

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Часть 1

Атеросклероз. Стенокардия

Лекция для студентов 4 курса

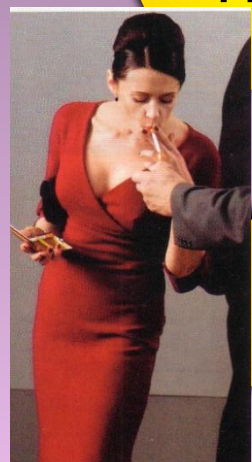
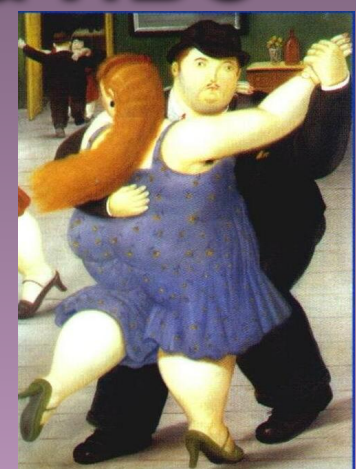
Лечебного факультета


(кафедра факультетской терапии КГМУ)

Эпидемиология ССЗ

- ❑ В России ежегодно от ССЗ умирает ~1,3 млн. человек (56% всех смертей)
- ❑ На долю ИБС приходится 47,2% (более 560 тыс человек) общей смертности от ССЗ
- ❑ В России общее число больных ИБС ~10 млн. человек (2006 г)

Основные факторы риска ИБС



-  Немодифицируемые
-  Модифицируемые

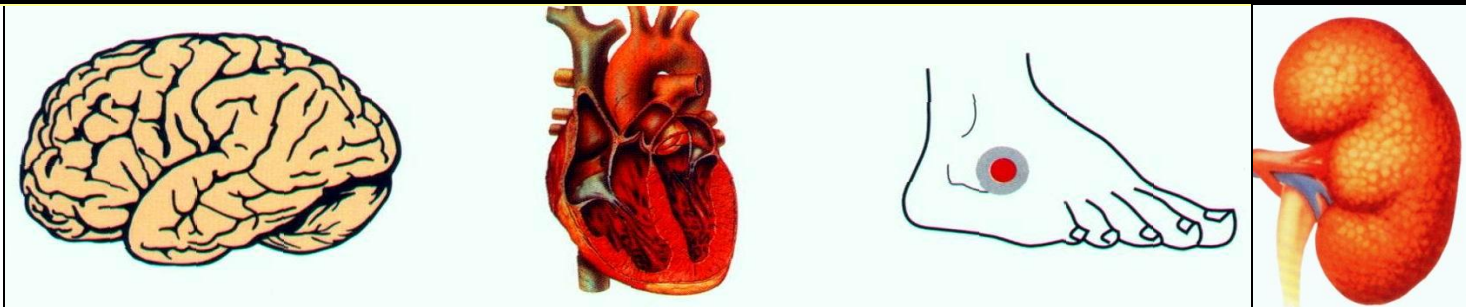
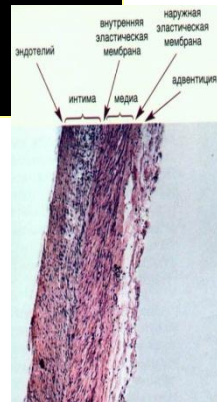
Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2003)

- ✓ **ССЗ** — основная причина преждевременной смерти Европейских популяций, потери трудоспособности, увеличения стоимости услуг здравоохранения;
- ✓ **Атеросклероз** - этиологическая основа ССЗ, развивается долго и к появлению клинических симптомов достаточно выражен;
- ✓ **смерть, ИМ, МИ** часто развиваются и внезапно, - в таких случаях многие терапевтические вмешательства становятся невыполнимыми или паллиативными;
- ✓ **распространенность ССЗ** во многом зависит от образа жизни человека и модифицируемых ФР;
- ✓ **доказано**, что изменение ФР снижает заболеваемость и смертность, особенно у больных с клинически выраженными или латентно протекающими ССЗ.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

АТЕРОСКЛЕРОЗ - заболевание сосудов, которое сопровождается их уплотнением и стенозированием просвета.

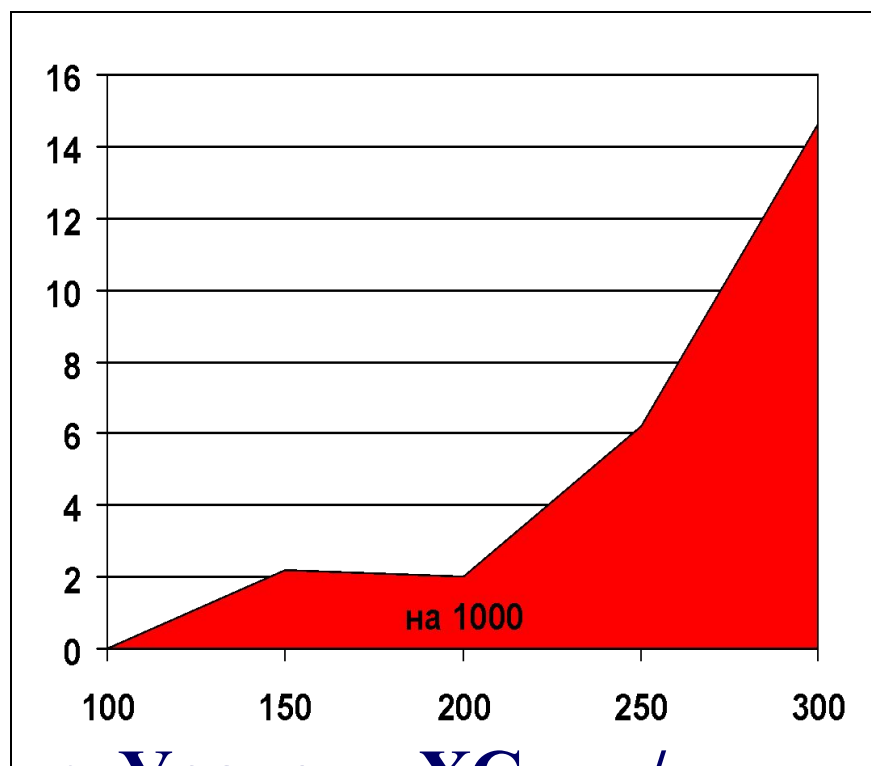
- Развитие атеросклероза ведет к образованию в интиме сосуда липидно-фиброзных бляшек, которые уменьшают просвет и ограничивают кровоток к сердцу, головному мозгу, почкам, НИЖНИМ КОНЕЧНОСТЯМ



Зависимость смертности от ИБС от уровня ХС

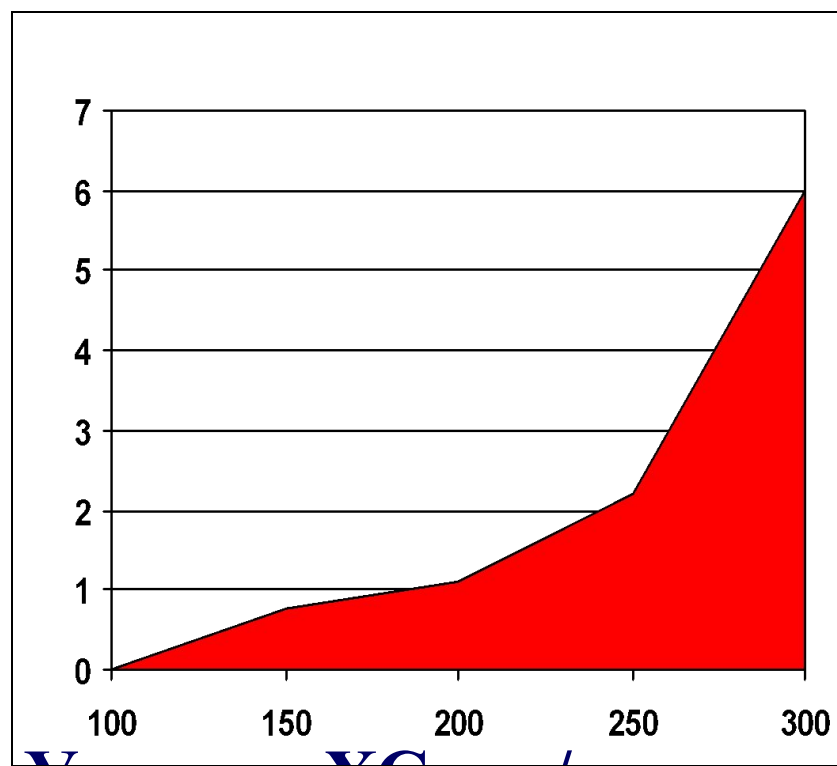
(Фремингамское, MRFIT, 7 стран)

• Смертность от ИБС



• Уровень ХС, мг/дл

Относительный риск



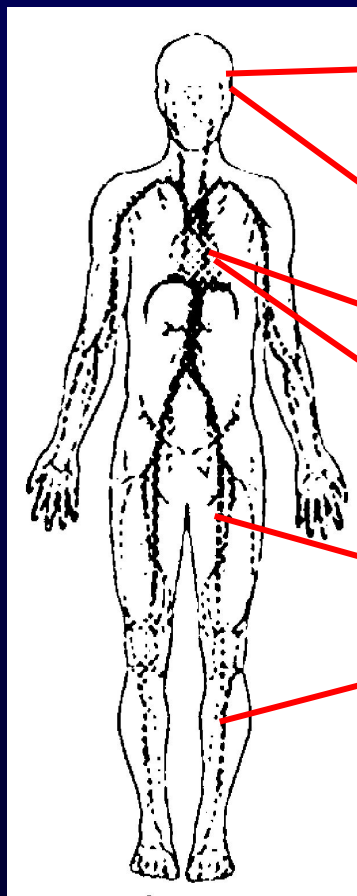
Уровень ХС, мг/дл

Атеросклероз ⇒ Атеротромбоз:

Генерализованное заболевание,
требующее долговременной терапии

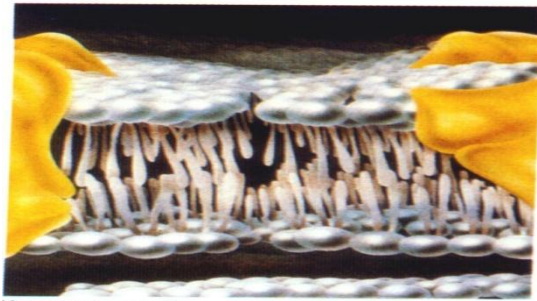
акцент профилактики
смещен с КБС на ССЗ.

**Этиология
ИМ, ИМИ, ППА
сходна**



- Преходящее нарушение мозгового кровообращения
- Ишемический инсульт
- Стенокардия (стабильная, нестабильная)
- Инфаркт миокарда
- перемежающаяся хромота
- Критическая ишемия конечностей, боли в покое, гангрена, некроз

