

МСвечернее

МДК 02.01 СУ при различных заболеваниях и состояниях. Клиническая фармакология

ЛЕКЦИЯ 7

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ. АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ И ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Подготовил - к.м.н., преподаватель ГБПОУ «КОМК» Катков Е.В.

ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Определение «ишемическая болезнь сердца», её виды
2. Причины недостаточности кровоснабжения миокарда при стенокардии
3. Подходы в лечении стенокардии
4. Классификация лекарственных средств, применяемых при стенокардии
5. Органические нитраты. Характеристика
6. Блокаторы медленных кальциевых каналов. Характеристика
7. Активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов. Характеристика
8. Адреноблокаторы с бета1-адреноблокирующим эффектом.
Характеристика
9. Ингибиторы ионного I_f -тока в клетках синусового узла. Характеристика
10. Триметазидин. Характеристика
11. Немедикаментозные способы усиления сниженного коронарного кровотока

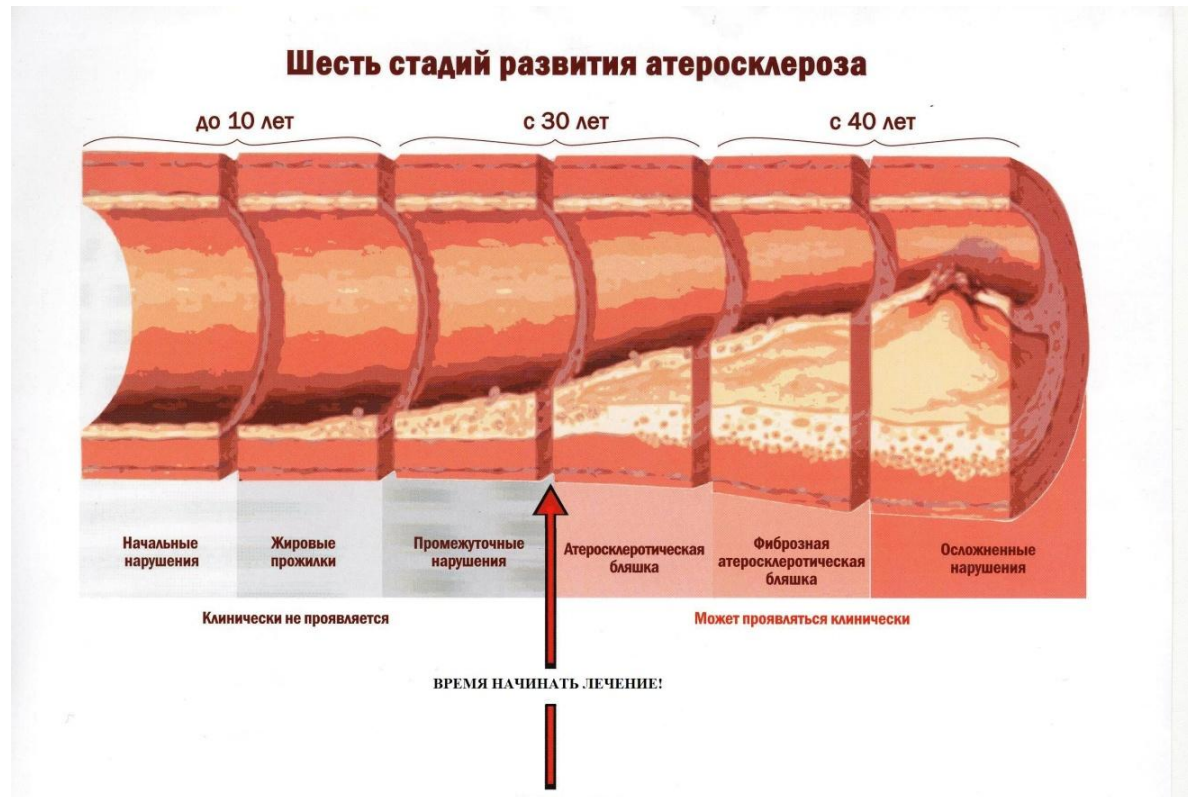
ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – заболевание, в основе которого лежит несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и уровнем его поступления с коронарным кровотоком (Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний, 2004).

