

Стенокардия.
Антиангинальные
препараты.

Перечень основных вопросов

- Терминология, классификация, эпидемиология
- Цели лечения
- Патогенез коронарной недостаточности
- Основные фармакологические группы
(механизм действия, фармакодинамика - кинетика, побочное действие, показания, противопоказания, резюме)
- Пример стандартов лечения
(Guideline of treatment)

Определение стенокардии (*angina pectoris*)

- **Болевой синдром в области грудной клетки, имеющий четкие клинические характеристики (характер боли, локализация, иррадиация, интенсивность, продолжительность, провоцирующие факторы и факторы приносящие облегчение), обусловленный недостаточностью коронарного кровообращения абсолютного или относительного характера**

Классификация ИБС (ВОЗ 1979 г.)

- **Внезапная смерть**
- **Стенокардия (впервые возникшая, стабильная, нестабильная, «вариантная»)**
- **Инфаркт миокарда**
- **Постинфарктный кардиосклероз**
- **«Немая» форма ИБС**

Цели фармакотерапии стенокардии

- **Купирование приступов**
- **Профилактика приступов и безболевых эпизодов ишемии миокарда**
- **Профилактика инфарктов миокарда и снижение летальности**
- **Улучшение качества жизни**
- **Улучшение прогноза жизни**

Антиангинальные препараты

- Основные ???
(антиишемические)
 - ✓ Нитраты
 - ✓ В-блокаторы
 - ✓ Антагонисты Са
 - ✓ Метаболические ?
 - ✓ Ингибиторы АПФ ?
- Дополнительные ???
(профилактика осложнений, прогноз)
 - ✓ Антиагреганты
 - ✓ Гиполипидемические
 - ✓ Ингибиторы АПФ

Схема патогенеза ишемии миокарда



Нитраты

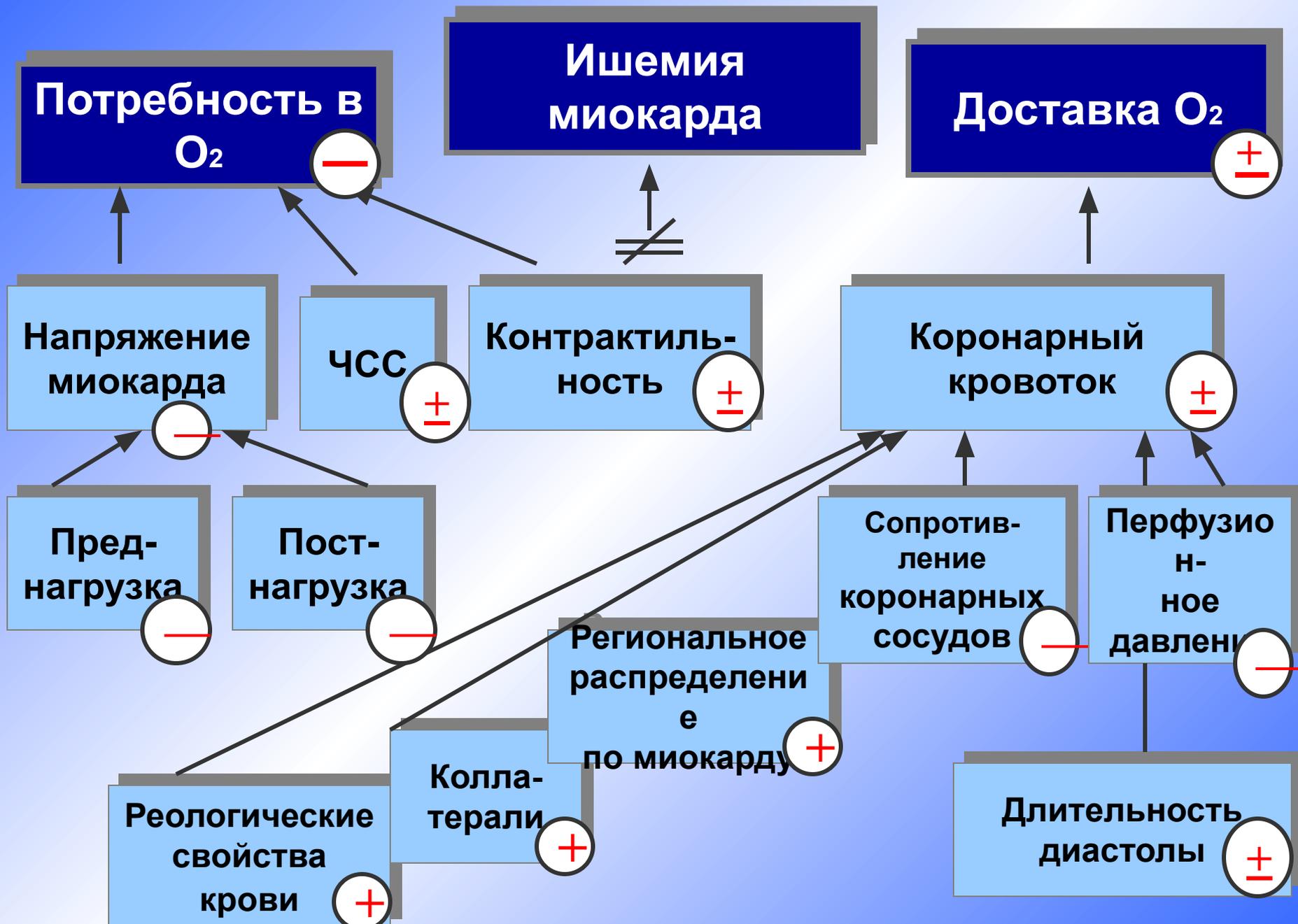
Основные представители:

- Глицеролтринитрат
(**нитроглицерин**, *нитронг, нитроминт, перлинганит, тринитролонг, нитро мак*)
- Изосорбид динитрат
(*нитросорбид, кардикет, кардикс, кардонит*)
- Изосорбид - 5 - мононитрат
(*моно мак, моночинкве*)

Механизм действия:

- **Конечный продукт превращения нитратов - оксид азота (NO) является мощным эндотелиальным релаксирующим фактором и обладает антитромбоцитарной и антитромботической активностью**

Нитраты



Фармакодинамика:

- Вазодилатация вен (преимущественно)
- Вазодилатация артерий (в меньшей степени)
- Вазодилатация коронарных артерий
- Регионарное перераспределение крови в миокарде
- Стимуляция коллатерального кровообращения
- Улучшение реологических свойств крови

Фармакокинетические параметры трёх основных органических нитратов:

Нитраты

	Нитроглицерин	Изосорбид динитрат	Изосорбид - 5 - мононитрат
Системная биодоступность • приём под язык • приём внутрь • накожное применение	30 - 80 % 0 - 10 % 75%	30 - 60% 20 - 30% 10 - 30%	низкая 100% низкая
Период полувыведения	2 –4 мин.	40 – 90 мин.	4 – 5 ч.
Плазменный клиренс	50 – 70 л/мин	4 л/мин	0,11 л/мин
Активные метаболиты	1,2- и 1,3-глицерола динитраты	изосорбида 5- и 2-мононитраты	нет
Способы элиминации	Денитрация + образование глюкуронидов	Денитрация + образование глюкуронидов	Денитрация (80%) + образование глюкуронидов (20%)

Побочные эффекты:

- Головная боль (15-25% больных ИБС не переносят нитраты из-за выраженной головной боли), шум в ушах, головокружение
- Ортостатический коллапс
- Гипотензия
- Рефлекторная тахикардия
- Развитие толерантности
- Метгемоглобинемия (при длительном и частом применении нитратов)
- Контактный дерматит (при применении мазей, пластырей и нитродисков)
- Местное жжение под языком
- Онемение слизистой оболочки ротовой полости (аэрозоли)
- Обострение закрытоугольной глаукомы

Показания:

- Купирование приступов стенокардии
- Профилактика приступов стенокардии
- Улучшение качества жизни при ИБС
- Улучшение прогноза и профилактика осложнений ИБС ???
- Сердечная недостаточность при ИБС ?

