- 6. Местное раздражающее действие.
- 7. Метгемоглобинемия (большие дозы).
- 8. Толерантность .

- Нитратоподобные соединения

- Молсидомин (корватон, сиднофарм).
- Механизм действия аналогичен МД нитратов
- Толерантность к ним развивается очень медленно.
- Применяют молсидомин для профилактики приступов стенокардии (2 мг корватона=0,5 мг НГ=10 мг нитросорбида).
- Побочные эффекты :
 - - падение АД;
 - - головная боль;
 - - ускорение ЧСС.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

- Классификация

1. Производные фенилалкиламина

- I поколение: Верапамил
- II поколение: Галопамил, Анипамил

2. Производные бензотиазепина

- I поколение: Дилтиазем
- II поколение: Клентиазем, Алтиазем

3. Производные дигидропиридина

- I поколение: Нифедипин
- II поколение: Исрадипин, Амлодипин (норваск), Нимодипин (нимотоп)

- Механизм действия:
- блокируют поступление Са внутрь клетки по α-потенциал-зависимым каналам, к-е преобладают в клетках проводящей системы сердца, кардиомиоцитах, ГМК сосудов, бронхов, матки, мочеточников, ЖКТ, желчного пузыря и в тромбоцитах.
- Препараты гр. Верапамила действуют, в основном, на Са-каналы сердца.
- Препараты гр. Нифедипина действуют, в основном, на сосуды.
- Дилтиазем – промежуточное положение.

- **Фармакологические эффекты.**

- **Расслабление гладкой мускулатуры сосудов:**
- **а) ↓ пост- и преднагрузки на сердце; ↓ АД;**
- **б) ↑ коронарного, мозгового, почечного кровотока и микроциркуляции в конечностях.**
- **↓ сократимости миокарда – ↓ работы сердца и потребности его в кислороде.**
- **↓ автоматизма синусового узла и проводимости АВ-узла → ↓ ЧСС → ↓ работы сердца → ↓ потребности миокарда в кислороде.**
- **Подавление эктопических очагов в предсердиях.**
- **↓ агрегации тромбоцитов.**
- **Расслабление гладкой мускулатуры внутренних органов**

- Антиангинальное действие блокаторов кальциевых каналов складывается из:
- снижения потребности миокарда в кислороде за счет ↓ ЧСС и силы сердечных сокращений (верапамил, дилтиазем) и ↓ пост- и преднагрузки (все средства);
- ↑ доставки O₂ к миокарду в результате расширения коронарных сосудов и устранения коронароспазма;
- ↓ агрегации тромбоцитов.

- Кроме антиангинального действия они обладают:
- Гипотензивным (в большей степени, нифедипин);
- Антиаритмическим (верапамил, дилтиазем).



• Фармакокинетика.

- БКК вводят парентерально, внутрь, сублингвально.
- Хорошо всасываются из ЖКТ, биодоступность большинства при приеме внутрь < 35%.
- Максимальный эффект – ч-з 45-60 мин при приеме внутрь, ч-з 5-10 мин при сублингвальном приеме.
- Длительность действия препаратов I поколения 4-6 часов (назначают 3-4 раза в сутки), II поколения - в среднем 12 часов (назначают 1-2 раза в сутки).
- .

Побочные эффекты:

- 1. Связанные с вазодилатацией (чаще нифедипин):
- Артериальная гипотония, головная боль, головокружение;
- Покраснение кожи лица, чувство жара;
- Отеки стоп и лодыжек ног, локтей;
- Рефлекторная тахикардия;
- 2. Связанные с отрицательными эффектами со стороны сердца (чаще верапамил и дилтиазем):
- Брадикардия;
- АВ-блокада;
- Сердечная недостаточность;
- 3. Действие на ЖКТ (чаще верапамил): Запоры.

● Показания к применению:

- Стенокардия, в том числе вариантная;
- Артериальная гипертензия;
- Суправентрикулярные тахикардии (группа верапамила и дилтиазема);
- Гипертрофическая кардиомиопатия;
- Сосудистые нарушения (гипертензия малого круга кровообращения, нарушения мозгового кровообращения, болезнь Рейно, мигрень);
- Устранение заикания (путем подавления спастического сокращения мышц диафрагмы).

● Противопоказания:

- Индивидуальная непереносимость;
- Кардиогенный шок;
- Выраженная гипотония;
- Сердечная недостаточность;
- Клинически значимый субаортальный стеноз;
- Синдром WPW с антидромной тахикардией;
- СССУ, атриовентрикулярная блокада II-III ст. (верапамил и дилтиазем).

β-БЛОКАТОРЫ.

- Препараты 1-й линии в лечении стенокардии.
- Антиангинальное действие обусловлено:
- Уменьшением силы сердечных сокращений. что ведет к ↓ работы сердца и потребности миокарда в кислороде;
- Уменьшением ЧСС, увеличением длительности диастолы, что улучшает перфузию миокарда;
- Снижением АД;
- Снижением агрегации тромбоцитов.

- **Дипиридабол (курантил).**
- **Механизм действия:** усиливает образование аденозина, цАМФ и простаглицлина, к-е снижают агрегацию тромбоцитов и улучшают микроциркуляцию.
- Антиангинальная эффективность низкая.
- Применяют внутрь.
- **Назначают:**
- При стенокардии без поражения коронарных сосудов АС-бляшками.
- В качестве антиагреганта.

- **Валидол.**
- **Механизм действия:** раздражая рецепторы слизистой оболочки полости рта рефлекторно улучшает коронарное кровообращения.
- Эффективность низкая.
- Применяют сублингвально (таблетки, капли на сахаре).
- Назначают при легких формах стенокардии и для уменьшения головной боли при применении нитратов.

• Предуктал.

- **Механизм действия:** ингибирует β -окисление жирных кислот, стимулируя окисление глюкозы и повышая синтез АТФ во время ишемии. Восстанавливает сопряженность гликолиза и окислительного декарбоксилирования.
- Нормализует клеточный гемостаз во время ишемии.
- Усиливает обмен фосфолипидов клеточных мембран, что приводит к уменьшению содержания СЖК и ингибирует ПОЛ.
- Не влияет на гемодинамические параметры.