Формы течения ИБС:

- внезапная сердечная смерть (первичная остановка сердца)
- стенокардия
- инфаркт миокарда
- постинфарктный кардиосклероз
- сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии)

ПРИЧИНЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КРОВΟΣНАБЖЕНИЯ МИОКАРДА ПРИ СТЕНОКАРДИИ



Наиболее частой причиной снижения коронарного кровотока является атеросклероз коронарных сосудов, переходящий в атеротромбоз.

ОТ АТЕРОМАТОЗА ДО АТЕРОТРОМБОЗА АРТЕРИАЛЬНЫХ СОСУДОВ



ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ

- ▶ Снижение потребности миокарда в кислороде
- ▶ Повышение доставки кислорода к миокарду
- ▶ Повышение устойчивости кардиомиоцитов к ишемии

СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ СТЕНОКАРДИИ (АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА)

I. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода к нему:

1. органические нитраты (нитровазодилататоры):
2. блокаторы кальциевых каналов:
 - а) дигидропиридины
 - б) бензотиазепины
3. активаторы АТФ-зависимых калиевых каналов

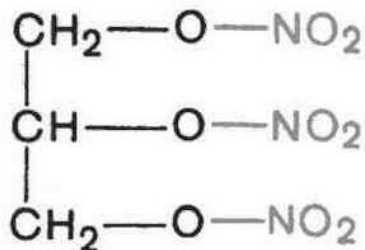
II. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде:

1. бета₁-адреноблокаторы
2. бета₁адреноблокатор + вазодилататор
3. альфа, бета-адреноблокаторы
4. ингибиторы ионного I_f-тока в клетках синусового узла

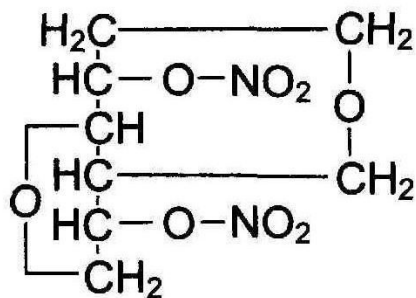
III. Кардиопротекторные средства (средства, повышающие устойчивость кардиомиоцитов к ишемии):

1. триметазидин

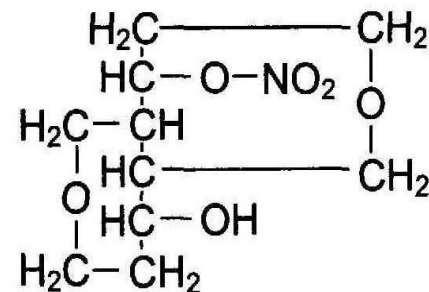
МЕХАНИЗМ АНТИАНГИНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ



Нитроглицерин



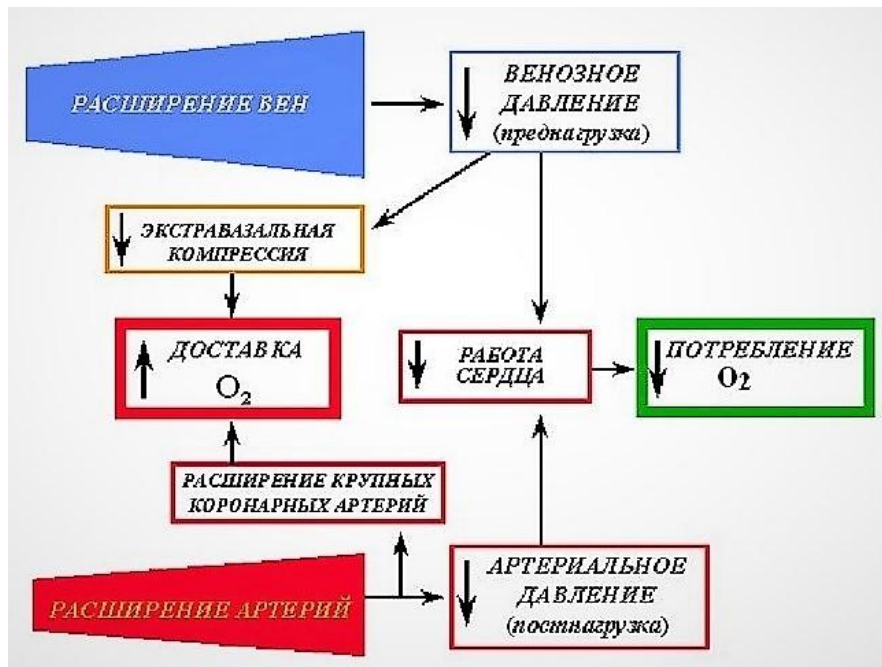
Изосорбида динитрат



Изосорбида моонитрат

После восстановления в нитриты из нитратов при участии тиоловых ферментов в эндотелии сосудов высвобождается группа NO (оксид азота – подобный эндогенному - эндотелиальному релаксирующему фактору)

