

ЛЕКЦИЯ 15.

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА



Антиангинальные средства (*angina pectoris* – «грудная жаба», *angere* - душить) – ЛС, применяющиеся для лечения ишемической болезни сердца (ИБС).

ИБС - патологические состояния миокарда, возникают в результате несоответствия между потребностью миокарда в O₂ и ограниченными возможностями доставки O₂ к миокарду, это - коронарная недостаточность (КН).

Основная причина ИБС – атеросклероз коронарных артерий (выявляется у 80-97% больных)

- **Заболеваемость в России 450 случаев на 100000**
- **ИБС снижает продолжительность жизни на 10 лет,**
- **является причиной 20-30% инвалидностей,**
- **каждая 3 смерть, особенно у мужчин, связана с ИБС.**

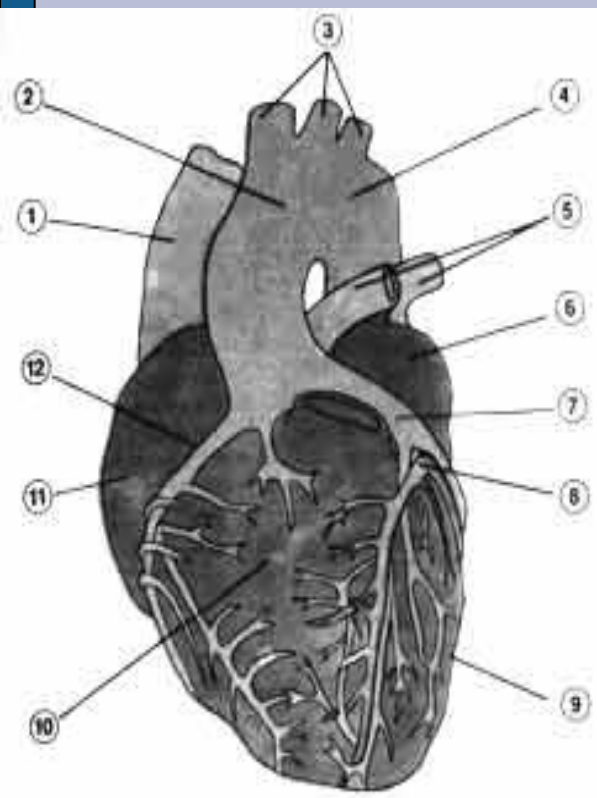
Клинические формы ИБС

- **Стенокардия** (впервые возникающая, стабильная, нестабильная, вариантная=«атипичная»=Принцметала);
- **инфаркт миокарда** (ишемические некротические повреждения миокарда);
- **внезапная коронарная смерть** (остановка сердца в течение 1 часа после «острого коронарного синдрома»), а также **постинфарктный кардиосклероз, аритмии, СН.**

Тяжесть ИБС определяется “стабильностью” атеросклеротических бляшек (повышение риска разрыва и кровоизлияния), **состоянием гемостаза** (повышение свертывания крови и агрегации тромбоцитов), **развитием коллатералей.**

Особенности кровоснабжения миокарда

- Потребность миокарда в кислороде **в 20 раз больше**, чем в других органах. Кровоток в сердце выше (60-80 мл/мин на 100 г), чем в скелетных мышцах (2-3 мл/мин на 100 г).



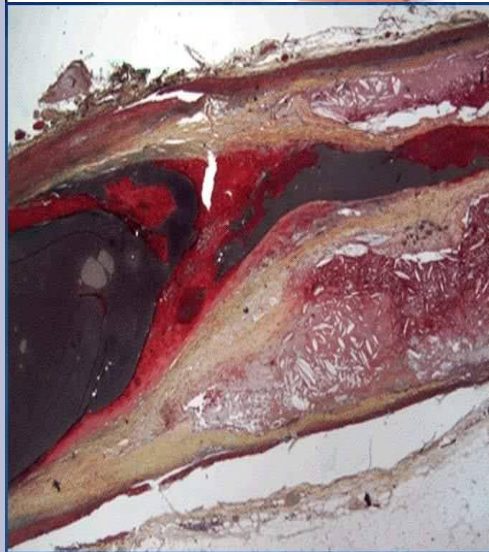
Сердце спереди: 1 - верхняя полая вена; 2 - восходящая часть дуги аорты; 3 - отходящие от аорты артериальные ветви к верхней части туловища; 4 - дуга аорты; 5 - легочные вены; 6 - левое предсердие; 7 - левая венечная артерия; 8 - большая венечная вена; 9 - левый желудочек сердца; 10 - правый желудочек; 11 - правое предсердие; 12 - правая венечная артерия

- **Сердце извлекает** из протекающей крови **77-75% O₂**, все остальные органы захватывают из крови не более 20%. **Резерв для увеличения экстракции O₂** в миокарде при тахикардии **минимален**, ограничено анаэробное окисление.
- кровоснабжение миокарда происходит в диастолу (**брадикардия выгоднее тахикардии**);
- слабое развитие сети анастомозов (мало возможностей для компенсации); ↓ кровоснабжения субэндокардиальных слоев при ишемии;
- особая роль **боли** в патогенезе ИБС (способствует активации САС и увеличению работы сердца, его потребности в O₂, это вызывает дополнительную ишемию и усиливает боль – замыкается порочный круг: ишемия - боль – ишемия);
- **метаболическая регуляция коронарного кровотока** (увеличение работы сердца ведет к расширению сосудов, из-за увеличения количества аденозина при распаде АТФ);



При физической нагрузке ↑ доставка кислорода к сердцу путем расширения венечных сосудов и ↑ коронарного кровотока.

В положении лежа сердцу подается 200-300 мл/мин крови, при физической нагрузке через коронарные сосуды протекает до 2000 мл/мин.



- Если сердце не в состоянии отреагировать на нагрузку расширением коронарных сосудов, оно недополучает необходимого ему кислорода, наступает острая ишемия, которая может принять хронический характер, и тогда говорят об острой или хронической коронарной недостаточности.
- Внезапная острая ишемия при инфаркте миокарда сопровождается возникновением одного или нескольких очагов некроза в сердечной мышце.
- Наиболее частой **причиной** инфаркта миокарда служит **закупорка** коронарного сосуда **тромбом** и/или **атеросклеротической бляшкой** (только в 4 случаях из 100 в коронарных сосудах не обнаруживаются атеросклеротические бляшки), стойкий **спазм сосудов**.

Факторы риска ИБС

- **Гиперхолестеринемия** - увеличение ЛПНП и ЛПОНП, атеросклероз и стеноз коронарных сосудов;
- **АГ с гипертрофией миокарда**
- **курение** (у СО сродство к Нв выше, чем у O₂, в результате возникает гемическая гипоксия, у людей, выкуривающих 5-6 сигарет в крови постоянно циркулирует долго живущий карбоксиНв);
- **малоподвижный образ жизни;**
- **увеличение массы тела;**
- **Сахарный диабет;** **снижение толерантности к глюкозе и к гипоксии;**
- **Немодифицируемые наследственность,** **пожилой мужской пол.** **факторы: возраст,**

Стратегия лечения ИБС

1. Назначение антиангинальных препаратов.

2. Борьба с факторами риска

3. Реваскуляризация миокарда - балонная дилатация + стентирование (смертность – 0,2-0,5%), АКШ = коронарная ангиопластика (ауто-бедренная вена, грудные артерии, ауто-тефлон, смертность 1-2%)

Принципы медикаментозного лечения ИБС

1. Увеличение доставки O₂, коронарного кровотока

- уменьшения сопротивления (расширение) коронарных сосудов;
- Усиления коллатерального кровотока путем
 - раскрытия имеющихся коллатералей,
 - разрастания новых сосудов,
- улучшение субэндокардиального кровоснабжения;
- уменьшение экстравазальной компрессии сосудов (удлинение диастолы, уменьшение диастолического напряжения стенки миокарда);

2. и /или уменьшение работы сердца и потребления миокардом O₂ (снижение кислородного запроса миокарда)

- уменьшения ЧСС и ССС;
- гемодинамической разгрузки миокарда (↓ «преднагрузки» и «постнагрузки»);

Принципы медикаментозного лечения ИБС

3. купирование боли;

4. антитромботическое лечение (профилактика и лечение: антикоагулянты, антиагреганты, фибринолитики);

5. профилактика нарушений сердечного ритма;

6. профилактика развития СН;

7. улучшение метаболических процессов;

8. устранение факторов риска (антигипертензивные - иАПФ, гиполипидемические средства, антигипоксанты, изменение образа жизни, отказ от курения)

Классификация антиангинальных средств

А. ЛС, ↓ потребление миокардом O₂ и ↑ доставку O₂ к миокарду

1. Органические нитраты:

препараты нитроглицерина (изосорбита тринитрат)

- короткого действия (25-30 мин):

сублингвальные таблетки,

масляный раствор в капсулах,

спиртовой 1% раствор во флаконах, спрей - нитроминт, нитролингвал;

- продолжительного действия (3-5 час)

сополимерные пластинки – тринитролонг,

таблетки - нитронг, сустак, сустонит, нитрогранулонг,

буккальные таблетки - сусадрин, сускард,

спансулы - гилустенон, нитро мак,

мазь - нитро 2%, пластыри и диски-нитродерм TTS, депонит, нитродиск-8-12 ч

• препараты изосорбита динитрата

аэрозоли - изо мак спрей, изо кет спрей (1 час);

табл. внутрь - нитросорбит, изо мак (3-5 ч), изо мак и кардикет ретард (8- 12 ч)

сополимерные пластинки – динитросорбилонг (5-8 час),

крем – изокет (12 час)

• препараты изосорбида-5-мононитрата

таблетки внутрь - изомонат, монозид, моно мак, монокинкве 8- 12час

таблетки моно мак депо, моночинаве ретард – 12-24 час.

