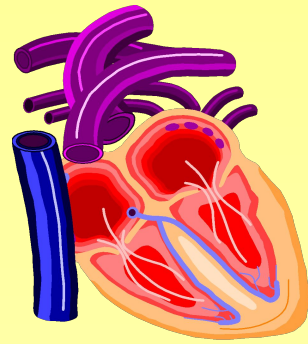


ТЕМА ЛЕКЦИИ:

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ ЛС (лечение ИБС)

СГУ, 2016 г.

Коронарная (ишемическая) болезнь сердца



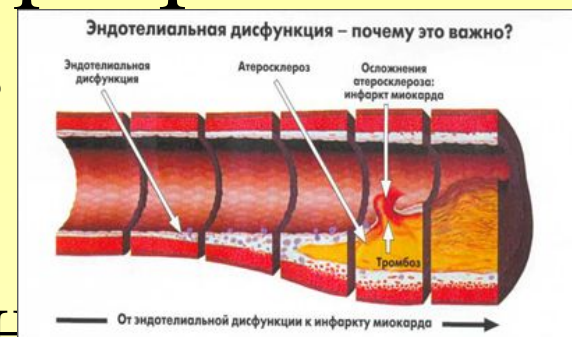
- Ишемия миокарда – кислородное голодание, вызванное недостаточной доставкой или большим потреблением кислорода миокардом.
- Стенокардия (*angina pectoris*) – это ишемия миокарда, сопровождающаяся болью в области сердца.

Потребность миокарда в кислороде зависит от:

- Диастолического давления (преднагрузки) - высокое венозное давление
- Систолического давления (посленагрузки) – высокое артериальное давление
- Частоты сердечных сокращений - тахикардия

Доставка кислорода в миокард зависит от:

- Диаметра коронарных артерий – спазм или атеросклероз коронарной артерии
- Диастолического давления в аорте – аортальные пороки
- Эндокардиального кровотока – артериальная гипертензия



Цель лечения больного ИБС

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

Антиангинальные средства — устраняют несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по венечным сосудам, применяются для профилактики и/или купирования приступов стенокардии при ишемической болезни сердца.

**Эффект этих средств может достигаться
3 способами:**

- 1. Понижение потребности миокарда в кислороде (уменьшению работы сердца).**
- 2. Повышение доставки крови к миокарду**
- 3. Смешанный тип действия.**

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

- Средства понижающие потребность миокарда в кислороде:
 - Органические нитраты
 - Блокаторы кальциевых каналов
 - Бета-адреноблокаторы
 - Брадикардические препараты
 - Активаторы калиевых каналов
 - Амиодарон
- Средства для комплексного лечения стенокардии
 - ингибиторы АПФ
 - антиагреганты и антикоагулянты
 - средства метаболического влияния на миокард
 - Гиполипидемические средства

Лекарственные препараты, улучшающие прогноз у больных стенокардией

1. **Бета-адреноблокаторы:** метопролол замедленного высвобождения, бисопролол, небиволол, карведилол
2. **антитромбоц. препараты:** ацетилсал. к-та 75 мг/сут, клопидогрел
3. **Гиполипидемические препараты**
4. **Ингибиторы АПФ** (при сочетании с АГ, СД, СН, дисфункции ЛЖ, перенесенным ИМ)

Препараты для купирования симптомов

- Бета-адреноблокаторы,
- Нитраты,
- Антагонисты кальция

НИТРАТЫ

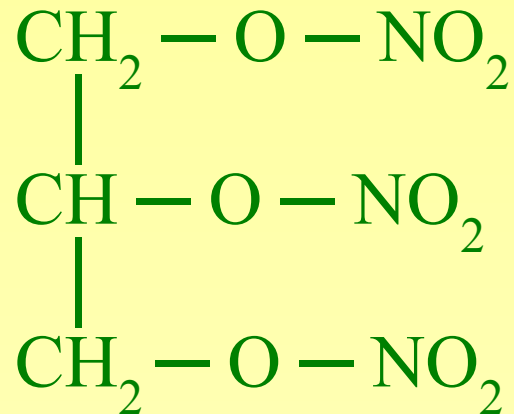
нитроглицерин

изосорбида динитрат

изосорбид-5-мононитрат

Нитроглицерин

Является эфиром глицерина и азотной кислоты



При нанесении на слизистые оболочки и кожу быстро всасывается в кровь.

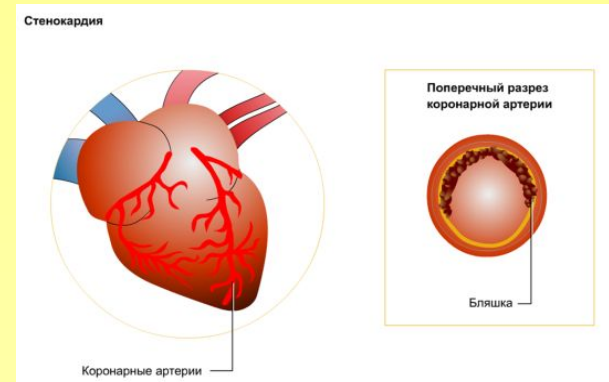
Для купирования приступа стенокардии вводят сублингвально в таблетках по 0,0005.