МЕХАНИЗМ АНТИАНГИНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ



1. Снижают потребность миокарда в кислороде вследствие уменьшения преднагрузки (расширение вен) и, в меньшей степени, постнагрузки (расширение артерий).
2. Расширяют эпикардальные отделы коронарных артерий и повышают доставку кислорода в зоны ишемии в глубоких слоях миокарда.
3. Тормозят агрегацию тромбоцитов и тромбообразование в коронарных сосудах (за счет стимуляции продукции простациклина).
4. Блокируют проведение нисходящих активирующих импульсов к коронарным сосудам.

ФАРМАКОДИНАМИКА НИТРОГЛИЦЕРИНА

- **Купирование приступов стенокардии**

1. Применяют сублингвально:

- таблетки нитроглицерина по 0,00025 г, 0,0005г и 0,001г
- капсулы с 1% масляным раствором
- аэрозоль дозированный (1 доза – 0,0004г)
- спрей дозированный

2. Применяют в/в капельно:

- раствор нитроглицерина для инфузий
- концентрат для приготовления р-ра для инфузий

ФАРМАКОДИНАМИКА НИТРОГЛИЦЕРИНА (окончание)

Побочные эффекты:

1. Сильная головная боль
2. Покраснение лица
3. Ощущение жара
4. Артериальная гипотензия
5. Рефлекторная тахикардия
6. Привыкание
7. Синдром отдачи (синдром рикошета) при внезапном прекращении лечения нитратами.

ФАРМАКОДИНАМИКА ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТА

Изосорбида динитрат (по строению и действию сходен с нитроглицерином)

Купирование приступа стенокардии:

сублингвально:

- таблетки
- спрей дозированный

Побочные эффекты как у нитроглицерина, но выражены в меньшей степени

ФАРМАКОДИНАМИКА ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТА

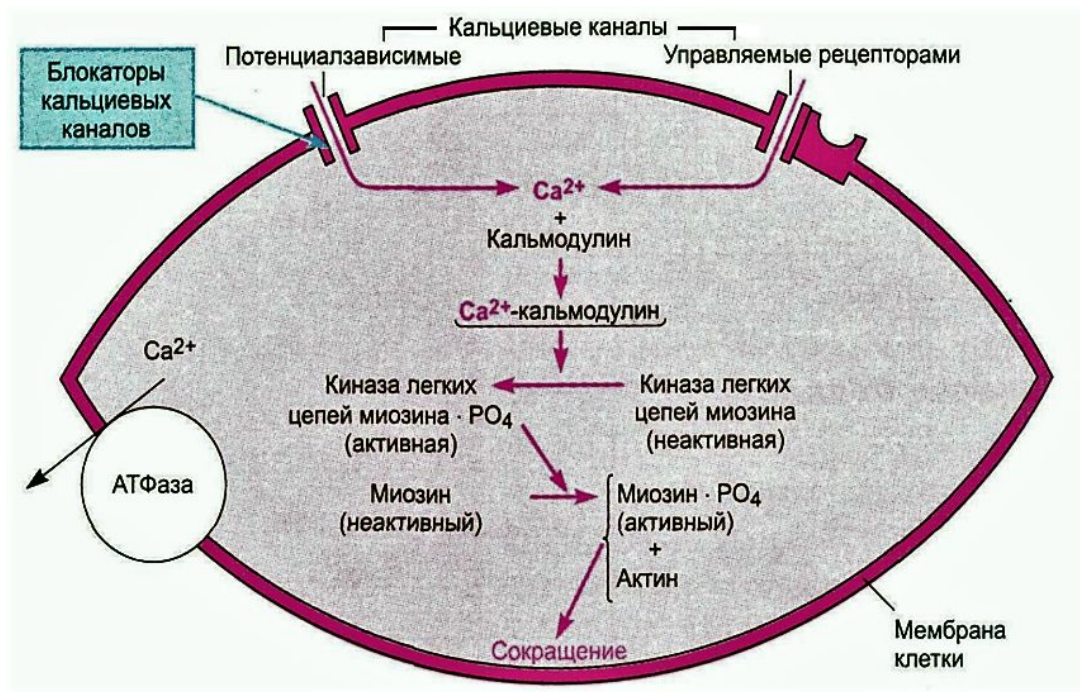
Изосорбида мононитрат (основной метаболит изосорбида динитрата, обладает более высокой биодоступностью и имеет более продолжительный период полуэлиминации)

