

*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

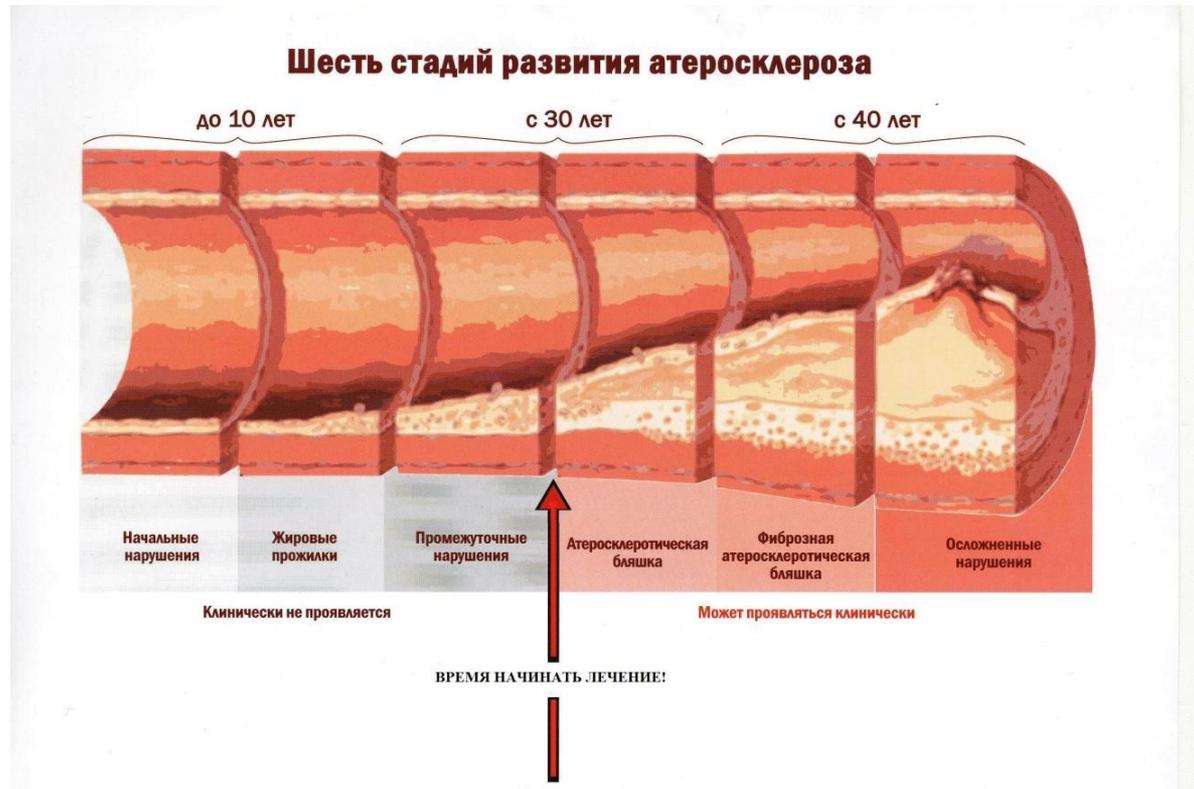
# ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ

*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:*

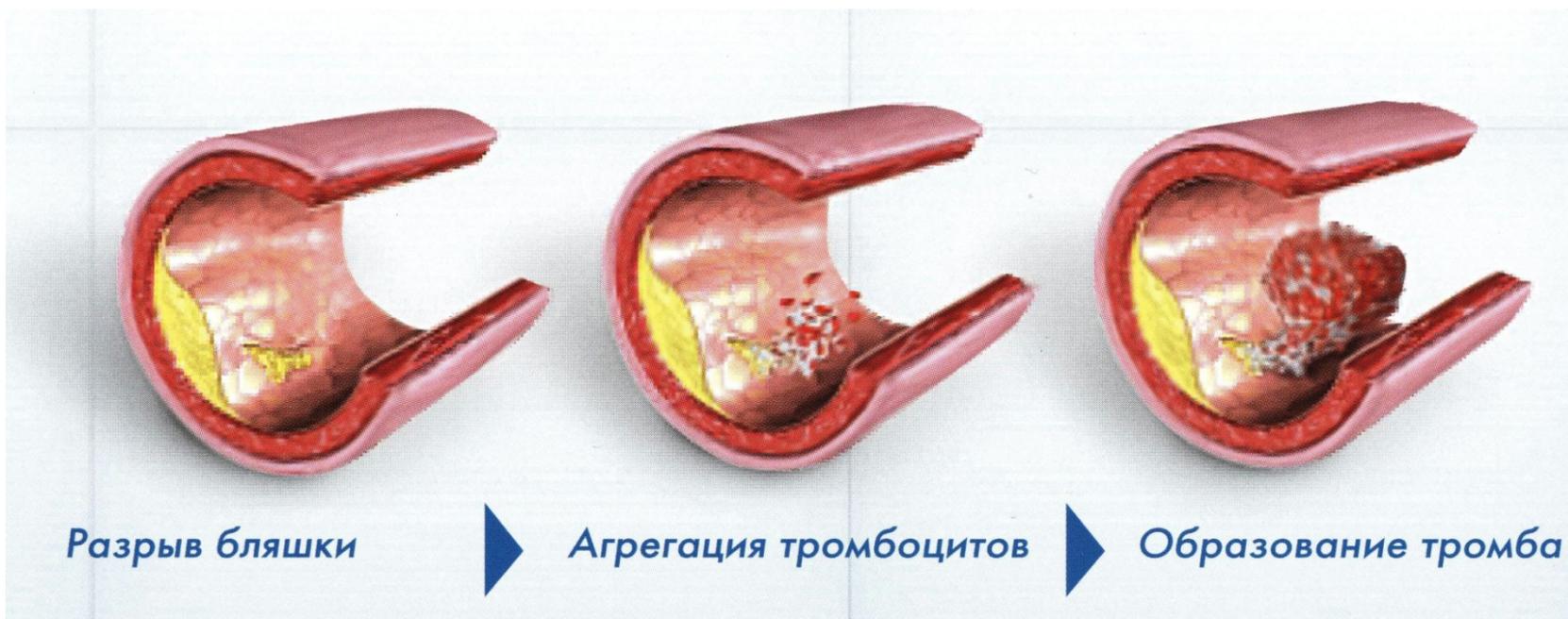
- внезапная сердечная смерть (первичная остановка сердца)
- стенокардия
- инфаркт миокарда
- постинфарктный кардиосклероз
- сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии)

# 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

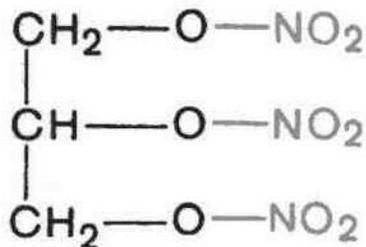
## **II. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде:**

1. бета<sub>1</sub>-адреноблокаторы
2. бета<sub>1</sub>адреноблокатор + вазодилататор
3. альфа, бета-адреноблокаторы
4. ингибиторы ионного I<sub>f</sub>-тока в клетках синусового узла

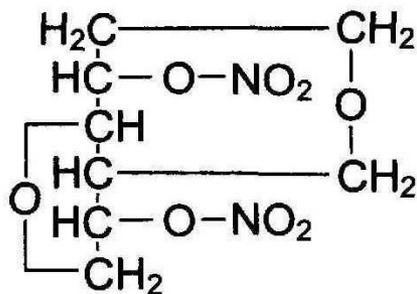
## **III. Кардиопротекторные средства (средства, повышающие устойчивость кардиомиоцитов к ишемии):**

1. триметазидин

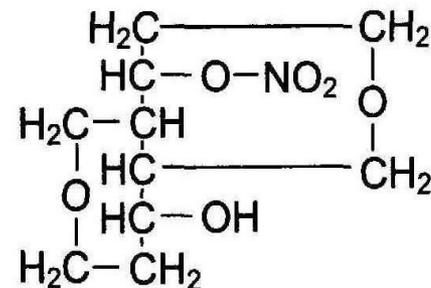
# МЕХАНИЗМ АНТИАНГИНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ОРГАНИЧЕСКИХ НИТРАТОВ