• нитратоподобные соединения - молсидомин (сиднофарм)

2. Блокаторы медленных Са-каналов

- **производные дигидроперидина:**

1 поколение: фенигидин,

2 поколение: амлодипин, исрадипин, фелодипин, никардипин;

- **производные фенилалкиламина**

1 поколение: верапамил (изоптин),

2 поколение: галлопамил

- **бензотиазепина**

1 поколение: дилтиазем,

2 поколение: клентиазем

3. Активаторы К-каналов:

никорандил

4. Разные

амиодарон

Классификация антиангинальных средств

В. Средства, ↓ потребность миокарда в O₂

- **Бета – АБл:**
Анаприлин, окспренолол
- **Бета -1 – АБл:**
метопролол, атенолол, ацебутолол
- **Антигипоксанты: глио-6**
- Специфические брадикардические:**
ивабрадин, алинидин, фалипамил

С. Средства, ↑ доставку O₂ к миокарду

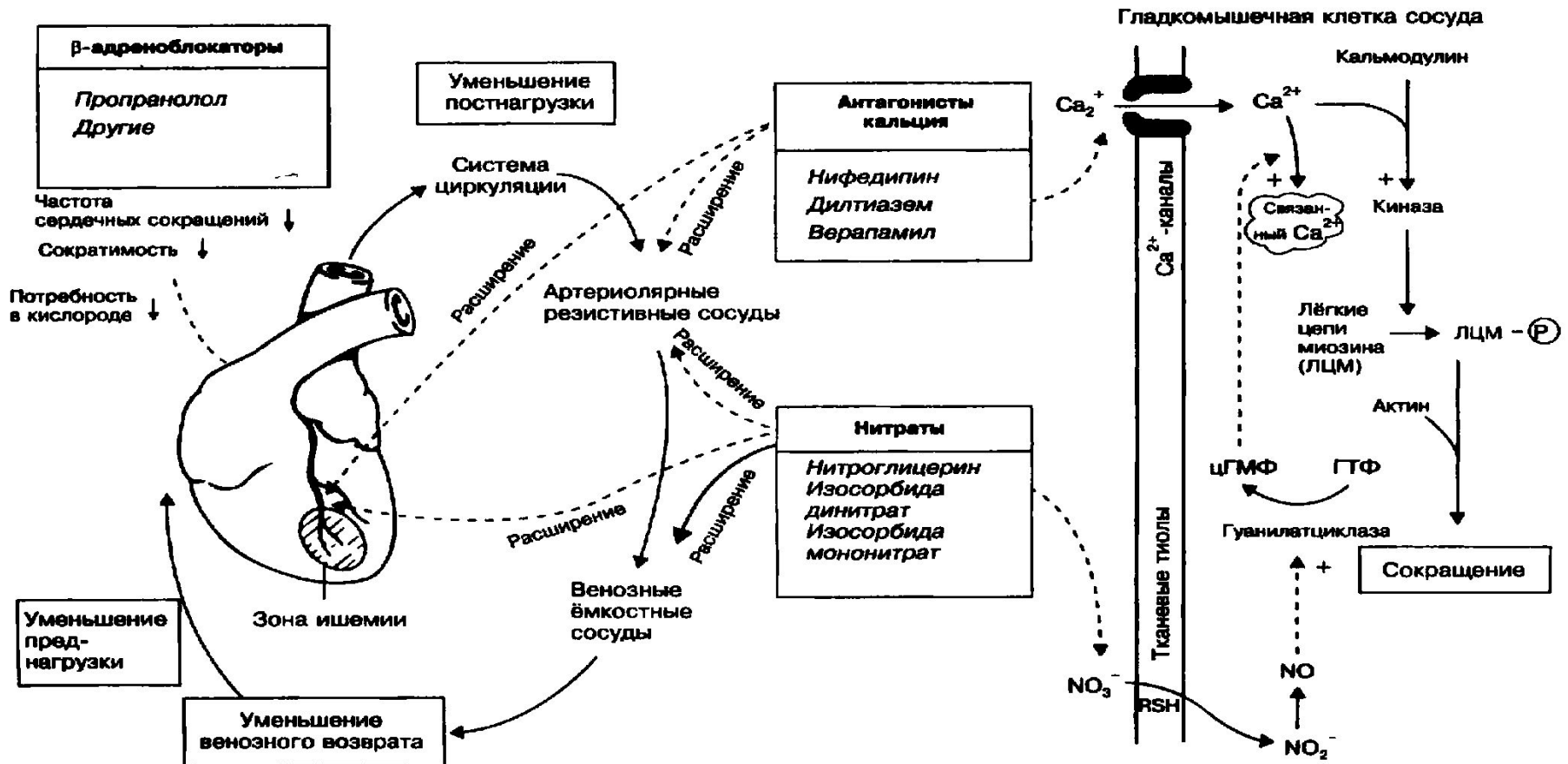
(малоэффективны!!!)

- **Сосудорасширяющие средства миотропного действия:** **Дипиридамол, карбакромен, но-шпа, папаверин, галидор**
- **Рефлекторного действия – валидол**
- **Стабильные аналоги ПЦ:**
Айлопрост, карбациклин
- **Атипичные бета-аАМ:**
нонахлазин, оксифедрин

Наиболее эффективные группы антиангинальных средств:

- 1. Органические нитраты**
- 2. β -адреноблокаторы**
- 3. Антагонисты кальция**

Антиангинальные средства



Историческая справка



- **1846г. – Асканио Собреро синтезировал нитроглицерин и заметил, что при употреблении малых доз под язык вызывает головную боль.**

- **1847г. – Константин Геринг определил дозы нитроглицерина при загрудинной боли.**

- **1879г. – Уильям Мэррил описал гемодинамические эффекты нитроглицерина и рекомендовал использовать его сублингвально при ИБС.**

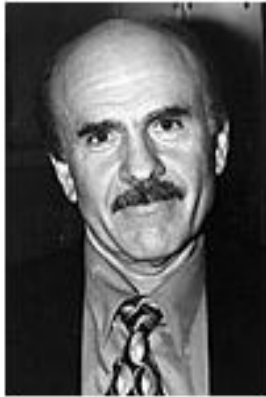
- **По иронии судьбы одним из первых пациентов был изобретатель динамита - Альфред Нобель.**

- **В нобелевской речи Р.Ферчготт отметил: Альфред Нобель, известный экспериментами с нитроглицерином и динамитом, страдал от недостаточного притока оксигенированной крови к сердцу, что можно было бы исправить тем же нитроглицерином — самым известным расширителем кровеносных сосудов**





Robert Furchgott



Louis Ignarro



Ferid Murad

Нобелевский комитет из всех ученых, занимавшихся проблемой оксида азота, выбрал только трех, ставших лауреатами 1998 года: Роберта Ферчготта, Луиса Игнарро и Фериды Мурада, вклад которых в выяснение биологической роли оксида азота действительно велик.

- **В 1980 г. Furchgott и Zawadzki впервые описали релаксацию кусочков аорты с интактным эндотелием в ответ на АХ. Эндотелий ($S_{э}=S$ футбольного поля) выделяет ЭФР на различные стимулы.**
- **В 1986 г. Р.Фёрчготт и Л.Игнарро первыми предположили, что активным началом ЭФР служит оксид азота.**
- **Дилатирующее влияние нитратов на сосуды обусловлено активацией гуанилатциклазной системы и продукцией цГМФ, что приводит к изменению работы мембранных ионных каналов и фосфорилированию белков, и, как следствие, расслаблению гладкомышечных клеток.**