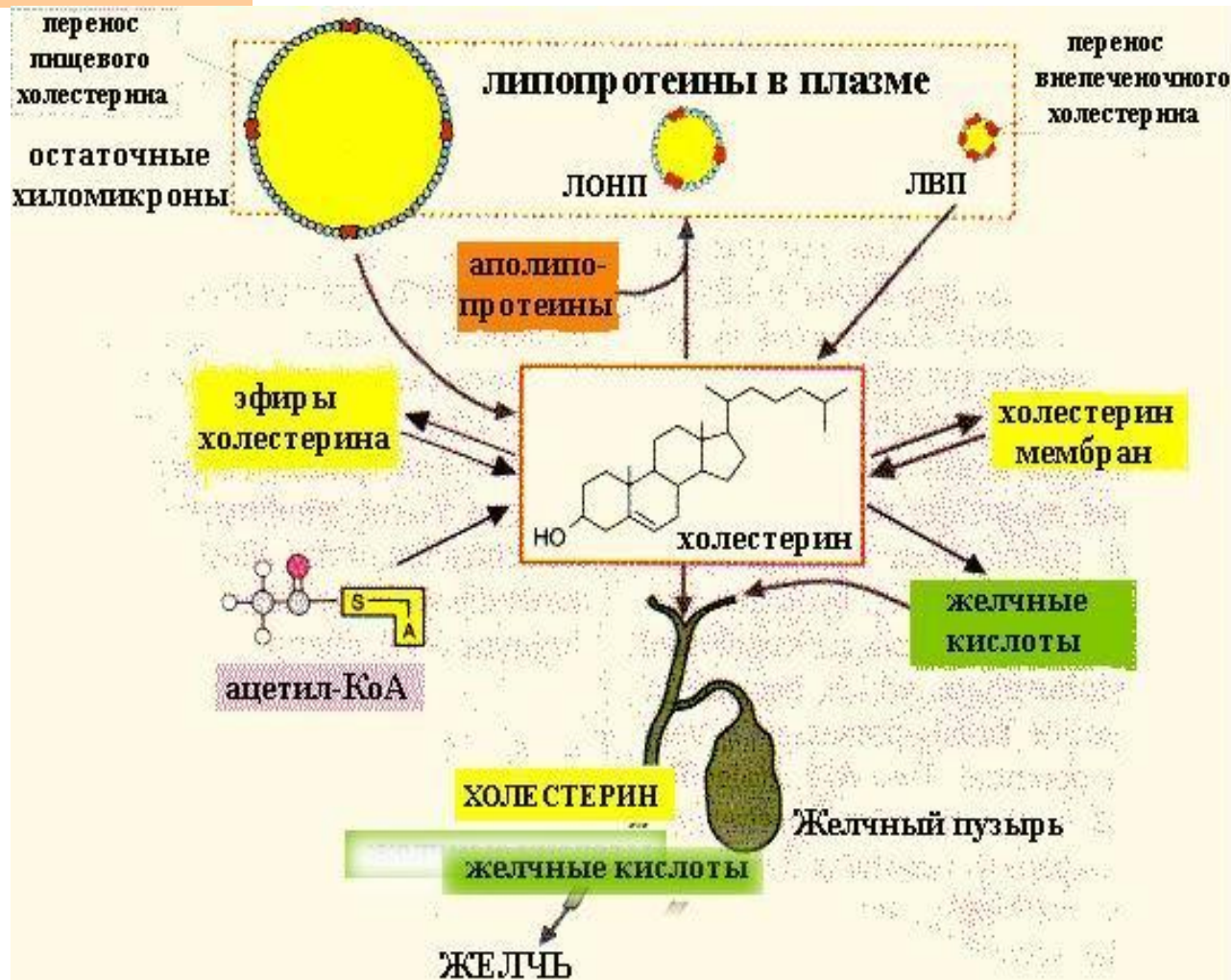
Холестерин

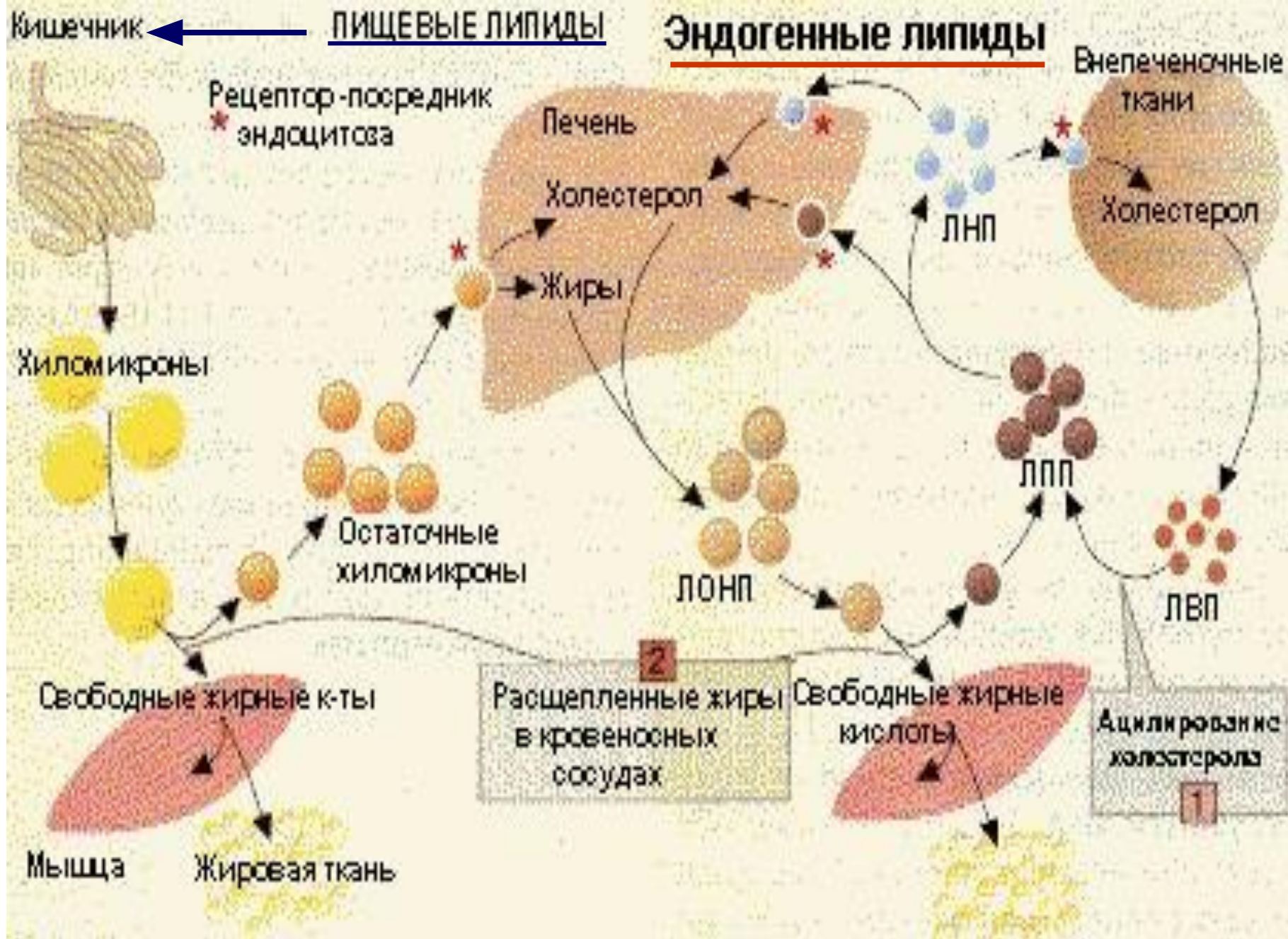


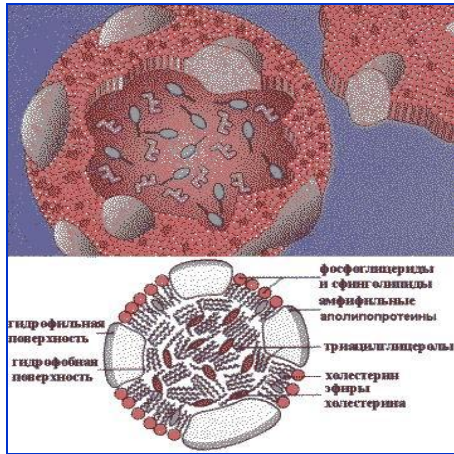
✓ Синтез
стероидных
гормонов

✓ Синтез и
репарация
клеточных
мембран

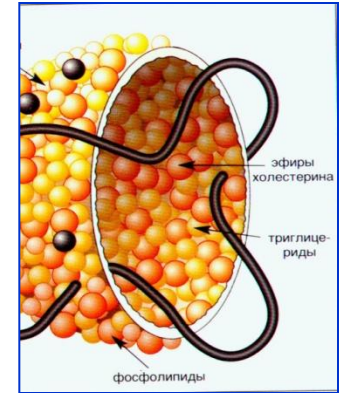
✓ Синтез желчных
кислот



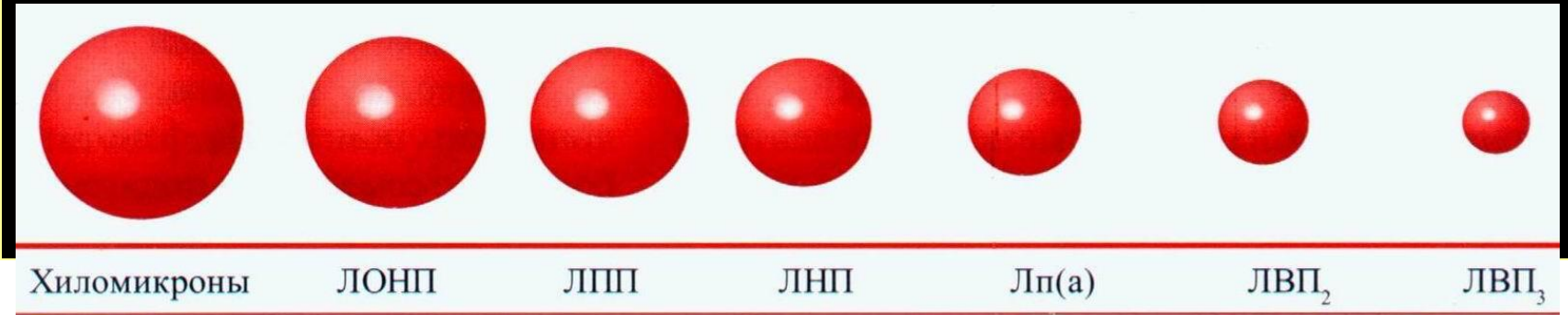




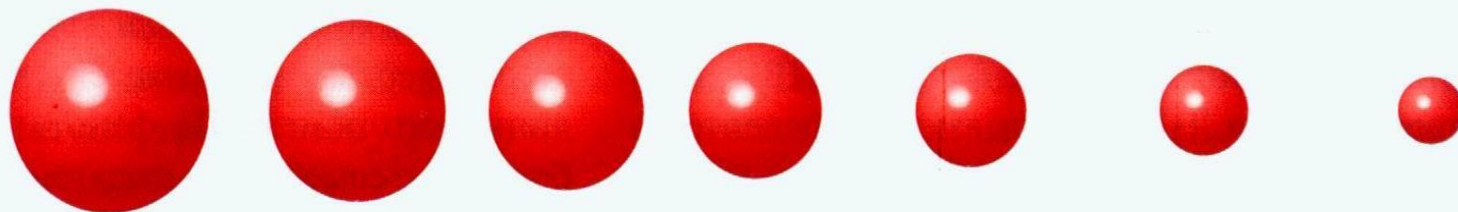
ЛИПИДЫ:
 эфиры холестерина
 триглицериды
 фосфолипиды
 свободные жирные кислоты



ЛИПОПРОТЕИДЫ:
 Водорастворимые липидно-белковые глобулярные структуры, содержащие свободный ХС, эфиры ХС и фосфолипидов



ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСНОВНЫХ КЛАССОВ ЛИПОПРОТЕИДОВ



	Хиломикроны	ЛОНП	ЛПП	ЛНП	Лп(а)	ЛВП ₂	ЛВП ₃
Плотность (г/мл)	<0,95	<1,006	1,006-1,019	1,019-1,063	1,050-1,090	1,063-1,125	1,125-1,210
Диаметр (нм)	80-120	30-80	23-35	18-25	21-26	5-12	
Электрофоретическая подвижность	На старте	пре-β	широкая β	β	пре-β	α	
Состав в % от общей массы:							
Белок	2% (В48; Е; С2; С3; А1; А2)	10% (В100; Е; С2; С3)	18% (В100; Е)	25% (В100)	30% [апо(а)-В100]	55% (А1; А2; С3; Е)	
Триглицериды	85%	50%	26%	10%	6%	4%	
Холестерин (ХС)	1%	7%	12%	8%	8%	2%	
Эфиры ХС	3%	13%	22%	37%	36%	15%	
Фосфолипиды	9%	20%	22%	20%	20%	24%	

Классификация гиперлипидемий (ВОЗ)

- I тип ОХС ↑ ТГ ↑ ХМ ↑
- II a тип ОХС ↑ ТГ(N) ЛПНП ↑

- II b тип ОХС ↑ ТГ ↑ ЛПНП ЛПОНП ↑

- III тип ОХС ↑ ТГ ↑ ЛППП ↑

- IV тип ОХС ↑ ТГ ↑ ЛПОНП ↑

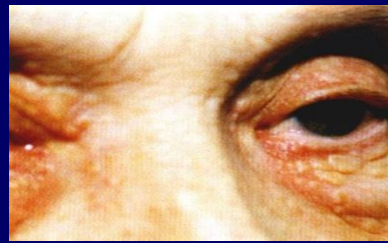
- V тип ОХС ↑ ТГ ↑ ХМ и ЛПОНП ↑.

ВТОРИЧНЫЕ ГЛП с ↑ ОХС

- **ИЗСД**
- **СД 2 тип Гипофункция ЩЖ**
- **СКВ**
- **Панкреатит**
- **Первичный биллиарный цирроз печени**
- **Холестааз**
- **Моноклональная гаммапатия**
- **С-дром Иценко-Кушинга**
- **Острая интермиттирующая порфирия**
- **Беременность**

ВТОРИЧНЫЕ ГЛП с ↑ ТГ

- Диета богатая углеводами
- Диета с ↑ содержанием насыщенных жиров
- *Anorexia nervosa*
- Ожирение
- Булимия
- Избыточное потребление алкоголя
- Липодистрофии
- Хроническая почечная недостаточность
- Нефротический синдром
- Гипопитуитаризм
- Оральные контрацептивы
- Неселективные бета-блокаторы
- Глюкокортикостероиды, тамоксифен, изоретиноины



Ксантелазмы век у больного с гиперхолестеринемией.



Туберозные ксантомы кистей при семейной гиперхолестеринемии.



Эруптивно-туберозные ксантомы локтевого сустава при семейной гиперхолестеринемии.



Изолированные кожные ксантомы коленного сустава у больного с семейной гиперхолестеринемией.

Категории лиц, подлежащих лабораторному скринингу в зависимости от степени риска ССЗ

Возраст > 20 лет

Что определять

У здоровых лиц, обратившихся в медицинское учреждение

ОХС и ТГ

У больных ИБС, СД, у лиц с несколькими ФР (суммарный фатальный риск > 5%).

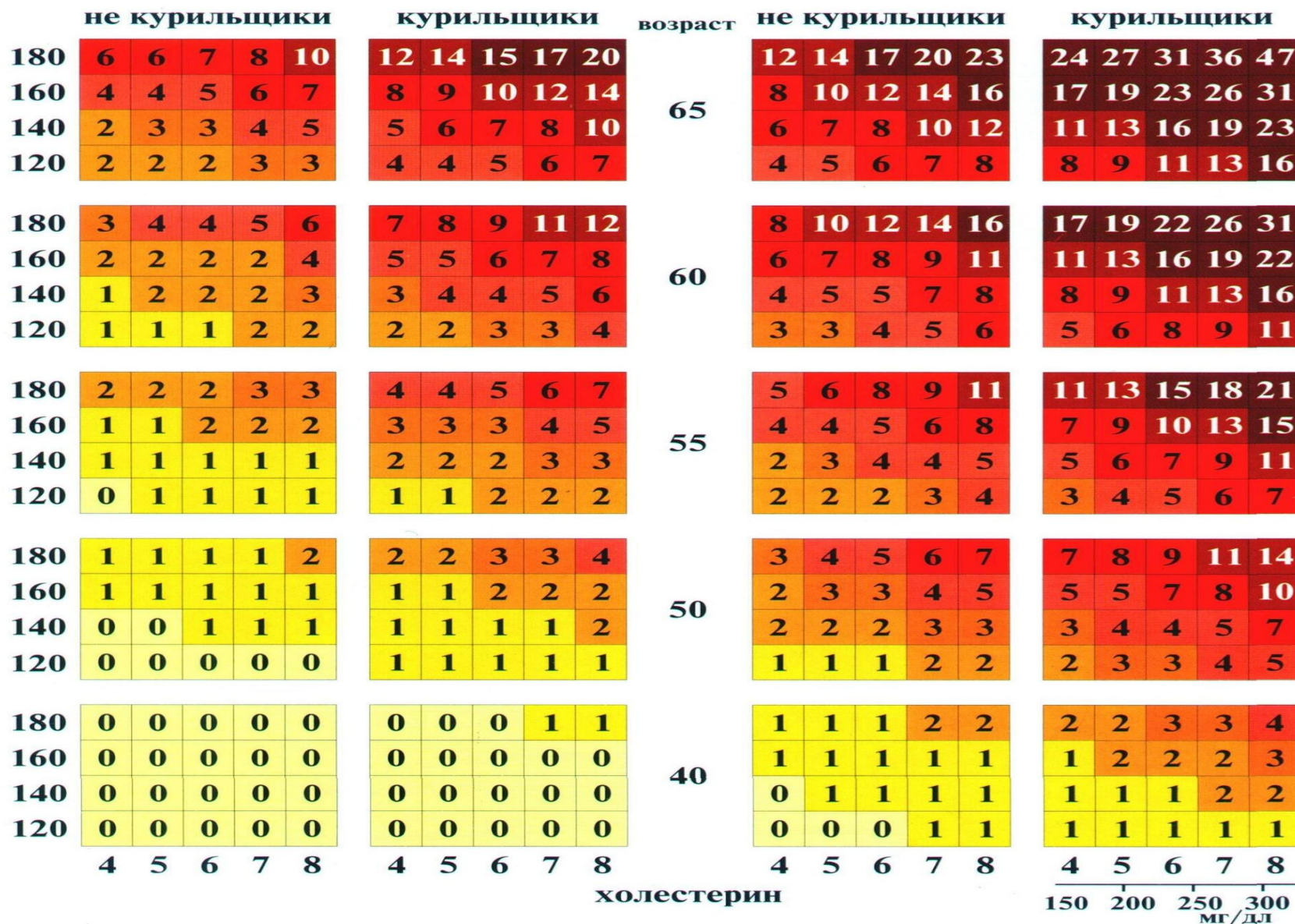
Натошак - ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП

Примечание: у любого пациента 20 лет и старше, обратившегося в лечебное учреждение необходимо определить показатели ОХС и ТГ. Если у обследуемого ГХС и/или ГТГ (натошак), необходимо определить полный липидный профиль (ОХС, ХС ЛПВП, ТГ, ХС ЛПНП) натошак. Рекомендуется рассчитать индекс атерогенности — $(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$, важный показатель наличия и прогрессирования атеросклероза.

ЖЕНЩИНЫ

МУЖЧИНЫ

систолическое АД



10-летний фатальный риск ССЗ в регионах высокого риска

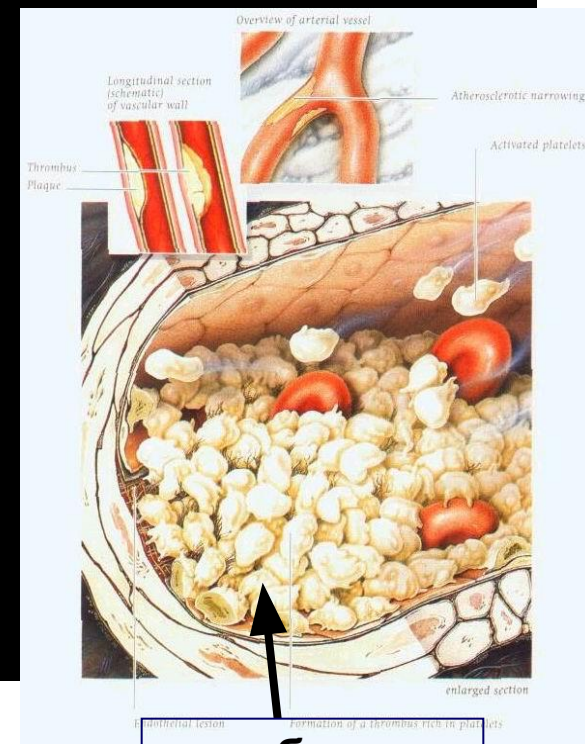
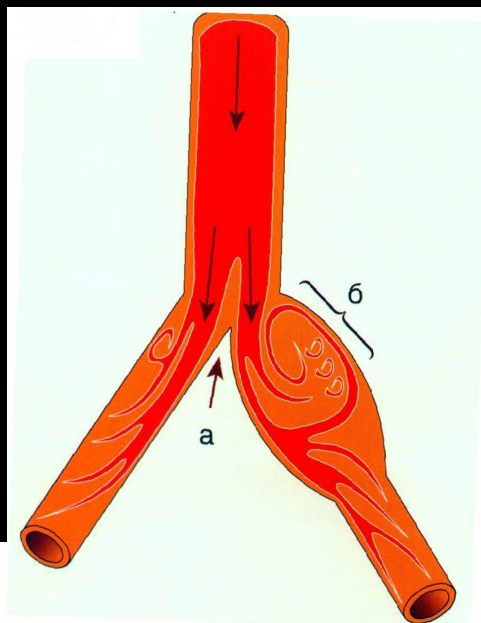
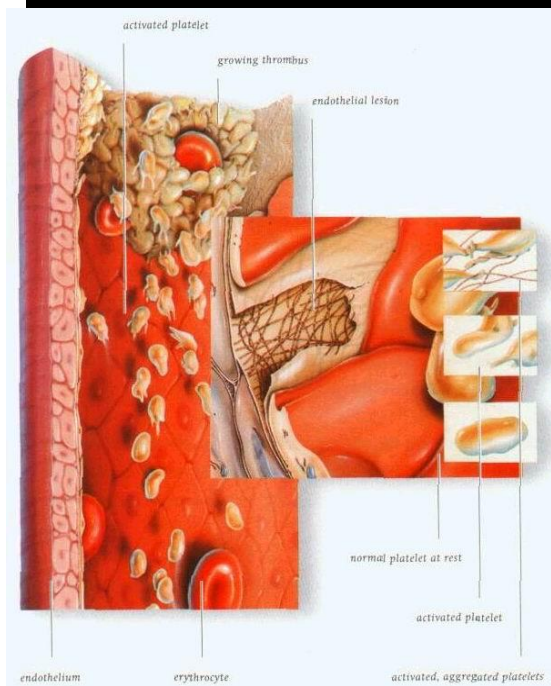
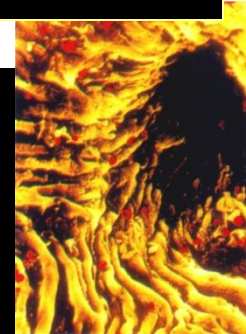
ИБС - острое или хроническое заболевание, вследствие уменьшения/прекращения кровоснабжения миокарда в связи с поражением в системе коронарных артерий (ВОЗ)

КЛАССИФИКАЦИЯ ИБС

- **1. Острая коронарная недостаточность (внезапная смерть)**
- **2. Стенокардия:**
 - 2.1. Стабильная стенокардия напряжения I-IV ф.к.;
 - 2.2. Нестабильная стенокардия (впервые возникшая, прогрессирующая, ранняя ПИМ, ранняя после реваскуляризации)
 - 2.3. Спонтанная (вариантная) стенокардия
- **3. Безболевая ишемия миокарда (с указанием толерантности к ФН)**
- **4. Инфаркт миокарда:**
 - 4.1. Крупноочаговый (с зубцом Q)
 - 4.2. Мелкоочаговый (без зубца Q)
- **5. Постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)**
- **6. Нарушения Ритма**
- **7. Сердечная недостаточность**

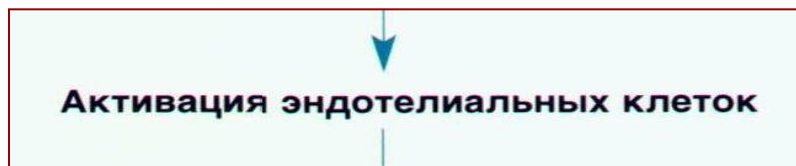
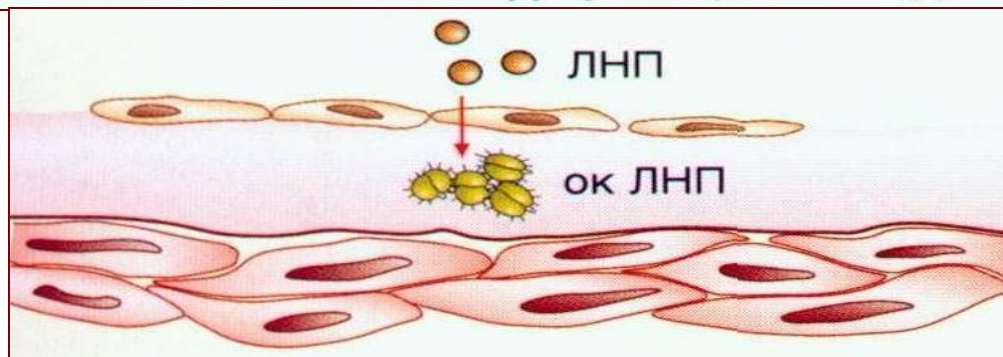
ТЕОРИИ ПАТОГЕНЕЗА АТЕРОСКЛЕРОЗА

- Сосудисто- тромбоцитарная
- Дислипидемии
- Воспаления (инфекция, вирусы, повреждение, гиперурикемия, гипергомоцистеинемия)
- Генетическая предрасположенность