Для предупреждения приступов стенокардии:

- таблетки (внутри)
- капсулы (внутри)
- таблетки пролонгированного действия (внутри)
- капсулы пролонгированного действия (внутри)

Побочные эффекты как у нитроглицерина, но выражены в меньшей степени

МЕХАНИЗМ АНТИАНГИНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ



Блокаторы кальциевых каналов являются селективными блокаторами «медленных кальциевых каналов (L-типа, потенциалзависимые, открываются при -20 Мв), локализованных в клетках синусного узла, атриовентрикулярного узла, волокнах Пуркинье, миофибриллах миокарда, гладкомышечных клетках сосудов, скелетных мышцах.

МЕХАНИЗМ АНТИАНГИНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

1. Уменьшение потребности миокарда в кислороде вследствие урежения ЧСС (производные бензотиазепина) и снижения постнагрузки (производные дигидропиридина, производные бензотиазепина).
2. Увеличение доставки кислорода к миокарду в результате устранения коронароспазма и улучшения коллатерального кровотока в зоне ишемии.

КЛАССИФИКАЦИЯ БЛОКАТОРОВ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ (по поколениям)

Группа (специфичность)	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa (новые лекарственные формы)	IIb (новые химические соединения)	
Дигидропиридины (артерии >> сердце)	Нифедипин	Нифедин ретард	Нимодипин Фелодипин	Амлодипин Лацидипин
Бензотиазепины (артерии=сердце)	Дилтиазем	Дилтиазем ретард		
Фенилалкиламины (артерии < сердце)	Верапамил	Верапамил ретард		

Из: Преображенский Д.В и др. Кардиология, 1998, N2, С.66-73 (с изменениями)

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ ПРИ СТЕНОКАРДИИ

Лекарственное средство (МНН)	Особенности применения	Побочные эффекты
Производные дигидропиридина		
Нифедипин Нифедипин ретард Фелодипин Амлодипин	10 мг 3 раза в сутки 30-60-80 мг 1 раз в сутки 5-10 -20 мг 1 раз в сутки 10 мг 1 раз в сутки	Головная боль, головокружение, приливы, гиперемия кожных покровов, отеки голеней и стоп, артериальная гипотония, тахикардия (обусловлены периферической вазодилатацией) , запор
Производные бензотиазепина		
Дилтиазем Дилтиазем ретард	30 мг 3-4 раза в сутки 60-120 мг 2 раза в сутки либо 180-240-360 мг 1 раз в сутки	См. выше + брадикардия, замедление АВ проводимости, снижение сократимости миокарда

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СТЕНОКАРДИИ

β-Адреноблокаторы

β₁-адреноблокатор
+ вазодилататор:

Небиволол

Неселективные
(блокирующие β₁- и β₂-
адренорецепторы)

без собственной
симпатомиметической
активности:

Пропранолол

Кардиоселективные
(имеющие преимущественно
β₁-ингибирующую активность)

без собственной
симпатомиметической активности:

Атенолол
Метопролол
Бисопролол

МЕХАНИЗМ АНТИАНГИНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

1. Снижение потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения работы сердца вследствие уменьшения частоты сердечных сокращений и силы сердечных сокращений.
2. Снижение потребности миокарда в кислороде за счет подавления липолиза в жировой ткани с ограничением окисления в сердце свободных жирных кислот (этот процесс требует большое количество кислорода).
3. Улучшение кровотока в зоне ишемии. В зоне ишемии артерии находятся в состоянии паралитической дилатации из-за повышенной концентрации углекислоты, ионов водорода и других кислых продуктов. Сужение артерий интактных участков миокарда под влиянием β -адреноблокаторов способствует перераспределению крови через расширенные сосуды в зоны ишемии.
4. Оказывают кардиопротективное действие за счет улучшения кровообращения в зоне ишемии, антиагрегантного эффекта, стабилизации клеточных и лизосомальных мембран, антиоксидантного действия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- ***Побочные эффекты неселективных β -адреноблокаторов:***