Нитроглицерин – эфир глицерина и азотной кислоты



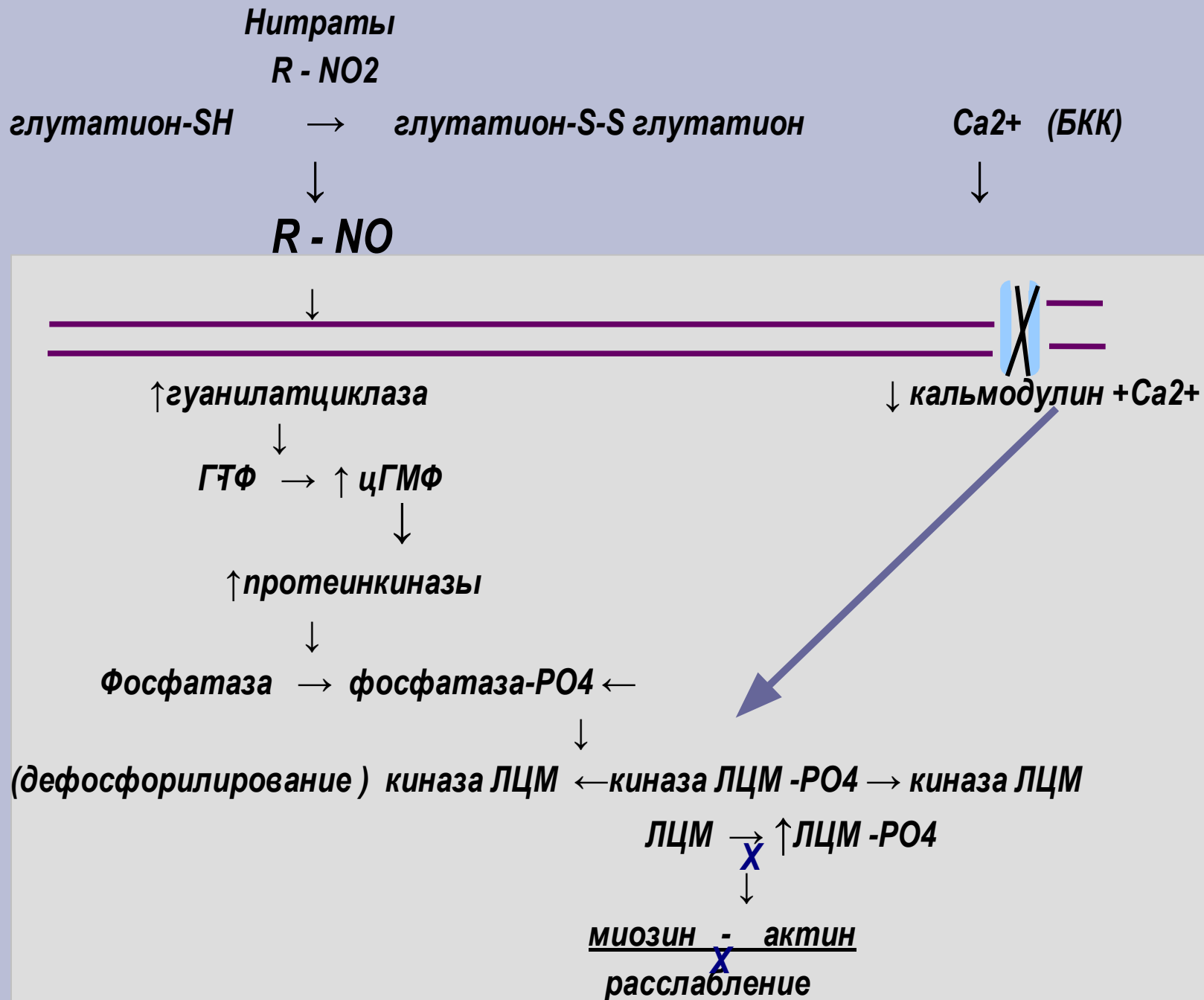
- летучая маслянистая жидкость;
- **!!!** взрывоопасен (в состав таблеток для стабилизации включают микрокристаллическую целлюлозу);
- срок хранения - 1-2 месяца после открытия конвалюты;
- **NB!!!** высокомолекулярные нитраты длительного действия - стабильные твердые вещества

Фармакодинамика нитратов

Гемодинамические эффекты Н. аналогичны действию ЭФРС – NO.

ЭФРС – NO

- образуется в эндотелии сосудов в процессе метаболизма аргинина,
- T_{1/2} – 6-30 мин.;
- окисляется в нитраты и нитриты;
- Выделение NO повышают АХ, СТ, БК, тромбин, глутаминовая кислота;
- NO расширяет сосуды и снижает АД;
- уменьшает агрегацию тромбоцитов;
- выполняет роль медиатора в ЦНС (участвует в формировании долгосрочной памяти, регуляции мозгового кровотока, выделяется под действием глутаминовой кислоты при возбуждении NMDA- рецепторов);
- регулирует секрецию и моторику ЖКТ;
- NO+ макрофагов оказывает токсическое действие на вирусы, бактерии, опухоли;
- **дефицит NO** сопровождается АГ, спазмом коронарных и мозговых сосудов, развитием атеросклероза. Разработаны способы **ингаляции NO для неотложной помощи** легочной гипертензии, респираторном дистресс-синдроме, правожелудочковой СН, в послеоперационном периоде при трансплантации сердца и легких.
- **избыток NO** наблюдается при септическом шоке, энцефалите, пневмонии, гломерулонефрите, гепатите, колите - с лечебной целью используют **ингибиторы NO – синтазы – преднизолон, аминогванетидин.**



Нитраты

- образуют группу-NO в эндотелии сосудов при участии SH-групп глутатиона;
- ↑ **продукцию ПЦ** (сосудорасширяющее и антиагрегантное действие)

В гладкомышечных клетках сосудов

↑ гуанилатциклазу



↑ количество цГМФ



через систему протеинкиназ вызывает дефосфорилирование киназы
ЛЦМ

+

↓ содержания цитозольного Са в области сократительных белков
и препятствует взаимодействию актина и миозина.



релаксация ВСЕХ сосудов

(емкостных и резистивных, емкостные сосуды реагируют при меньшей концентрации, чем резистивные).

Механизм антиангинального действия нитратов

потребления миокардом O₂

↑ доставки O₂ к миокарду

обусловлено гемодинамической разгрузкой миокарда (ГДРМ) за счет ↓ пред- и постнагрузки

- ↓ преднагрузки
 - расширение емкостных сосудов, ↑ депонирования крови в них,
 - ↓ венозного возврата и наполнение левого желудочка в диастолу
 - ↓ работа сердца по перекачиванию меньшего V крови.
- ↓ постнагрузки
 - расширением резистивных сосудов и ↓ ОПСС,
 - ↓ работа сердца по преодолению сопротивления сердечному выбросу.

обеспечивается:

- блокадой центрального симпатического звена коронаросуживающего рефлекса,
- прямым миотропным действием на крупные коронарные сосуды (не имеет решающего значения, составляет 15% АА действия),
- ↓ внутрижелудочкового давления, диастолического напряжения миокарда, и экстравазальной компрессии сосудов, ↑ субэндокардиального кровообращения,
- ↑ коллатерального кровообращения,
- ↓ агрегации тромбоцитов,
- ↑ микроциркуляции за счет ↑ ПЦ в стенке сосудов

Улучшение кровоснабжения ишемизированной зоны

- **оптимизирует функцию дыхательных ферментов;**
- **уменьшает электрическую нестабильность миокарда и риск сердечных аритмий;**
- **разрывает порочный круг ишемия – боль- ишемия.**

Нежелательные эффекты нитратов:

- ортостатическая гипотензия, при снижении АД более чем на 10 мм рт.ст. - коллаптоидная реакция;
- рефлекторная тахикардия (изосорбита динитрат и мононитрат меньше, чем нитроглицерин)
- повышение ВГД, ВЧД, расширение менингеальных сосудов, вызывает головную боль, головокружение (уменьшается приемом валидола, кордиамина, кофеина – при повторном приеме – привыкание);
- образование метгемоглобина;
- Парадоксальная реакция.

- **Привыкание сначала к гемодинамическим, а затем к антиангинальному эффекту** (истощение запасов глутатиона, снижение чувствительности гуанилатциклазы, ускорение инактивации цГМФ фосфодиэстеразой, усиление выделения сосудосуживающего эндотелина-1, рефлекторная стимуляция СНС, активация РААС, ухудшение почечного кровотока в связи с ростом ОЦК).

Для преодоления привыкания:

- увеличение дозы (временный эффект),
 - назначение нитратов средней продолжительности действия перед ожидаемой нагрузкой,
 - чередование БКК, БАБ, антиоксидантных витаминов и нитратов,
 - назначение корректоров – донаторов SH-групп – АЦЦ, метионин; ИАПФ, мочегонные.
- **Синдром «раннего отрицательного последствия» и синдром отдачи** – при внезапном прекращении приема (реже при приеме препаратов длительного действия) - обострение ишемии миокарда, повышение АД.

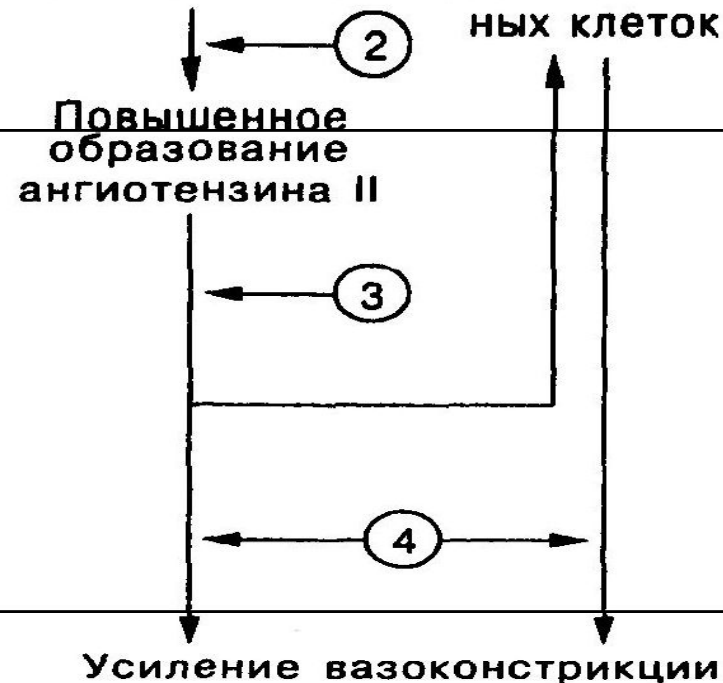
Длительная непрерывная терапия нитратами

Истощение запасов SH-групп в гладкомышечных клетках

Повышенное образование O_2^- в эндотелиальных и гладкомышечных клетках

Рефлекторная активация ренин-ангиотензиновой системы

Повышенное высвобождение эндотелина-1 из эндотелиальных клеток



Толерантность к нитратам

Рис. 10. Механизмы толерантности к нитратам и места приложения действия лекарственных средств, способных ослаблять толерантность к эффектам нитратов. 1 — донаторы сульфгидрильных групп; 2 — ингибиторы АПФ; 3 — блокаторы AT_1 -рецепторов ангиотензина; 4 — апрессин. АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; цГМФ — циклический гуанозинмонофосфат; SH — сульфгидрильные группы; NO — окись азота; O_2^- — супероксидный радикал.