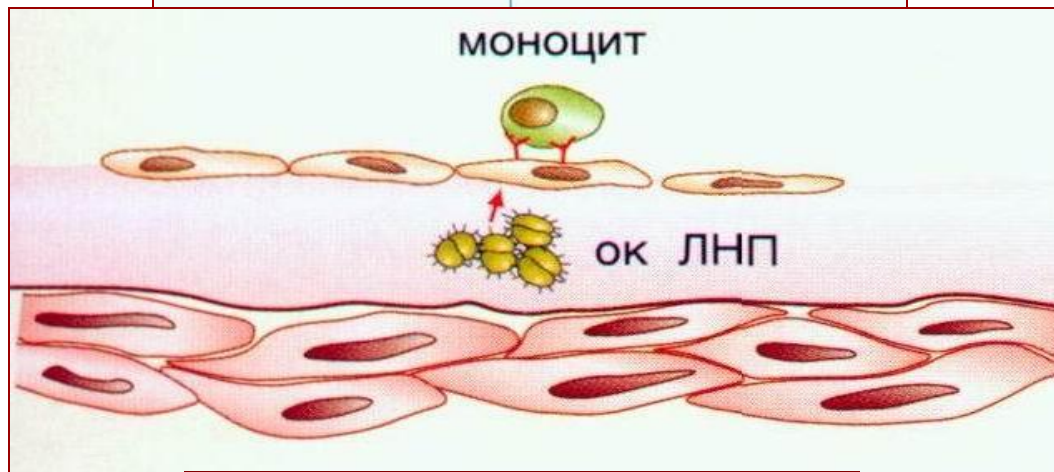


тромбоциты

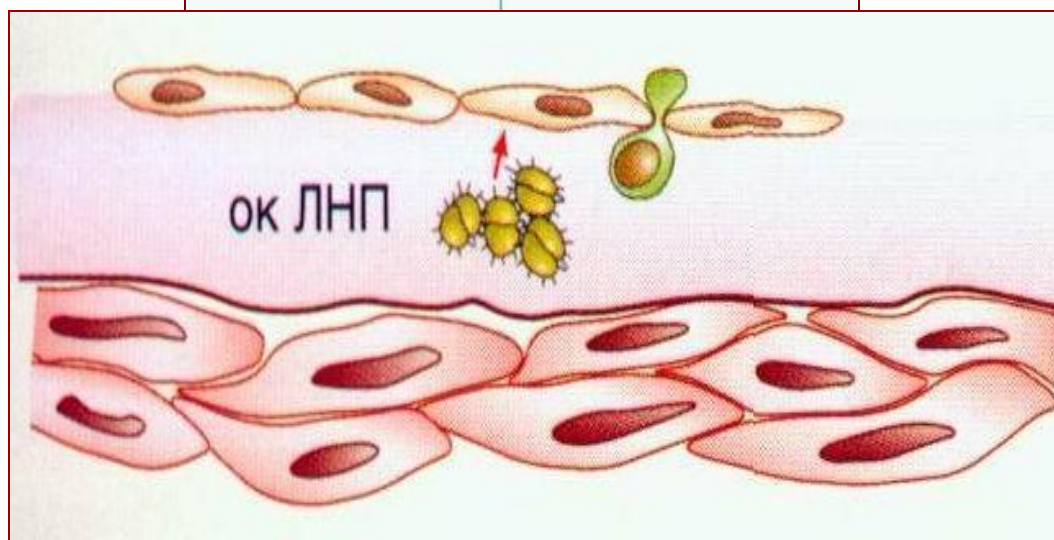
ПАТОГЕНЕЗ АТЕРОСКЛЕРОЗА



↓
**Адгезия клеток воспаления
к поверхности эндотелиальных клеток**

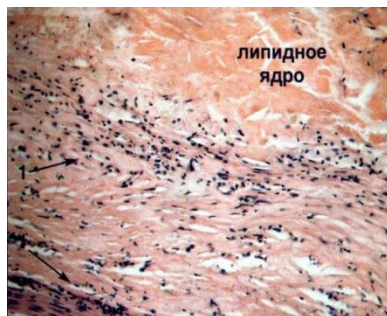
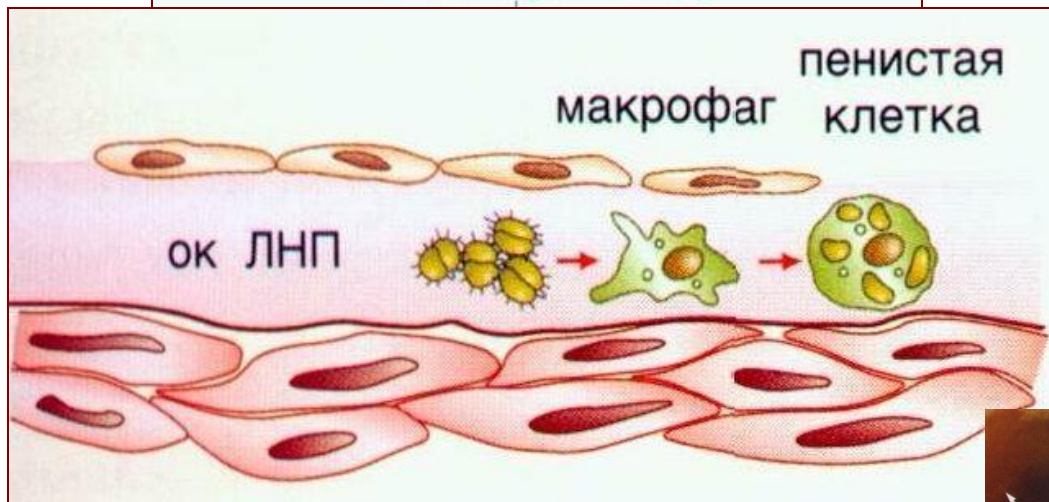
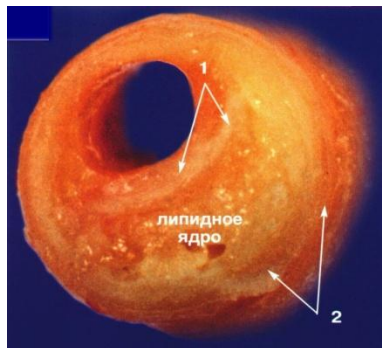
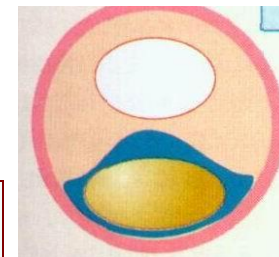


↓
**Миграция клеток воспаления
в интиму сосуда**

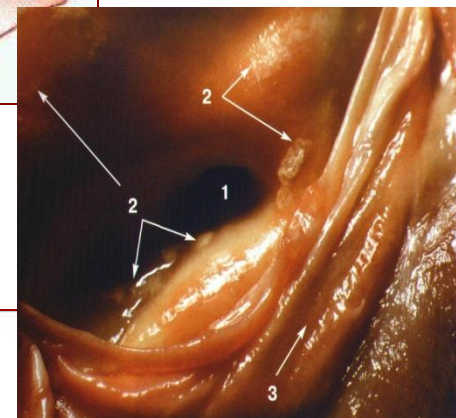


ЛИПИДНОЕ ЯДРО

Поглощение макрофагом окисленных липопротеидов и трансформация его в пенистую клетку



Скопления пенистых клеток формируют липидное пятно



КЛАССЫ ЛИПИДСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

КЛАСС / МОЛЕКУЛА	МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ	РЕЗУЛЬТАТ
<p>НИКОТИНОВАЯ КИСЛОТА (1950–е гг.)</p>	<p>↓ синтеза ЛПОНП в печени и ЖК</p>	<p>↓ ЛПОНП и ТГ</p>
<p>СЕКВЕСТРАНТЫ ЖЕЛЧНЫХ КИСЛОТ (1960–е гг.) (Холестирамин)</p>	<p>↑↑ холестерина с фекалиями</p>	<p>↓ ХС - ЛПНП</p>
<p>ФИБРАТЫ (1962 г.) Безафибрат, Ципрофибрат, Клофибрат, Этофибрат, Фенофибрат, Гемфиброзил</p>	<p>↓ ТГ плазмы</p>	<p>↓ ЛПОНП, ↑ ЛПВП</p>
<p>СТАТИНЫ Ловастатин, Симвастатин, Аторвастатин, Правастатин, Церивастатин</p>	<p>ингибирование ГМГ КоА-редуктазы ↑↑ рецепторов к ЛПНП</p>	<p>↓ ХС – ЛПОНП, ХС – ЛПНП, ТГ ↑ ХС - ЛПВП</p>

4S STUDY (Scandinavian Simvastatin Survival Study)

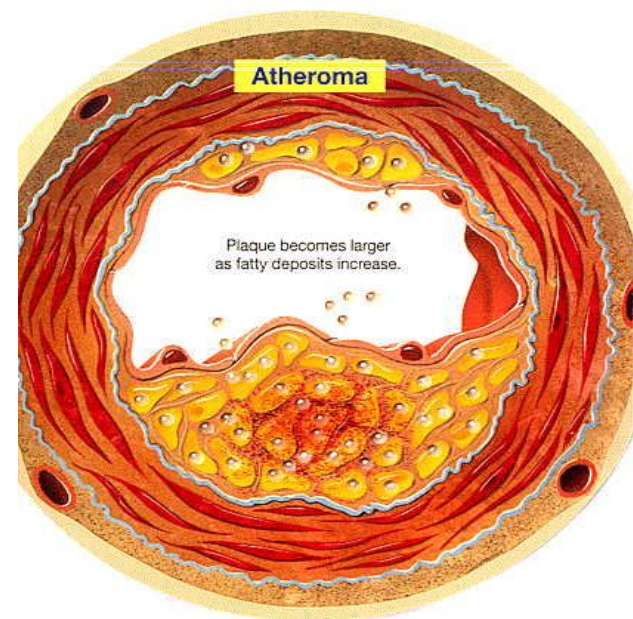
Пациенты

- 4 444 пациента

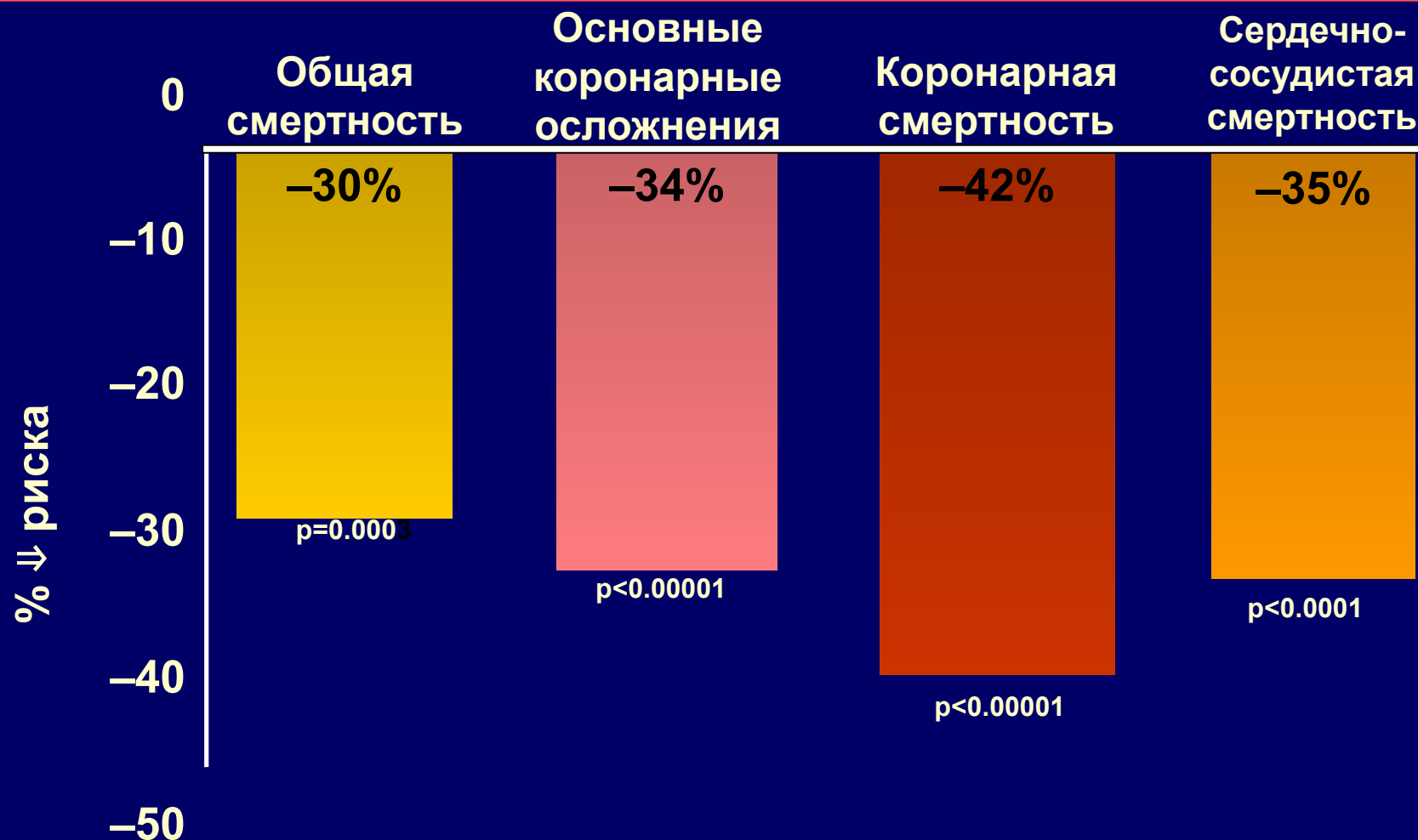
Дизайн исследования

- Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование

- (ЗОКОР)



4S: Клинические Достижения

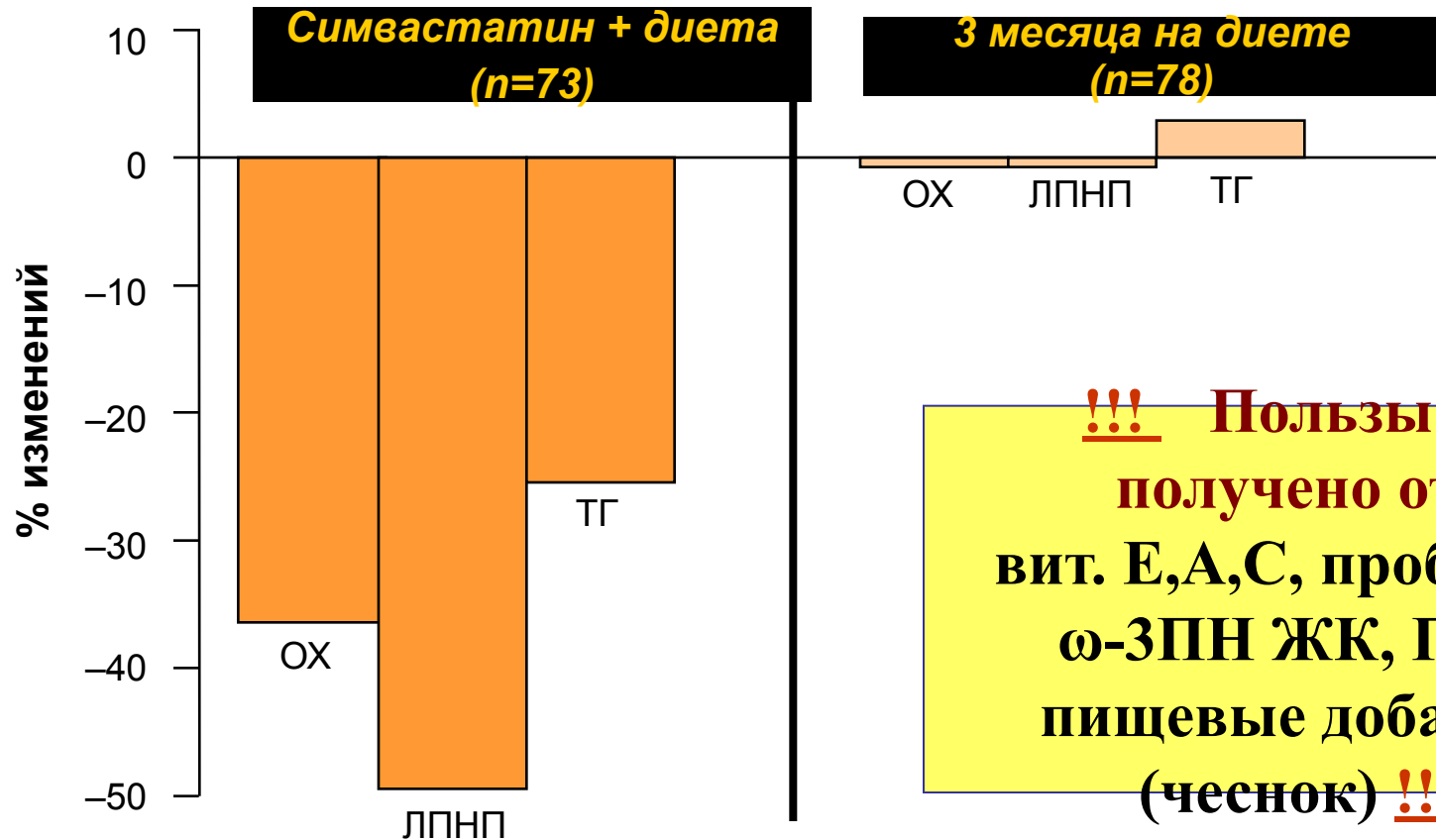


По данным Scandinavian Simvastatin Survival Study Group *Lancet* 1994;344:1383-1389; Kjekshus J et al *Am J Cardiol* 1995;76(9):64C-68C; Данные компании MSD.

Преимущества Раннего Липидного Вмешательства у Больных ИБС

Кардинальное изменение липидного профиля при назначении симвастатина в стационаре

Через три месяца: Изменения Липидов



!!! Пользы не получено от:
вит. Е,А,С, пробукол,
ω-3ПН ЖК, ГЗТ,
пищевые добавки
(чеснок) **!!!**

ОХ = общий холестерин; ТГ = триглицериды
Данные компании MSD.

Исследование Защиты Сердца

Основные Результаты

- У 20,536 пациентов с высоким риском ИБС
 - Симвастатин на 1/3 снизил риск смерти от всех причин ($p=0.0003$) и основные осложнения (ИМ, МИ, реваскуляризация) независимо от пола, возраста, исходного уровня ХС и других видов лечения

Побочные эффекты гиполипидемических препаратов

Препараты	Побочные эффекты
Статины	Боли в животе, запоры, диарея (как правило, не требуют прекращения терапии), повышение печеночных ферментов АЛТ и АСТ (терапия прекращается, если уровни ферментов превышают в 3 раза верхний предел нормы), миалгия, миопатия с повышением КФК более 5 верхних пределов нормы (в этих случаях терапия приостанавливается). Рабдомиолиз - уровень КФК превышает норму в 10 раз, в моче появляется миоглобин, терапия немедленно прекращается.
Фибраты	Боли в животе, обострение желчно-каменной болезни, миалгии и миопатии, алопеция (редко), импотенция (редко).
Никотиновая кислота (Эндурацин)	Боли в животе, кожные аллергические реакции, приливы, чувство жара, повышение печеночных ферментов, печеночная недостаточность (редко), гипергликемия, гиперурикемия.

Примечание: Гиполипидемические препараты обычно хорошо переносятся. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта наблюдаются у 5-10% больных и носят преходящий характер, в большинстве случаев не требуя отмены терапии. Более серьезные побочные эффекты (нарушения функции печени, миопатии), которые наблюдаются с частотой 0,1% требуют от врача постоянного наблюдения за больным: на первом году терапии не реже одного раза в 3 месяца, впоследствии не реже 1 раза в течение полугода. В отдельных редких случаях гиполипидемическая терапия не показана (таблица 11).