Нитраты - ФАРМАКОДИНАМИКА



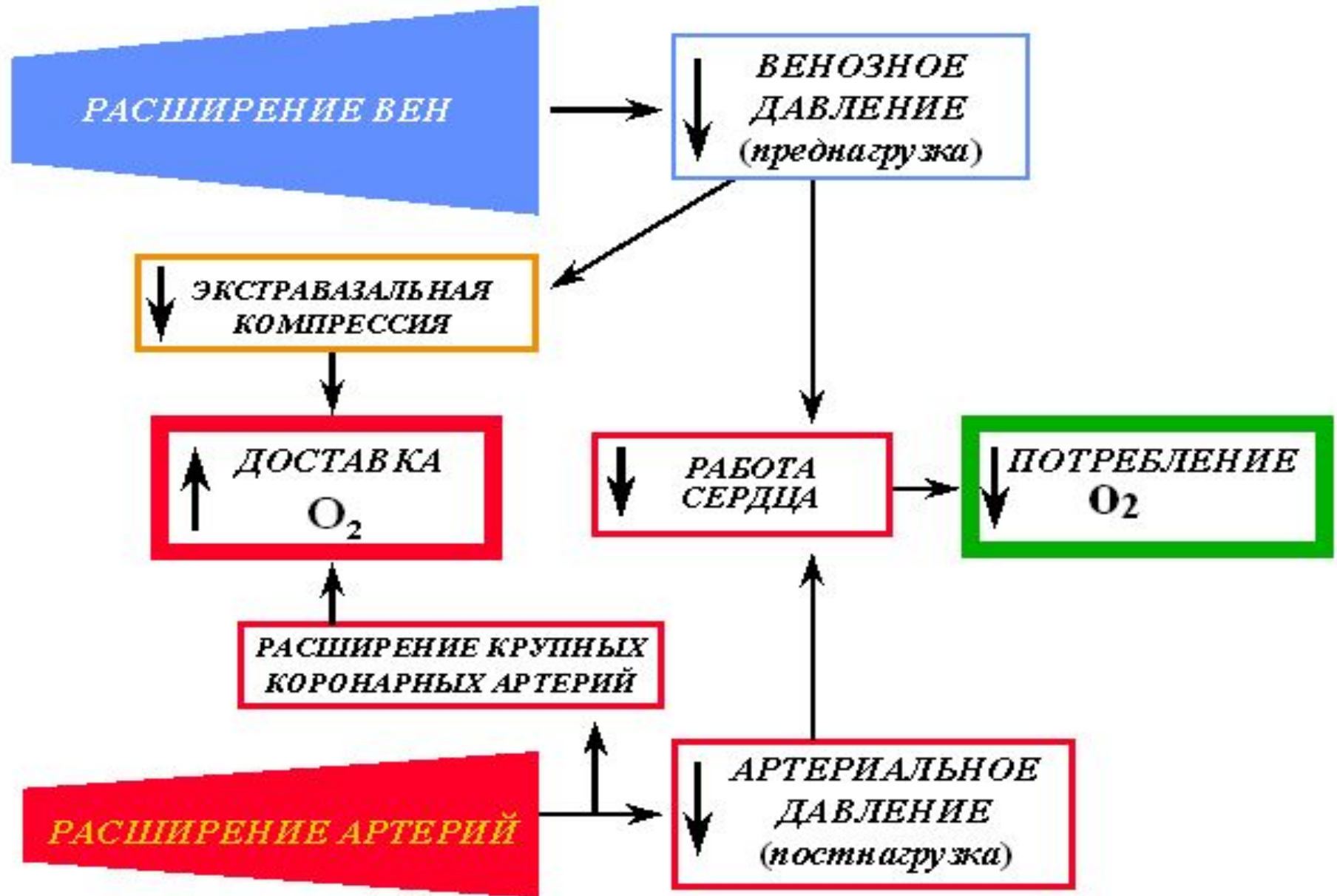
Оксид азота и S-нитрозо-тиолы стимулируют гуанилат-циклазу - фермент синтеза цГМФ. Повышение уровня цГМФ приводит к снижению уровня Ca²⁺. Это ведет к расслаблению гладкой мускулатуры сосудов (вначале крупные емкостные вены, затем артерии мозга и миокарда) .