Противопоказания:

- **Абсолютные**
 - Индивидуальная гиперчувствительность
 - Гипотония и некорригированная гиповолемиа (Адс 90 мм рт ст, ЦВД 4-5 мм рт ст)
 - Острый инфаркт миокарда правого желудочка
 - Шок
 - Тампонада сердца
 - Констриктивный перикардит

- **Относительные**
 - Синдром внутричерепной гипертензии, внутричерепное кровоизлияние и недавняя черепно-мозговая травма (т.к. нитраты могут повышать внутричерепное давление)
 - Тяжёлая анемия
 - Тяжёлые нарушения функции печени
 - Выраженная закрытоугольная глаукома
 - Склонность больного к ортостатическим реакциям

Резюме

- **Позитивные аспекты**

- Высокая антиангинальная активность
- Длительный опыт применения
- Возможность комбинированного лечения

- **Негативные аспекты**

- Непереносимость (до 25%)
- Толерантность
- Противоречивые данные о влиянии на «конечные точки»

β - блокаторы

Основные представители:

- **Неселективные**

- ✓ Без ВСА: пропранолол, надолол, соталол, тимолол
- ✓ С ВСА: алпреналол, окспрен-алол, пиндалол

- **Селективные**

- ✓ Без ВСА: атенолол, бетаксолол, метопролол, эсмолол
- ✓ С ВСА: ацебутолол, талинолол

Механизм действия

• β -1 рецепторы

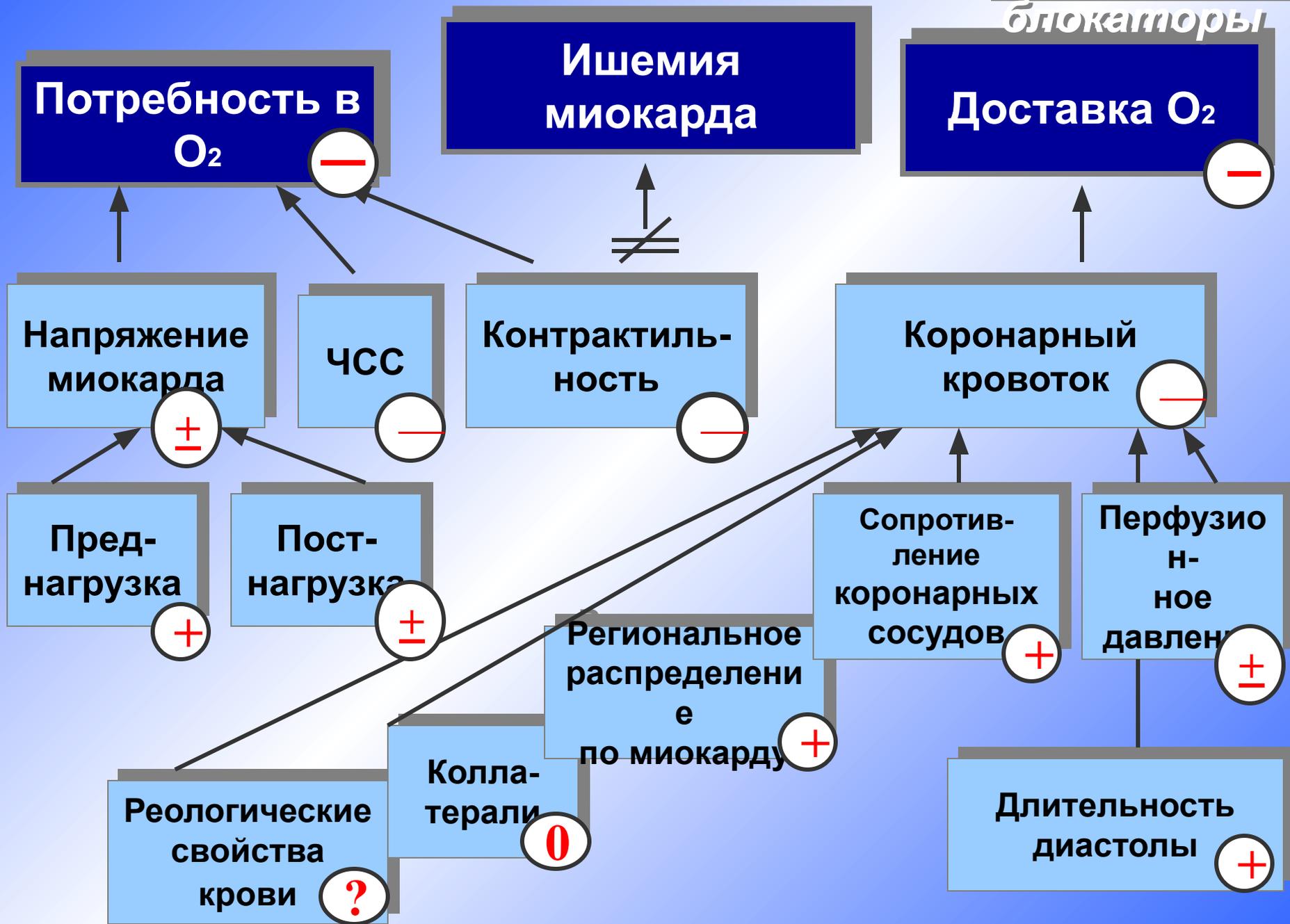
- ✓ (–) инотропный эффект
- ✓ (–) хронотропный эффект
- ✓ (–) батмотропный эффект
- ✓ (–) дромотропный эффект
- ✓ уменьшение секреции ренина
- ✓ уменьшение высвобождения СЖК