Показания

к применению нитратов

- **Купирование или профилактика приступов стабильной (с/л) и нестабильной стенокардии (с/л, в/в);**
- **инфаркт миокарда (в/в)**
- **Спазм коронарных артерий при коронароангиографии (в/в)**
- **хроническая сердечная недостаточность.**

Противопоказания

к применению нитратов

- **Плохая переносимость;**
- **Повышение ВЧД, ВГД; кровоизлияние в мозг;**
- **Шок, гипотензия ниже 100/60 мм рт.ст.;**
- **Тяжелая анемия;**
- **Констриктивный перикардит**

Сублингвальные и аэрозольные формы нитроглицерина

- применяют для купирования приступов стенокардии (лучше в положении лежа, при температуре 24-26°C эффект увеличивается).
 - нитроглицерин сублингвальные таблетки,
 - спиртовой раствор на сахар (не на хлеб),
 - масляный раствор в капсулах, для быстрого эффекта капсулу раскусить.
 - аэрозоль нитроглицерина – нитроминт
-
- Начало эффекта через 2-3 м, продолжается 10-30 м
 - Иногда применяют для предупреждения приступов стенокардии за 5-10 мин. до предполагаемой физической нагрузки.
 - **ВВ!** После вскрытия упаковки при правильном хранении сохраняет активность 1-2 мес.

Для профилактики приступов применяют нитраты длительного действия

Нитроглицерин

- Трансдермальные формы - пластырь- нитродерм, мазь-нитро (эффект до 10час) – применяются редко, быстрое привыкание,
- трансбуккальные пленки - тринитролонг (3-5час),
- микрокапсулированные препараты в виде таблеток для употребления внутрь - сустак, сустонит (эффект через 10-15 м, продолжается 4 ч.) - малоэффективны, используют при высокой чувствительности к нитратам,

Изосорбида динитрат, действует 4 час, вводят

- внутрь, сублингвально - нитросорбит,
- ингаляционно - изо мак,
- внутривенно - изодинит, кардикс - 12 час,

препараты изосорбита 5-мононитрата:

- моно мак, моночинкве, эффект через 30-45 м, действуют 8-12 ч
- депо препараты: мономак депо, моночинкве ретард начало эффекта через 1-1,5 ч, продолжается 18-24 ч
- сиднофарм (вн, в/в, с/л 6-8 час), эринит (4-6 час).

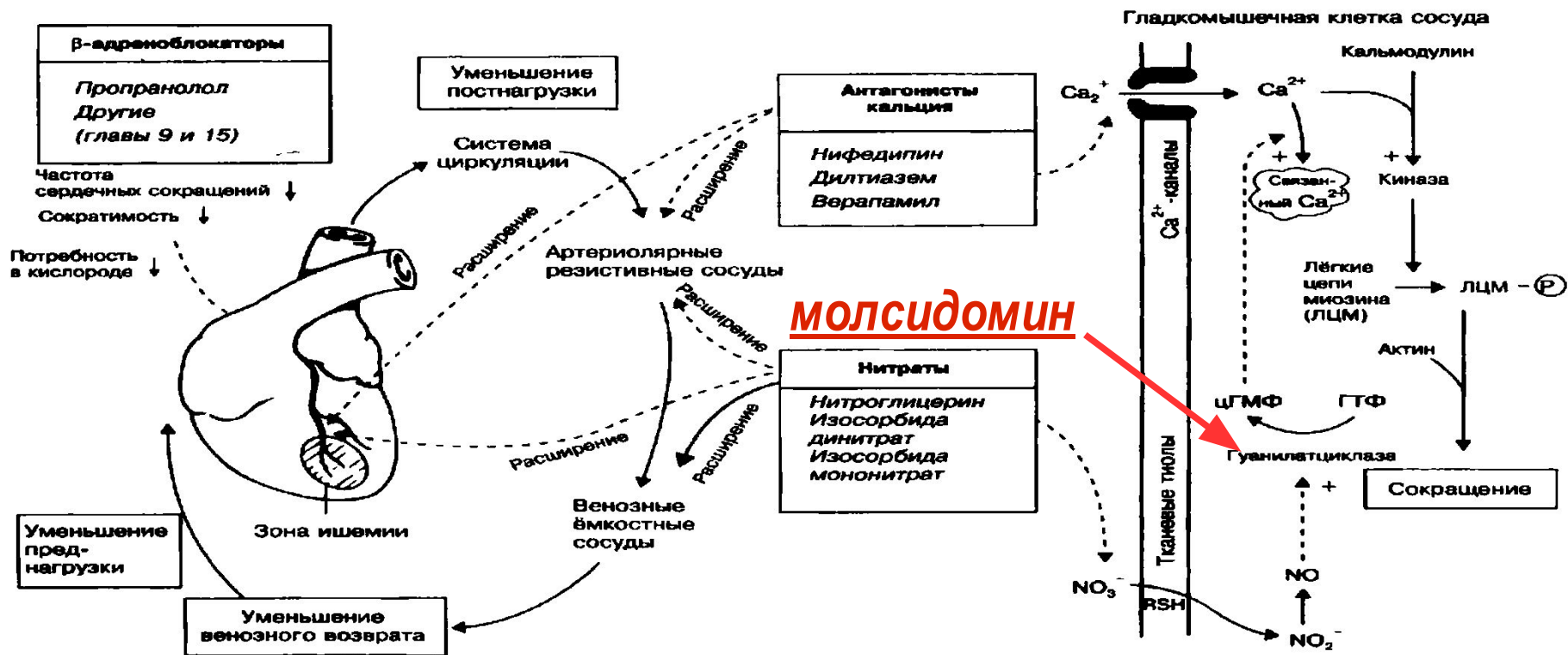
Для лечения **инфаркта миокарда** водные растворы нитроглицерина - нитростат.

Фармакокинетика препаратов органических нитратов

Показатель	Изосорбида тринитрат (Нитроглицерин)	Изосорбида динитрат	Изосорбида мононитрат
Биодоступность	Перорально 0-10% (сублингвально 36-50%)	Перорально 20-30% (сублингвально 59%)	Перорально до 100%
Эффект первого прохождения	+	+	—
Активные метаболиты	+	+	—
Период полувыведения	2 - 4 мин	30-40 (до 90) мин	240-360 мин
Плазменный клиренс, л/мин	50 -70	4	0,11
Объем распределения, л/кг	3	4	0,6
Действие	Короткое (сублингвально 20-30 мин)	Средней длительности (сублингвально 30-60 мин, перорально 180-360 мин)	Длительное (перорально 300-360 мин)

Нитратоподобные соединения - молсидомин (сиднофарм, корватон)

Механизм действия молсидомина похож на механизм нитратов: увеличивает образование цГМФ без образования нитрозотиолов, поэтому к нему не развивается привыкание, в т.ч. перекрестное с нитратами.



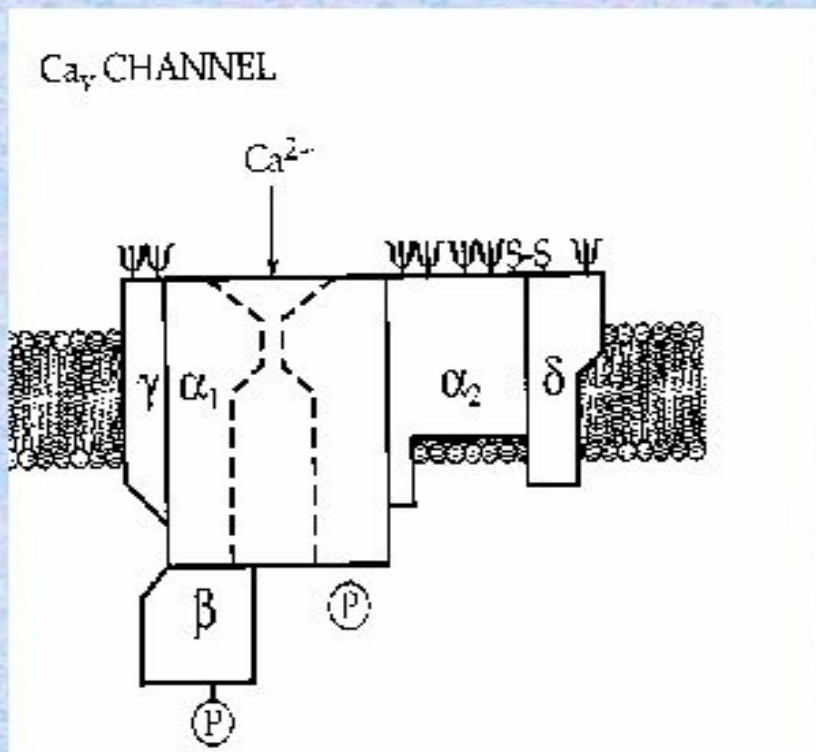
Молсидомин – назначают внутрь (начало действия - 20мин, продолжительность – 6 час) и сублингвально (начало действия- 5 мин, продолжительность – 6-7 час).

Побочные эффекты М.=Н., но менее выражены, переносится лучше.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Кальциевые каналы - трансмембранный белок, состоящий из 5 субъединиц, служит для поступления кальция внутрь клетки.