Нитроглицерин



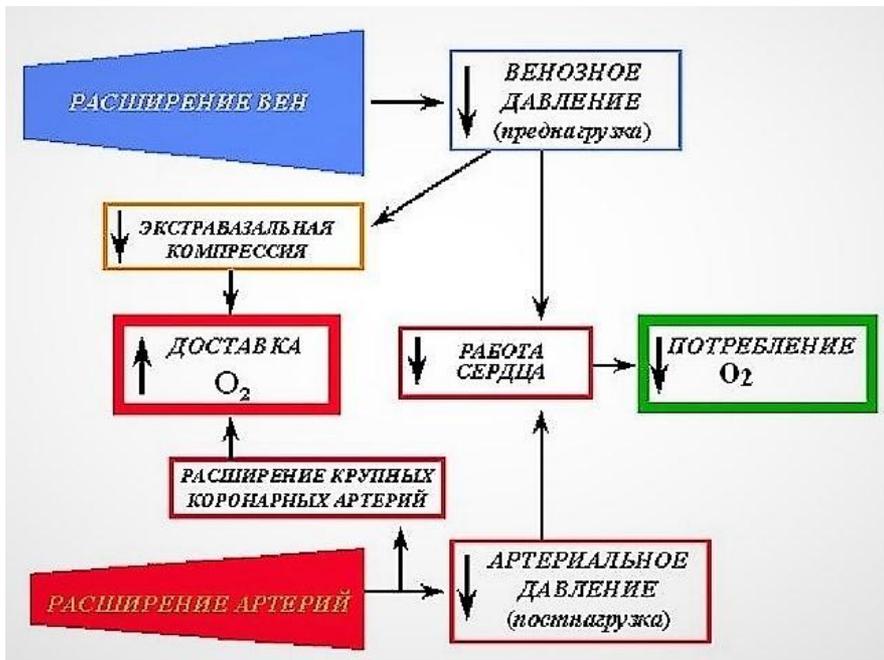
Изосорбида динитрат



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**

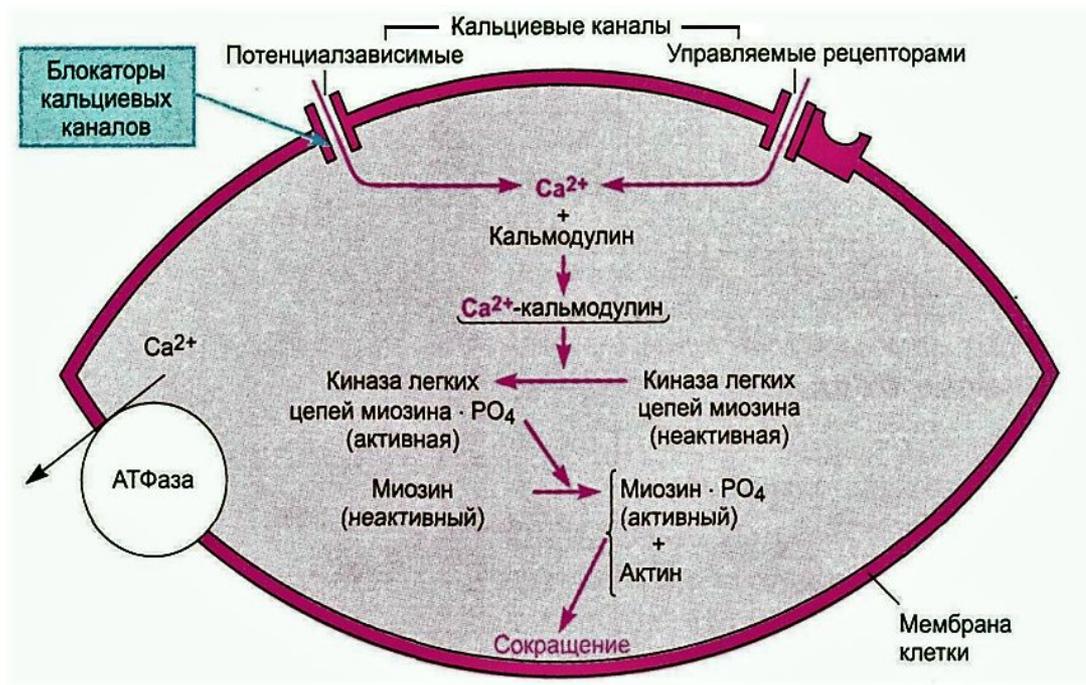
**Изосорбида мононитрат** (основной метаболит изосорбида динитрата, обладает более высокой биодоступностью и имеет более продолжительный период полуэлиминации)

**Для предупреждения приступов стенокардии:**

- таблетки (внутрь)
- капсулы (внутрь)
- таблетки пролонгированного действия (внутрь)
- капсулы пролонгированного действия (внутрь)

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		
<b>Нифедипин</b> <b>Нифедипин ретард</b> <b>Фелодипин</b> <b>Амлодипин</b>	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		
<b>Дилтиазем</b> <b>Дилтиазем ретард</b>	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