• β -2 рецепторы

- ✓ бронхokonстрикция
- ✓ вазokonстрикция
- ✓ угнетение гликогенолиза
- ✓ угнетение высвобождения инсулина
- ✓ гипергликемия
- ✓ усиление сократимости миометрия
- ✓ уменьшение тремора

β -

блокаторы



Фармакодинамика

- Уменьшение ЧСС и СВ
- Снижение сократимости миокарда
- Уменьшение постнагрузки (при АГ)
- Региональное перераспределение крови в миокарде
- Увеличение длительности диастолического коронарного кровотока
- Улучшение реологических свойств крови?

Фармакокинетические параметры **β-блокаторы** адреноблокаторов

препарат	биодоступность при приёме внутрь, %	период полувыведения, ч	связывание с белками плазмы	Выведение, %		активные метаболиты
				печень	почки	
атенолол	40-50	6-9	5	10	90	нет
бетаксалол	80-90	15-20	50	85	15	нет
метопролол	50	3-4	10	100	0	нет
надолол	30	14-24	25	0	100	нет
пропранолол	30	2-5	93	100	0	есть
соталол	60-70	7-18	0	20	80	нет
талинолол	?	10-14	60	40	60	нет
эсмолол	-	<u>9 мин.</u>	55	0	0	нет

Побочные эффекты

- Сердечно-сосудистая система:
депрессия миокарда, брадикардия, атриовентрикулярная блокада
- ЦНС: *слабость, утомляемость, депрессии, головная боль и др.*
- ЖКТ: *тошнота, диарея, запоры, вздутие живота и др.*
- Дыхательная система: *усиление бронхоспазма*
- Констрикция периферических сосудов
- Метаболические нарушения
- Мышечная слабость
- Импотенция и снижение либидо
- Синдром отмены

Показания к применению

- Стенокардия
- Перенесенный инфаркт миокарда
- Тахикардии
- Сердечная недостаточность
- АГ у беременных*
- Сахарный диабет*
- Мигрень*
- Предоперационная АГ*
- Гипертиреоз*
- Эссенциальный тремор*

* - **возможные**

Противопоказания к применению

- Хронические обструктивные заболевания легких
- Нарушения проводимости (AV блокада II-III ст.)
- Дислипидемия*
- АГ у физически активных лиц и спортсменов*
- Заболевания периферических сосудов*
- Депрессия*

*** - возможные**

Резюме

- **Позитивные аспекты**

- Выраженная антиангинальная активность
- Длительный опыт применения
- Возможность комбинированного лечения
- Улучшения прогноза, качества жизни, профилактика осложнений

- **Негативные аспекты**

- Возможное ухудшение течения СН, ХНЗЛ, заболеваний периферических артерий
- Синдром отмены
- Ухудшение липидного профиля
- Снижение чувствительности к инсулину
- Снижение потенции