- брадикардия
- нарушение проводимости (атриовентрикулярная блокада)
- сердечная недостаточность
- артериальная гипотензия
- снижение кровоснабжения сердца, мозга, почек, скелетных мышц
- бронхоспазм
- повышение тонуса беременной матки (угроза выкидыша или преждевременных родов)
- торможение гликогенолиза и потенцирование гипогликемии при совместном применении с инсулином и синтетическими сахароснижающими средствами
- снижение функции щитовидной железы
- угнетение ЦНС
- атерогенная активность (а первые 2 месяца лечения ухудшает липидный профиль)
- синдром отдачи - усиление ишемии миокарда в ближайшие дни после резкой отмены препаратов; наиболее выраженные нарушения в первые 7 дней и рекомендуют снижать дозу на протяжении 2 недель)
- эректильная дисфункция

- ***Побочные эффекты селективных β -адреноблокаторов***

- брадикардия
- нарушение проводимости (атриовентрикулярная блокада)
- сердечная недостаточность
- синдром отдачи
- эректильная дисфункция

ФАРМАКОДИНАМИКА КАРВЕДИЛОЛА

Механизм антиангинального действия:

Блокирует альфа1-, бета1- и бета2-адренорецепторы.

Уменьшает потребность миокарда в кислороде вследствие снижения пред – и постнагрузки.

Показания для назначения:

- профилактика приступов стенокардии

Побочные эффекты:

- головная боль, головокружение, потеря сознания, миастения (чаще в начале лечения), нарушения сна, депрессия, парестезии

- брадикардия, ортостатическая гипотензия, стенокардия, AV блокада

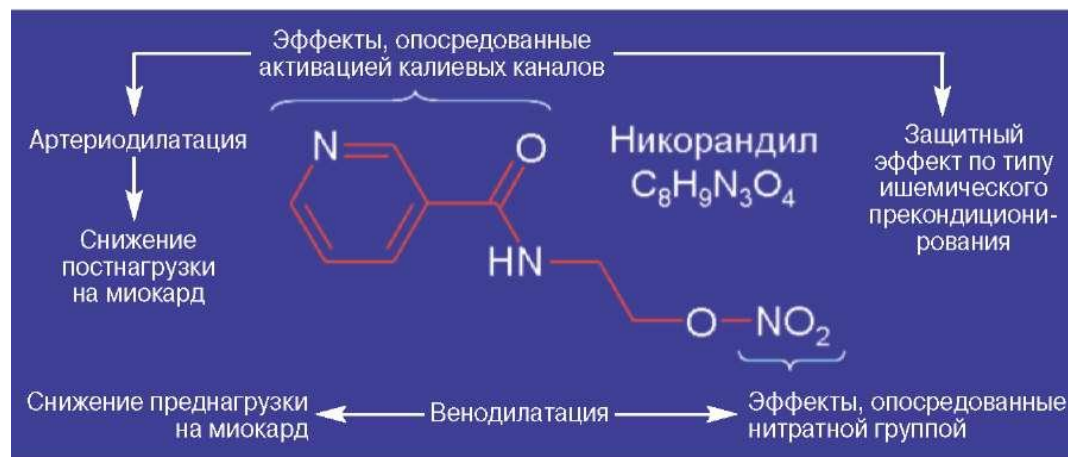
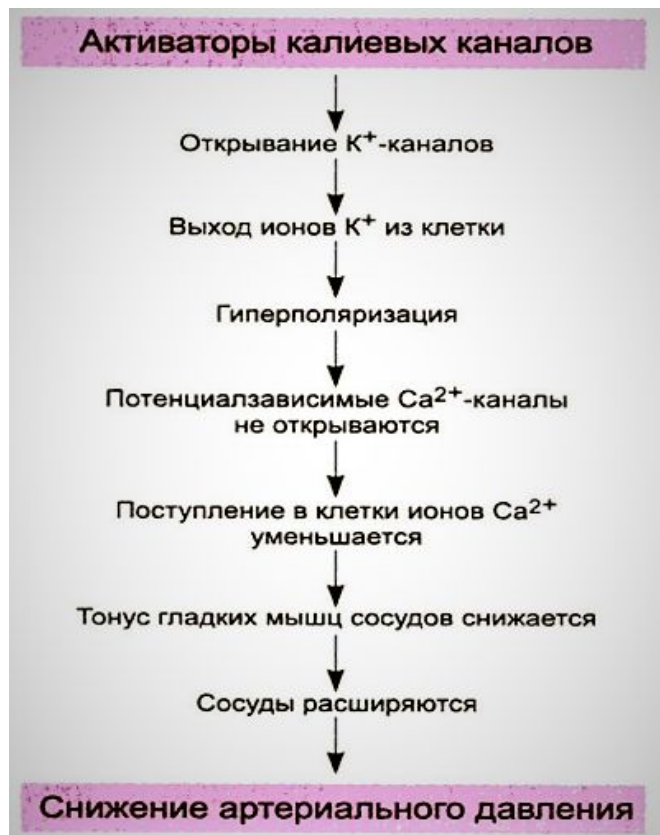
- сухость во рту, тошнота, боль в животе, диарея или запоры, рвота, повышение активности "печеночных" трансаминаз