Противопоказания к назначению гиполипидемической терапии

Гиполипидемическую терапию не рекомендуется проводить в следующих случаях:

- ✓ у детей до 12 лет*;
- ✓ у беременных и кормящих женщин;
- ✓ у пожилых больных с тяжелыми нарушениями когнитивной функции, когда контроль со стороны родственников или медицинского персонала за адекватным приемом препарата невозможен;
- ✓ в случаях индивидуальной непереносимости (тяжелые кожные реакции, упорные нарушения функции желудочно-кишечного тракта);
- ✓ активные воспалительные и тяжелые хронические заболевания печени, сопровождающиеся повышением печеночных ферментов АЛТ и АСТ в 2 раза выше верхнего предела нормы;
- ✓ тяжелые миопатии с повышением уровня КФК более 5 верхних пределов нормы;
- ✓ фибраты противопоказаны больным с клиническими проявлениями желчно-каменной болезни и нарушением функции почек (креатинин > 300 $\mu\text{моль/л}$);
- ✓ никотиновая кислота противопоказана у больных СД и подагрой.

Цель гиполипидемической терапии у пациентов с ИБС и/или СД2 типа, при риске свыше 20% - снижение уровня ХС ЛПНП < 2,0-2,6 ммоль/л

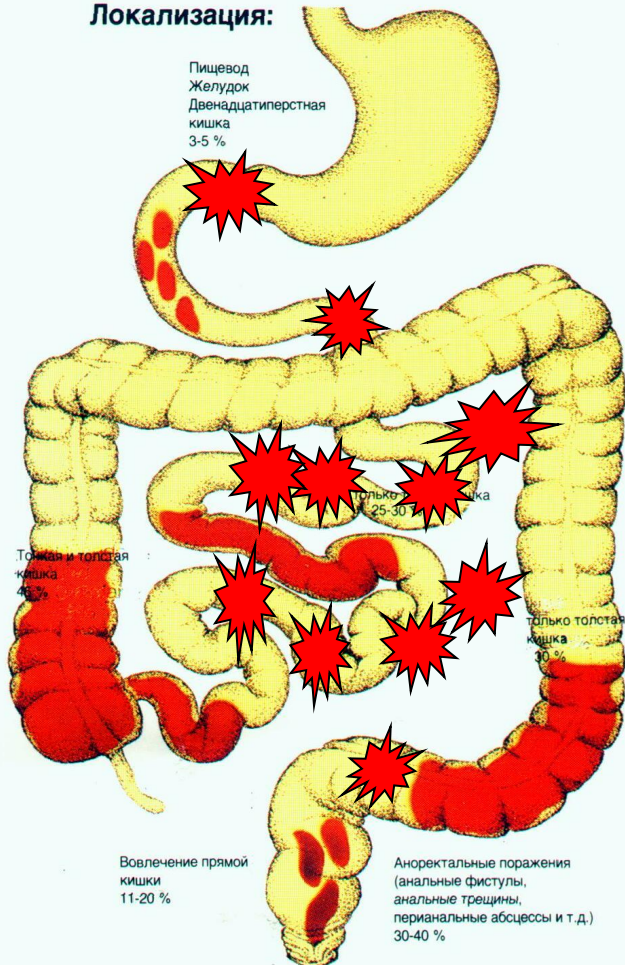
Что предпринять, если статины недостаточно эффективны ??

Фибраты:

- **Безафибрат** (безалип, безамидин) 200мгх2-3р/сутки (400мг –медленное высвобождение)
- **Гемфиброзил** 600мгх2-3р/сут (до 900-1500мг/сут)
- **Ципрофибрат (липанор)** 100мгх1-2 р/сут (до 200мг)
- **Фенофибрат** (липантил) 200мгХ1р/сут (микронизированная форма 200М-1р/сут)
- I,IV,V типы ГЛП, во время еды
- **КФК, АЛТ, АСТ**

ЭЗЕТИМИБ – НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Локализация:



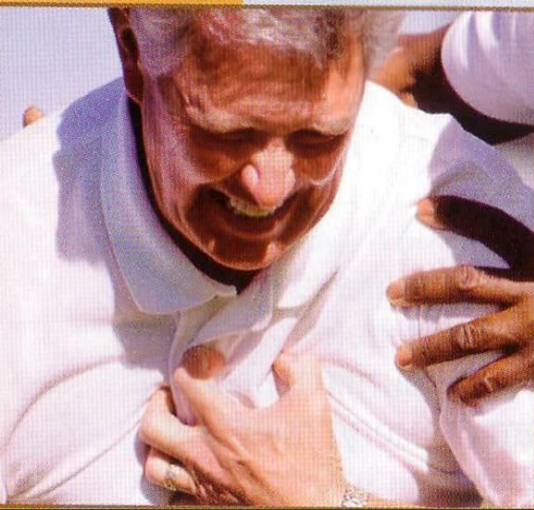
- **Эзетимиб** селективно подавляет кишечное всасывание пищевого и билиарного ХС
- **Пик концентрации в крови через 2-3 часа**
- **Период полувыведения 22-24 ч**
- **Уменьшение поступления ХС из кишечника в печень, индуцирует синтез рецепторов ЛПНП**
- **Не нарушает всасывание триглицеридов, витаминов, ЖК, лекарств**

**«Статины для атеросклероза – то же, чем
был пенициллин для инфекционных
болезней»**

W.C.Roberts.

A close-up photograph of a large frog with brown and white mottled skin, sitting on a grey, textured surface. The frog's eyes are large and dark, and its mouth is slightly open. A dark green rectangular box is overlaid on the lower right portion of the frog, containing text in yellow and white.

СТЕНОКАРДИЯ
ИЛИ
«ГРУДНАЯ ЖАБА»



Стенокардия



Несоответствие потребности в O_2 и поступлением в коронарном кровотоке



Потребность миокарда в O_2 определяют



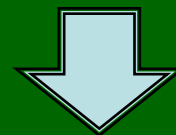
ЧСС



АД



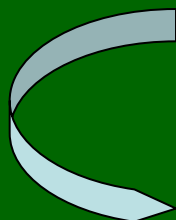
Напряжение
стенки
миокарда



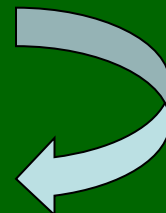
Преднагрузка
(венозный
возврат)



Постнагрузка



КДД



Диагностика стенокардии

- **Стенокардия** — клинический синдром, проявляющийся чувством стеснения или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще всего за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастрий.
- **Боль провоцируется** ФН, выходом на холод, обильным приемом пищи, эмоциональным стрессом, проходит в покое,
- **устраняется приемом** нг в течение нескольких секунд или минут.

Клиническая классификация болей в грудной клетке (АСС/АНА 2003)



ТИПИЧНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

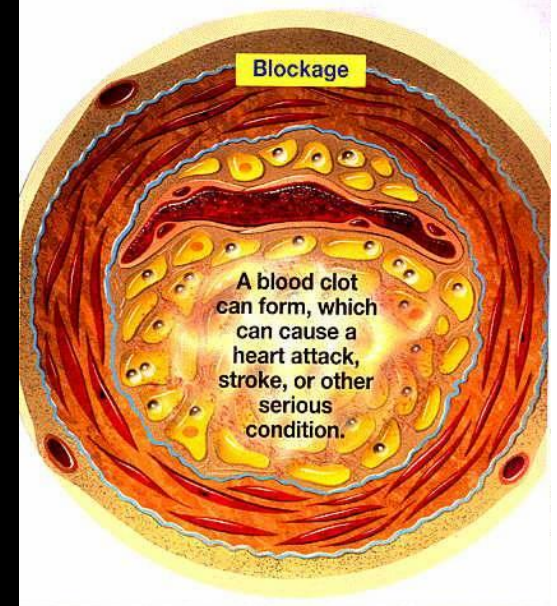
- ❑ Загрудинная боль или дискомфорт характерного качества и продолжительности
- ❑ Возникает при физической нагрузке или эмоциональном стрессе
- ❑ Проходит в покое или после приема НГ

АТИПИЧНАЯ – 2 признака

НЕСЕРДЕЧНАЯ БОЛЬ 1 или ни 1 признака

Стенокардия обусловлена преходящей ишемией миокарда при несоответствии между потребностью в кислороде и его доставкой коронарным кровотоком.

- Морфологический субстрат стенокардии - атеросклеротическое сужение **КА.**
- Стенокардия при ФН/стрессах = сужение просвета **КА \leq 50-70%.**
- Тяжесть стенокардии зависит от степени, локализации, протяженности, количества стенозов и числа пораженных **КА.**
- Стенокардия без видимого стеноза **КА** связана с



Спонтанная
(вариантная)
стенокардия

Диагностика стенокардии

Клинические критерии исключения:

- ❖ Острые/режущие боли, возникающие при дыхании и кашле;
- ❖ Локализация только в средней или нижней части живота
- ❖ Боли, локализация которых указывается одним пальцем,
- ❖ Поверхностные боли,
- ❖ Постоянные боли длящиеся сутками;
- ❖ Короткие боли - несколько секунд
- ❖ Иррадиирующие в н/конечности;
- ❖ Купирующиеся приемом антацидов;
- ❖ Боли, от которых можно» отвлечься»

ФК тяжести СС напряжения согласно классификации Канадской ассоциации кардиологов

- I «Обычная повседневная физическая активность» (ходьба или подъем по лестнице) не вызывает приступов стенокардии. СТ возникает при выполнении очень интенсивной, быстрой, или продолжительной ФН.
- II «Небольшое ограничение обычной физической активности», = СТ при быстрой ходьбе или подъеме по лестнице, после еды или на холоде, в ветреную погоду, под влиянием эмоционального стресса, или в первые несколько часов после подъема с постели; во время ходьбы на расстояние больше **200 м** (2 квар) по ровной местности или подъем по лестнице более чем на 1 пролет в обычном темпе при нормальных условиях.
- III «Выраженное ограничение обычной физической активности» — приступ СТ возникает при ходьбе от одного до двух кварталов (100-200 м) по ровной местности или при подъеме по лестнице на один пролет в обычном темпе при нормальных условиях.
- IV «Невозможность выполнять любой вид физической деятельности без возникновения неприятных ощущений» — приступ стенокардии может возникнуть в покое.

Стенокардия: диагноз

Во многих случаях диагноз стенокардии можно поставить на основании жалоб больного

Дополнительные исследования необходимо провести, чтобы:

- подтвердить диагноз
- оценить прогноз
- выбрать соответствующее лечение

Стабильная ИБС: неинвазивные исследования

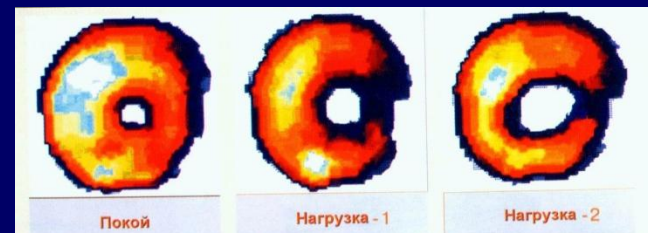
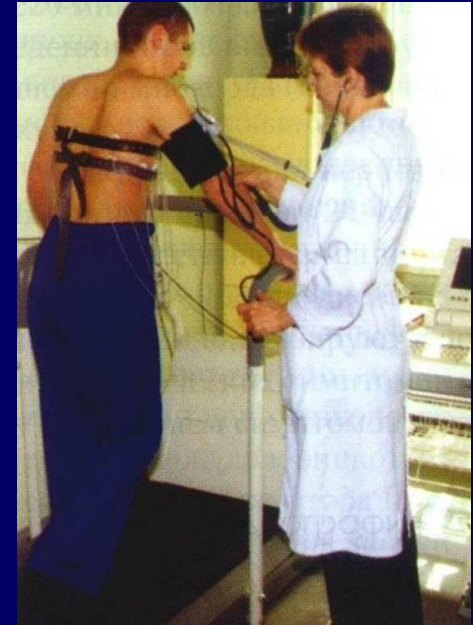
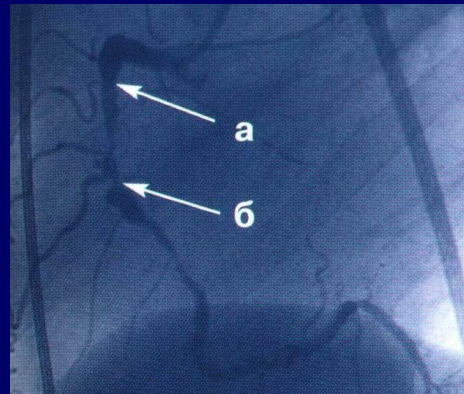
- ♥ ЭКГ покоя
- ♥ ЭКГ при нагрузке (стрессе)
- ♥ ЭКГ-мониторирование
- ♥ Эхокардиография покоя
- ♥ Стресс эхокардиография
- ♥ Перфузионная сцинтиграфия миокарда
- ♥ Радионуклидная вентрикулография
- ♥ Электронно-лучевая компьютерная томография сердца

ACC/AHA Guideline Update... Circulation 2003; 107: 149-158

Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2004

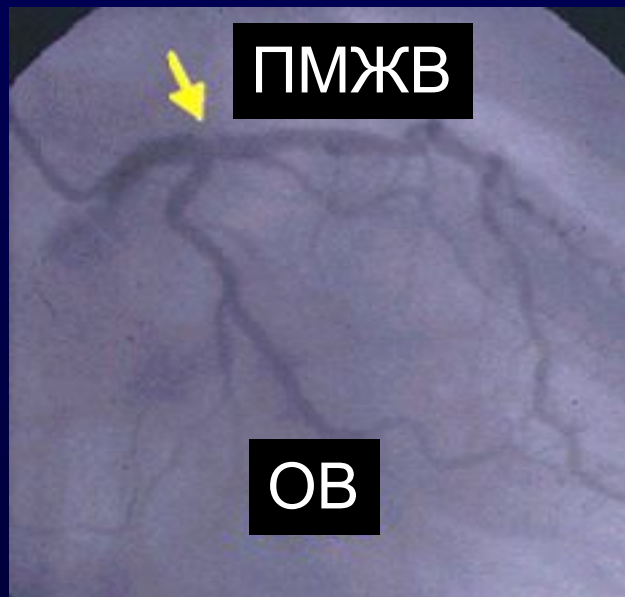
Диагностика стенокардии

- Клиническая картина
- ЭКГ-покоя, ЭКГ-мониторирование
- ВЭМ, тредмилл-тест
- ЭхоКГ-стресс тест (добутамин, постпрандиальная)
- ЧПЭКС
- КАГ
- Сцинтиграфия

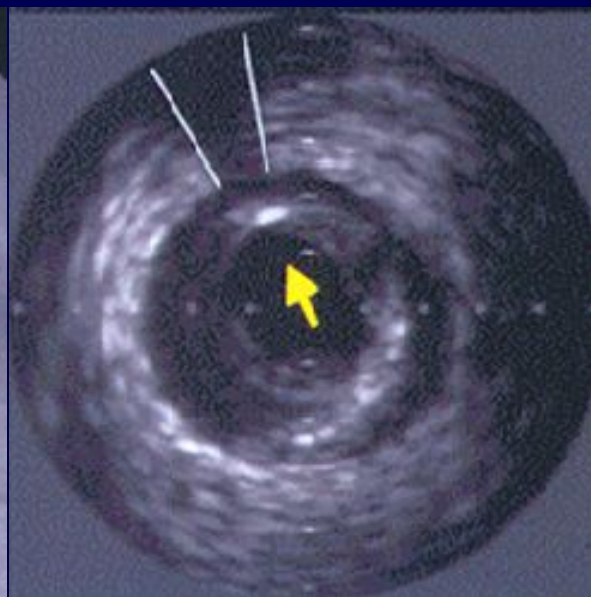


Современные методы визуализации коронарных артерий

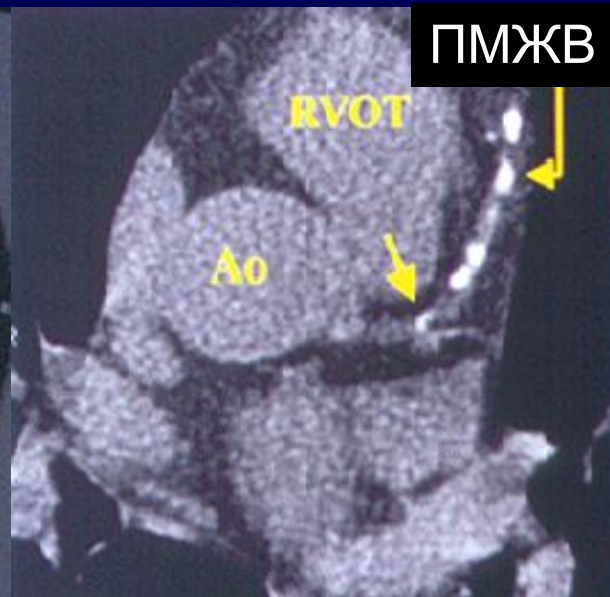
Коронароангиография



Внутрисосудистое
ультразвуковое
исследование



Электронно-лучевая
компьютерная томография



Распространенное поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой коронарной артерии у пациента со стабильной стенокардией III ФК (возраст 66 лет)

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СТЕНОКАРДИИ

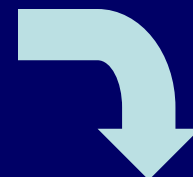
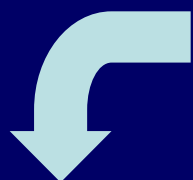
- **Сердечно-сосудистые неишемические причины:** расслаивающаяся аневризма аорты, перикардиты, ГКМП, аортальный стеноз, ТЭЛА
- **Легочные:** плеврит, пневмоторакс, пневмония, рак легкого
- **Желудочно-кишечные:** а) **заболевания пищевода:** эзофагит, спазм пищевода, рефлюкс-эзофагит, б) **ЖК и биллиарные заболевания:** ЯБЖ, кишечная колика, холецистит, панкреатит, печеночная колика

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА СТЕНОКАРДИИ

- Психические: НЦД, гипервентиляция, панические расстройства, первичная фобия, психогенная кардиалгия, аффективные состояния (соматогенный невроз, психические расстройства, депрессии)
- Патология грудной клетки: остеохондроз, фиброзит, травма ребер и грудины, грудино-ключичный артрит, межреберная невралгия, опоясывающий лишай (до высыпания)

Стабильная стенокардия

Цели лечения



Предотвратить ИМ

**Уменьшить симптомы
заболевания**



**Продлить жизнь,
улучшить прогноз**

**Улучшить
качество жизни**

Цели и основные направления лечения больных стабильной стенокардией

А. Предупреждение осложнений/улучшение прогноза

- Антитромбоцитарные препараты (АСК / клопидогрель)
- Липидснижающие препараты (статины)
- Бета-адреноблокаторы (после инфаркта миокарда)
- Ингибиторы АПФ (Престариум 8 мг)
- Реваскуляризация миокарда