Схематическое строение кальциевого канала



- Молекулярные массы (kD)

α_1 – 212

α_2 – 125

β – 58

γ – 25

δ – 27

Локализация и функции потенциал-зависимых кальциевых каналов различных типов и их специфические ингибиторы

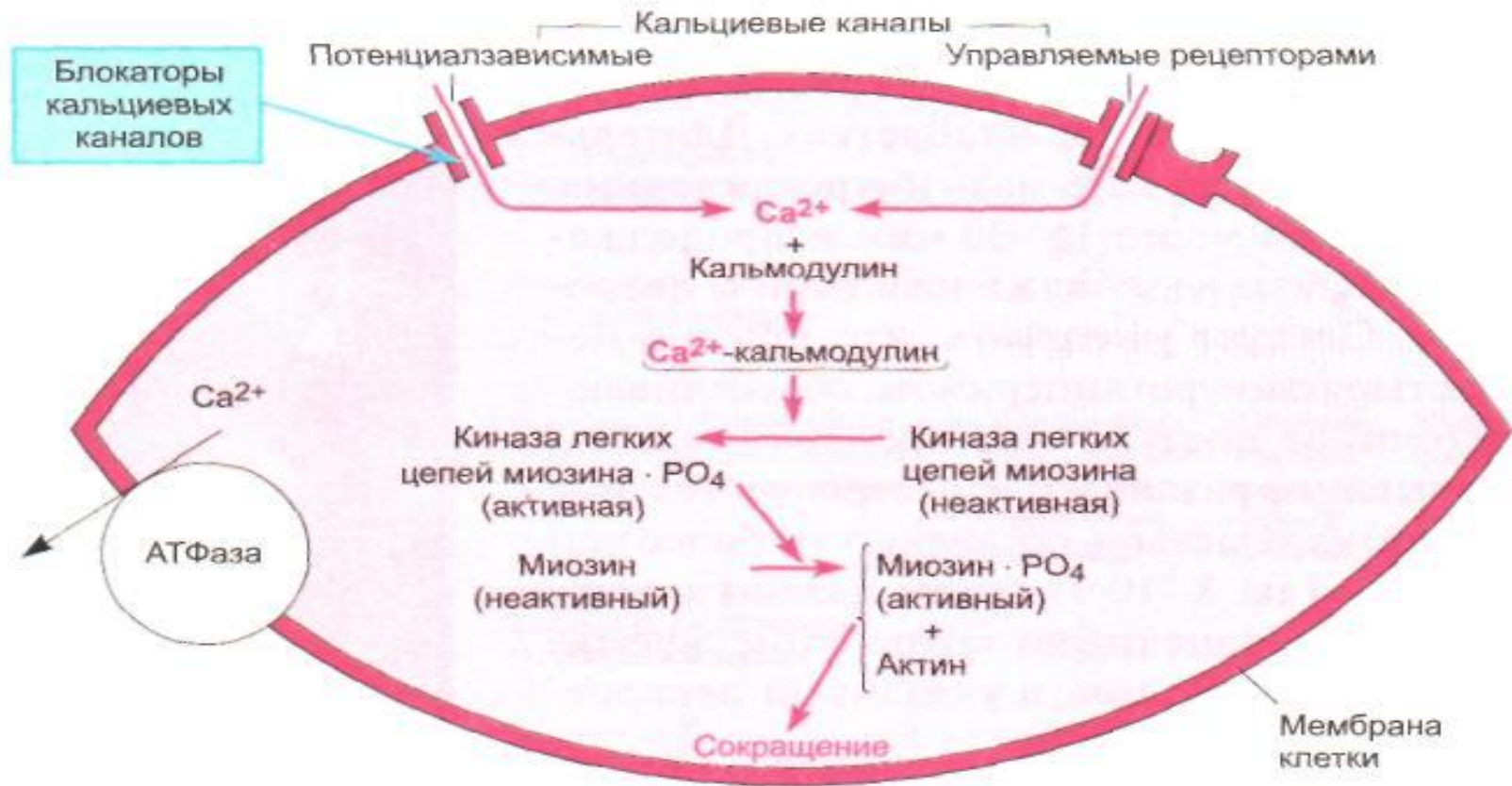
Тип каналов	Локализация	Функция	Ингибиторы
Lm	Кардиомиоциты, гладкомышечные клетки	Сокращение	Верапамил, дилтиазем, нифедипин их гомологи
Ln	Нейроны	(?)	Омега-конотоксин*
Tm	Синусовый и атриовентрикулярный узлы	Поддержание деполяризации клеточной мембраны	Мибефрадил
Tn	Нейроны головного мозга	(?)	Флюнаризин, Циннаризин
N	Нейроны	Высвобождение нейромедиатора	Амилорид**, SNX-111
P	Мозжечковые клетки Пуркинье	(?)	A-аперта*
R	Эндотелиальные клетки	Секреция эндотелийзависимого расслабляющего фактора и эндотелина-1	Исрадипин

Блокаторы медленных Са-каналов

Группа (специфичность)	Блокаторы медленных Са-каналов			
	I поколение	II поколение		III поколение
Дигидропиридины артерии > сердце	Нифедипин	Фелодипин Никардипин Исрадипин- бкк L- и R- типа Нисолдипин Нимодипин Нилвадипин Нитрендипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин ER Исрадипин SR Нисолдипин ER	Амлодипин Лацидипин Леркадидипин Нигулдипин - открыватель К ⁺ каналов
Бензотиазепины артерии=сердце	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	
Фенилалкиламины проводящая система, кардиомиоциты	Верапамил	Верапамил SR	Галлопамил Анипамил Девапамил Ронипамил	Фалипамил- ингибитор синусового узла Тиапамил - блокатор Na каналов
Иная химическая структура			Дипротевверин Мибефрадил БКК Т-, в меньшей степени L-типа	Бепредил Допропидил (блокаторы Na-,K- каналов) Монатепил (α 1-аб)

Достоинства и недостатки различных поколений блокаторов кальциевых каналов (Белоусов Ю.Б., Тхостова Э.Б., 2000)

Поколение	Достоинства	Недостатки
I	Выраженный гипотензивный эффект	Быстрое начало действия, ведущее к активации САС. Большие колебания между макс. и мин. концентрациями препарата в крови на протяжении междозового интервала. Короткая продолжительность действия и необходимость многократного приема. Вариабельная биодоступность, высокая степень пресистемного метаболизма. Низкая тканевая селективность. Высокая частота побочных эффектов.
II	Большая продолжительность действия. Более высокая селективность к сосудам (для класса II б). Менее выраженные отрицательные дромо-, ино- и хронотропные эффекты (для класса II б). Меньше побочных эффектов, обусловленных перепадом содержания препарата в крови.	Колеблющийся клинический эффект в течение 24ч. Быстрое снижение активности, вызывающее потерю эффективности. Возможная преходящая активация САС. Нестабильность показателей биодоступности (для ER-форм различная степень биодоступности).
III	Практически не дают перепадов концентрации в крови. Постепенное начало эффекта. Длительное действие, клинический эффект на протяжении 24 ч	Возможна активация САС.



нарушают вход Ca в клетку по L-потенциалзависимыми КК →
 ↓ образование комплекса Ca -кальмодулин →
 ↓ активацию киназы и фосфорилирование ЛЦМ, вступающих
 в связь с актином →
 вызывают тропомиозиновую депрессию актомиозина
 + нарушают функцию миозиновой АТФ-азы;

- в кардиомиоцитах и проводящей системе сердца (пейсмекер. клетки),
- гладкой мускулатуре сосудистой стенки, а также
- в гладких мышцах бронхов, ЖКТ, МПС, матки,

Блокаторы медленных кальциевых каналов

блокируют медленные потенциал-зависимые КК и уменьшают вход Ca^{2+} в

- **кардиомиоциты;**
- **Клетки проводящей системы (\downarrow деполяризацию);**
- **Гладкомышечные клетки сосудов**
- **внутренних органов;**
- **скелетных мышц;**
- **тромбоциты.**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Вазодилатирующий эффект: *артериол* → ↓ ОПСС → ↓ АД → ↓ постнагрузки

- венул → ↓ преднагрузки на сердце.
- улучшение коронарного, мозгового, почечного кровотока,
- ↑ микроциркуляции в конечностях, ↓ давление в малом круге .
- БКК 3 –й генерации восстанавливают секрецию эндотелиоцитами NO.

Антигипертензивный эффект - снижение системного АД,

↓ ОПСС и МОС (снижение ССС и ЧСС).

Антиангинальное действие

- ↓ ССС+ГДРМ (снижение постнагрузки) → ↓ потребности миокарда в O₂;
- Расширение коронарных сосудов → ↑ доставку к сердцу кислорода; улучшают субэндокардиальный кровоток, процессы микроциркуляции и транскапиллярного обмена в сердечной мышце, коллатеральное кровоснабжение.

Антиаритмическое действие

- ↓ ЧСС;
- ↓ проводимости и ↑ ЭРП в предсердно-желудочковом узле
- ↓ автоматизма Р-клеток синоатриального узла (↓ скорость диастолической деполяризации - фаза 4),
- эктопических очагов в предсердиях и скорости проведения через атриовентрикулярный узел.

Кардиопротективное действие

Регресс гипертрофии левого желудочка и уменьшение массы миокарда левого желудочка при длительном применении.