β<sub>1</sub>-адреноблокатор  
+ вазодилататор:

Небиволол

Неселективные  
(блокирующие β<sub>1</sub>- и β<sub>2</sub>-  
адренорецепторы)

без собственной  
симпатомиметической  
активности:

Пропранолол

Кардиоселективные  
(имеющие преимущественно  
β<sub>1</sub>-ингибирующую активность)

без собственной  
симпатомиметической активности:

Атенолол  
Метопролол  
Бисопролол

# МЕХАНИЗМ АНТИАНГИНАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ $\beta$ -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  $\beta$ -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 $\beta$ -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- ***Побочные эффекты неселективных  $\beta$ -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  $\beta$ -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

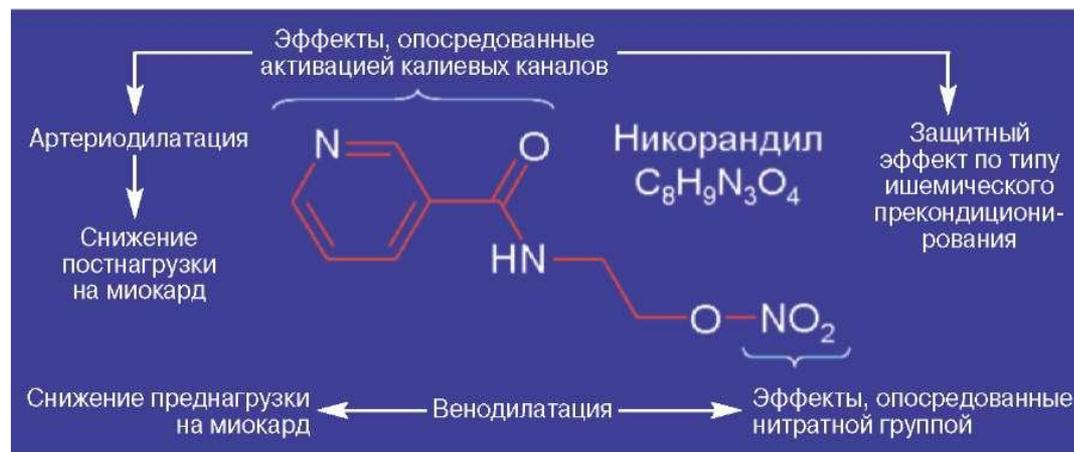
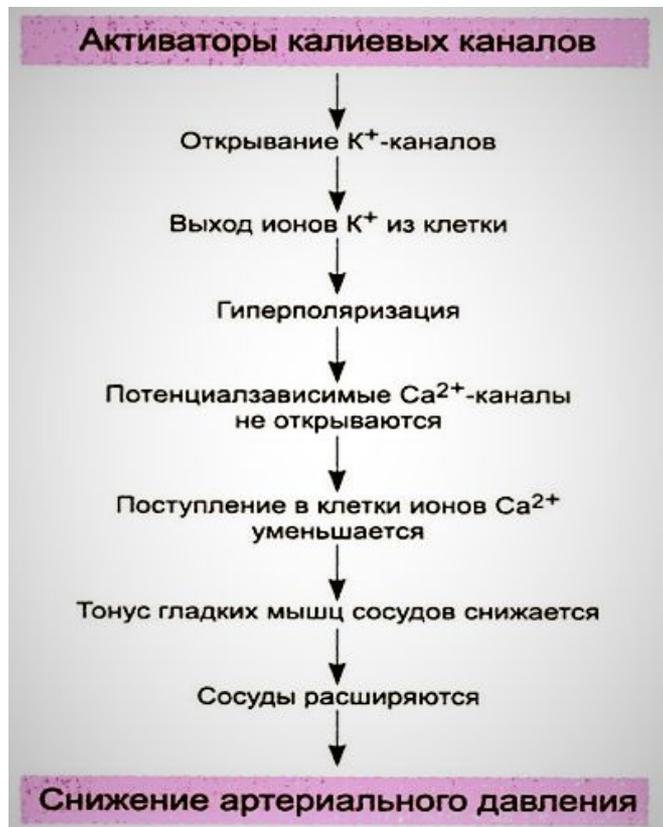
- сухость во рту, тошнота, боль в животе, диарея или запоры, рвота, повышение активности "печеночных" трансаминаз