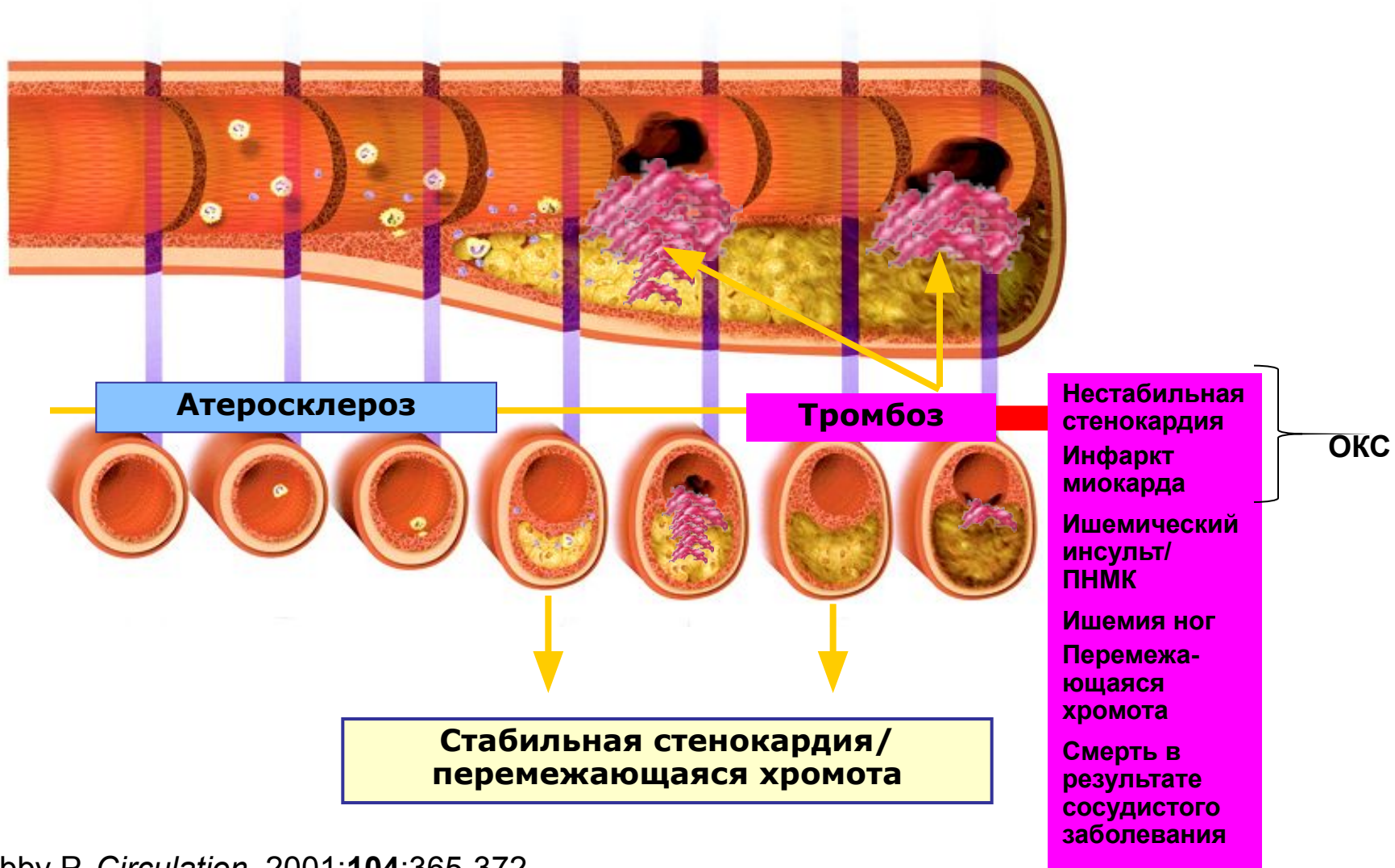
Б. Устранение/уменьшение стенокардии и/или ишемии миокарда/улучшение качества жизни

- Антиангинальные ЛС: БАБ, АК, нитраты, цитопротекторы
- Реваскуляризация миокарда (ЧКВ, АКШ, ангиопластика)

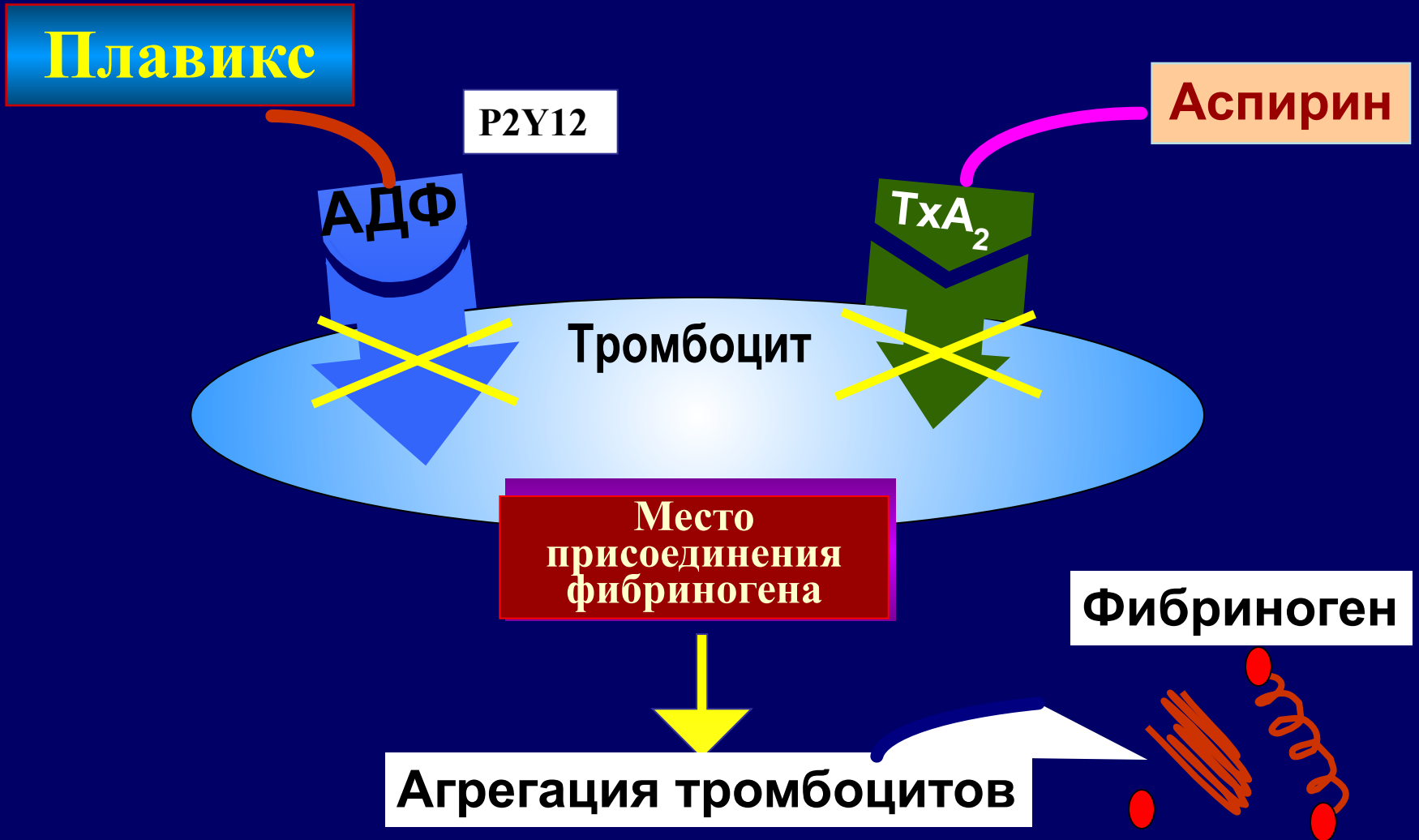
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ: обеспечение высокого качества жизни

- **↓ стенокардии не менее, чем на I ф.к.
(возвращение к нормальной активности)**
- **Позитивное влияние на прогноз (отсутствие
негативного влияния).**
- **Хорошая переносимость**

Атеросклероз → Атеротромбоз



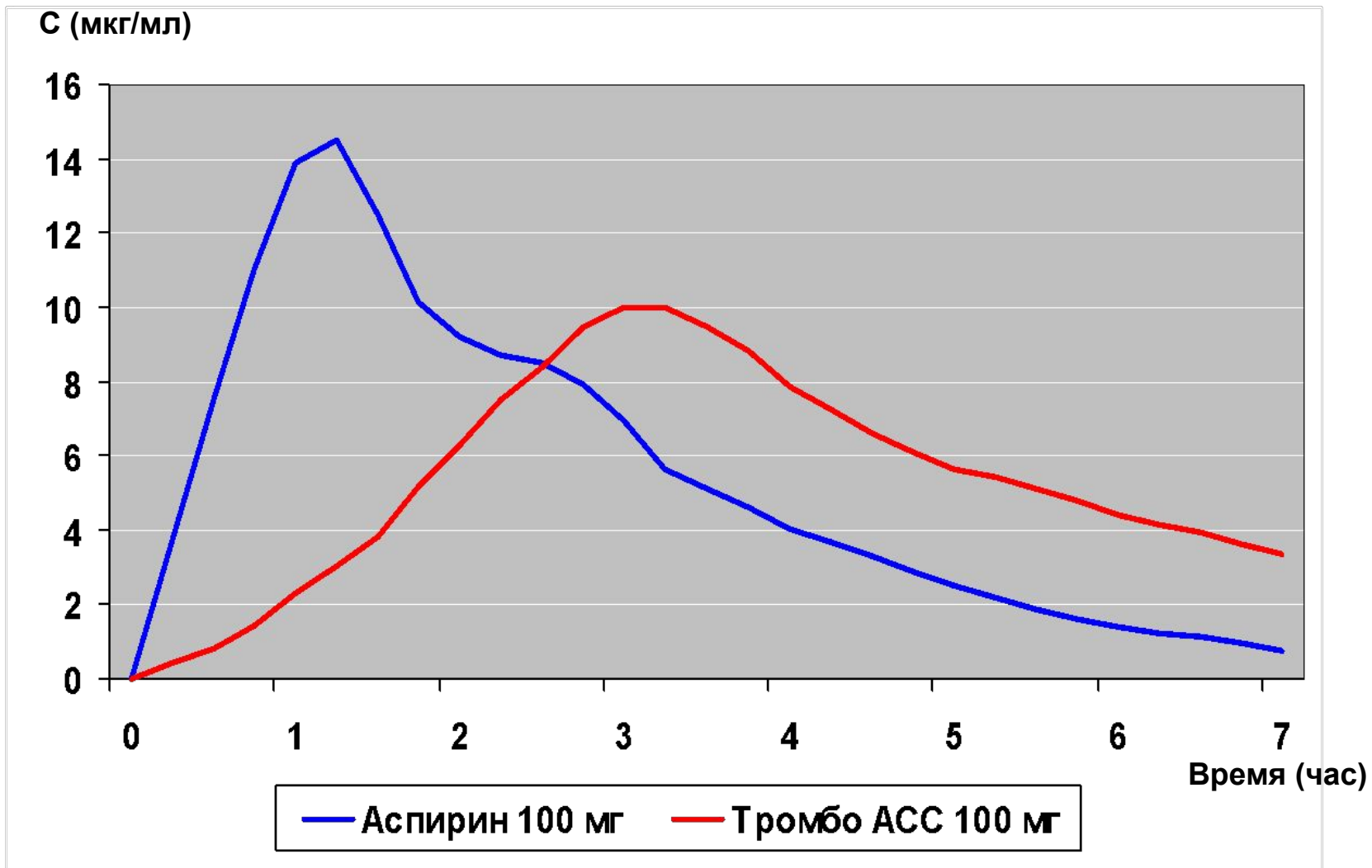
Комбинирование Плавикса и аспирина



Преимущества и недостатки различных лекарственных форм ацетисалициловой кислоты

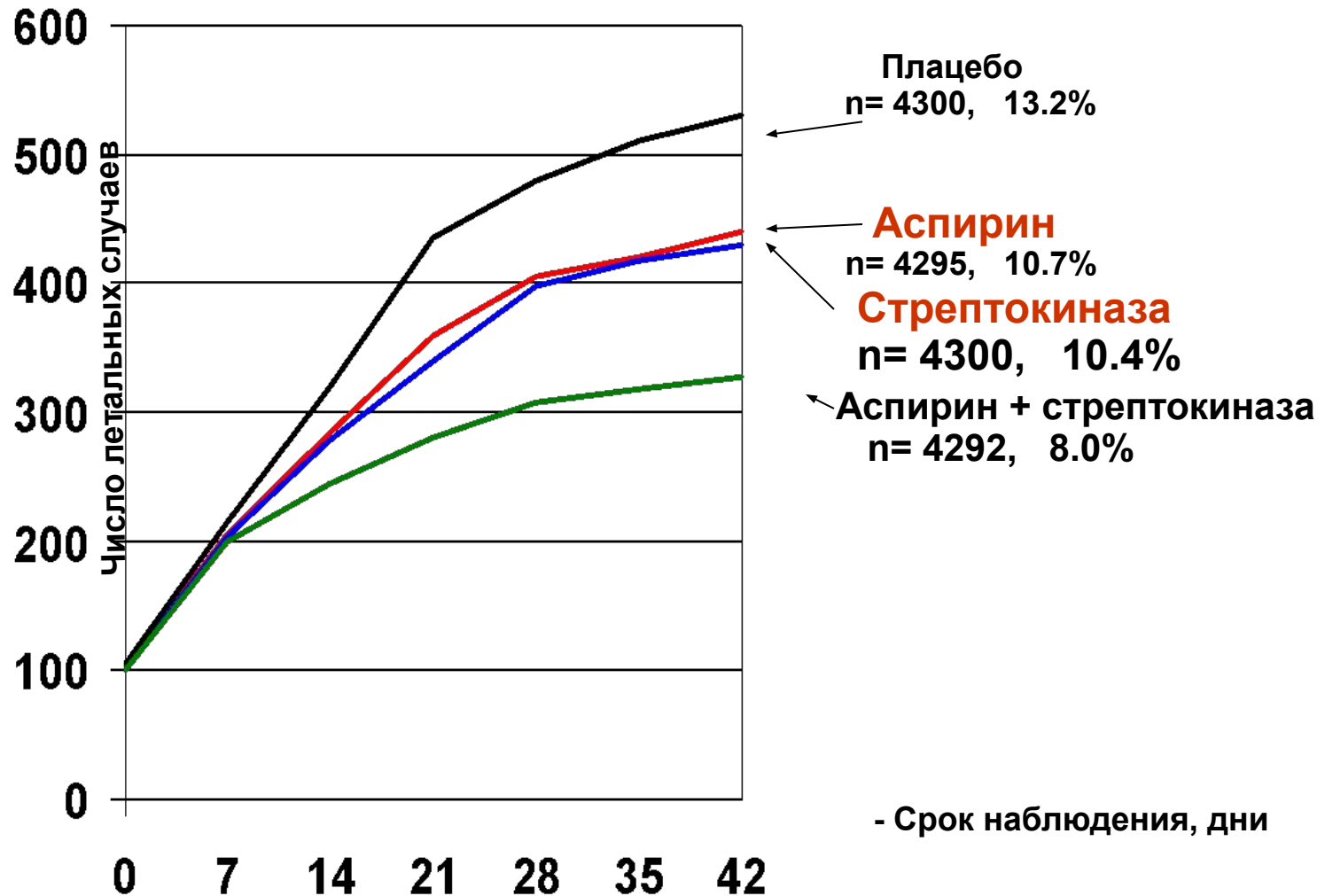
Лекарственная форма	Преимущества	Недостатки
Обычные таблетки	Простота и привычность приема	Наибольший риск ПЭ со стороны ЖКТ
Шипучие быстрорастворимые и буферные таблетки	Быстрый эффект Переносятся лучше, чем обычные, но хуже чем кишечно-растворимые таблетки	Прием добавочного количества жидкости и натрия, укорочение эффекта при регулярном приеме
Кишечно-растворимые таблетки (Тромбо АСС)	Отсутствие местного повреждающего действия на желудок Нет необходимости делить таблетку	Начало действия несколько отсрочено (при необходимости быстрого наступления эффекта - разжевать)

Фармакокинетика аспирина и Тромбо АСС

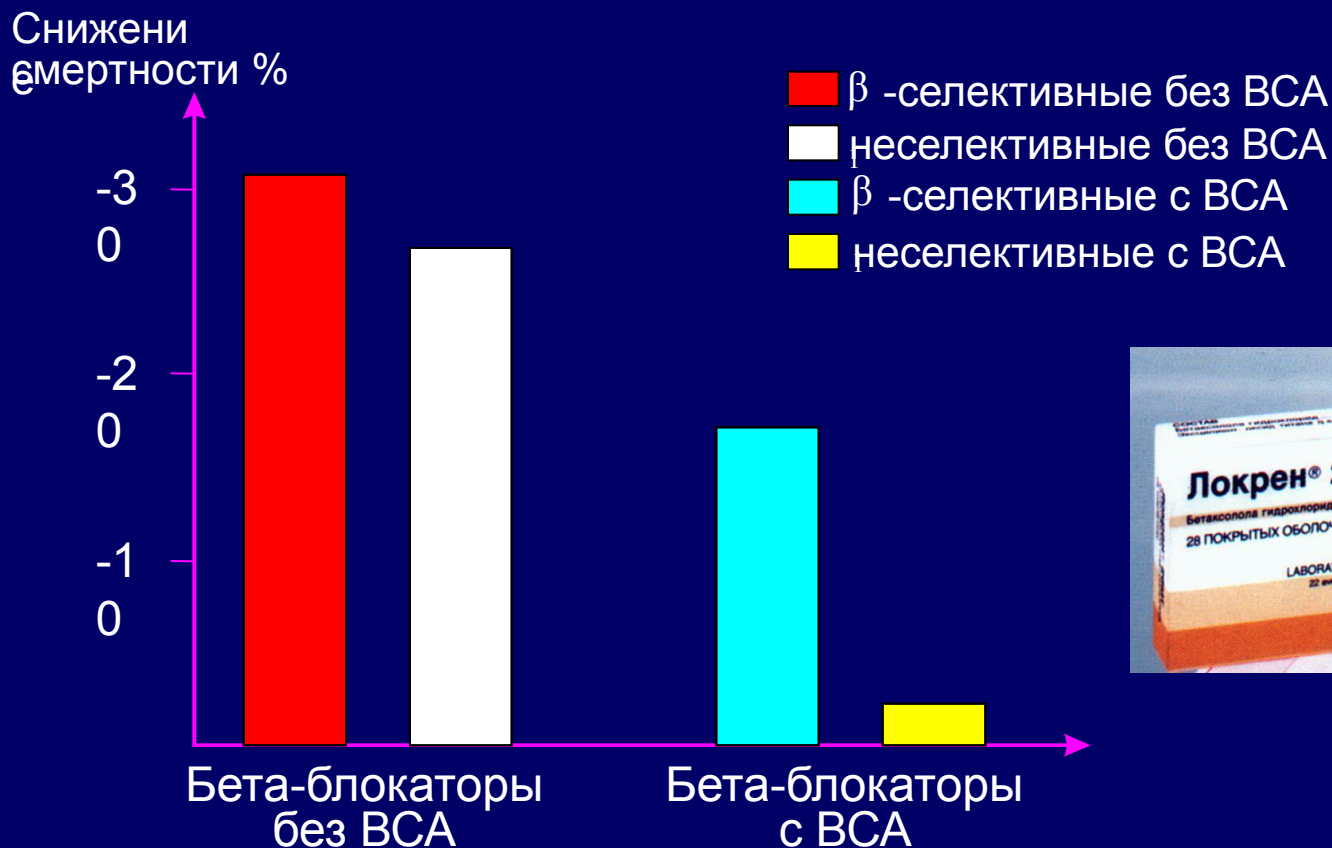


Общая летальность больных острым инфарктом миокарда

(по результатам исследования ISIS-II, 1988)



Вторичная профилактика инфаркта миокарда: эффект различных групп бета-блокаторов



ВСА - внутренняя симпатомиметическая активность



Нобелевская премия
присуждена Джеймсу Блеку за
разработку и обоснование
принципов лекарственной
терапии β -адреноблокаторами

NOBEL 1998
Нобелевская премия



¹ [Гасилин В.С. - РМЖ - 2001 год - Том 9, - № 1 - С.44-47.]