Основные группы антагонистов кальция

группа	<i>I-е поколение</i>	<i>II-е поколение новые активные в-ва и/или новые лек. формы</i>		<i>III-е поколение</i>
дигидропиридины	нифедипин никардипин	нифедипин SR/GITS фелодипин ER никардипин SR	бенидипин исрадипин манидипин нивалдипин нимодипин нисолдипин нитрендипин	амлодипин лацидипин
бензотиазепины	дилтиазем	дилтиазем SR		
фенилалкиламины	верапамил	верапамил SR галлопамил		

Механизм действия антагонистов кальция

- Уменьшение ОПСС за счёт выраженной артериальной вазодилатации вследствие инактивации тока ионов кальция через потенциалзависимые каналы (L, N, R, T) сосудистой стенки:
 - *Блокаторы каналов L-типа (верапамил, галлопамил, дилтиазем, нифедипин, амлодипин, нисолдипин, фелодипин и др.)*
 - *Блокаторы каналов T – типа (мифебрадил)*
- Уменьшение СВ за счёт отрицательного ино- и хронотропного действия (верапамил, дилтиазем)

Селективность действия и тканевая специфичность

ЛС	миокард	сосуды	проводящая система	скелетные мышцы
верапамил	+++	+	+++	-
дилтиазем	++	+	++	-
нифедипин	+	++	-	-
амлодипин	+	+++	-	-
фелодипин	+	++++	-	-
исрадипин	+	+++	-	-

Антагонисты Ca



Фармакодинамика

- **Снижение ЧСС и СВ (кроме дигидропиридиновых)**
- **Снижение сократимости (кроме дигидропиридиновых)**
- **Снижение постнагрузки при АГ (дигидропиридиновые)**
- **Дилатация коронарных артерий**
- **Перераспределение коронарного кровотока в миокарде**
- **Увеличение диастолического коронарного кровотока (кроме дигидропиридиновых)**

Побочные эффекты антагонистов кальция

Препараты обычно хорошо переносятся большинством пациентов

Побочные эффекты тесно связаны с тканевой специфичностью препаратов

- Эффекты связанные с вазодилатацией (преимущественно дигидропиридины): *периферические отёки, головная боль, головокружение, покраснение лица, сердцебиение, гипотония*
- Эффекты, связанные с отрицательным хроно-, ино- и дромотропным эффектом (преимущественно верапамил и дилтиазем): *усиление сердечной недостаточности, нарушение атриовентрикулярной проводимости*
- Действие на ЖКТ (чаще верапамил у пожилых людей): *запоры, диарея, рвота*
- Метаболические эффекты: *метаболическая нейтральность, улучшение углеводного обмена при лечении фелодипином*

Показания к назначению:

- Стенокардия
- АГ в пожилом возрасте
- Систолическая АГ (длительно действующие дигидропиридины)
- Вариантная (вазоспастическая) стенокардия
- Заболевания периферических артерий *
- Мигрень (недигидропиридиновые) *
- Тахиаритмии (недигидропиридиновые) *
- Инфаркт миокарда (недигидропиридиновые) *
- АГ, вызванная циклоспорином *
- Сахарный диабет с протеинурией *

** Возможные показания*

Противопоказания к назначению:

- **Нарушение проводимости (верапамил и дилтиазем при атриовентрикулярной блокаде 2-3 степени)**
- **Нестабильная стенокардия и ОИМ (дигидропиридиновые)**
- **Сердечная недостаточность (недигидропиридиновые) ***

** - возможные противопоказания*

Резюме

- **Позитивные аспекты**

- Выраженная антиангинальная активность
- Улучшение прогноза и профилактика осложнений (кроме дигидропиридиновых)
- Хорошая переносимость

- **Негативные аспекты**

- Возможно ухудшение сердечной недостаточности и проводимости (кроме дигидропиридиновых)
- Проишемическое действие дигидропиридиновых при острой коронарной недостаточности

Метаболические препараты

Основные представители:

- Триметазидин

(признан антиангинальным препаратом Европейским Обществом Кардиологов)

- Ранолазин

(доказана антиангинальная эффективность в клинических исследованиях, находится на стадии регистрации в США)

Механизм действия:

- Изменение метаболизма ишемизированного миокарда за счет переориентации метаболического пути образования энергии от жирных кислот в сторону глюкозы (антиишемический эффект):
 - *увеличение окислительного декарбоксилирования и гликолиза*
 - *уменьшение В-окисления жирных кислот*
- Увеличение обмена фосфолипидов в мембране (цитопротективный эффект)