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НИТРАТОВ

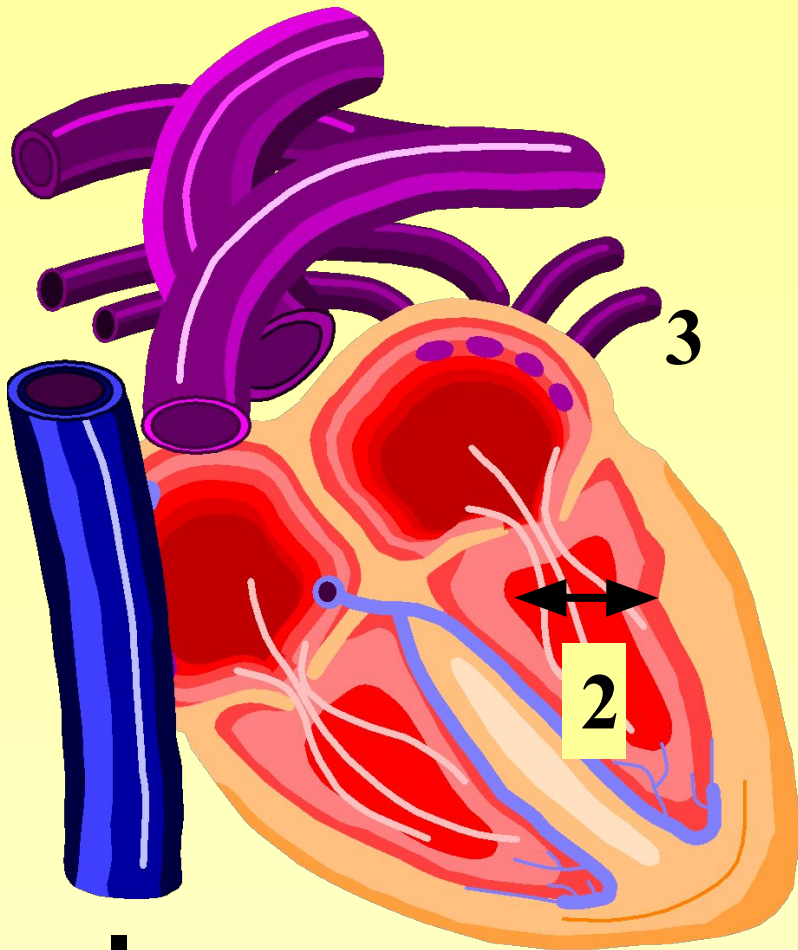


- **Снижение тонуса венул** - уменьшение преднагрузки — уменьшение работы левого желудочка сердца и СВ
- **Уменьшение тонуса артериол** — уменьшение после нагрузки (снижение АД, конечного диастолического давления в левом желудочке сердца и его объема, уменьшение напряжения стенок миокарда)
- **Снижение потребности сердца в кислороде**
- **Улучшение кровотока в ишемизированной зоне** миокарда - перераспределение венечного кровотока с увеличением перфузии субэндокардиальных участков
- **Расширение коронарных сосудов**
-

ВЛИЯНИЕ НИТРОГЛИЦЕРИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ



Нитроглицерин - гемодинамические эффекты



1. Уменьшение притока крови в диастолу

2. Снижение КДД

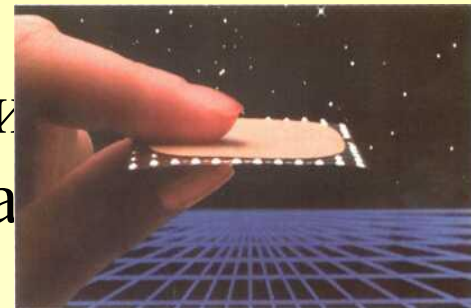
3. Расширение субэндокардиальных сосудов

1 ↓

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

НИТРОГЛИЦЕРИН

- **таблетки** (под язык)
- 1 % спиртовой либо масляный **раствор** (под язык)
- **Аэрозоль**
- **Таблетки 0,0005; Капсулы 0,0005**
- латентный период - 2-3 мин
длительность действия - 20-30 мин
- **ампулы** 1 % раствор – внутривенно капельно
0,01 % раствор
- **пролонгированные** формы нитроглицерина: тринитролонг, сустак, нитронг, мазь, пла



Другие нитраты

Нитросорбид – изосорбида динитрат

латентный период становит 30-50 мин,

длительность действия – 4-6 и больше часов

При сублингвальном введении препарата латентный период сокращается до 3-5 мин

- буккальная форма (**Динитросорбилонг**)
- таблетки пролонгированного действия (**Изокет-ретард**)
 - Мазь
 - аэрозоль
- препараты для внутривенного введения

Изосорбид-5-мононитрат

- фармакологически активный метаболит изосорбида динитрата

длительность действия от 6 до 24 часов

Противопоказания

- закрытоугольная глаукома
- повышение внутричерепного давления,
инсульт
- острый инфаркт миокарда (если есть
гипотония и коллапс)
- Артериальная гипотензия, шок, коллапс

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ НИТРАТОВ

- головная боль
- снижение артериального давления (сердцебиение, умопомрачение, коллапс)
- покраснение кожи, чувство жара
- развитие толерантности
- нитратная зависимость
- синдром отмены

Нитраты назначают только прерывисто чтобы обеспечить в течение суток период свободный от действия препарата не менее 6—8 ч. в ночное время. Назначают препараты пролонгированного действия 1 раз в сутки утром или умеренно пролонгированного действия 2 раза в сутки, не назначая их на ночь.

