



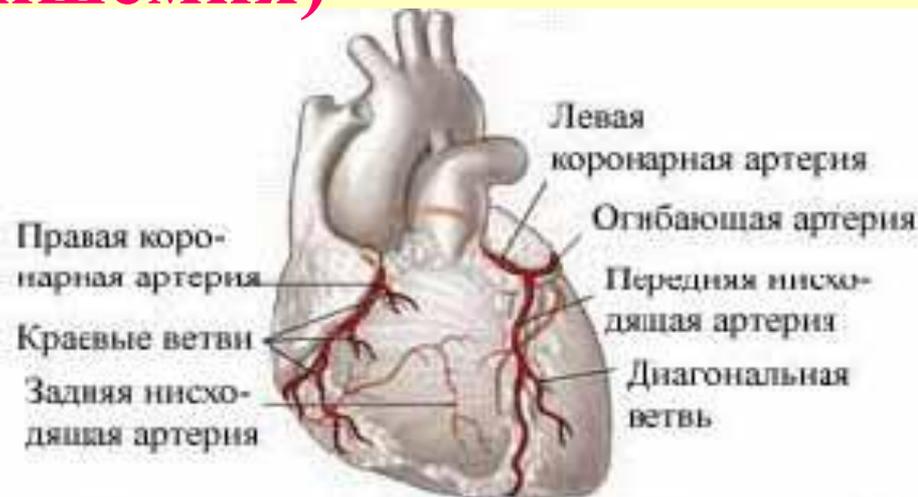
ТЕМА ЛЕКЦИИ:



ЛС, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ НЕДОСТА- ТОЧНОСТИ КОРОНАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

**Заведующий кафедрой фармакологии, профессор
Грек О. Р.**

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



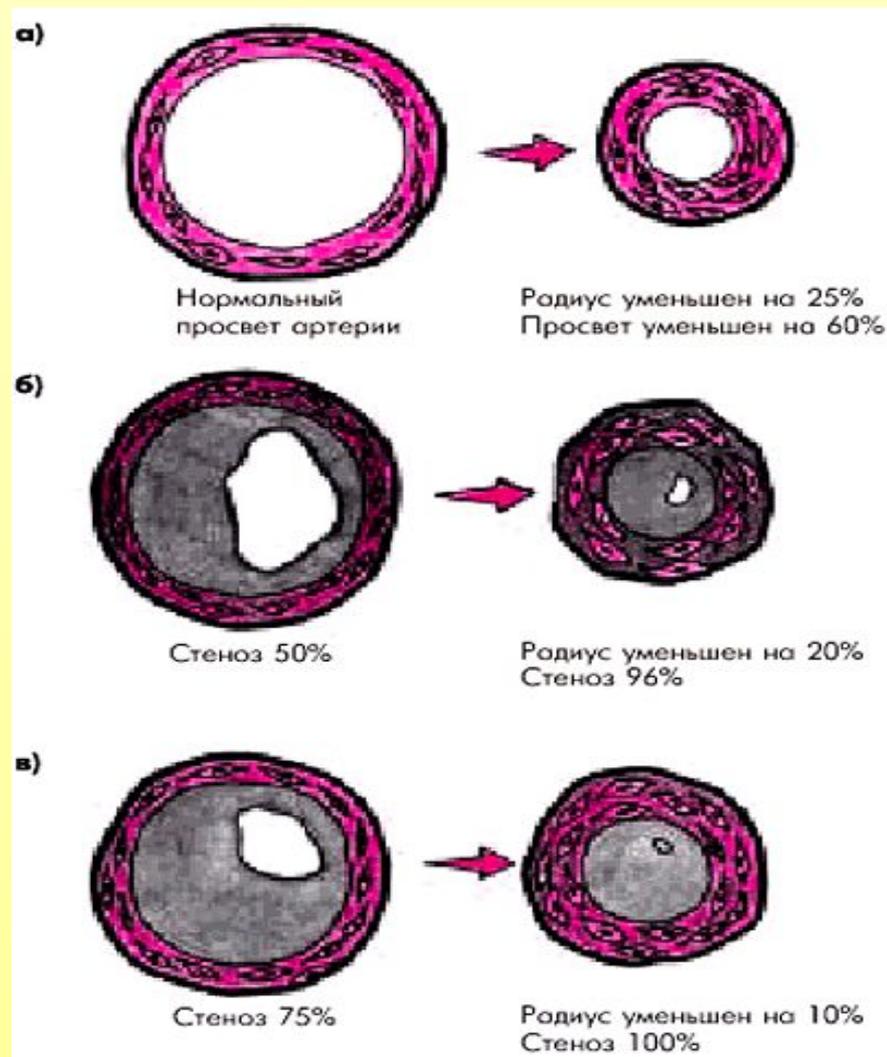
Нормальная артерия

Выраженный стеноз

Субтотальный стеноз

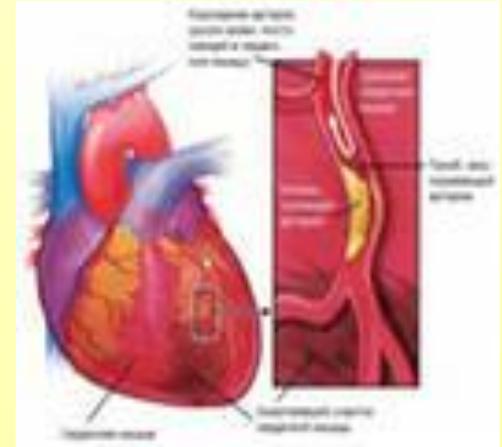


Коронарные артерии



Коронарный резерв = субмаксимальная ЧСС
= «220-возраст в годах» (уд./мин.)

**При сужении просвета
артерии более чем на 70%
возникает коронарная недо-
статочность ИБС (ишемия)**



Коронарный резерв это способность
коронарной сосудистой сети увеличивать
кровоток адекватно потребностям миокарда в
данных конкретных условиях!!

Факторы, влияющие на доставку O_2

1. Утрата способности к увеличению кровотока по коронарным сосудам адекватного работе сердца!!

а. Спазм коронарных сосудов

(динамический стеноз)

в. Атероматозная окклюзия

магистральной артерии (фиксированный стеноз)

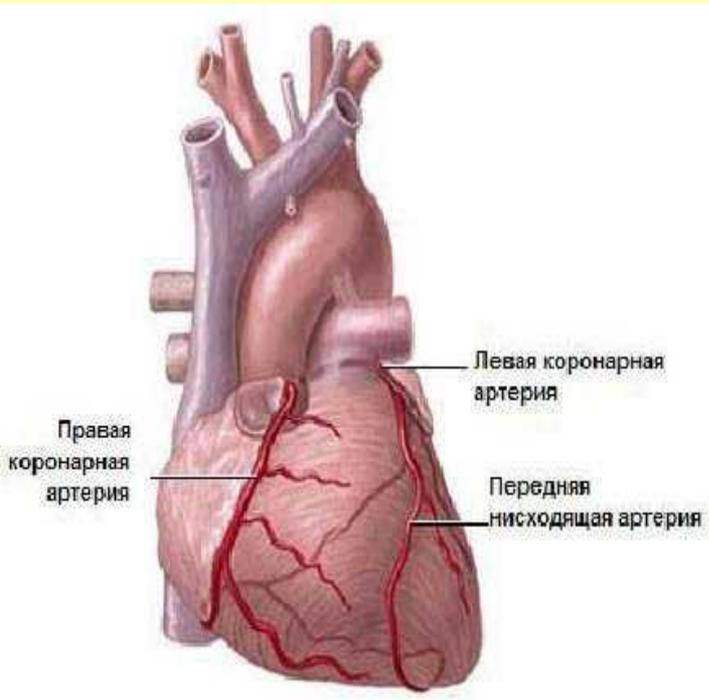
г. Ограничение коронарного резерва

(следствие атеросклероза венечных сосудов)