Триметазидин

Фармакодинамика

- Антиишемический эффект
(уменьшение приступов стенокардии, увеличение толерантности к физической нагрузке и уменьшение ишемической реакции миокарда)
- Аддитивный антиишемический эффект
(повышает антиангинальную активность препаратов с гемодинамическим механизмом действия)
- Отсутствие влияния на параметры гемодинамики
(ЧСС, сократимость миокарда, пред- и постнагрузку)

Триметазидин

Резюме

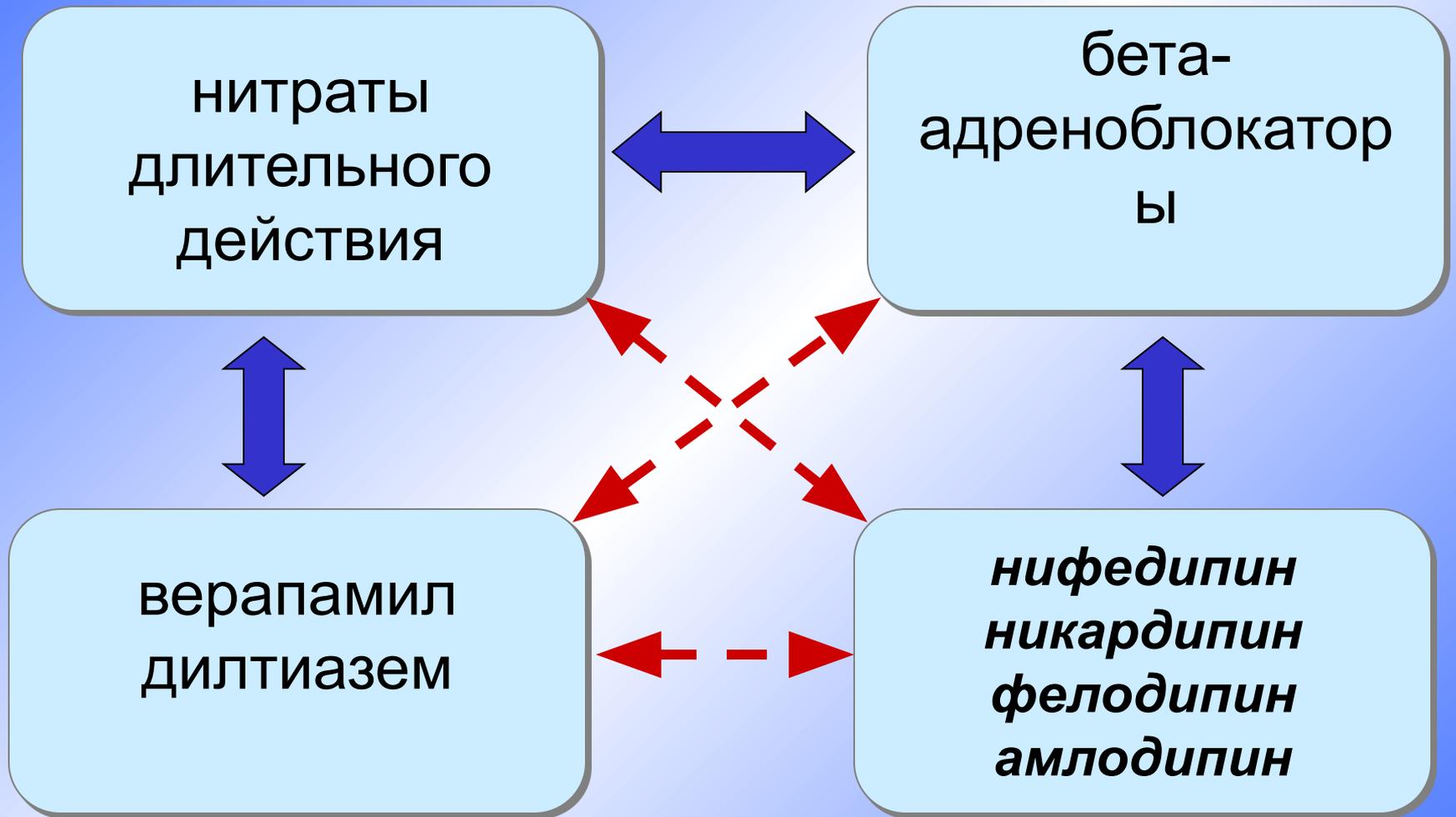
- **Положительные аспекты**

- умеренная антиангинальная активность
- аддитивный антиишемический эффект
- хорошая переносимость!
- широкие возможности в комбинированной терапии