II. Нитратоподобные средства

1. Нитропруссид натрия

(для внутривенного медленного введения)

2. Амилнитрит (только в военной медицине)

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

Диласидом, Корватон, Сиднофарм

4. Никорандил (также - активатор калиевых каналов)

СИДНОНИМИНЫ

Молсидомин – корватон - сиднофарм

- метаболизируется в печенке с образованием соединения SIN-1a, содержащая свободную группу NO (не нуждается в взаимодействии из группами SH-)
- окись азота стимулирует гуанилатциклазу, активирующую синтез цГМФ
 - цГМФ вызывает расширение сосудов

2 мг молсидомина = 0,5 мг нитроглицерина

БЕТА-БЛОКАТОРЫ

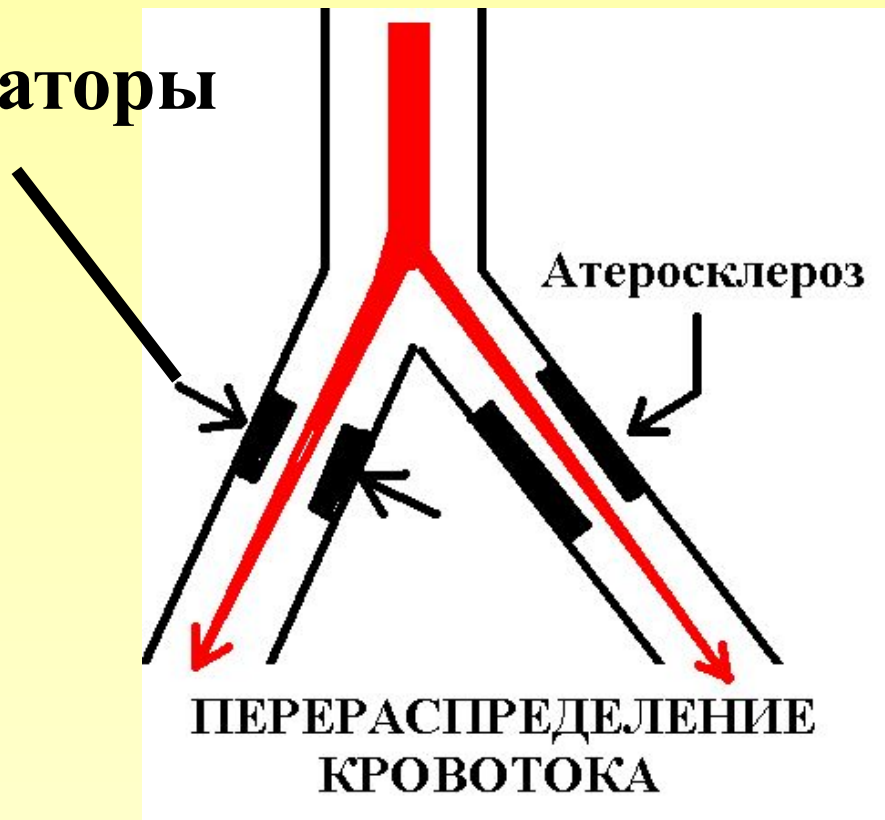
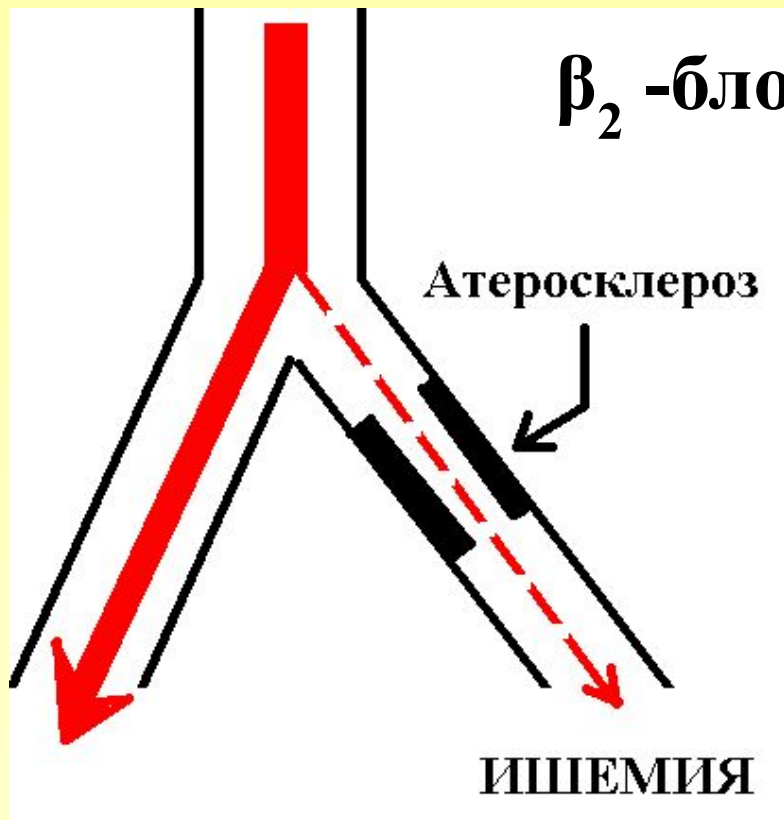
БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Механизм действия при стенокардии