Ангиопротективный

- уменьшение агрегации тромбоцитов;
- антиатерогенный эффект = ↓ ЛПНП, ЛПОНП + ↑ ЛПВП,
- замедление скорости прогрессирования толщины интимы - медиа каротидных артерий (маркер атеросклеротического поражения сосудов),
- антиоксидантные, антипролиферативные свойства, препятствие проникновению и депонированию эфиров холестерина в сосудистой стенке.

Нефропротективный – регресс протеинурии и замедление прогрессирования ХПН:

- ↑ внутрипочечную гемодинамику
- ↓ почечной гипертрофии и пролиферации мезангиальных клеток,
- предотвращение нефрокальциноза из-за уменьшения перегрузки клеток почечной паренхимы Ca^{2+} .

Диуретический эффект при однократном и длительном введении нифедипина и верапамила повышение экскреции воды и электролитов после солевой нагрузки;

- повышается содержание в плазме и усиливается почечная экскреция натрийуретического гормона.
- Индапамид - мочегонное средство.

Гемодинамические эффекты Блокаторов кальциевых каналов

Точка приложения	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин*
Синусовый узел	↓	↓	0
АВ-узел	↓↓	↓	0
ЧСС	↓	↓	0 ↑
АД	↓↓↓	↓↓	↓↓↓↓
Сократимость миокарда	↓↓	↓	0
Коронарный кровоток	↑	↑↑	↑↑
ОПСС	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓

* NB! Нифедипин короткодействующий в настоящее время для лечения АГ и ИБС не применяются, т.к. увеличивает смертность больных при длительном его применении из-за активации СНС.

Механизм антиангинального действия БКК

↓ потребления миокардом O₂



↑ доставки O₂ миокарду

- ↓ сократимости миокарда;
- расширяют сосуды, снижают ОПСС и АД,
- ↓ пост-, меньше преднагрузку, это ведет к ГДРМ,
- ↓ работа сердца и потребление миокардом O₂

- ↓ тонус коронарных сосудов,
- ↑ объемную скорость коронарного кровотока;
- ↓ диастолическое напряжение миокарда

Кроме того, БКК

- Удаляют H^+ и продукты анаэробного гликолиза из зоны ишемии;
- ↓ активирующее действие ионов Ca^{2+} на лизосомальные ферменты, сохраняют макроэргические фосфаты,
- улучшают функции миофибрилл и митохондрий (кардиопротективное действие);
- ускоряют процессы репарации после инфаркта миокарда;
- оказывают антиагрегантное и антиатеросклеротическое действие.

Побочные эффекты и осложнения

(для группы нифедипина обусловлены в основном периферической вазодилатацией, а в группе верапамила – вызваны влиянием на сердце).

Артериальная гипотония с ишемией миокарда (у 20-30% больных);

Головная боль, головокружение; покраснение лица, чувство жара («приливы»), особенно в начале лечения, резкое снижение АД. «Приливы» обычно вызывает нифедипин.

Отеки ног в области стоп и лодыжек, рук в области локтей.

Брадикардия, АВ-блокада, снижение силы сердечных сокращений, сердечная недостаточность (особенно в ответ на верапамил, при передозировке или нерациональных сочетаниях с другими препаратами).

Рефлекторная тахикардия в ответ на снижение тонуса сосудов (особенно для нифедипина). Препараты группы дигидропиридинов II поколения, обладающие длительным действием (особенно амло-, лацидипин), не вызывают тахикардию.

Запоры (чаще дает верапамил); редко – повышение активности трансаминаз в крови, желтуха, урежение мочеиспускания. Кожная сыпь.

Изредка БКК могут вызывать развитие или усиление имеющегося паркинсонизма (особенно опасны в этом отношении группа **циннаризина**),

синдром отмены (коронароспазм через 2-7 часов, особенно при вливании хлорида кальция)

Противопоказания к применению БКК

- индивидуальная непереносимость;**
- кардиогенный шок;**
- артериальная гипотензия;**
- брадикардия, СН, АВ-блокада (верапамил, дилтиазем);**
- первая неделя после инфаркта миокарда;**
- субаортальный стеноз;**
- первый триместр беременности и лактация**

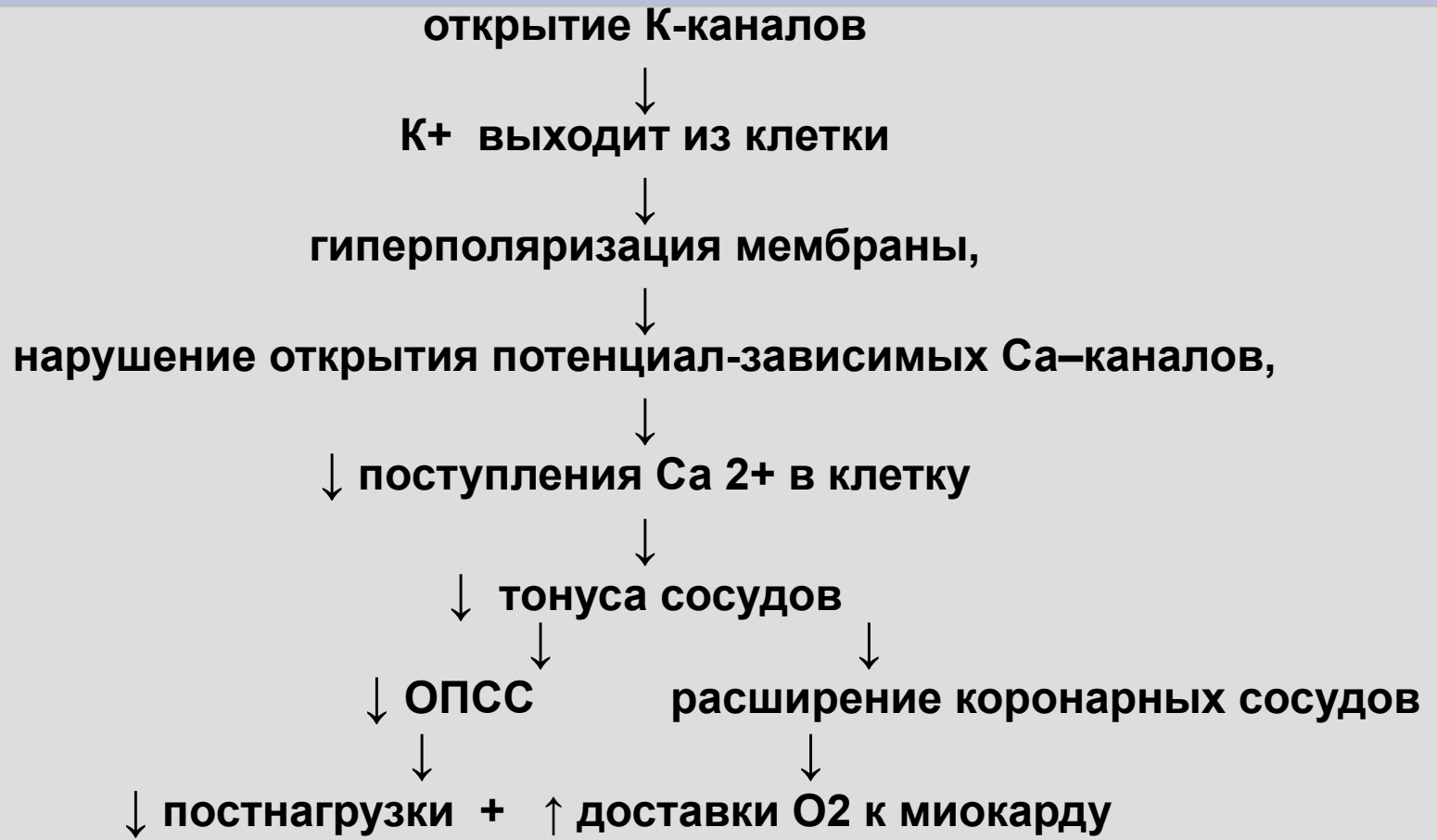
БКК в отличие от бета-Абл

- не вызывает привыкания;
- не влияют на липидный, углеводный, уратный обмен
- понижают тонус бронхов; улучшают выделительную функцию почек;
- меньше влияют на физическую, умственную, сексуальную активность, не вызывают депрессии;
- с БКК и бета-Абл хорошо сочетаются нитраты,
- бета-Абл не рекомендуют сочетать с верапамилом.

Никорандил – активатор калиевых каналов

- открывает K- каналы, вызывает гиперполяризацию мембраны и ↓ вход Ca в кардиомиоциты и сосуды,
- ↓ Ч и ССС и потребление O₂,
- вызывает расширение коронарных сосудов и
- ↑ доставку O₂ к миокарду,
- Применяют для профилактики приступов стенокардии.

Активаторы К-каналов (миноксидил, diaзоксид, никорандил, пиноцидил)



Амиодарон

- оказывает антиангинальное, противоаритмическое действие;
- блокатор χ (кси)-рецепторов, чувствительных к глюкагону, обладающему кардиостимулирующим действием;
- неконкурентно блокирует альфа- и бета-АР, Na, K, Ca каналы;
- ↓ работу сердца, потребление им O_2 ;
- расширяет коронарные сосуды, ↑ коронарный кровоток.

Побочные эффекты: T1/2- 10-50 дней, сохраняются долго.

- АВ- блокада, брадикардия, диспепсия;
- нарушения функции печени, щитовидной железы;
- отложение микрокристаллов в роговице глаза;
- окрашивает кожу в серо-голубой цвет.