Небиволол:

Улучшает липидный и углеводный обмен

- **повышает чувствительность тканей к инсулину**

Ангиопротективное действие

- **антиоксидантное и антиатеросклеротическое действие**
- **препятствует тромбозу (антитромбоцитарный эффект)**
- **вазодилатация**

Выраженная кардиопротекция:

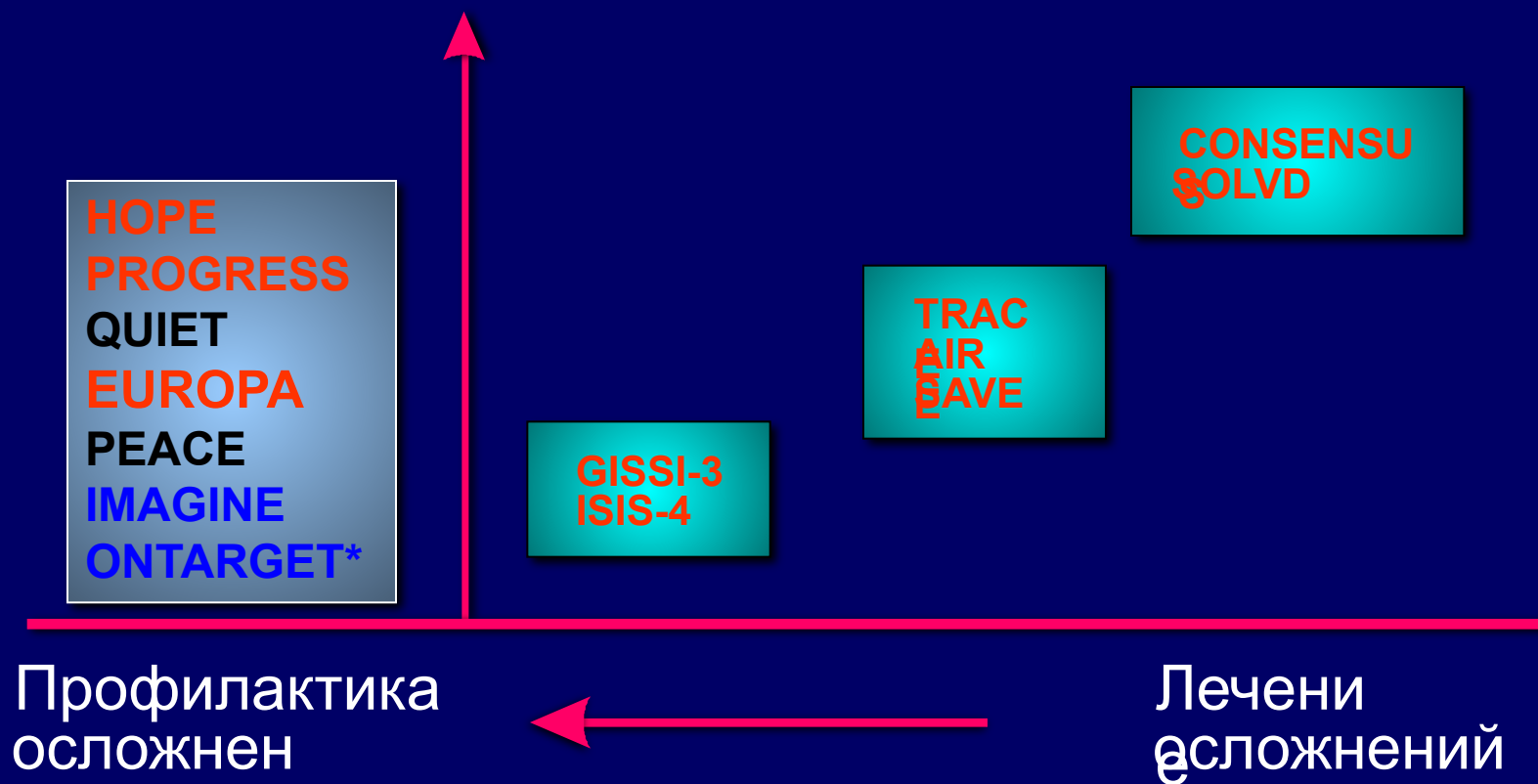
- **сочетание β -блокады без ВСА с добавленным эффектом оксида азота**

Простое дозирование 5 мг x 1 раз в день

Плавный и устойчивый эффект (t/p=89%)

Нефропротективность

Ингибиторы АПФ: от лечения осложнений к их профилактике

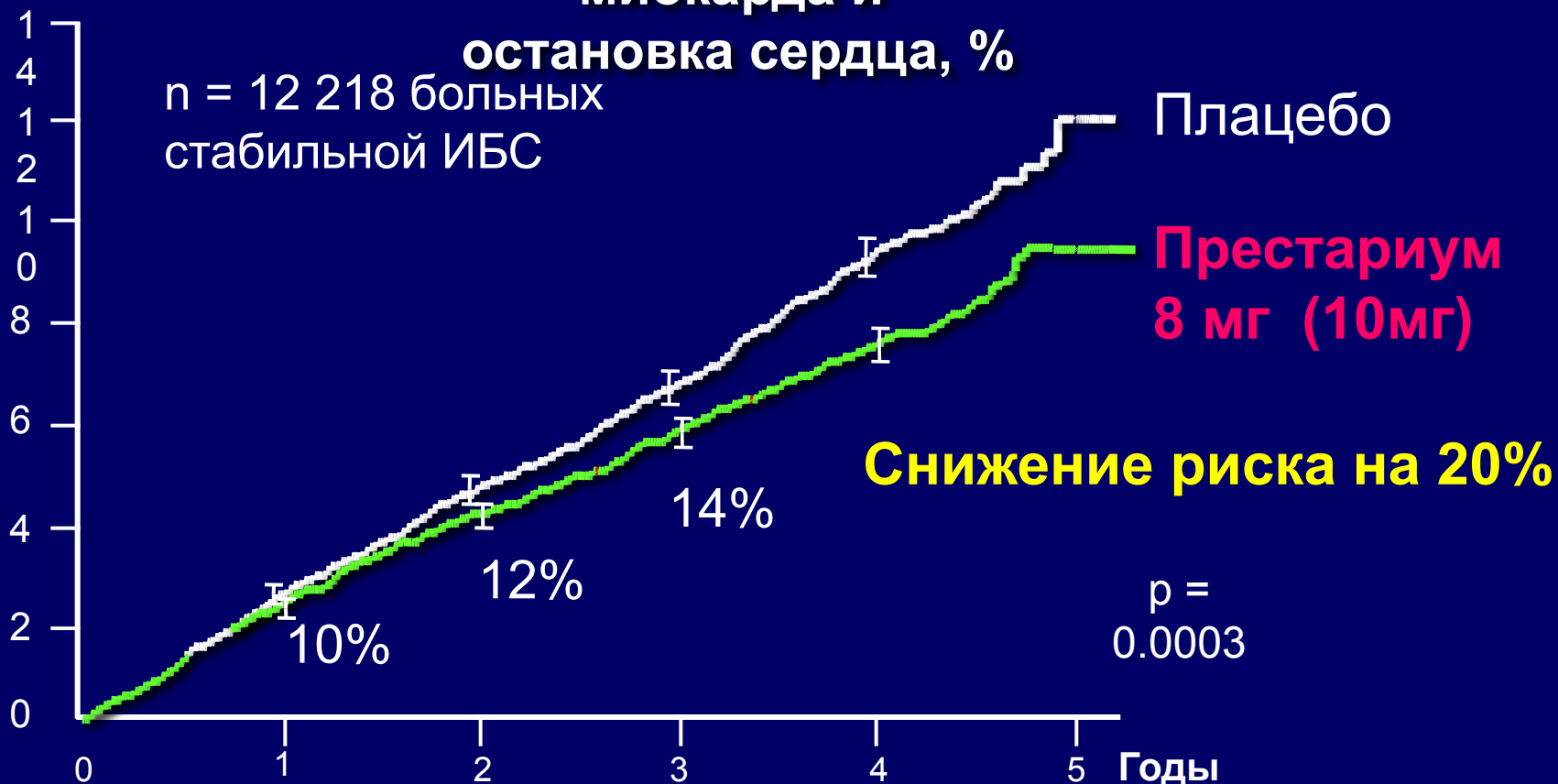


*ИИ
Ингибиторы АПФ в комбинации с блокаторами рецепторов к А II

The PEACE trial investigators. N Engl J Med 2004; 351: 2058-2068

Результаты: первичная цель

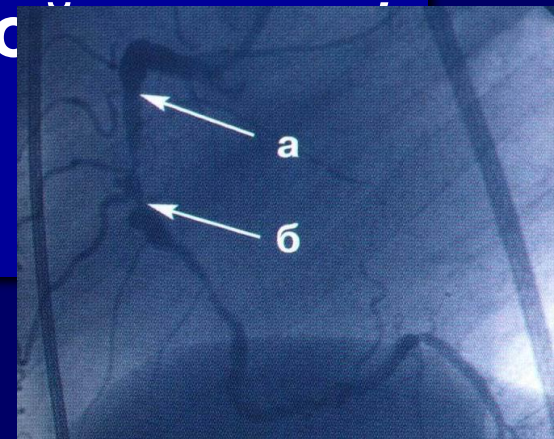
Смерть от сердечно-сосудистых причин, инфаркт миокарда и



Ежегодная частота осложнений в группе плацебо: 2.4%

Коронарная ангиография: показания

- ❑ Стенокардия (III-IV ф.к.), на фоне лечения
- ❑ Признаки выраженной ишемии миокарда по результатам нагрузочного теста
- ❑ Прогрессирование заболевания по динамике неинвазивных тестов
- ❑ При наличии эпизодов внезапной остановки сердца и жизнеопасных аритмий
- ❑ Уточнение диагноза



Пациенту после ЧКВ

чрезкожное вмешательство

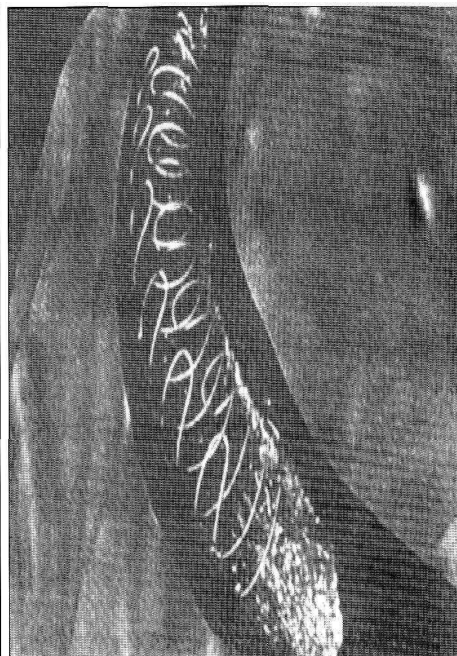
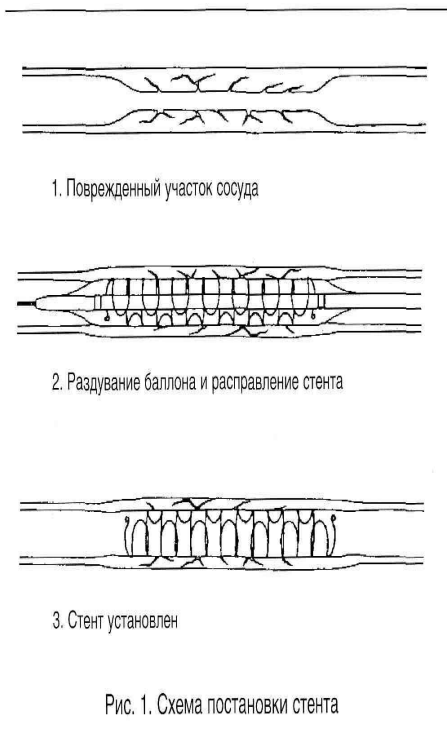


Рис. 2. Стент в расправленном состоянии в коронарной артерии

**После ЧКВ
клопидогрель
целесообразно добавлять
к аспирину в течение 1
года (CREDO)**

Рекомендации ВНОК, 2002

Плавикс в Рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ЧКВ (март, 2005 г.)

**Факт ангиопластики отражает наличие
выраженного и часто распространенного
атеросклероза.**

**Восстановление кровоснабжения определенного
участка миокарда может улучшить работу сердца,
но НЕ позволяет вылечить атеросклероз.**

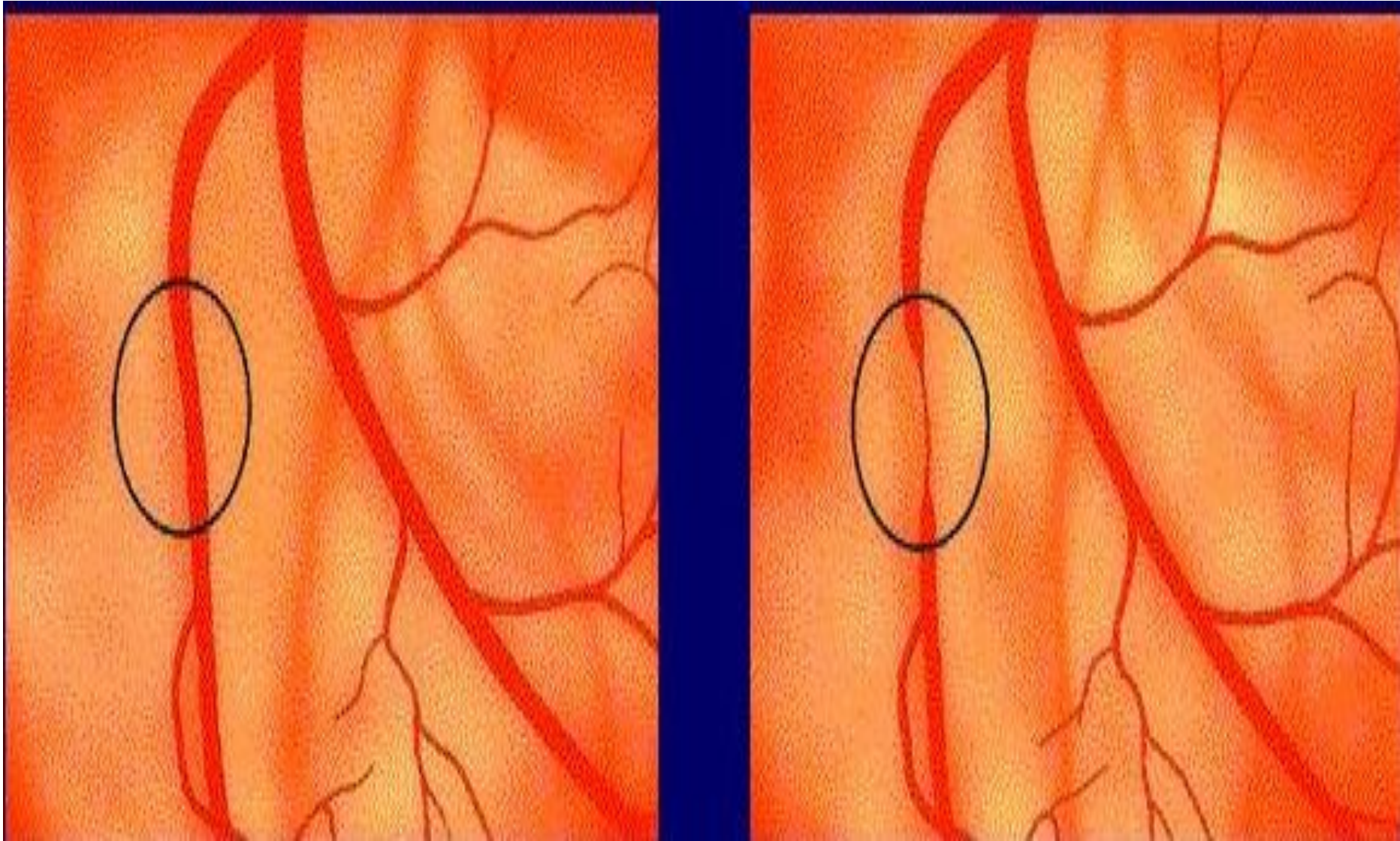
**В ближайшие годы возможно развитие
прогрессирующего стеноза других артерий (и не
только коронарных).**

**Т.о., необходимо поддерживать эффект ЧКВ и
предотвратить прогрессирование заболевания**

**У пациентов имеется очевидное желание «сохранить» эффект
вмешательства на как можно больший срок.**

**После успешной реваскуляризации значительно улучшается состояние
пациента и возникает состояние благополучия.**

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА



История

- **1846** г. Soberer синтезировал НГ
- **1847** г. Hering НГ как лекарство

1863 г. А Нобель запатентовал открытие Соберо
1865 г в Швеции построен НГ завод,
изменил технологию изготовления взрывного масла



Альфред Нобель

Взрывы на рудниках, заводе, кораблях
Отравления НГ (доктор Д.Мерилл – сосудистый яд)
НГ+диатомит = динамит

1888г умер брат Людвиг Нобель, газеты известили о
«смерти торговца смертью»

Завещание А.Нобеля 10.12.1896г

«Все мое движимое и недвижимое имущество, - писал Нобель, - должно быть обращено моими душеприказчиками в ликвидные ценности, а собранный таким образом капитал помещен в надежный банк. Эти средства должны принадлежать фонду, который ежегодно будет вручать доходы от них в виде премий тем, кто за прошедший год внес наиболее существенный вклад в науку, литературу или дело мира и чья деятельность принесла наибольшую пользу человечеству».



Inventas vitamjuvat excoluisse per artes
(Изобретения улучшают жизнь, искусство украшает ее)

—
надпись на Нобелевской медали (фраза из «Энеиды» Вергилия)

Присуждение премий А.Нобель поручил:

- Шведской королевской академии наук (физика и химия),
- Шведской академии (литература),
- Шведскому Каролинскому институту (физиология и медицина),
- комитету, назначаемому Норвежским парламентом (борьба за мир).

Величина премии сейчас 10 млн. шведских крон, или 939 тыс. \$.

Статус Нобелевской премии определяется не столько суммой денег сколько ее престижностью.

Японское правительство в 2000 году поставило японским ученым задачу получить 30 Нобелевских премий в течение 50 лет.

За прошедшие 100 лет в области физики, химии, физиологии, медицины было вручено всего 280 премий.