- блокада β_1 -адренорецепторов сердца:
- **уменьшение силы и частоты** сердечных сокращений , соответственно, потребности сердца в кислороде
- **снижение агрегации тромбоцитов** и предупреждение тромбообразования
- **увеличение длительности диастолы** – улучшение наполнения кровью коронарных сосудов - улучшение перфузии ишемизированных участков миокарда
- **уменьшение накопления ионов кальция** - ослабление напряженности сердечной мышцы, улучшение метаболических процессов, увеличение синтеза АТФ
- при остром инфаркте миокарда - **увеличение кровоснабжения ишемизированных участков сердца**, уменьшение размеров инфарктного очага, предупреждение развития сердечных аритмий

Блокада β_2 -адренорецепторов:

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



Бета-адреноблокаторы

Улучшают прогноз жизни больных ИМ в анамнезе и обладают выраженным антиангинальным действием
Необходимо назначать всем больным Ст Ст, если нет противопоказаний к их использованию.

Кардиоселективные:

метопролол замедленного высвобождения,

бисопролол,

небиволол,

карведилол

Контроль ЧСС в покое - 55-60 в мин.

Нежелательные эффекты бета-блокаторов

- Брадикардия, блокада сердца
- Сердечная недостаточность
- Артериальная гипотензия
- Слабость, утомляемость, сонливость, депрессия, снижение потенции
- Ухудшение кровообращения
- Угнетение функции щитовидной и поджелудочной желез
- Увеличение липидов низкой плотности

Применение бета-блокаторов

Показания:

- Стенокардия
- Артериальная гипертензия
- Тахикардия
- Глаукома

Противопоказания:

- Артериальная гипотензия, шок, коллапс
- Брадикардия
- Блокады сердца
- Сердечная недостаточность
- Бронхиальная астма
- Ангипатии (сужение сосудов)

Ингибиторы If каналов.

ингибиторы If каналов клеток синусового узла, селективно урежают синусовый ритм.

Ивабрадин (Кораксан) антиангинальный эффект сопоставим с эффектом β -АБ.