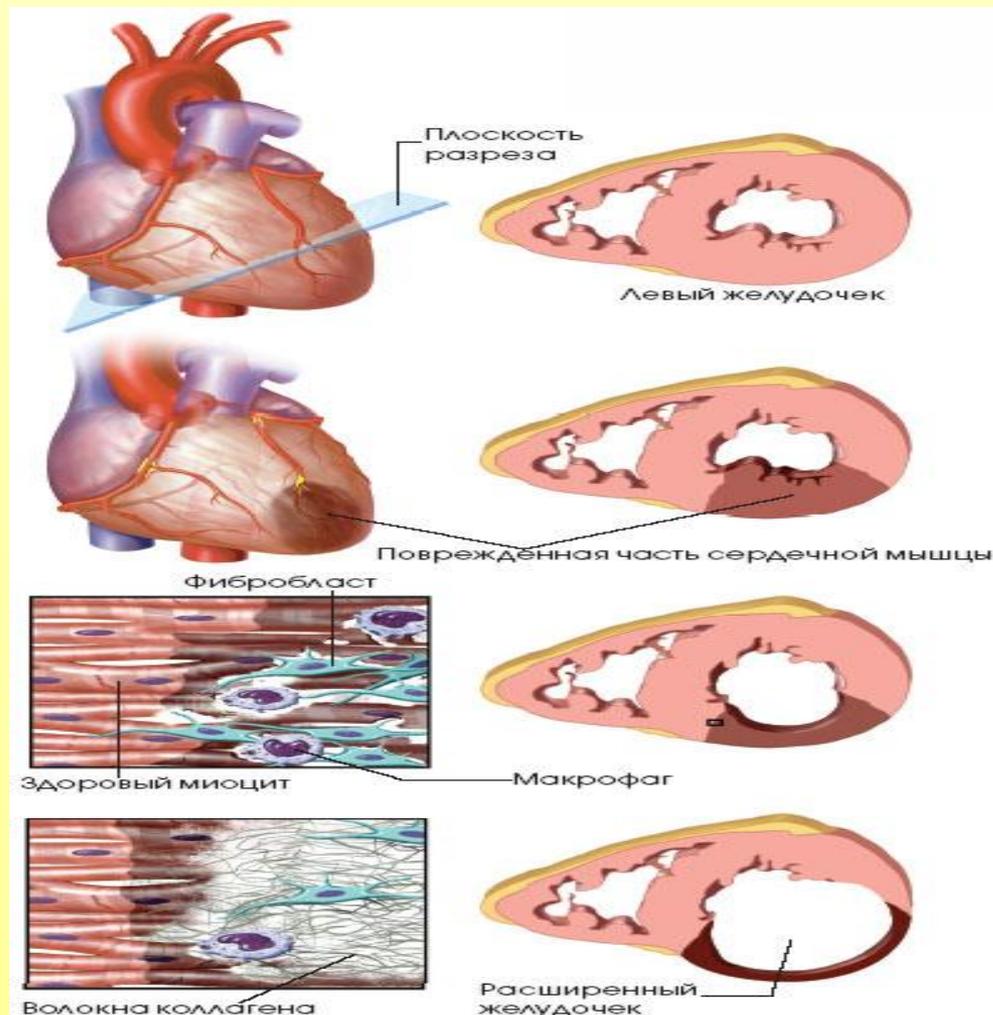
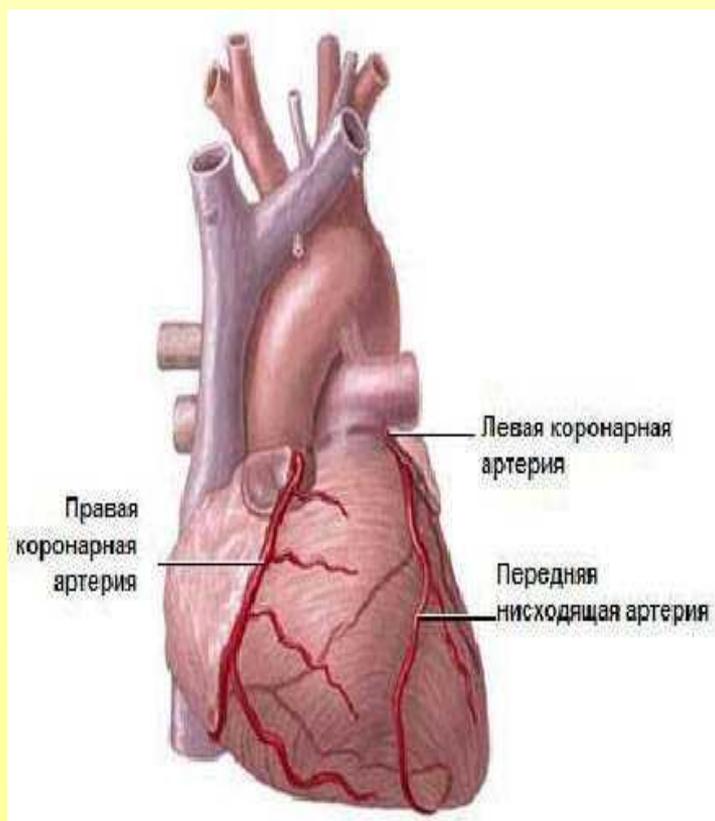
д. Агрегация тромбоцитов (на фоне локального стеноза) Ишемия миокарда !!



Атеросклероз межжелудочковой ветви левой коронарной артерии



Атеросклероз коронарных артерий



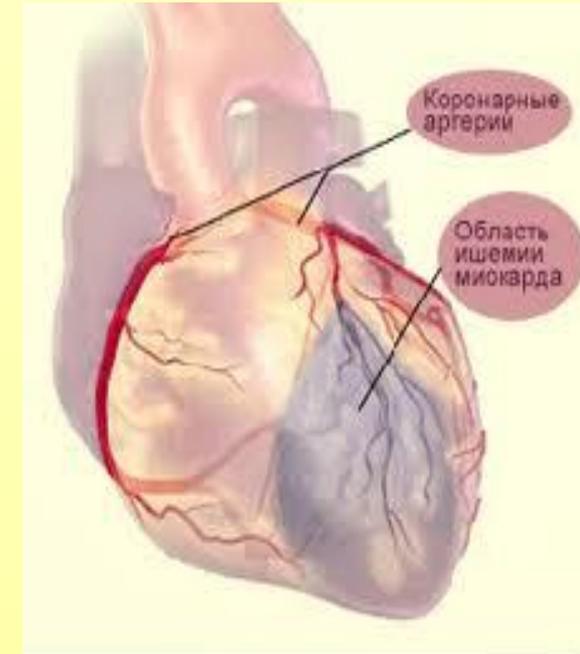
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)

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»).