- **Негативные аспекты**

- не доказано влияние на конечные точки
- не доказано влияние на качество жизни
- не изучено влияние на «немую» ишемию миокарда
- не доказано влияние на гибернированный миокард

Возможные комбинации антиангинальных препаратов



Обозначения:



- рациональные комбинации



- нерациональные комбинации

Стенокардия

Факторы, требующие особого внимания

- Прекращение курения
- Уменьшение веса при ожирении
- Коррекция артериальной гипертензии
- Лечение гиперлипидемии

Стабильная стенокардия

Лечение приступа

ИЛИ

Глицерил тринитрат
300 - 600 мкг
сублингвально через
каждые 5 минут
(не более 3 -х раз в
течение 15 минут)

ИЛИ

Изосорбид динитрат
5 мг сублингвально
через каждые
5 минут
(не более 3-х раз в
течение 15 минут)

Глицерил тринитрат
спрей 400 мкг
сублингвально
каждые 5 минут
(не более 2-х раз)

Стабильная стенокардия

Длительное лечение I

Аспирин
100 - 300 мг
1 раз в день

+

Атенолол 25 -100 мг
1 раз в день

ИЛИ

Метопролол 25 -100 мг
2 раза в день

Стабильная стенокардия

Длительное лечение II

Аспирин
100 - 300 мг
1 раз в день



Атенолол
25 - 100 мг
1 раз в день

ИЛИ

Метопролол
25 - 100 мг
2 раза в
день



Нифедипин 10 - 20 мг 2 раза в день
(30 - 60 мг 1 раз в день)
или
Амлодипин 2,5 - 10 мг 1 раз в день
или
Фелодипин 2,5 - 10 мг 1 раз в день

И / ИЛИ

Изосорбид динитрат 10 - 40 мг
2 - 3 раза в день
или
Изосорбид мононитрат 60 - 120 мг
1 раз в день
или
Глицерил тринитрат (трансдермальный)
5 - 10 мг в день

Стабильная стенокардия

Длительное лечение III

Аспирин
100 - 300 мг
1 раз в день

+

Верапамил 40 - 120 мг 2 - 3 раза в день
(160 - 240 мг 1 раз в день)
или
Дилтиазем 30 - 120 мг 3 раза в день
(90 - 240 мг 1 раз в день)

и / или

Изосорбид динитрат 10 - 40 мг
2 - 3 раза в день
или
Изосорбид мононитрат 60 - 120 мг
1 раз в день
или
Глицерил тринитрат (трансдермальный)
5 - 10 мг в день

Нестабильная стенокардия I

Аспирин

100 - 300 мг

1 раз в день и

Атенолол 25 - 100 мг

1 раз в день или

Метопролол

25 - 100 мг 2 раза

в день

Противопоказаны

В - блокаторы,

ЧСС > 60

Аспирин 100-300 мг

1 раз в день и

Верапамил 40-120 мг

3 раза в день или

Дилтиазем 30-120 мг

3 раза в день

Противопоказаны

В - блокаторы, ЧСС < 60

Аспирин 100-300 мг

1 раз в день и

Нифедипин 10-20 мг

2 раза в день или

Амлодипин 2,5-10 мг

1 раз в день или

Фелодипин 2,5-10 мг

1 раз в день

Нестабильная стенокардия II

Гепарин внутривенно
болюс 5 000 ед
+
Гепарин внутривенно
инфузия 1 000 ед в час
не менее 48 часов под
контролем времени
активации тромбопластина
(60-80 сек.) каждые 6 часов

и / или

Глицерил тринитрат
внутривенно инфузия
10 мкг / мин.
с увеличением дозы
каждые 3 минуты на
10 мкг / мин. под
контролем боли и
систолического АД
(> 95 мм рт ст)