Рекомендуется больным при невозможности принимать β -АБ

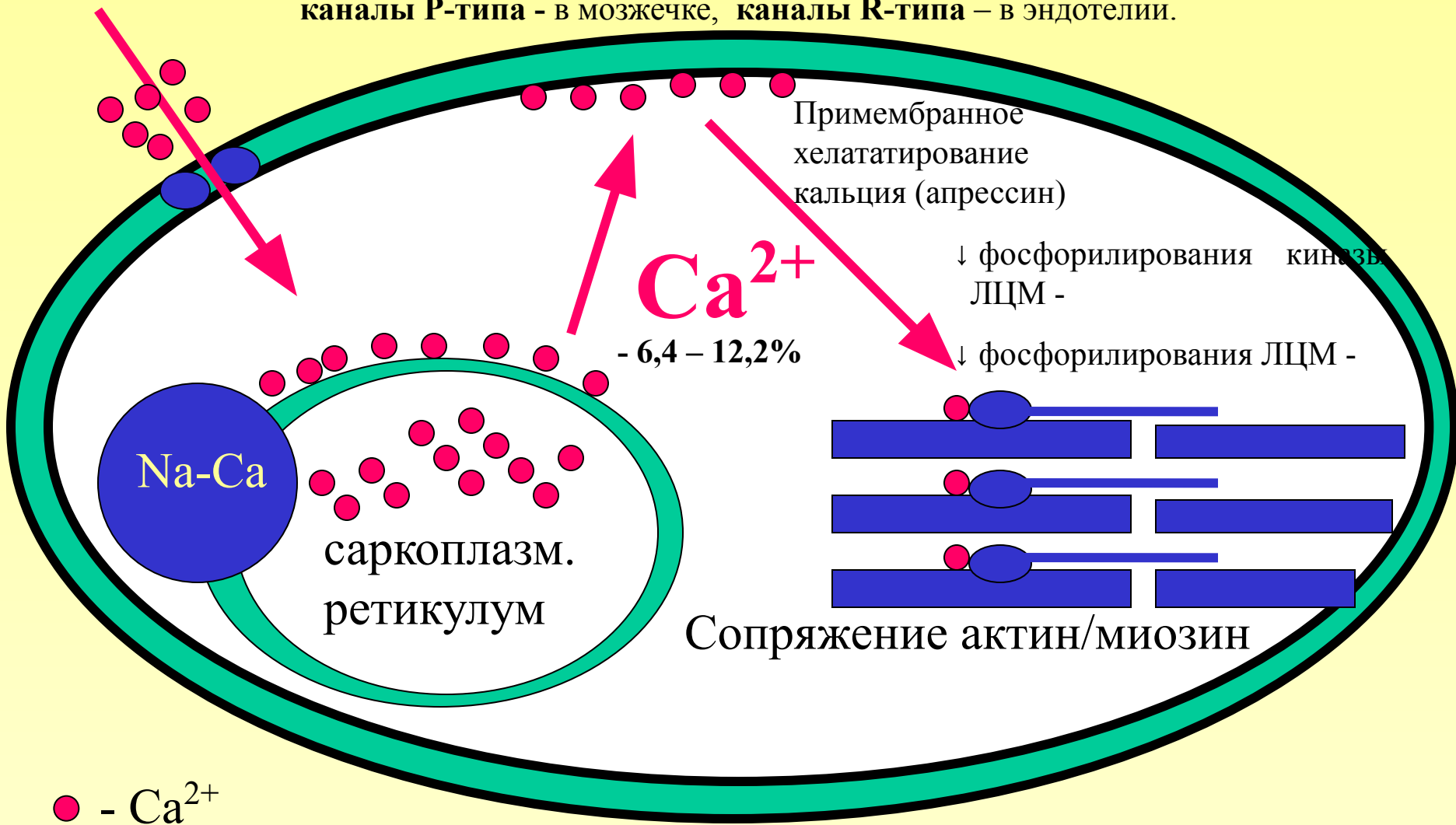
Добавление ивабрадина к бета-блокаторам улучшает прогноз.

БЛОКАТОРЫ Ca^{2+} -каналов

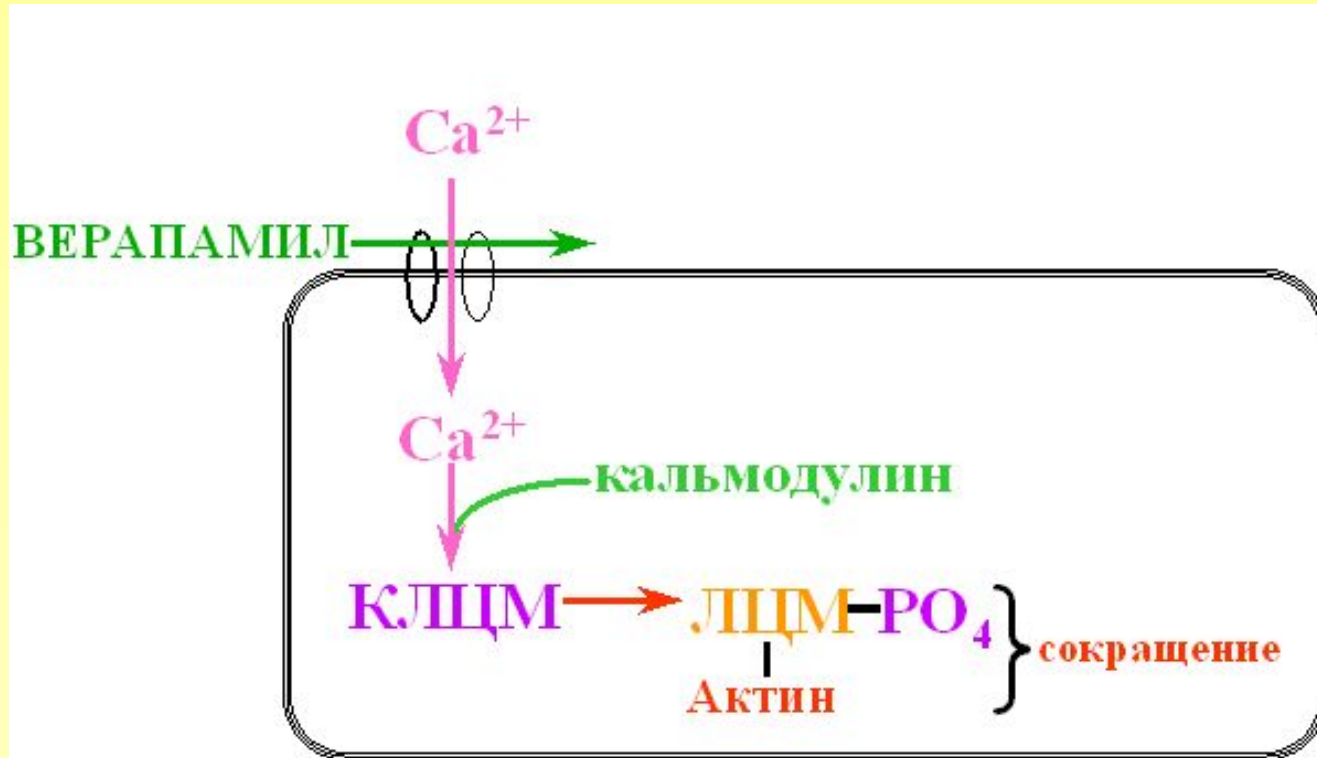
АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