Ишемическая болезнь сердца (продолжение)

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).



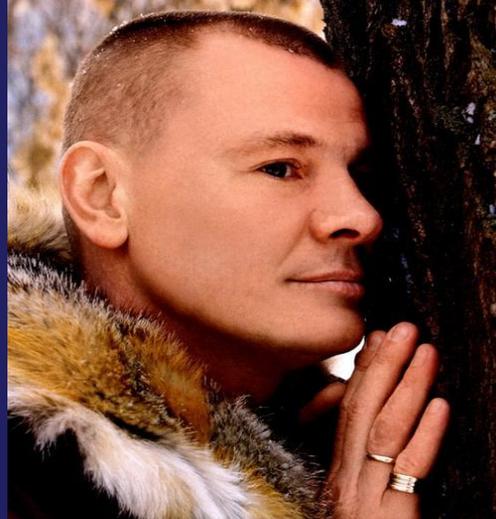
ПРИЧИНЫ ИБС:

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

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

Антиангинальные средства – это лекарственные средства, применяемые для профилактики и/или купирования приступов стенокардии при ишемической болезни сердца.

Эффект может достигаться следующими способами:

1. Снижением потребности миокарда в кислороде
(уменьшение работы сердца).

- а. β -адреноблокаторы (Пропранолол, Бисопролол и др)
- б. ингибиторы окисления ЖК (Триметазидин)

2. Повышением доставки O_2 к миокарду

- а. блокаторы кальциевых каналов (амлодипин, верапамил)
- б. миотропные сосудорасширяющие (Дипиридамол)

3. Смешанный тип действия

Классификация антиангинальных средств

1. Коронарорасширяющие средства (Дипиридамол, Валидол)

2. Средства, снижающие гемодинамическую нагрузку и потребность в O_2 миокарда и, повышающие его доставку:
 - а. органические нитраты
 - б. блокаторы Ca^{++} каналов
 - в. Активаторы K^+ каналов (Никорандил)
 - г. Антиагреганты и антикоагулянты (Гепарин, АСК, Клопидогрел)

3. **Понижающие потребность миокарда в O_2**
 - а. **β -адреноблокаторы (Метопролол, Пропранолол, Атенолол, Бисопролол, Карведилол)**
 - б. **брадикардические средства (Ивабрадин)**

В стандарты лекарственной помощи больным ИБС в качестве базисных включены:

1. **Нитровазодилататоры**
2. **β -адреноблокаторы**
3. **Антагонисты кальция**



Нитрогвазодилятаторы -

это лекарственные средства, из которых в неповрежденном эндотелии сосудов образуется **ОКСИД АЗОТА** (NO, эндотелиальный релаксирующий фактор, ЭРФ).

Нитроглицерин J.Abrams, 1996

I. Органические нитраты (синтез NO при участии SH-групп)

1. Нитроглицерин

Короткодействующие формы (через 2-3 мин, длится 10-60 мин)
аэрозоли, таблетки для сублингвального приема (500 мкг), капсулы (1 мг), раствор (0,1-1%),

Пролонгированные формы (через 10-15 минут, длится 1-6 часов)

Пероральные пролонгированные формы:

Нитрогранулонг, Нитронг, Сустак (2,6 - 6,4 мг)

Буккальные пролонгированные формы:

Тринитролонг (1-2 мг)

Пластыри и диски: Депонит, **Нитродерм TTS**

Накожные пролонгированные формы (6-24 часа):

Нитро-мазь, Мазь нитробид, Мазь нитронг

2. Изосорбид динитрат (1-6 ч., эталонный препарат, внутрь) **Аэросонит, Изодинит**

Пролонгированные формы (6-24 часа):

**Нитросорбид (20 мг), Изокет, Кардикет,
Динитросорбилонг (букк.).**

3. Изосорбида-5-мононитрат (акт. метаболит И-Д)

Пролонгированные формы (6-24 часа):

Монизол, Оликард, Эфокс.

4. Пентаэритритила тетранитрат

Пролонгированные формы (4-6 часов):

Пенталонг, Эринит

Нитрогвазодилататоры - продолжение

II. Нитратоподобные средства

5. Нитропруссид натрия

(для внутривенного медленного введения)

6. Амилнитрит (только в военной медицине)

7. Молсидомин (синтез окиси азота без участия SH- групп)

Корватон, Сиднофарм

8. Никорандил (активатор калиевых каналов)

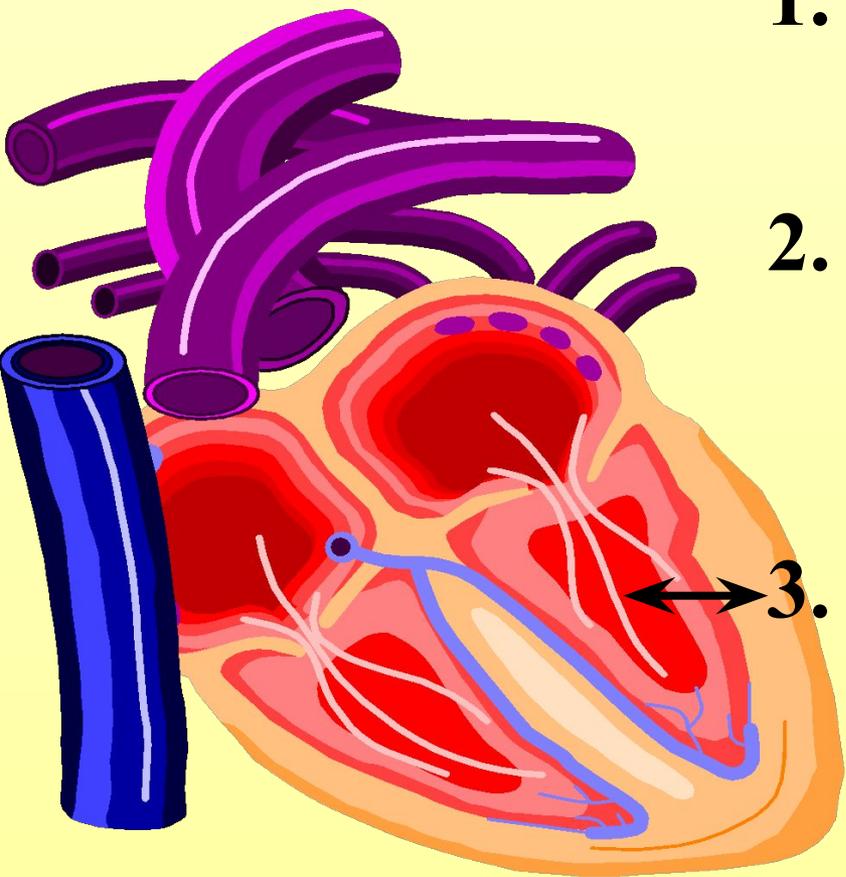
9. Нитрозотиолы (в стадии изучения)

Нитрогвазодилататоры - 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 - гемодинамические эффекты



1. Уменьшение притока крови в диастолу
2. Снижение конечного диастолического давления
3. Расширение субэндокардиальных сосудов



1. Венозная кровь депонируется в сосудах нижних конечностей («бескровное кровоупускание»).