- тромбоцитопения, лейкопения

- тяжелые нарушения функции почек, отеки

- кожные аллергические реакции, заложенность носа, бронхоспазм

ФАРМАКОДИНАМИКА НИКОРАНДИЛА



Никорандил – активатор калиевых каналов в гладкомышечных клетках. Дополнительно обладает нитратоподобным действием (подобно органическим нитратам).

ФАРМАКОДИНАМИКА НИКОРАНДИЛА

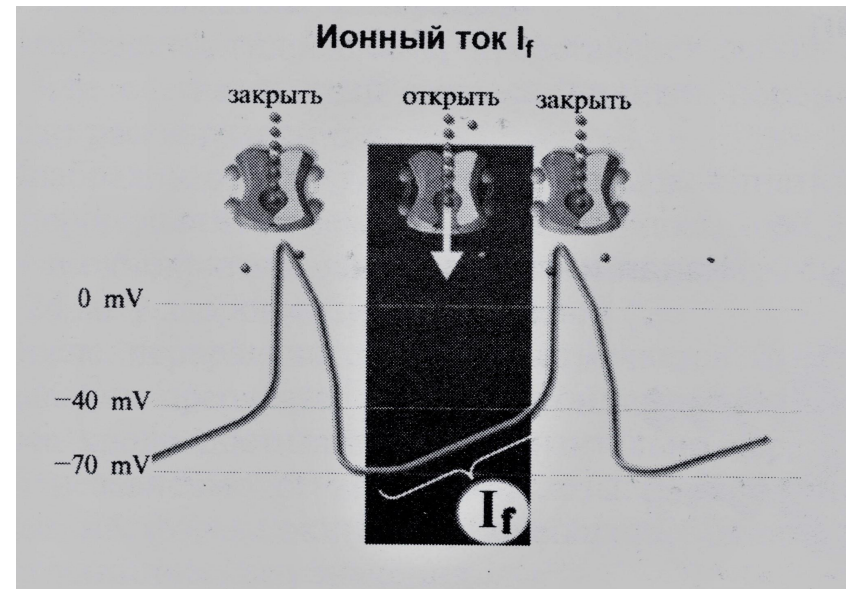
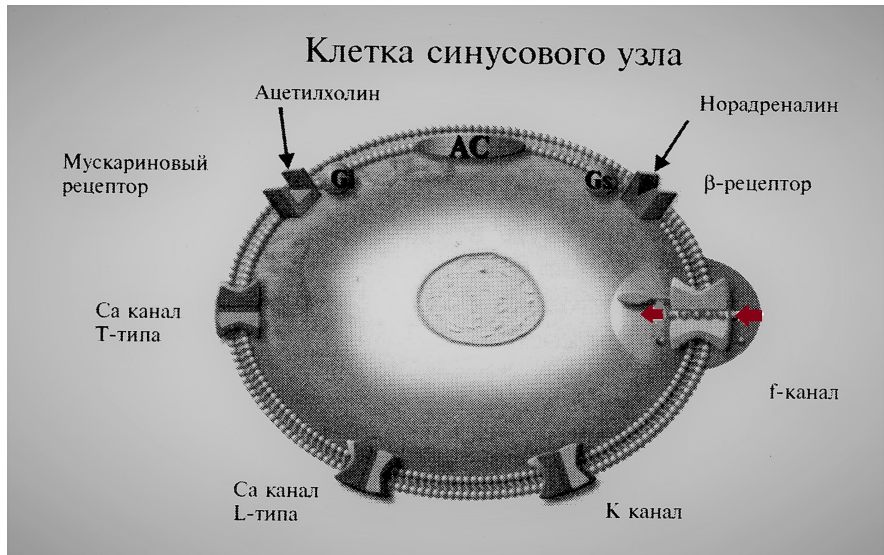
Показания для назначения:

- купирование приступов стенокардии
- профилактика приступов стабильной стенокардии (в комбинации с другими антиангинальными средствами и в монотерапии при непереносимости β -адреноблокаторов и БКК).