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



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ



ЛЦМ - легкие цепи миозина

КЛЦМ - киназа легких цепей миозина

АНТАГОНИСТЫ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ

Антиангинальным действием обладают обе подгруппы АК

1. Производные дифенилалкиламина (верапамил)
2. Производные бензотиазепина (дилтиазем)
3. Производные дигидропиридина (нифедипин, амлодипин, нимодипин)

Препараты 1 и 2 группы преимущественно влияют на сердце (угнетают автоматизм синусового узла, проводимость по проводящей системе сердца), проявляют антиаритмическое, антиангинальное и гипотензивное действие.

Производные дигидропиридина (группа нифедипина) - снижают артериальное давление и вызывают расширение венечных сосудов, вызывают рефлекторную тахикардию

БКК - классификация (по химической структуре и поколениям)

I поколение

(3-4 кратный прием в сутки)

Дифенилалкиламины - действуют преимущественно на миокард

Верапамил

II поколение

(1-кратный прием в сутки)

Галлопамил

Фалипамил

Бензотиазепины - действуют на миокард и на сосуды

Дилтиазем

Алтиазем РР

1,4-дигидропиридины - действуют преимущественно на сосуды

Нифедипин

Нитрендипин

Нимодипин

Амлодипин

Риодипин

Фелодипин

Исрадипин

Лацидипин

Никардипин

Нифедипин - коринфар - фенигидин - адалат

*не угнетает проводимость в
миокарде,
имеет слабое
антиаритмическое действие*

Максимальная концентрация
препарата в крови возникает
через **45-60 мин** после приема
внутри и через **2-3 мин** – при
приеме **под язык**

Эффект продолжается 4-6 часов



Нежелательные эффекты антагонистов кальция

- Головокружение, головная боль, приливы жара, покраснение лица и шеи
- Отек стоп и голеней
- Артериальная гипотензия, тахикардия, обморок
- Толерантность к антагонистам кальция
Запоры, дискинезия желчного пузыря
- Блокада сердца, брадикардия, сердечная недостаточность

Антагонисты ионов кальция –
производные дигидропиридина **II**
поколения (**амлодипин**, исрадипин,
никардипин)

- почти не вызывают тахикардию
- показаны для длительного лечения больных стабильной стенокардией
- не показаны при нестабильной стенокардии (длительный латентный период)

Применение антагонистов кальция

Показания:

- Артериальная гипертензия
- Наджелудочковая тахикардия

Противопоказания:

- Артериальная гипотензия, шок
- Сердечная недостаточность
- Блокада сердца, брадикардия

Все АК назначаются только в виде **препаратов второго поколения** — лекарственных форм **продолжительного действия**, принимаемых один раз в сутки

При сочетании Ст Ст и АГ показано применение продолжительных дигидропиридиновых АК - доказано снижение риска ССО.

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

НИКОРАНДИЛ

- активирует Ca^{2+} -зависимые калиевые каналы
- вызывает расслабление гладких мышц сосудов –
коронарная, артериолярная и венозная
вазодилатация
- улучшение кровоснабжения миокарда, уменьшение
перед- и посленагрузки на сердце, уменьшение
потребности миокарда в кислороде, ограничение
зоны ишемического повреждения

Антиишемические (цитопротективные)

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

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

Это препараты с доказанным антиангинальным эффектом, они нормализуют окисление жирных кислот в ишемизированном миокарде



Сравнительная характеристика препаратов

- *Средства, которые повышают устойчивость миокарда к гипоксии*

Триметазидин нормализует энергетический обмен и электролитный баланс при ишемии. На фоне лечения препаратом значительно уменьшается потребление нитратов.

Рибоксин повышает энергетический баланс миокарда, положительно действует на процессы обмена в миокарде. Улучшает венечное кровообращение.

Аденозинтрифосфорная кислота принимает участие во многих процессах обмена веществ. Усиливает мозговое и венечное кровообращение.