Влияние нитратов на показатели центральной гемодинамики!!

Нитраты снижают:

1. конечно-диастолическое (КДД) и конечно-систолическое (КСД) и „напряжение” стенки желудочков миокарда, что сопровождается снижением потребления O_2 сердечной мышцей !!

Влияние нитратов на венечные сосуды

1. Расширяют коллатерали и крупные эпикардимальные и субэндокардимальные сосуды
2. перераспределяют коронарный кровоток в ишемизированную зону миокарда
3. устраняют спазм, увеличивают **доставку O_2 !!**

*Влияние нитратов на показатели
периферической гемодинамики (продолжение)*

Изменения периферической гемодинамики :

- 1. уменьшают (преднагрузку) т.е. венозный возврата крови к сердцу (в результате дилатации вен);**
- 2. уменьшают постнагрузку (дилатация артериол), в результате снижения давления в аорте (на 10-15 мм рт ст), снижают работу Co_r , что сопровождается снижением **потребление O_2 !!****

Нитроглицерин -

Информирование пациентов

Принимать в положении сидя, посчитав ЧСС.

Доза для взрослых - 0,5 - 1 мг под язык (увеличивает ЧСС на 30% через 1-2 минуты),

при необходимости принять 1 раз повторно через 15-20 минут. **Отсутствие эффекта = инфаркт.**

Пролонгированные формы принимают натощак (за час до приёма пищи), запивают водой.

При толерантности к нитратам дозу увеличивают или на 3-5 дней заменяют молсидоминном.

Противопоказание: АД < 100/60 мм.рт.ст.

Критерии терапевтической эффективности нитратов

- А. Увеличение частоты сокращений сердца на 7-10 сокращений в мин**
- Б. снижение систолического АД на 10-15%**
- В. Уменьшение частоты и количества приступов стенокардии**
- Г. Увеличение толерантности к физической нагрузке**
- Д. Исчезновение ЭКГ признаков ишемии**

Около 20% пациентов ИБС исходно устойчивы к нитратной терапии!!

Причины толерантности к нитратам:

- 1. истощение ресурсов восстановленного глутатиона ограничивает переход NO_2 в NO**
- 2. окисление NO в пероксинитрильный радикал;**
- 3. снижение чувствительности гуанилатциклазы к NO**
- 4. рефлекторная стимуляция симпатической и ренин-ангиотензиновой системы**
- 5. увеличение продукции АТ-II, эндотелина-I, усиление вазоконстрикции**

Показания к назначению нитратов короткого действия?

- Лекарственные формы короткого действия (сублингвальные таблетки НГ, аэрозоли НГ и ИД) - *от 10 мин до 1 ч.*
- 1. Больным с нетяжелой стабильной стенокардией напряжения (1-2 ФК), у которых приступы возникают предсказуемо, во время физической или эмоциональной активности.

Показания к назначению нитратов пролонгированного действия 1 раз в день (утром) ?

- ЛФ умеренно пролонгированного действия (обычные таблетки ИД, ИМН и НГ для приема внутрь) - *от 1 до 6 ч.*
- Больным, у которых приступы стенокардии возникают только в течение дня (3-й ФК).

Показания к назначению нитратов значительно пролонгированного действия 2 раза в день ?

ЛФ значительно пролонгированного действия (микрокапсулированные таблетки и капсулы ИД и ИМН, накожные ЛФ НГ) *от 6 до 24 ч.*

- 1. Больным с тяжелым течением стабильной стенокардии (3-4 ФК).
 - 2. Больным с нестабильной стенокардией.
- * При этом необходимо помнить, что риск развития толерантности очень велик.

БЕТА-БЛОКАТОРЫ

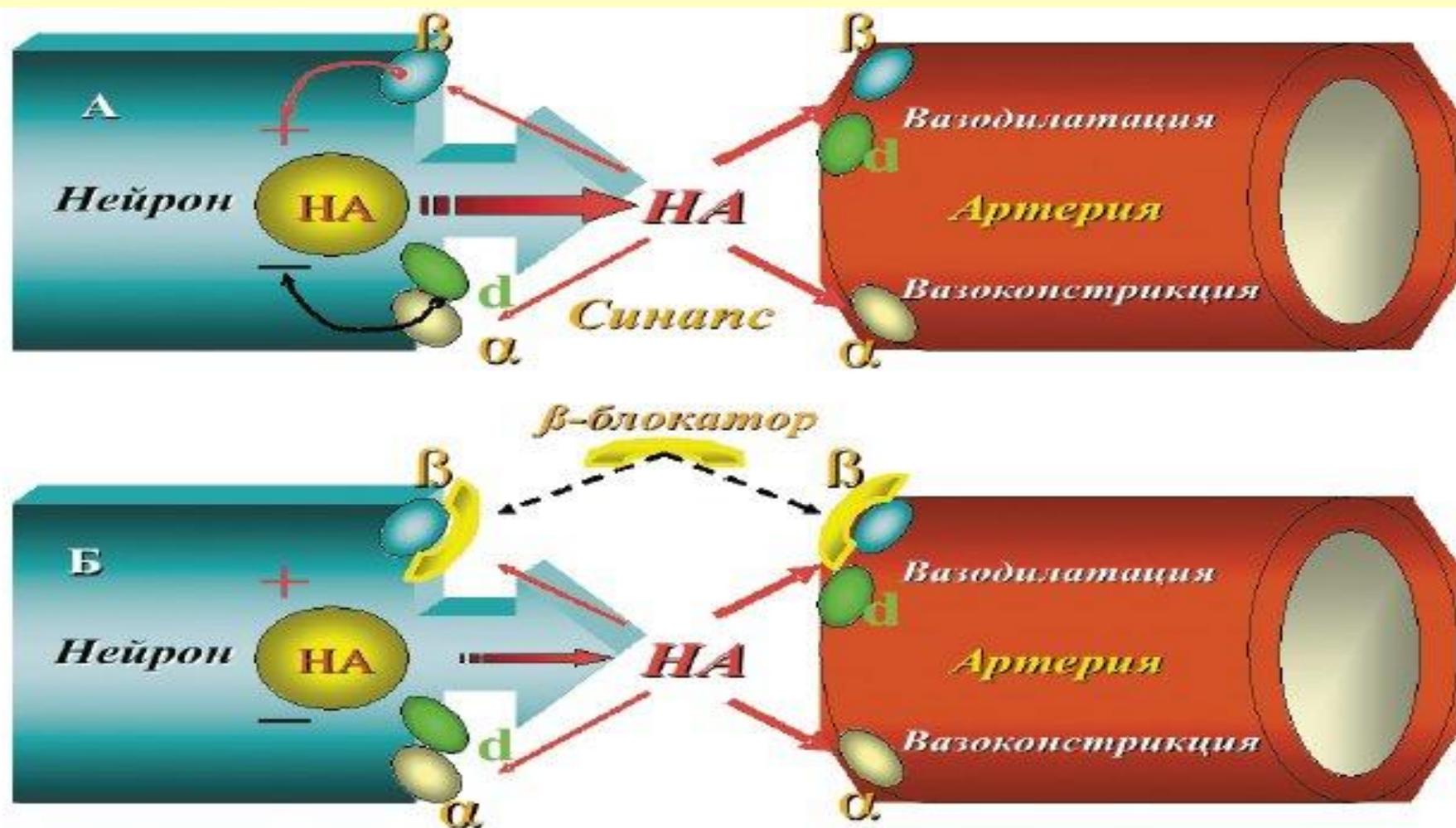


Рис. 2. Схема протекторного и блокирующего действия бета-блокаторов

β -адреноблокаторы

β_1 β_2 –адреноблокаторы

Без ВСМА (урежают ЧСС!!)