Побочные эффекты:

- проаритмическое действие
- головная боль
- головокружение
- сердцебиение
- диспептические явления и др.

ФАРМАКОДИНАМИКА ИВАБРАДИНА



Ток I_f определяет развитие спонтанной диастолической деполяризации, частоту потенциалов действия и, следовательно, ЧСС.

ФАРМАКОДИНАМИКА ИВАБРАДИНА

Ивабрадин замедляет ритм сердца за счет селективного и специфического ингибирования I_f -каналов в клетках синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС.

Он не влияет на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также на сократительную способность миокарда и реполяризацию желудочков.

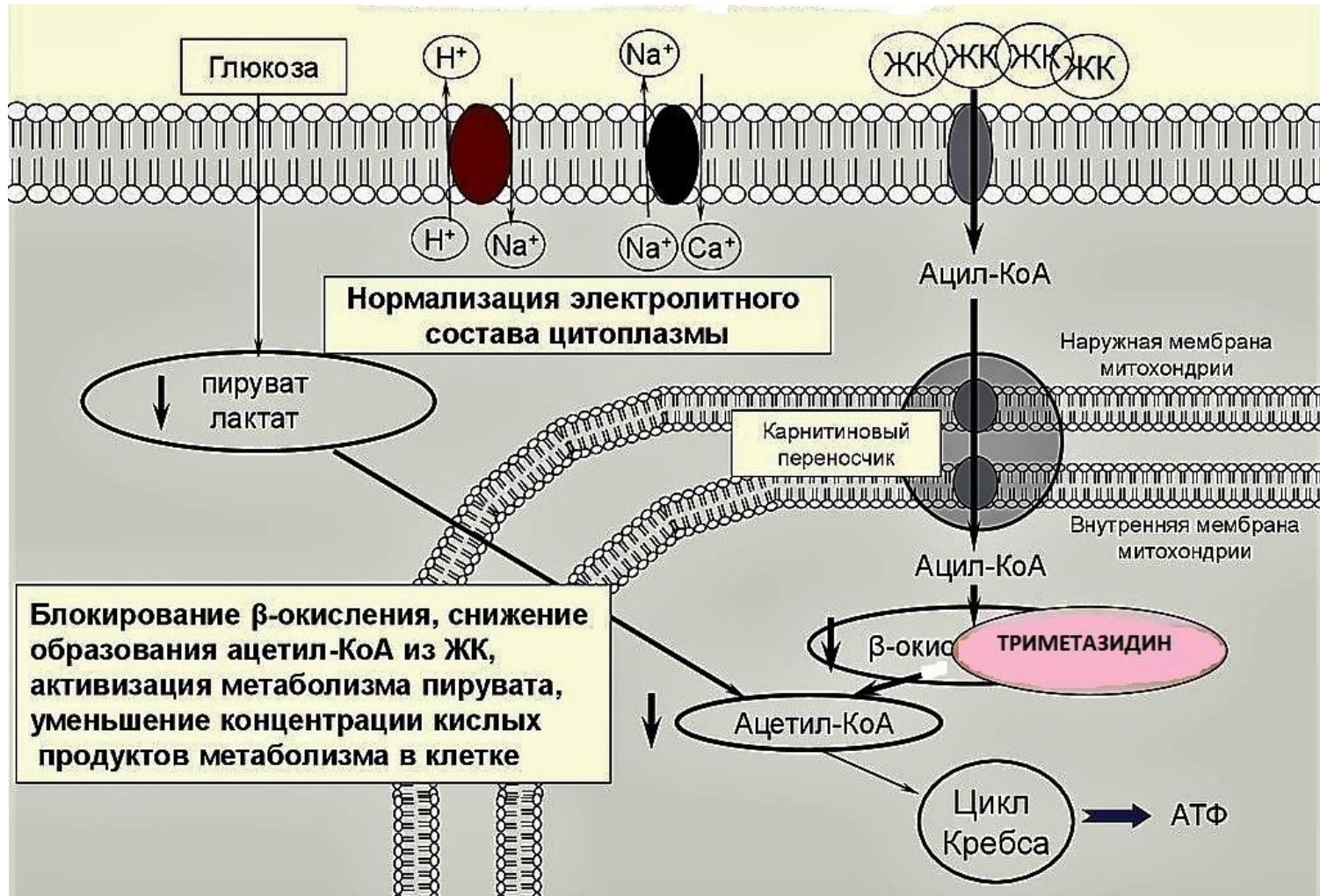
При назначении препарата в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10–15 уд./мин в покое и при физической нагрузке. *В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.*