Фармакокинетика нитратов

	ГТН	ИСДН	ИС-5-МН
Эффект первого прохождения	+	+	-
Биоэффективность	Малая - сублингвально 50%	Малая сублингвально 59% перорально 22%	Высокая перорально 100%
Время действия	Короткое сублингвально 10-30 мин	Среднее сублингвально 30-60 мин перорально 180-360 мин	Длительное перорально 300-360 мин
Время полувыведения	2-4 мин	30-40 мин	240-360 мин

Лекарственные формы нитратов

- всасывающиеся через слизистую рта: таблетки НГ п/язык, аэрозоли НГ и ИЗСД;
- всасывающиеся в ЖКТ - таблетки и капсулы ИЗСД, ИЗС5М, НГ пролонги;
- накожные: мази, пластыри с НГ;
- в/в - растворы НГ и ИЗСД

ЭКСТРАКАРДИАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ НИТРАТОВ

SCHWARZ
P H A R M A



раствор (НТГ)



раствор (ИСДН)



SCHWARZ
P H A R M A



ИЗОКЕТ® аэрозоль (ИСДН)

Форма выпуска:

Стеклянный флакон с распылителем
по 15 мл – 300 доз по 1,25 мг ИСДН

Показания к применению:

- Купирование приступов стенокардии
- Профилактика приступов стенокардии
- Острый ИМ(в том числе осложненный ОЛЖН)
- Состояние после перенесенного ИМ
(пост-инфарктная стенокардия или ее эквиваленты)

ПРЕСИСТЕМНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ

Изосорбида динитрат
Биодоступность 20%

Изосорбид-
2-
мононитрат

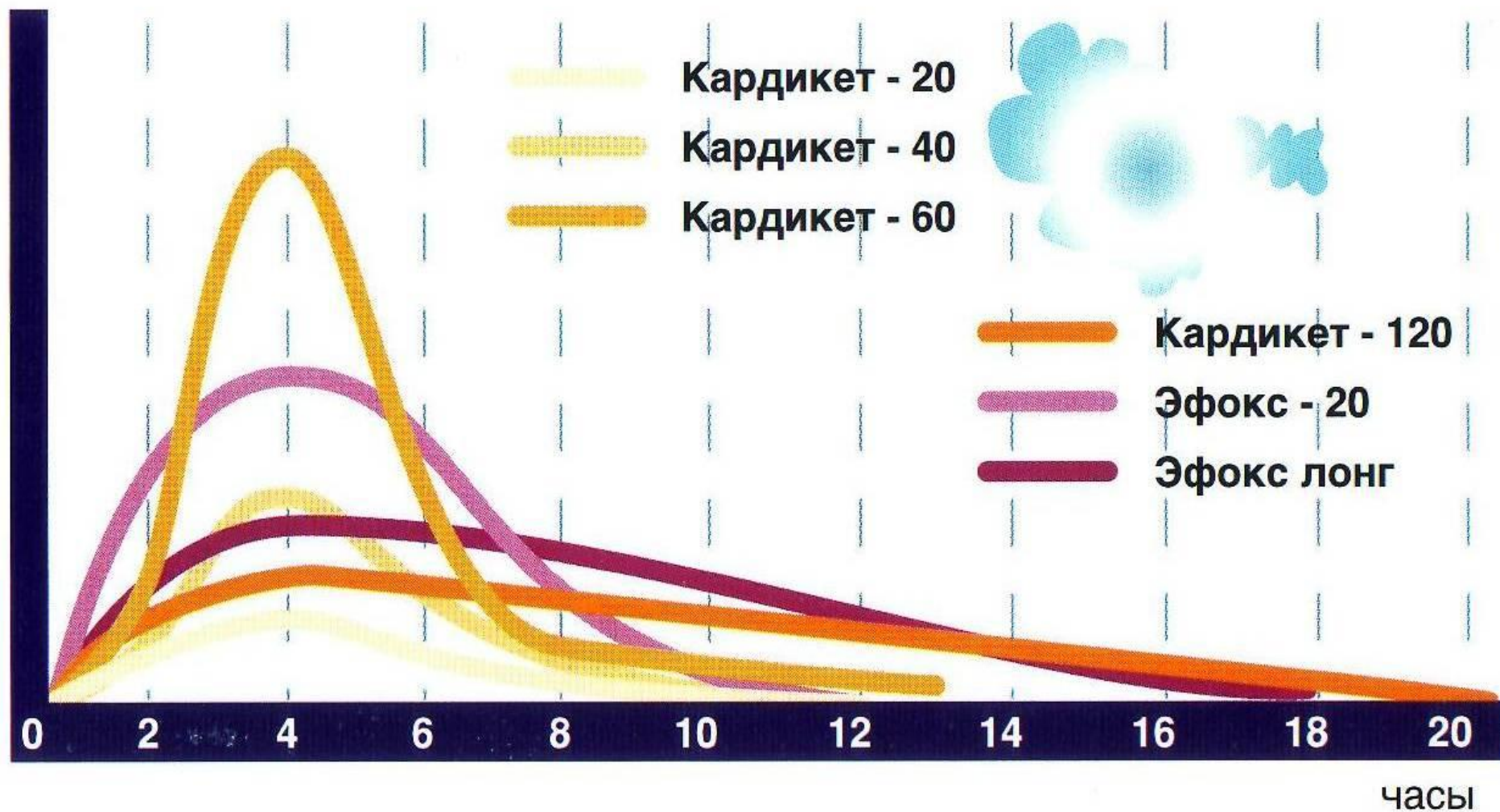
Изосорбид-
5-
мононитрат
Биодоступность 100%

Дозировка Кардикета® при лечении больных стенокардией

Стенокардия	Препарат	Кратность приема за сутки	Продолжительность действия при однократном приеме
I — Обычная физическая активность не вызывает стенокардии. Приступы возникают редко, только при нагрузках высокой интенсивности.	1-2 дозы Изокета® аэрозоля в полость рта	При приступе или для его профилактики перед нагрузкой, обычно вызывающей стенокардию	Изокет® аэрозоль — до 1,5 часов
II — Болезнь вызывает незначительные ограничения физической активности; ангинозные боли возникают при обычных нагрузках.	Кардикет® ретард 20 Кардикет® ретард 40	1-3 раза 1-2 раза	5 часов до 7 часов
III — Заметное ограничение физической активности, стенокардия возникает при незначительной физической нагрузке.	Кардикет® ретард 40 Кардикет® ретард 60 Кардикет® ретард 120	2-3 раза 1-2 раза однократно	до 7 часов до 8 часов 14-15 часов
IV — Любая физическая нагрузка затруднена из-за ангинозных болей, стенокардия может возникать даже в покое	Кардикет® ретард 40 Кардикет® ретард 60 Кардикет® ретард 120	3-4 раза 2-3 раза однократно	до 7 часов до 8 часов 14-15 часов

СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

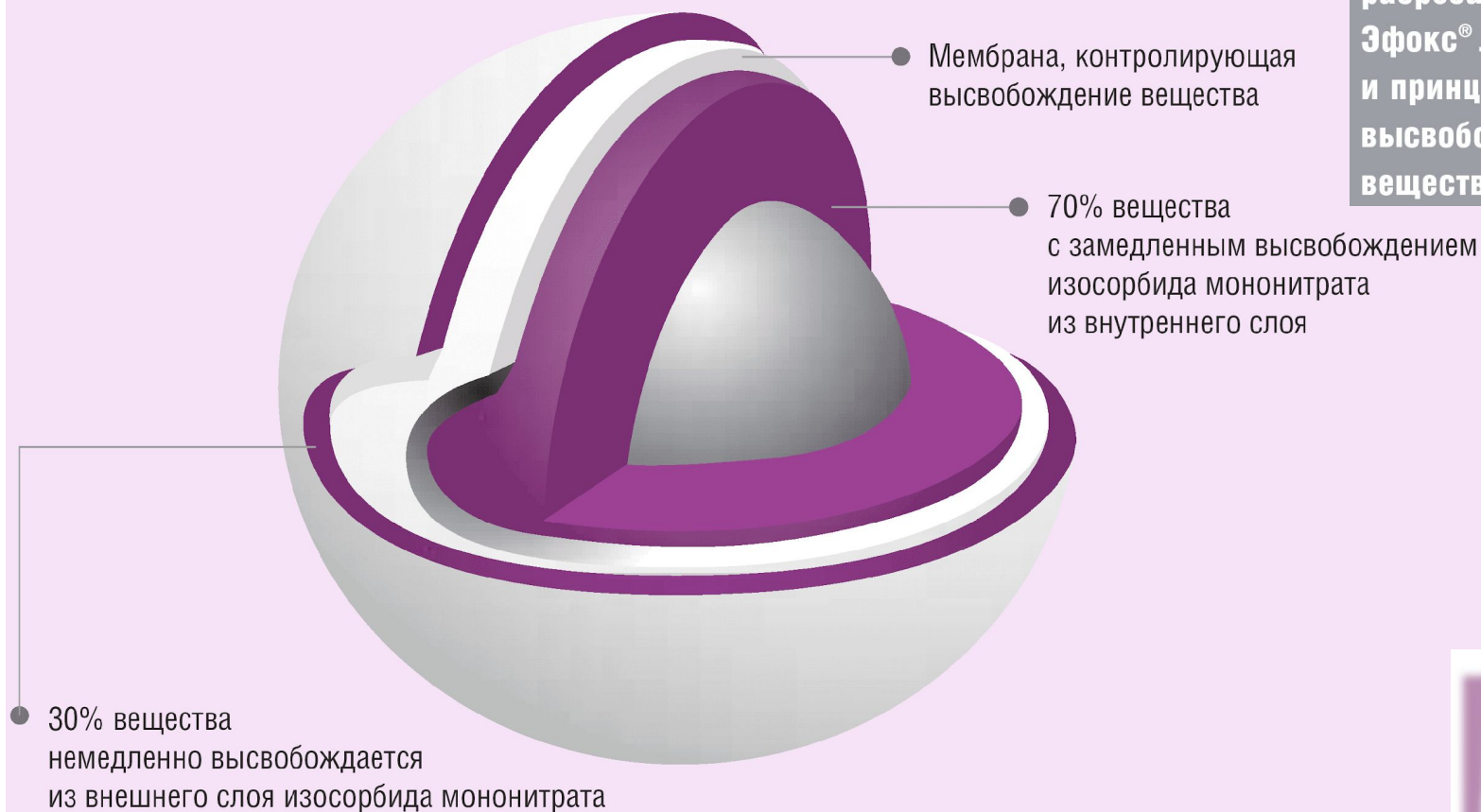
СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ НАПРЯЖЕНИЯ



часы

Фармацевтическая лекарственная форма

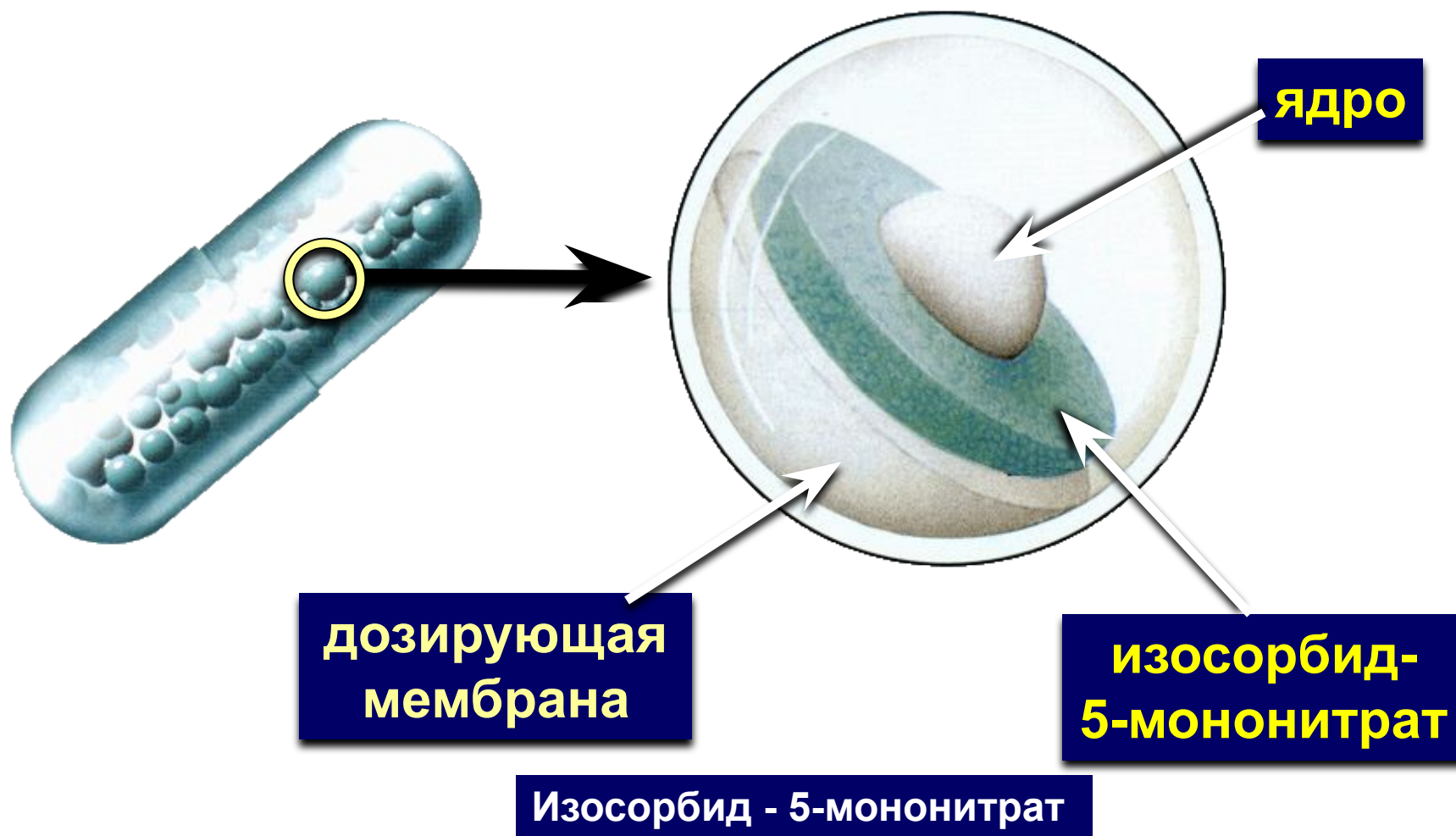
Схема поперечного
разреза одной гранулы
Эфокс® Лонг
и принцип активного
высвобождения
вещества.



Изосорбид - 5-мононитрат



ОЛИКАРД® ретард лекарственная форма



Противопоказания

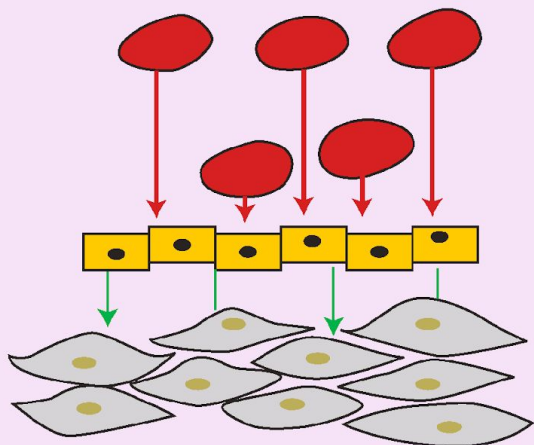
- **Острый ИМ с малым давлением наполнения**
- **Острая сосудистая недостаточность**
- **Тяжелые формы гипотензии**
- **Кровоизлияние в мозг**
- **Повышенное внутричерепное давление;**
- **Гиповолемия (ЦВД ниже 4-5 мм рт. ст.);**
- **Аллергическая реакция на нитраты;**
- **Закрываются глаукома с высоким в/г давлением**

Побочные эффекты

**головная боль
головокружение
тахикардия
гипотензия.**

Механизм действия нитратов (NO)

a НЕПОВРЕЖДЕННЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ

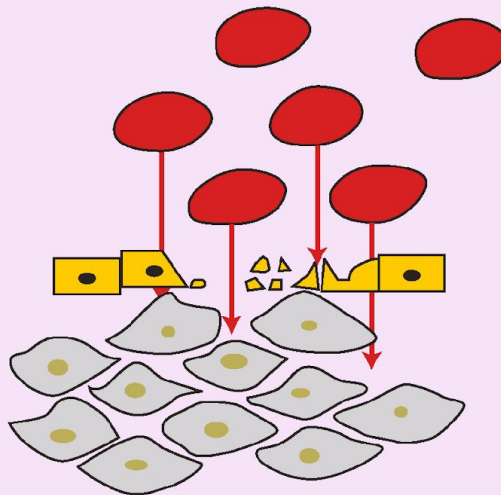


Тромбоциты высвобождают **вазоконстрикторы**

Эндотелиальные клетки высвобождают **NO**

→ **Расслабление**

b ПОВРЕЖДЕННЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ

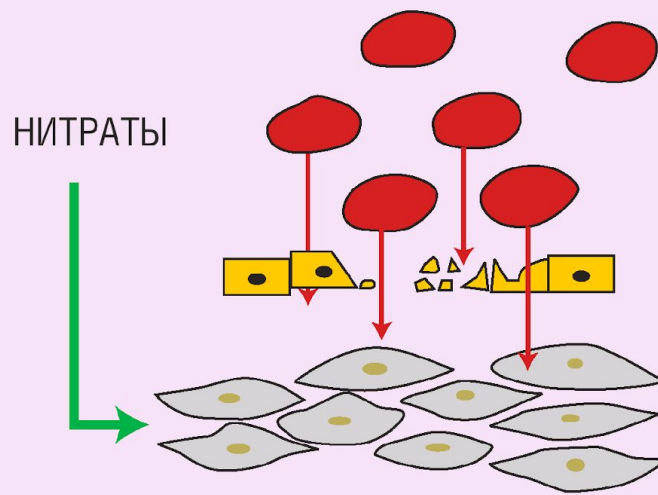


Тромбоциты высвобождают **вазоконстрикторы**

Поврежденные эндотелиальные клетки в меньшей степени высвобождают NO

→ **Сужение**

c ПОВРЕЖДЕННЫЙ ЭНДОТЕЛИЙ



Нитраты имитируют действие эндогенного NO, не требуя наличия неповрежденного эндотелия

→ **Расслабление**



**Нобелевская премия
присуждена Л.Игнарро, Р.
Фершготу и Ф.Мюраду за
открытие роли оксида азота как
сигнальной молекулы в
сердечно-сосудистой системе**