Показания:

- профилактика приступов ИБС,
- аритмии

Средства, уменьшающие потребность сердца в O₂

1. β -адреноблокаторы

1.1. Неселективные (β -1,2 БАБ) без внутренней симпатомиметической активности

- Пропранолол (Анаприлин) Тимолол (Блокадрен) Надолол (Коргард) Соталол (Соталекс)

1.2. Неселективные (β -1,2 БАБ) с внутренней симпатомиметической активностью

- Пиндолол (Вискен) Окспренолол (Тразикор) Пенбутолол (Бетапрессин) Бопиндолол (Сандонорм)

1.3. Селективные (β -1 БАБ) без внутренней симпатомиметической активности

- Атенолол (Тенормин) Бетаксоллол (Локрен) Бисопролол (Конкор) Метопролола тартрат (Эгилок) Метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) Талинолол (Кордан) Эсмолол (Бревиблок).

1.4. Селективные (β -1 БАБ) с внутренней симпатомиметической активностью

- Ацебутолол (Сектраль).

1.5. Селективные (β -1 БАБ) с вазодилатирующим действием

- Небиволол (Небилет) Бусиндолол Целипролол (Селектол)

2. Смешанные адреноблокаторы (α 1, β - БАБ)

- Лабеталол (Трандат) Карведилол (Дилатренд).

Фармакологические эффекты, обусловленные блокадой β_1 - и β_2 -АР

Ткань	Рецепторы	Эффект блокады
СА — узел сердца	β_1 и β_2	Уменьшение ЧСС
АВ— узел сердца	β_1 и β_2	Угнетение проводимости
Предсердия	β_1 и β_2	Угнетение сократимости
Желудочки	β_1 и β_2	Угнетение сократимости, проводимости, автоматизма идиовентрикулярных пейсмекеров
Артерии	β_2	Вазоконстрикция
Вены	β_2	Вазоконстрикция
Скелетные мышцы	β_2	Вазоконстрикция, угнетение сократимости, блокада гликогенолиза, снижение потребления калия
Печень	β_2	Блокада гликогенолиза и неоглюкогенеза
Поджелудочная железа	β_2	Уменьшение секреции инсулина и глюкагона
Жировые клетки	β_2	Уменьшение липолиза
Бронхи	β_2	Бронхоконстрикция
Почки	β_1	Уменьшение секреции ренина
Желчный пузырь, желчевыв. пути	β_2	Сокращение
Детрузор мочевого пузыря	β_2	Сокращение
Матка	β_2	Сокращение
ЖКТ (гладкие мышцы)	β_2	Сокращение
Нервные окончания	β_2	Уменьшение высвобождения норадреналина
Паращитовидные железы	β_1 и β_2	Уменьшение секреции паратгормона

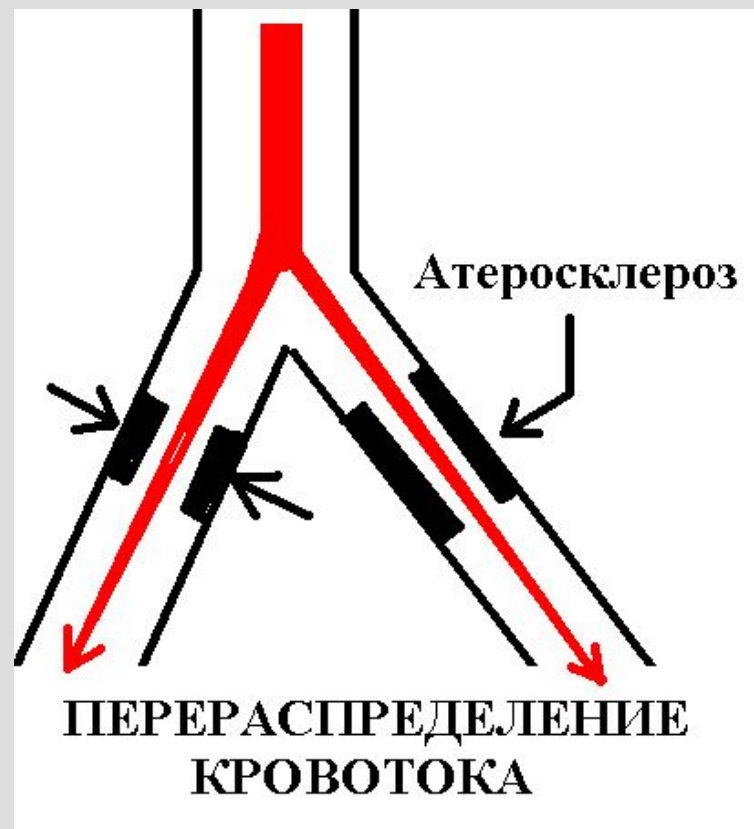
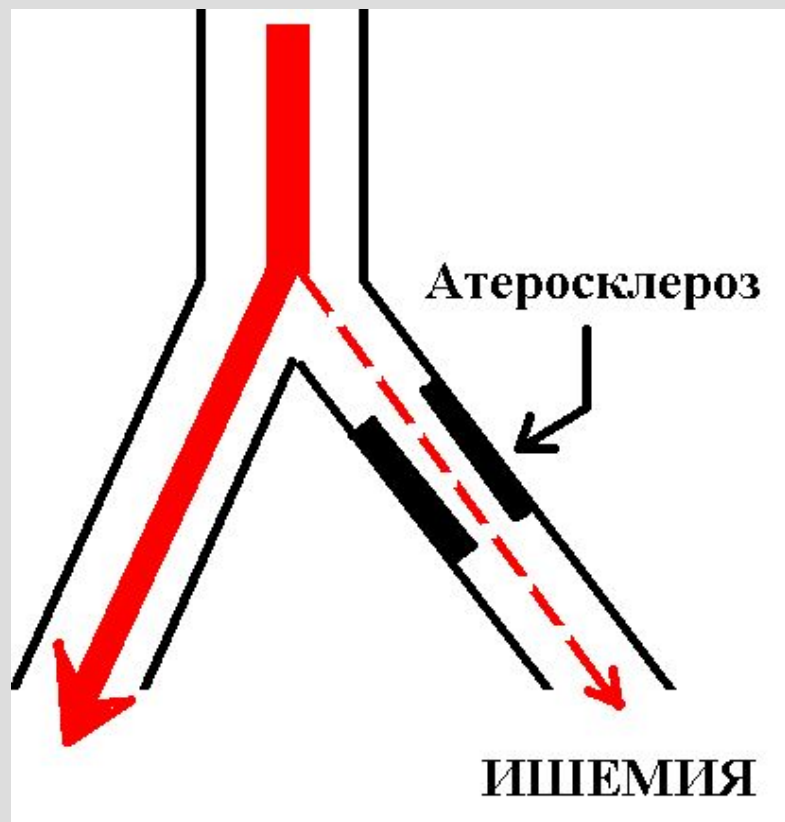
Средства, уменьшающие потребность сердца в O₂

Бета-АБ

- ↓ бета-1 АР в сердце и ↓ адренергические влияния на него, ↓ избыточную стимуляцию САС
- в результате ↓ Ч и ССС, что ведет к ↓ работы сердца и потребления O₂;
- могут ↓ ОПСС и ↓ постнагрузку (см. сл. 54);
- ↓ коронарный кровотока, нивелируется ↓ диастолического напряжения миокарда, смещением кривой диссоциации оксигемоглобина влево.
- кроме антиангинального действия обладают антиаритмическим и антигипертензивным эффектами;
- оказывает анксиолитическое действие;

Блокада β_2 адренорецепторов:

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



показатель		эффект
ЧСС		↓↓
АД		↓
АВ-проведение		↓↓
Сократимость миокарда		↓↓
ОПСС	Неселективные β-1,2 БАБ	↑
	селективные β-1 БАБ	0↑
	Селективные β-1 БАБ с вазодилатирующим действием	↓
	Смешанные адреноблокаторы α1, β - АБ	↓↓
ПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК	Неселективные β-1,2 БАБ	↓
	селективные β-1 БАБ	0↓
	Селективные β-1 БАБ с вазодилатирующим действием	0
	Смешанные адреноблокаторы α1, β - АБ	0↑

Нежелательные побочные эффекты бета-Абл:

- бронхоспазм;
- брадикардия, СН, АВ-блокада, гипотензия;
- ↓ периферического, мозгового кровотока - слабость, чувство усталости;
- метаболические нарушения: усиление атерогенеза, гипогликемия;
- диспепсические явления;
- Селективные бета-АБ имеют меньше побочных эффектов, в меньшей степени ухудшают мозговую, коронарный, периферический кровоток, мало влияют на обмен веществ, тонус матки, реже бронхоспазм;
- Применяют для лечения ИБС на фоне АГ и тахикардии, целесообразна комбинация с нитратами.