Кислота ацетилсалициловая

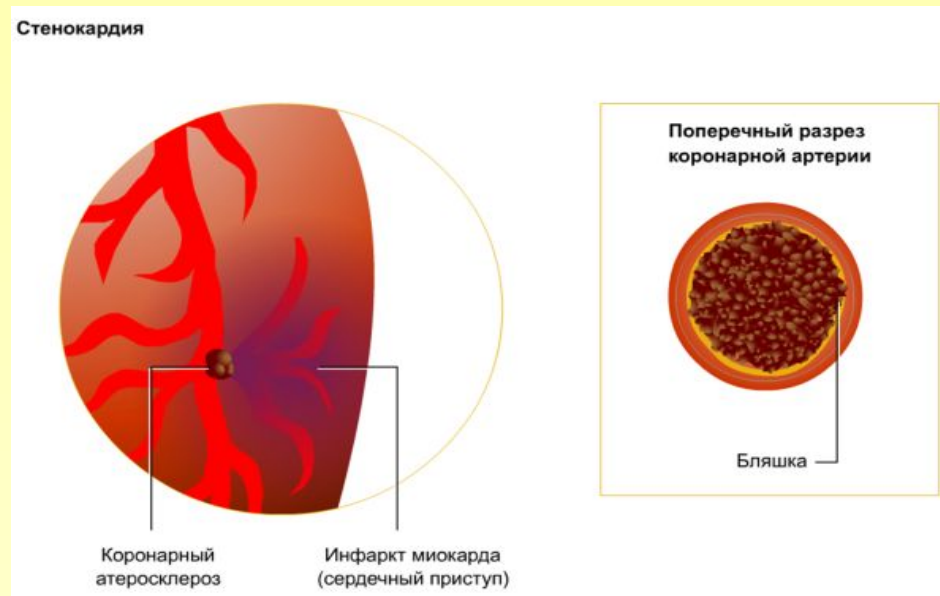
- 80-100 мг на сутки - как антиагрегантное средство, снижает риск возникновения острого инфаркта миокарда и уменьшает смертность у больных ИБС
- Во многих странах мира используется как препарат базисного лечения ИБС, который может применяться годами

Гиполипидемические средства

- Средства, понижающие содержание в крови липопротеинов низкой плотности (ЛПНП):
 - Ингибиторы синтеза холестерина (статины): ловастатин, мевастатин, правастатин, флувастатин, симвастатин
 - Ингибиторы всасывания холестерина из кишечника: эзетимиб
 - Секвестранты желчных кислот: холестирамин, колестипол
 - Разные препараты: пробукол
- Средства, понижающие содержание в крови триглицеридов (ЛПОНП):
 - Производные фиброевой кислоты (фибраты): гемфиброзил, безофибрат, фенофибрат
- Средства, понижающие содержание липопротеинов низкой плотности и триглицеридов: никотиновая кислота

ОСТРЫЙ ИНФАРКТ МИОКАРДА

- одна из основных причин инвалидизации и смерти
- мужчины болеют ИМ почти в 5 раз чаще, чем женщины
- летальность больных острым ИМ в первые два часа от начала болезни составляет приблизительно 50 % всех смертей от ИМ



Основные принципы лечения инфаркта миокарда

- 1. Купирование болевого синдрома, седативная терапия** (наркотические анальгетики). 10 мг морфина разводят в 10 мл 0,9 % раствора NaCl или дист. воды. Первоначально следует ввести в/в медленно 2 瓩 4 мг лекарственного вещества. При необходимости введение повторяют каждые 5 瓩 15 мин по 2 瓩 4 мг до купирования боли или возникновения побочных эффектов.
- 2. Лечение и предупреждение нарушений ритма и проводимости.**
- 3. предубеждение тромбоза** в других коронарных сосудах (гепарин, аспирин).
- 4. При ИМ с подъемом ST: Тромболизис**
- 5. Снижение потребности миокарда в кислороде:**
Уменьшение напряжения стенки левого желудочка (бета-блокаторы);
Урежение частоты сердечных сокращений (бета-блокаторы: пропранолол, метопролол, эсмолол);

Основные принципы лечения инфаркта миокарда

1. Уменьшение ишемии миокарда (нитраты).
2. Снижение риска повторной окклюзии (гепарин, эноксапарин, фондапаринукс).
3. Профилактика недостаточности кровообращения (ингибиторы АПФ).

Средства, применяемые при инфаркте миокарда

- Наркотические анальгетики в/в: морфин, промедол, фентанил+дроперидол (нейролептанальгезия), закись азота+ O₂.
- Фибринолитики (тромболитики) в/в: урокиназа, алтеплаза (тканевой активатор плазминогена), анистреплаза, фибринолизин.
- Антикоагулянты: гепарин, фраксипарин, варфарин.
- Антиаритмики: лидокаин, калия хлорид, бета-блокаторы.