Пропранолол (Анаприлин), Соталол, Тимолол

С ВСМА (не урежают ЧСС!!)

Пиндолол, Окспренолол,

Пенбутолол

С вазодилатирующими

свойствами

Карведилол (Акридилол)

(α_1 , β_1 , β_2 , блокатор)



β -адреноблокаторы

Селективные β_1 - блокаторы

Без ВСМА (урежают ЧСС!!)

Атенолол (Тенормин),
Метопролол (Беталок),
Бисопролол (Конкор).

С ВСМА (не урежают ЧСС!!)

Ацебутолол

С вазодилатирующими свойствами

Небиволол (Небилет) (β_1 -блокатор + повышает
продукцию NO); Целипролол (β_1 -блокатор; β_2
агонист)



Антиангинальное д-е β -адреноблокаторов

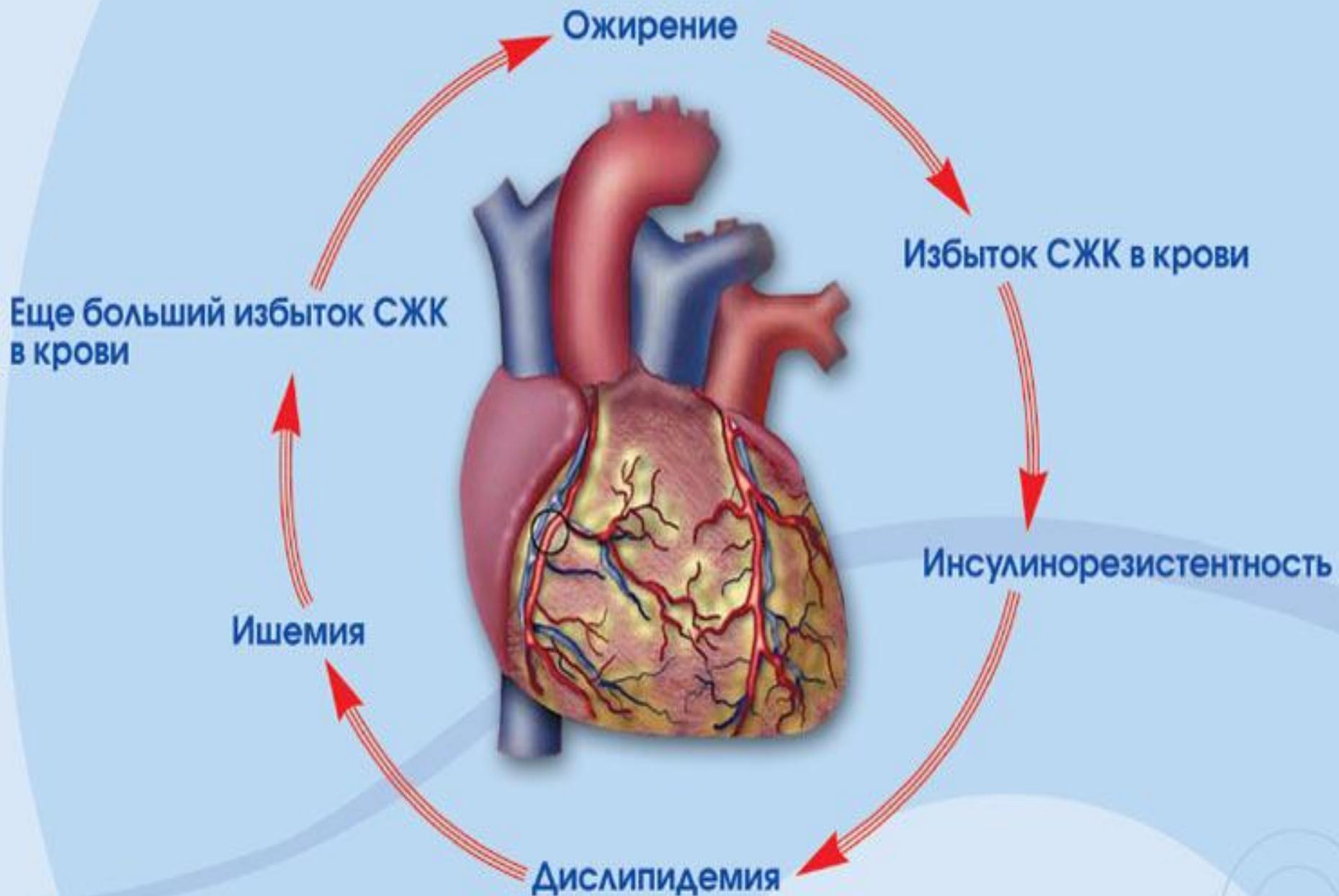
Блокада β_1 -адренорецепторов в миокарде:

- а) снижают частоту и силу сердечных сокращений
снижают АД (уменьшают расход энергии и потребность в кислороде миокарда!!)
- б) увеличивает время коронарного кровотока и перфузии!! миокарда во время удлинённой диастолы
- в) снижают скорость выброса крови из левого желудочка, что предупреждает повреждение эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции!!

β-адреноблокаторы

- г) увеличивают отдачу O_2 миокарду (смещают кривую диссоциации гемоглобина вправо)**
- д) перераспределяют кровоток между субэпикардальными и субэндокардиальными слоями миокарда (улучшают кровоснабжение субэндокарда !!)**

Порочный круг накопления свободных жирных кислот



β-адреноблокаторы

- ж) угнетают **липолиз** (снижают продукцию СЖК – уменьшает потребность миокарда в O_2)**