- 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

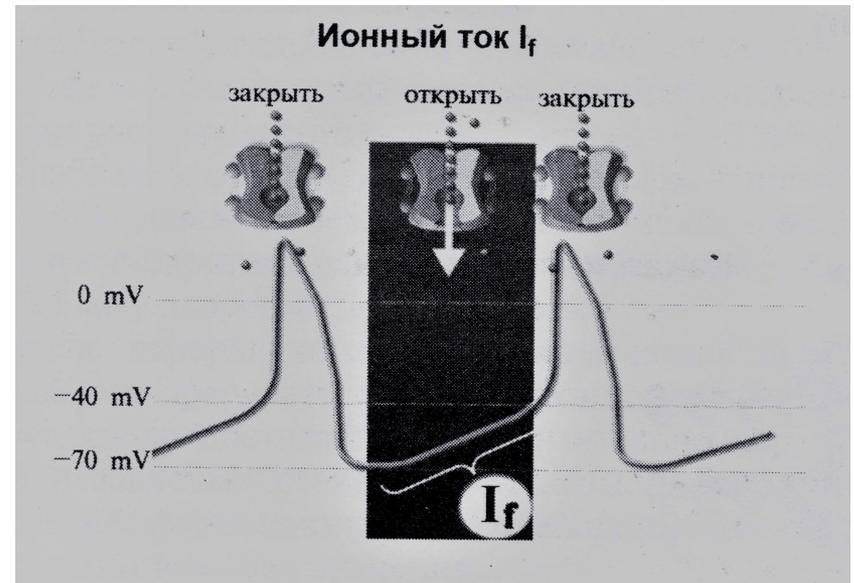
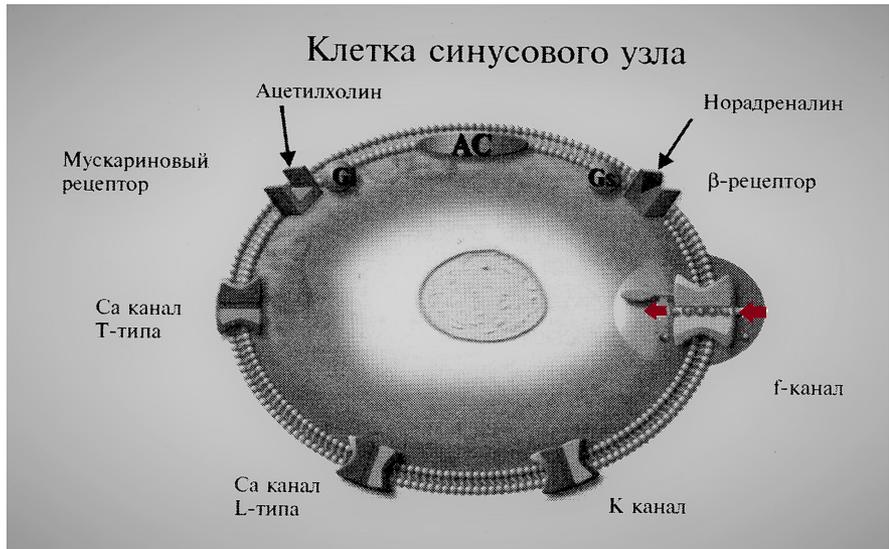
## Показания для назначения:

- купирование приступов стенокардии
- профилактика приступов стабильной стенокардии (в комбинации с другими антиангинальными средствами и в монотерапии при непереносимости  $\beta$ -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.