NObel 1998
Нобелевская премия

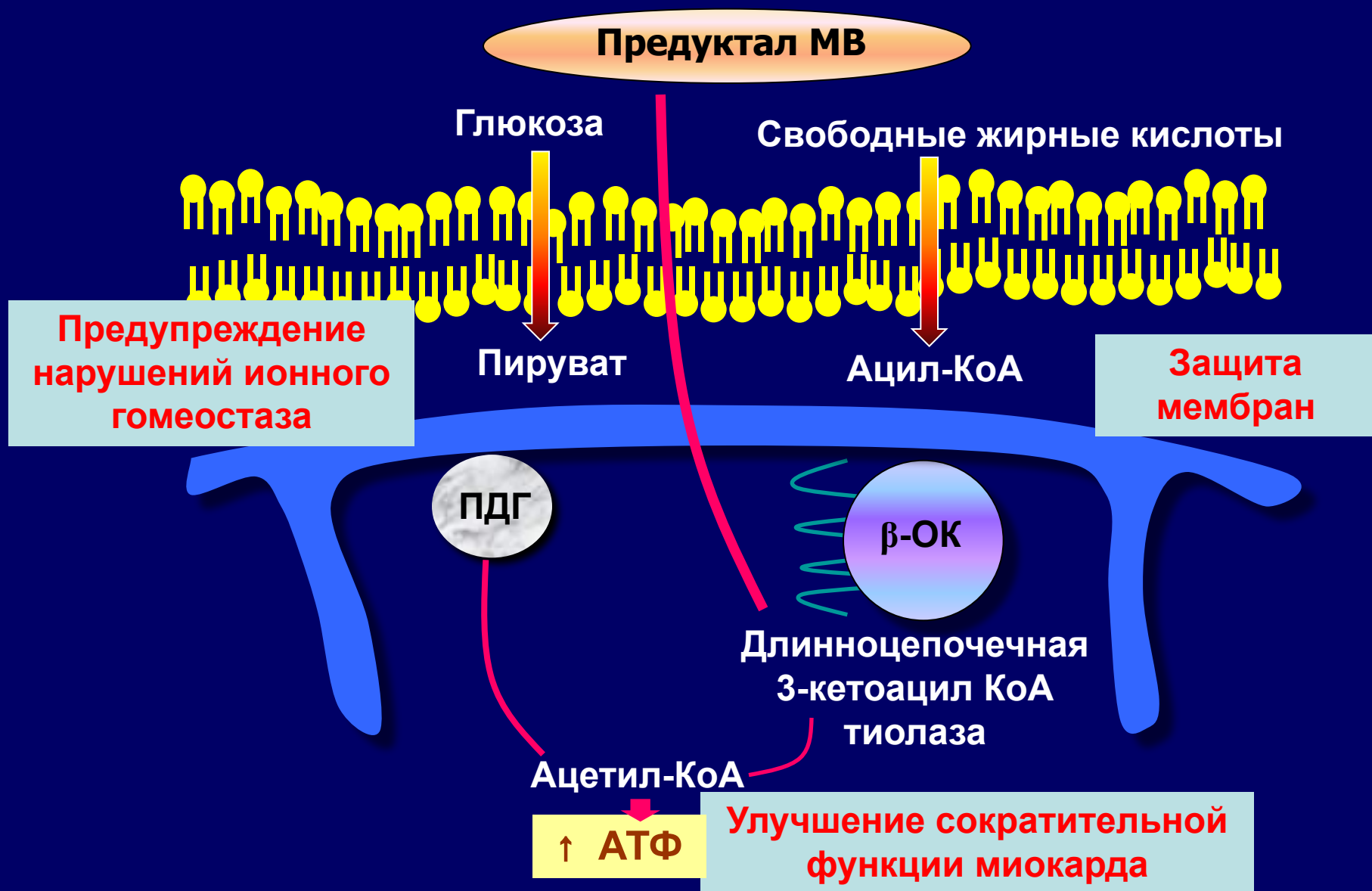


¹ [Гасилин В.С. - РМЖ - 2001 год - Том 9, - № 1 - С.44-47.]

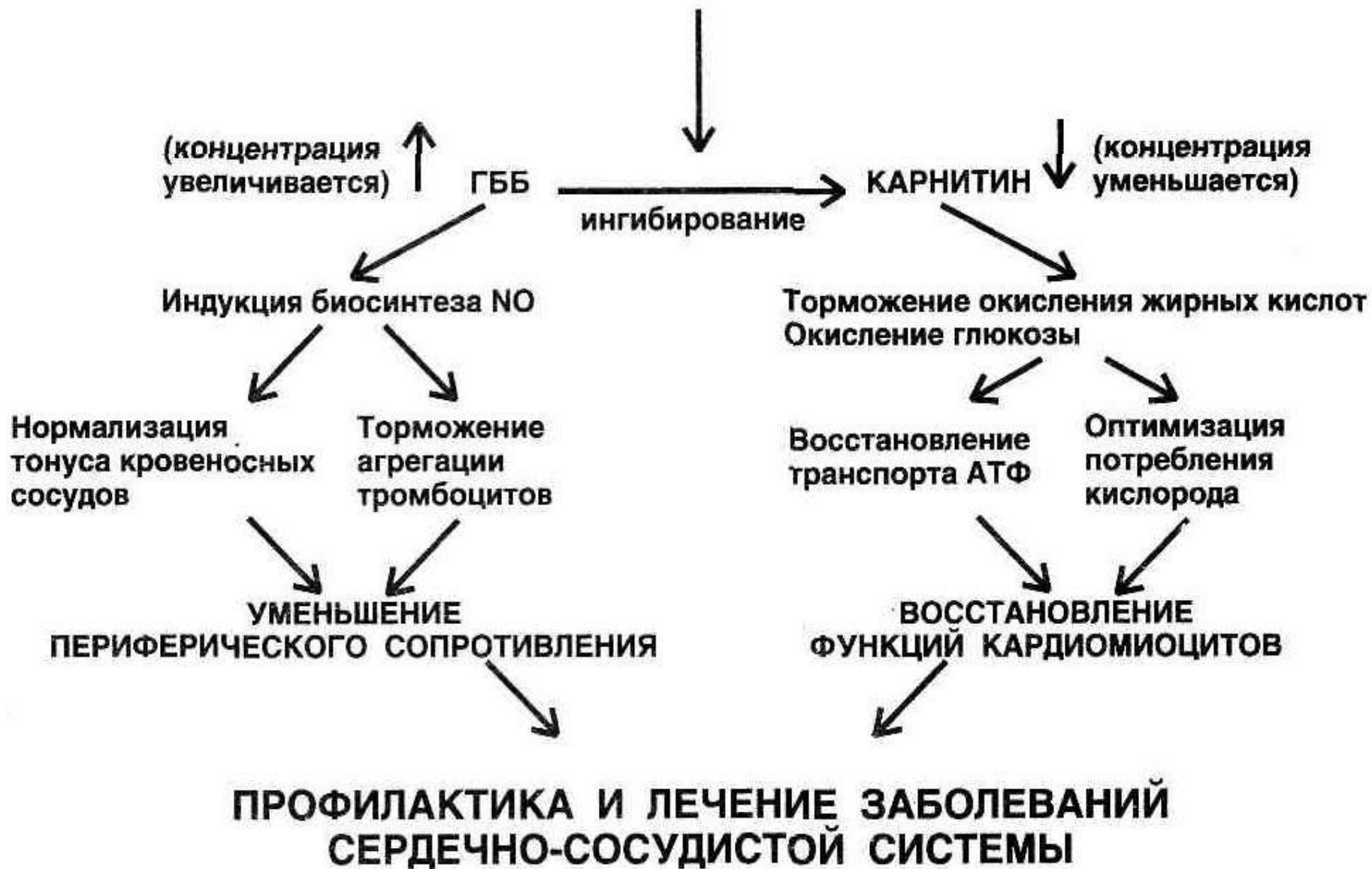
варианты торможения β -окисления ЖК

- **Первый** - ингибирование ферментов, β -окисление ЖК в митохондриях (**триметазидин**) = накопление недоокисленных ЖК внутри митохондрий.
- **Второй** - ингибирование ферментов транспорта ЖК через митохондриальные мембраны (длинноцепочечные ЖК в митохондрии не проникают) - этомоксир (не прошел клинических испытаний).
- **Третий** - ингибирование биосинтеза карнитина - переносчика ЖК через митохондриальные мембраны.

Механизм действия Предуктала МВ

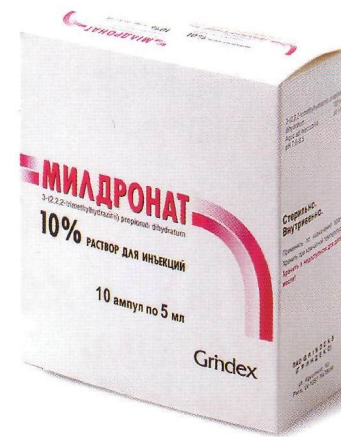


МИЛДРОНАТ



МИЛДРОНАТ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ



Милдронат 250 мг

Утро	День
2 капсулы	2 капсулы
	

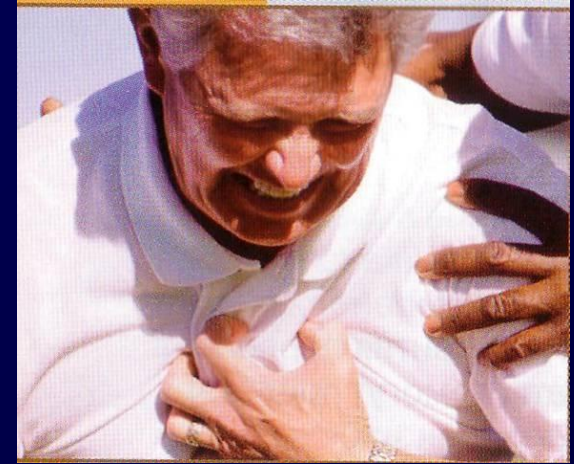


Милдронат 500 мг

Утро	День
1 капсула	1 капсула
	

Стабильная стенокардия

Купирование приступа стенокардии

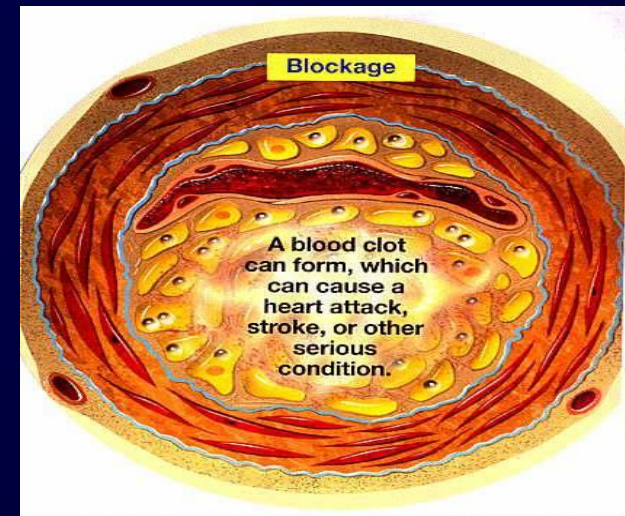


предотвращение приступов стенокардии

Защита миокарда в условиях гипоксии

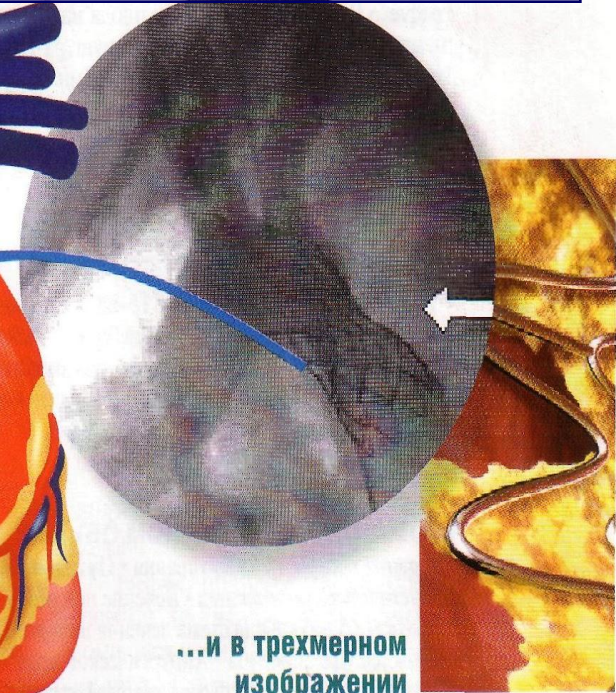
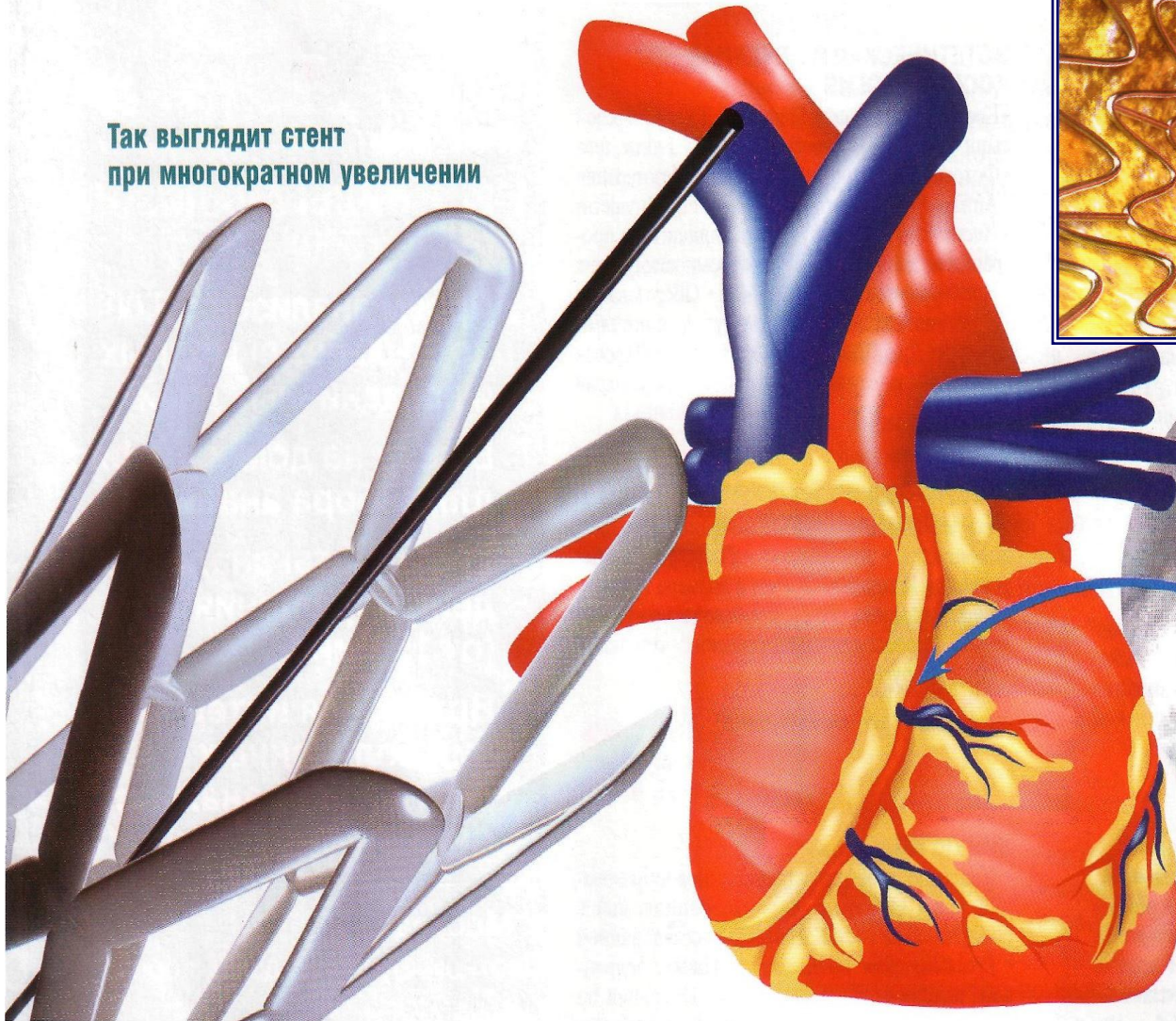
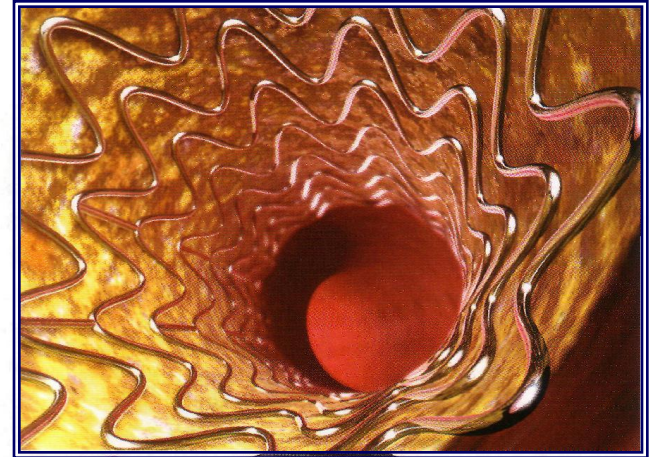
Лечение атеросклероза

Реваскуляризация



ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ИБС

Так выглядит стент при многократном увеличении



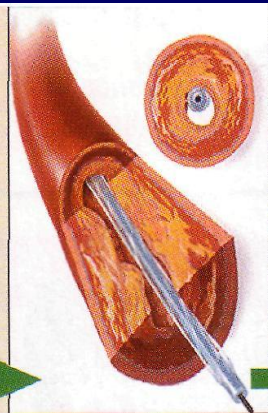
...и в трехмерном изображении

Установка стента

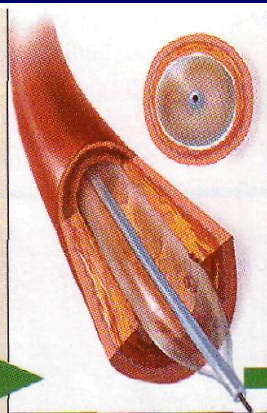
Как проходит операция по установке стента?



Сосуд с суженным просветом



В просвет вводится катетер с баллоном



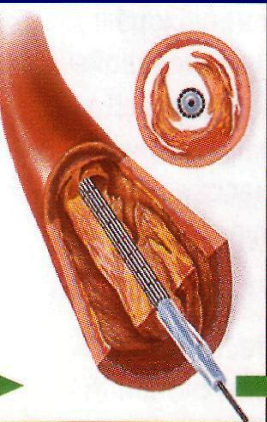
Баллон раздувается, расширяя просвет сосуда



Баллон сдувается, просвет сосуда остается прежним



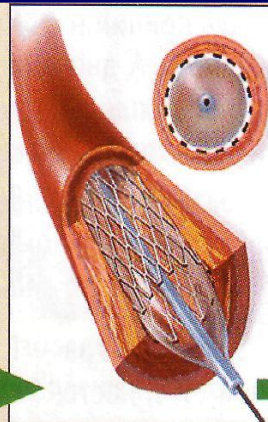
Вынимается катетер



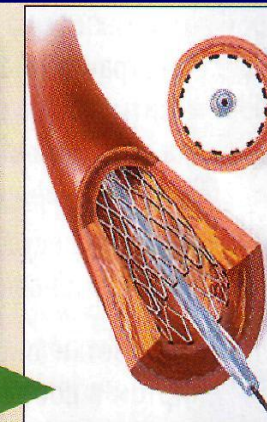
В сосуд вводится катетер со вторым баллоном и стентом



Баллон начинает постепенно надуваться



Вместе со стентом он увеличивается до нужного размера



Баллон сдувается, стент остается прежним



Катетер вынимают из сосуда



Стент остается, поддерживая просвет сосуда в нормальном состоянии