Показания для назначения

стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом:

- при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов;
- в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ТРИМЕТАЗИДИНА



ФАРМАКОДИНАМИКА ТРИМЕТАЗИДИНА

Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот).

В условиях ацидоза нормализует функционирование ионных каналов мембран, препятствует накоплению Ca^{2+} и Na^{+} в кардиомиоцитах, нормализует внутриклеточную концентрацию K^{+} .

Уменьшает внутриклеточный ацидоз и концентрацию фосфатов, обусловленных ишемией миокарда и реперфузией.

Препятствует повреждающему действию свободных радикалов, сохраняет целостность клеточных мембран, предотвращает активацию нейтрофилов в зоне ишемии, увеличивает продолжительность электрического потенциала, уменьшает выход КФК из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда.

ФАРМАКОДИНАМИКА ТРИМЕТАЗИДИНА

(окончание)

Показания для назначения:

- профилактика приступов стенокардии (только как дополнение к основным антиангинальным ЛС)

Побочные эффекты:

- боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, рвота
- головокружение, головная боль
- сыпь, зуд, крапивница
- астения

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ КРОНАРНОГО КРОВОТОКА



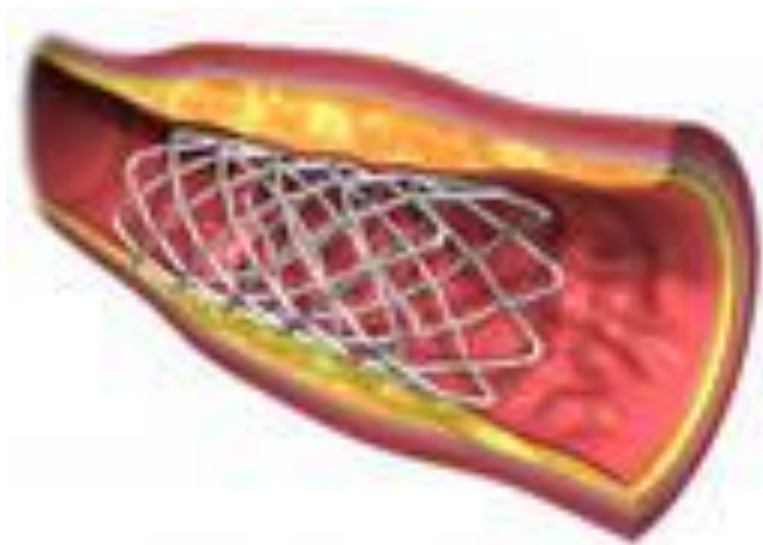
1. Шунтирование коронарного сосуда

2. Коронарная ангиопластика со стентированием

СТЕНТ ДЛЯ КОРОНАРНОЙ АНГИОПЛАСТИКИ



СТЕНТ В ПРОСВЕТЕ КОРОНАРНОГО СОСУДА



КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ К ЛЕКЦИИ

1. Что означает термин «ишемическая болезнь сердца» (ИБС)? Какие виды ИБС выделяют?
2. Какая причина недостаточности кровоснабжения миокарда при стенокардии является главной?
3. Какие существуют подходы в лечении стенокардии?
4. Какие группы лекарственных средств применяют при стенокардии?
5. Какова фармакодинамика органических нитратов?
6. Какова фармакодинамика активаторов АТФ-зависимых калиевых каналов?
7. Какова фармакодинамика блокаторов кальциевых каналов?
8. Какова фармакодинамика адrenoблокаторов с бета1-адrenoблокирующим эффектом?
9. Какова фармакодинамика ингибиторов I_f -каналов в клетках синусового узла?
10. Какова фармакодинамика триметазидина?