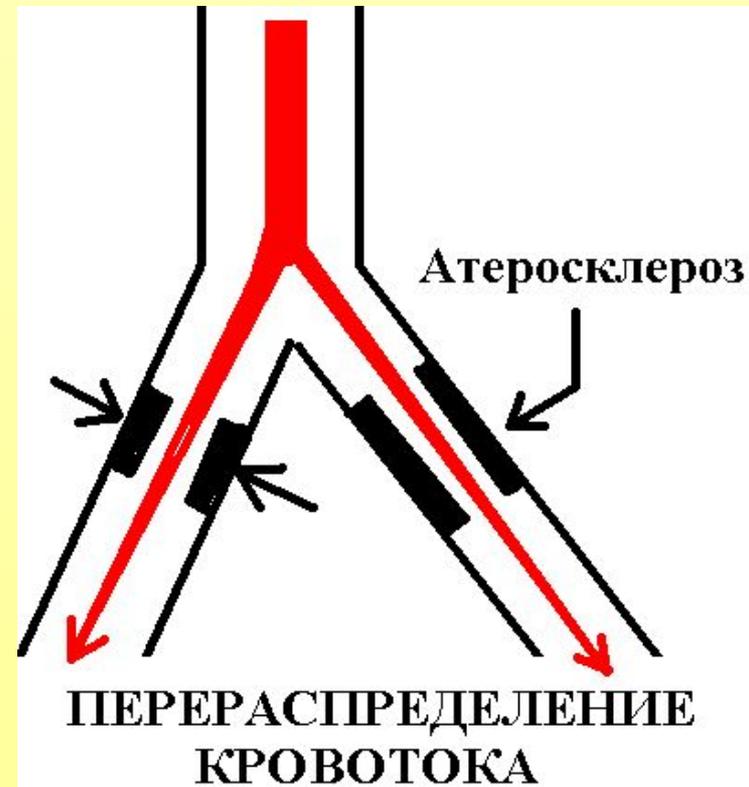
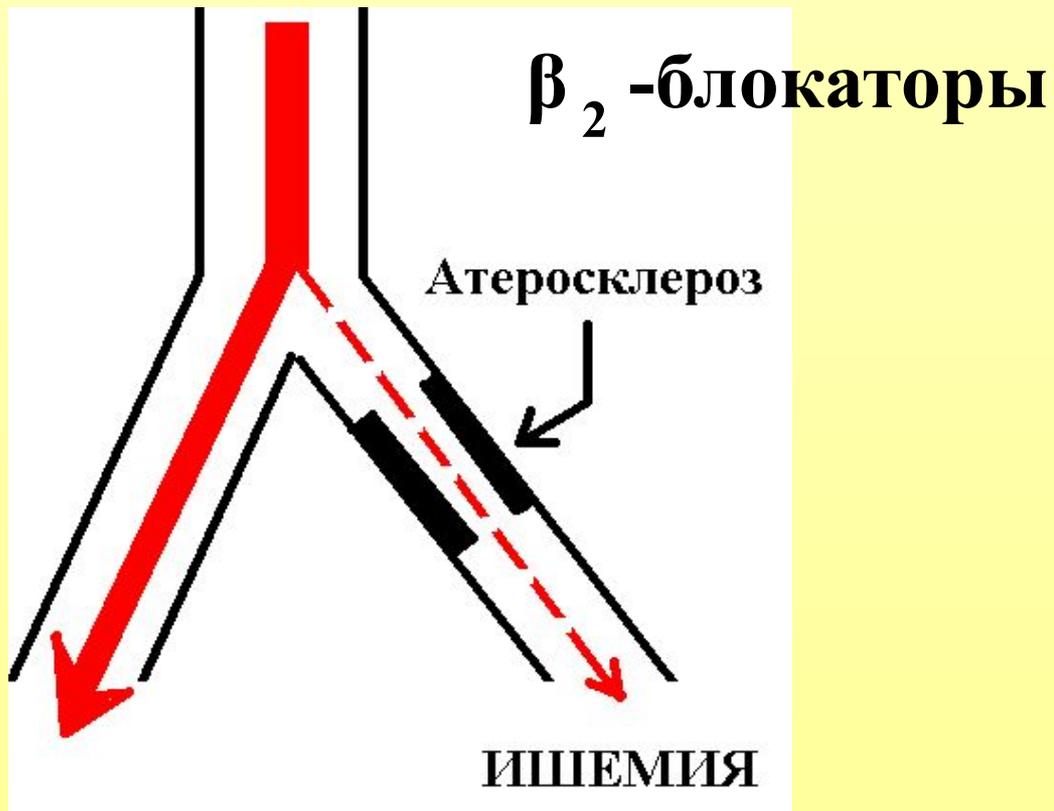
- з) уменьшают повреждение миокарда в условиях “оксидативного стресса” (феномен ишемия/реперфузия) (эффективны липофильные пропранолол, карведилол)**

Блокада β_2 -адренорецепторов сопровождается:

- **Повышением !! тонуса неповрежденных коронарных сосудов - перераспределение крови в пользу ишемизированных участков миокарда**

Блокада β_2 -адренорецепторов:

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



Кардиопротекторное действие β -блокаторов

- а. Восстанавливают кровоснабжение субэндокардиальных тканей миокарда**
- б. Улучшают коллатеральный кровоток**
- в. Повышают высвобождение простаглицлина из эндотелия**
- г. Стабилизируют клеточные мембраны**
- д. Ограничивают микрососудистые повреждения миокарда**
- ж. Облегчают диссоциацию оксигемоглобина**

Побочное д-е неселективных β -блокаторов

- а) кардиодепрессия – брадикардия, блокады, СН, артериальная гипотензия (блок β_1)**
- б) бронхоспазм, спазм сосудов, сокращение матки (блок β_2)**
- в) изменяют метаболизм липидов (повышают в крови содержание ТГ, ЛПОНП и снижают ЛПВП (первые 1,5-2 месяца лечения) (блок β_2)**

Побочное д-е неселективных β -блокаторов

- г) тормозят гликогенолиз в мышцах и синтез глюкозы в печени (блок β_2)
- д) снижают секрецию инсулина и глюкагона (блок β_2)
- ж) у б-х с ИЗСД вызывают гипогликемию индуцированную инсулином (блок β_2)
- з) у б-х ИНСД гипергликемию (блок β_2)
- д) после прекращения приема (в течение 1-3 недель) могут появиться признаки синдрома «ОТДАЧИ»

β-адреноблокаторы противопоказаны при:

а) Брадикардии (менее 45-50 в мин)

б) синдроме слабости синусового узла, С/А; А/В блокадах, ХСН и ОСН, сосудистой гипотензии (АД менее 90-100 мм рт ст)

в) вазоспастической стенокардии, феохромоцитоме, бронх. астме, ХОБЛ, беременности (блок β₂)

г) депрессии

В образовании ПД синусового узла участвуют ионные токи:

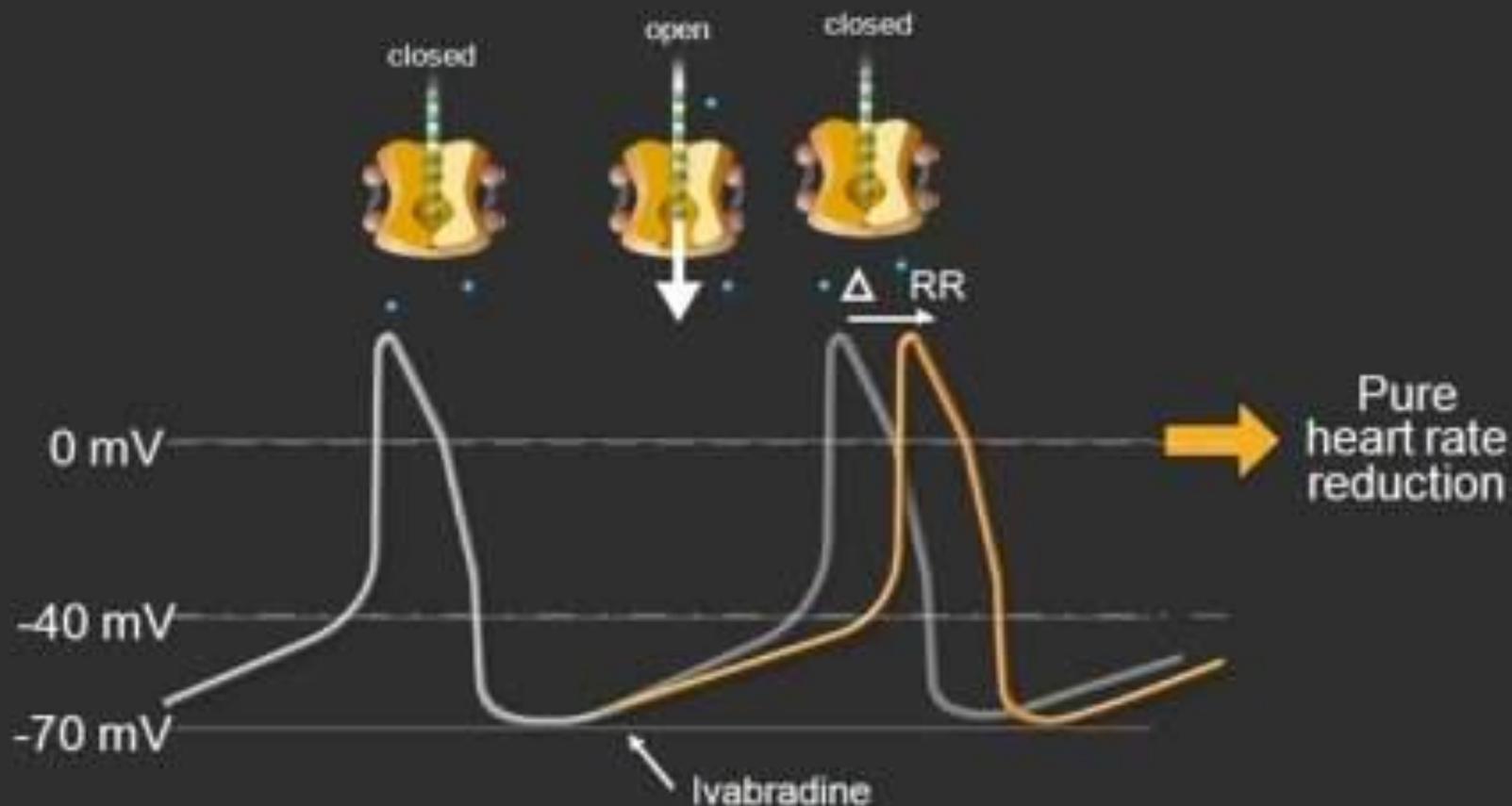
1. **Смешанный ток ионов натрия/калия** внутрь клетки осуществляется F-каналами “funny” – “забавные, смешные” (I_f), с необычными свойствами:
 - а. активируются в период **гиперполяризации** мембраны, а не в период деполяризации, что характерно для тока K^+
 - б. активируются вследствие **прямого связывания с цАМФ**, а не путем фосфорилирования каналов
 - в. Обладают проницаемостью как для **ионов Na^+** , так и для **ионов K^+**

Брадикардический препарат - Ивабрадин

- Механизм брадикардии – ингибирует I_f каналы смешанного транспорта Na^+ и K^+ исключительно в пейсмекерных клетках.
- Выраженный антиишемический эффект
- Отсутствует отрицательный инотропный эффект
- Отрицательный хронотропный эффект не сопровождается удлинением интервала Q-T



Ivabradine: pure heart rate reduction



I_f inhibition reduces the diastolic depolarization slope, and thereby lowers heart rate

Механизм действия **Ивабрадина (кораксан)**

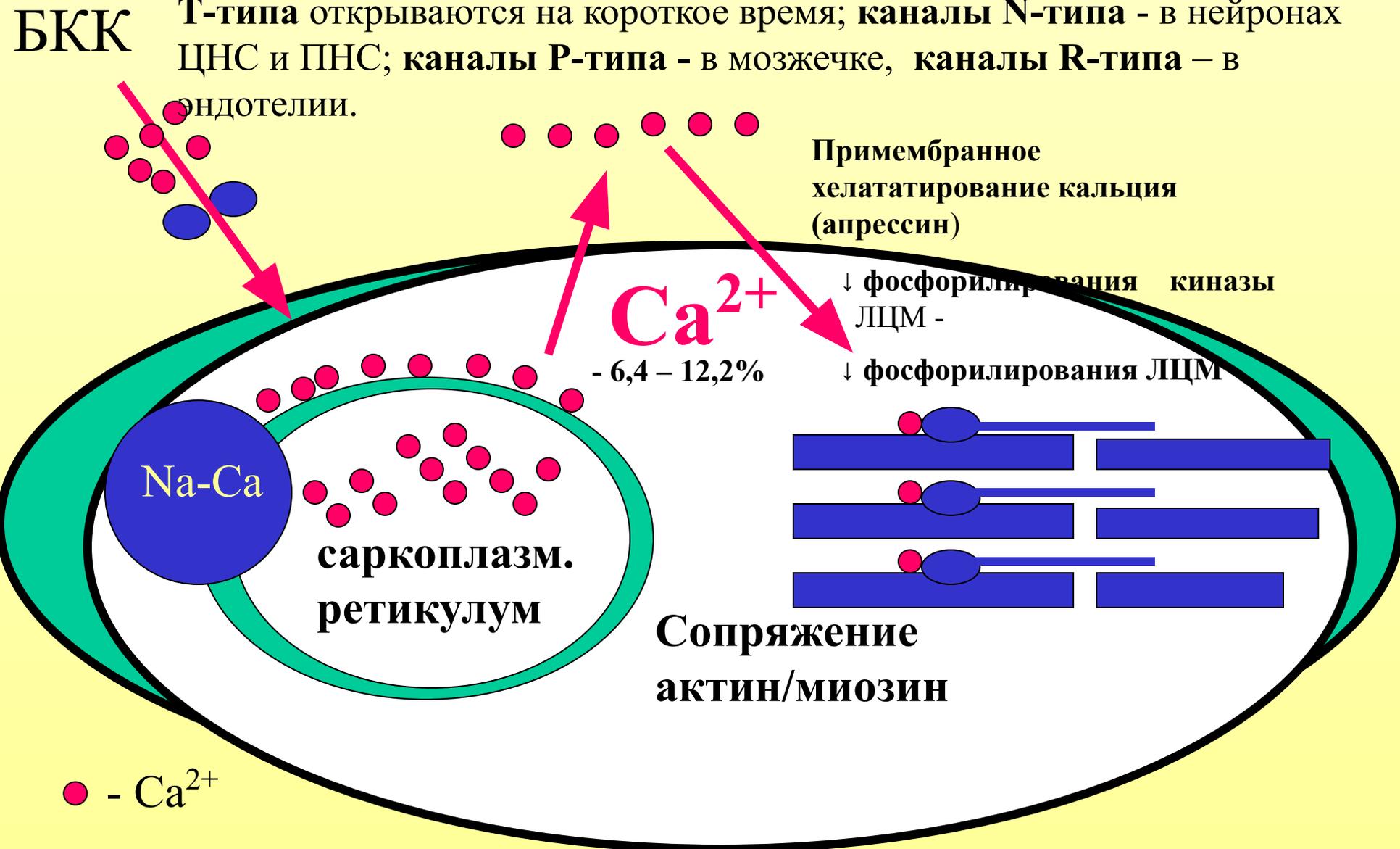
1. специфически связывается с f-каналами клеток синусового узла и блокирует их.
2. блокирует только открытые каналы (эффективность возрастает при увеличении ЧСС)