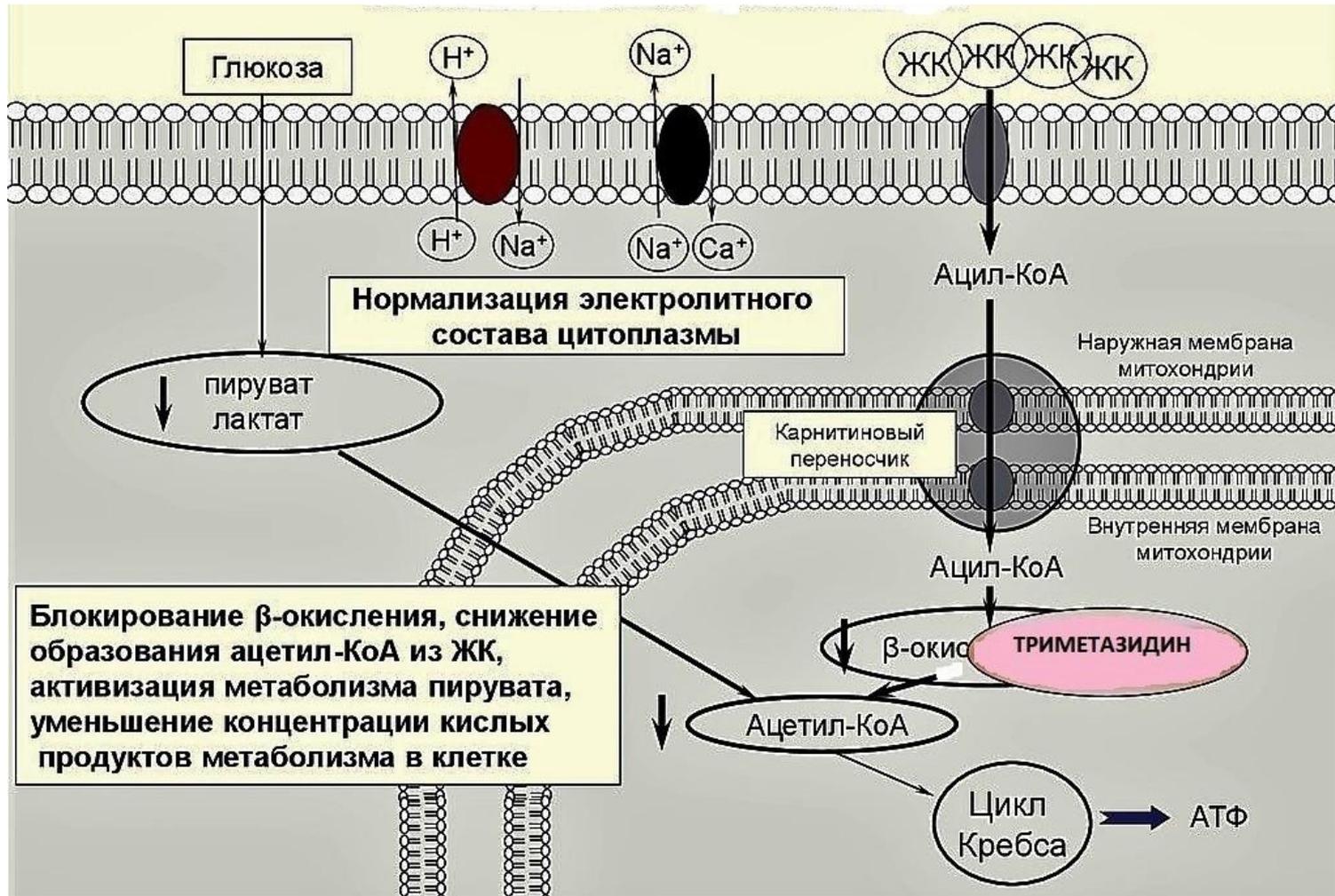
При назначении препарата в рекомендуемых дозах степень урежения ЧСС зависит от ее исходной величины и составляет примерно 10–15 уд./мин в покое и при физической нагрузке. *В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.*

## 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



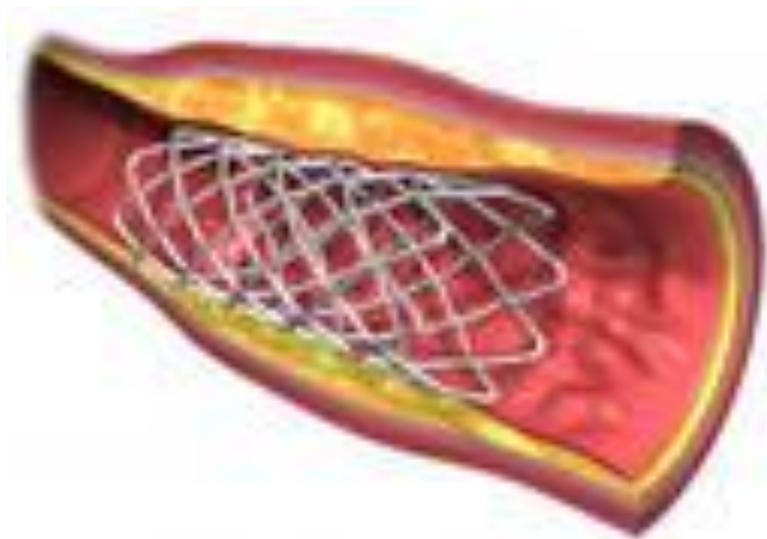
1. Шунтирование коронарного сосуда

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?