Уменьшение ЧСС не сопровождается:

- изменением процессов реполяризации
- пролонгированием потенциала действия
- не удлиняет интервал Q-T (исключает опасность аритмии типа “пируэт”)
- не вызывает изменений интервалов PR и длительности комплекса QRS

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 - классификация (по химич. структуре и поколениям)

(3-4 кратный прием в сутки)

Дифенилалкиламины - действуют преимущественно на миокард

Верапамил, Галлопамил

Бензотиазепины - действуют на миокард и на сосуды

Дилтиазем, Алтиазем РР



БКК – классификация (продолжение)

- 1,4-дигидропиридины - действуют преимущественно на сосуды

I поколение

II поколение

III поколение

Нифедипин

($T_{1/2}$ 2-4 ч)

Нифедипин ретард

($T_{1/2}$ 12-18 ч)

Нимодипин

($T_{1/2}$ 8-9 ч)

Фелодипин

($T_{1/2}$ 11-16 ч)

Амлодипин

($T_{1/2}$ 30-50 ч)

Лацидипин

($T_{1/2}$ 8-14 ч)



Антиангинальные эффекты БКК

- 1. Увеличивают доставку O_2 к миокарду:**
(расширяют венечные сосуды, ликвидируют спазм, улучшают коллатеральный кровоток)
- 2. Уменьшают потребность миокарда в O_2 :**
снижают частоту сокращений (Верапамил, Дилтиазем), снижают постнагрузку.

Антиангинальные эффекты БКК (продолжение)

3. Предупреждают дестабилизацию лизосомальных мембран:

(ограничивают Ca^{++} стимуляцию лизосомальных протеаз)

4. Проявляют антиагрегантное и противовосклеротическое действие:

(тормозят транспорт ХС в макрофаги, пролиферацию и миграцию гладко-мышечных к-к в субэндотелиальную ткань, повышают содержание ЛПВП в крови).

Показания к применению БКК

А. Вазоспастическая (вариантная) стенокардия

Б. Стабильная стенокардия (замедляют прогрессию атеросклероза, вызывают регресс гипертрофии миокарда и гл. мышц сосудов, ПА действие, уменьшают число болевых приступов, повышают толерантность к физич. нагрузке)

В. При нестабильной стенокардии БКК можно применять в комбинации с β -адреноблокаторами.

Монотерапия БКК пациентов с нестабильной стенокардией не снижают летальность и не предотвращают инфаркт миокарда!!

Побочное действие БКК

Верапамил (Изоптин)

- А. брадикардия, А/В блок, ухудшает течение СН
- Б. увеличивает венозный возврат крови в сердце (↑ КДД в левом желудочке)
- В. Гипогликемия в результате торможения гликогенолиза в печени
- Г. Быстрая отмена БКК у б-х вазоспастической стенокардией сопровождается сильным коронароспазмом («синдром отдачи»)



Побочное действие БКК (продолжение)

Дигидропиридины I поколения (Нифедипин)

А. тахикардия, гиперемия лица, выраженная гипотензия с ишемией миокарда, (синдром «коронарного обкрадывания»)

Б. отеки на голенях и лодыжках (расширение прекапиллярных артериол и нарушение ауторегуляции гидростатического давления в капиллярах).

Дигидроперидины длительного действия - III поколения (амлодипин, лацидипин, фелодипин) реже вызывают побочные эффекты

ББК противопоказаны при:

А. кардиогенном шоке

Б. артериальной гипотензии

В. первые 6-8 суток после ИМ

Г. синдроме ВПУ с антидромной тахикардией

Д. брадикардии, слабости синусного узла, АВ

блоке II-III ст в комбинации с β -

адреноблокаторами!!

Е. декомпенсированная СН.

Антиишемические (цитопротективные) средства –

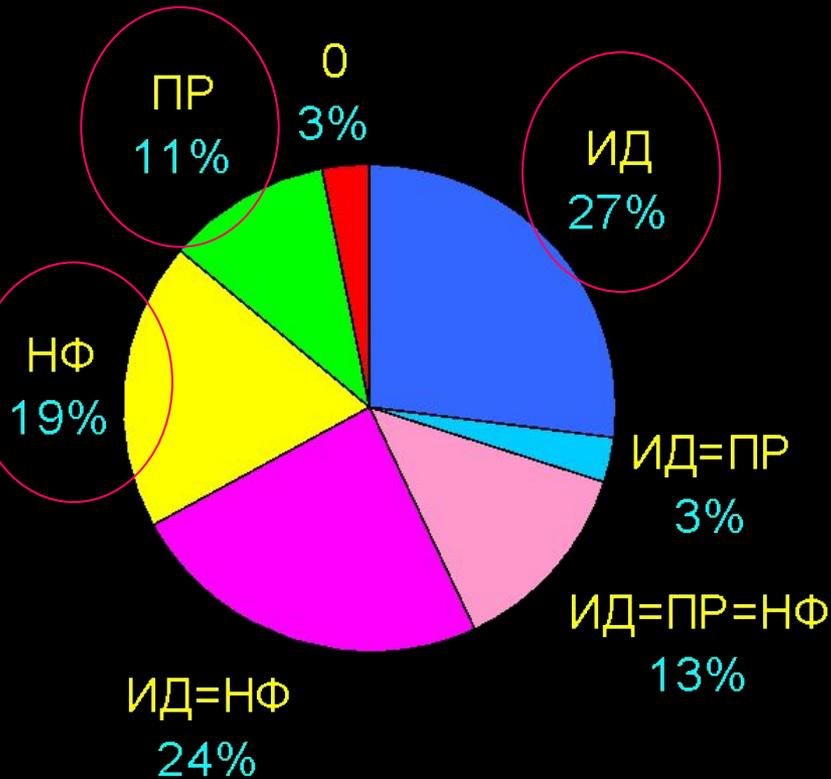
это лекарственные средства, непосредственно влияющие на метаболические нарушения в миокарде, возникающие при ишемии

- **Триметазидин (предуктал)**
- **L-карнитин**

Ингибирует митохондриальный фермент –ацетилкоэнзим А ацетилтрансферазу (тиолазу) в миокарде и переключает энергопродукцию от β -окисления ЖК на окисление глюкозы

А. Снижает потребность в O_2 ; В. Увеличивается образование АТФ и креатинфосфата; Г. При ишемии задерживает стимуляцию анаэробного гликолиза

Результаты скрининга наиболее эффективного антиангинального препарата при разовом приеме



ИД - изосорбида динитрат,
НФ - нифедипин, ПР -
пропранолол

**Самые эффективные ЛС
монотерапии:**

**Нитроглицерин
– у 27% больных;**

**Антагонисты кальция – у
19% больных;**

**Бета-блокаторы – у 11%
больных.**

Данные программы КИАП