Показания к применению БАБ

- *Лечение стабильной и нестабильной стенокардии;*
- *инфаркт миокарда (острый период);*
- *постинфарктный период;*
- *желудочковые тахиаритмии*

NB!!! снижают вероятность внезапной смерти при ИБС,
летальность в остром периоде ИМ и частоту повторного ИМ

Антигипоксанты: производное глиоксиловой кислоты- глио-6, пиридинол

- **↑ переносимость миокардом гипоксии;**
- **в условиях хронической гипоксии, вызывают активизацию анаэробных процессов и тормозит аэробные;**
- **тормозят тканевое дыхание;**
- **проявляют эффективность при распространенном склерозе коронарных сосудов, предназначались для военных целей.**

Специфические брадикардические
-алинидин, фалипамил

- **в терапевтических дозах избирательно ↓ ЧСС и скорость диастолической деполяризации синусного узла, благодаря чему ↓ потребление миокардом O_2 ;**
- **не влияют на гемодинамику и сократительную способность миокарда, что выгодно отличает их от бета-Абл.**
- **Могут применяться для лечения ИБС с СН, артериальной гипотензией.**

Ивабрадин (кораксан) – селективный I_f – ингибитор специфический блокатор входящего ионного тока по смешанным Na/K каналам, которые

- определяют пейсмекерную активность,**
- активируются в момент гиперполяризации, участвуют в возникновении фазы спонтанной медленной диастолической деполяризации в клетках синусового узла**
- определяют частоту сердечных сокращений.**

Ивабрадин – блокирует $I_{f \text{ каналы}}$ и уменьшает ЧСС (на 10 уд/мин) без снижения ССС.

По активности сопоставим с атенололом, но не вызывает бронхоспазма и др. побочных эффектов.

Вызывает нарушения зрения (блокирует родственные f каналам h каналы сетчатки – размытое изображение, усиление яркости).

Противопоказан при АВ-блокаде, брадикардии (менее 50 уд/мин)

ААС, увеличивающие доставку O₂ к миокарду.

Сосудорасширяющие ЛС миотропного действия: Дипиридамо́л (кура́нтил), карбокроме́н

блокируют ФД
↓
увеличивается уровень цАМФ
тканями,
↓
уменьшается вход Ca²⁺
периферические

и аденозиндезаминазу
↓
уменьшают разрушение и захват аденозина
↓
Аденозин расширяет сосуды коронарные и

увеличивает объемную скорость коронарного кровотока и доставку O₂,

- увеличивают количество коллатералей;
- оказывают антиагрегантное действие;
- снижают АД, увеличивают ЧСС;
- нормализует липидный обмен;
- серьезным недостатком коронаролитиков является «синдром обкрадывания»: расширяются сосуды в непораженной зоне, а в зоне ишемии сосуды не расширяются т.к. при гипоксии они могут быть предельно расширены или склерозированы, происходит перераспределение коронарного кровотока в пользу здоровой зоны, а в зоне ишемии коронарный кровоток ухудшается;
- вызывают диспепсические явления;
- головную боль; гипотензию.

**ААС, увеличивающие доставку O₂ к миокарду.
Сосудорасширяющие ЛС миотропного действия:**

- **Дротаверин (но-шпа) и папаверин взаимодействуют с риаодиновыми рецепторами уменьшают выход Ca²⁺ из депо к сократительным белкам и препятствуют контрактильному взаимодействию актина и миозина.**
- **Снижают тонус гладкой мускулатуры сосудов, т. ч. коронарных, увеличивая доставку O₂ к миокарду и внутренних органов (колики);**
- **Папаверин ухудшает проводимость миокарда.**
- **Умеренно снижают АД;**
- **имеют вспомогательное значение и применяют для профилактики приступов стенокардии, курантил - для велоэргометрической пробы (для определения функционального резерва).**

Рефлекторные вазодилататоры (валидол)

–25-30% раствор ментола в ментиловом эфире
изовалериановой кислоты.

- Действует с холодовых рецепторов ротовой полости, рефлекторно расширяя коронарные сосуды;
- Начало действия - 1 мин, продолжительность действия - 10-15 мин.;
- принимают под язык в виде раствора на кусок сахара, капсул и таблеток.
- **Малоэффективен!** Применяют для купирования приступов, на ранних стадиях ИБС.
- Уменьшает головную боль при использовании нитроглицерина.

Атипичные бета-АМ- оксифедрин, нонахлазин

Типичные бета-АМ и ксантины расширяют коронарные сосуды (возбуждают бета-2 АР), вызывают тахикардию (возбуждают бета-1 АР) и увеличивают потребление O₂

- ↑ преимущественно бета-2 АР сосудов и ↑ коронарный кровоток,
- оказывают частичное бета-Абл,
- прямое хининоподобное,
- метаболическое антигипоксическое действие.

Стабильные аналоги простаглицлина - айлопрост, карбациклин

П.- коротко живущий простаглицлин (1,5 мин), эндогенный регулятор сосудистого тонуса;

- длительноживущие аналоги ПЦ,
- расширяют сосуды,
- ↓ агрегацию тромбоцитов,
- стабилизируют мембраны лизосом (↓ некроз).
- Применяют редко, место в терапии ИБС не определено.

Дополнительные подходы к лечению ИБС

Метаболическая кардиопротективная терапия ТРИМЕТАЗИДИНОМ (предуктал) и L-карнитином

- в митохондриях кардиомиоцитов ингибирует фермент окисления жирных кислот – ацетилкоэнзим А ацетилтрансферазу (тиолазу), переключает энергопродукцию от окисления жирных кислот на окисление глюкозы.
- ↓ потребность миокарда в O₂, лучше используется остаточный O₂
- ↑ образование АТФ и креатинфосфата; ликвидирует внутриклеточный ацидоз;
- оказывает антиоксидантное действие (↑ активность глутатионпероксидазы и ↓ ПОЛ);
- не вызывает гемодинамических эффектов, но ↑ работоспособность миокарда и переносимость нагрузок;
- потенцируют действие нитратов БАБ, БКК;
- назначают при ИБС на фоне низкого АД, у пожилых больных с сахарным диабетом, вводят внутрь.

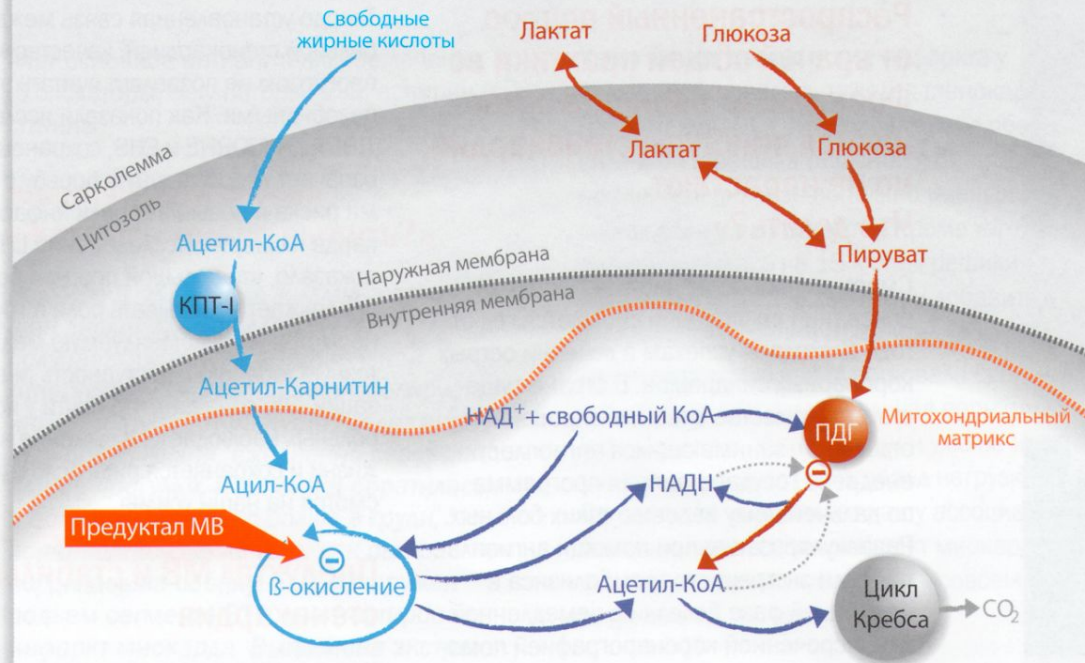


Рисунок 1.

Метаболизм углеводов и жирных кислот в митохондриях имеет общие субстраты (НАД⁺ и свободный КоА) и продукты (НАДН и ацетил-КоА). Активное окисление жирных кислот препятствует окислению пирувата за счет повышения отношения НАДН/НАД⁺ и ацетил-КоА/свободный КоА. При этом снижается захват и окисление глюкозы и лактата в сердце. Частичное ингибирование окисления жирных кислот ингибиторами β-окисления жирных кислот и КПТ-1 усиливает окисление пирувата, лактата и глюкозы.

Анаболические средства

- увеличивают количество гликогена, креатин-фосфата, АТФ,
- оказывают дигиталисоподобное действие.
- Применяют с Н. у тяжелобольных, пожилых людей.

Антибрадикининовые средства - продектин (ангинин)

- уменьшает количество брадикинина, его прессорное действие, ЧСС, отек сосудистой стенки, агрегацию тромбоцитов,
- улучшается микроциркуляция,
- антиатерогенное действие.
- применяют при ИБС в сочетании с нарушением периферического кровообращения.

Схема ступенчатого назначения антиангинальных препаратов больным со стабильной стенокардией различных функциональных классов

	Характер и объем антиангинальной терапии	Функциональный класс стенокардии			
		I	II	III	IV
1 ЭТ ап	Монотерапия				
	β - адреноблокатор	-	+	-	-
	Блокатор кальциевых каналов	-	+	-	-
	Нитрит	-	+	-	-
2 ЭТ ап	Сочетание двух препаратов				
	β - адреноблокатор + нитрат	-	+	+	-
	β - адреноблокатор + блокатор кальциевых каналов	-	-	+	-
	Блокатор кальциевых каналов + нитрат	-	+	+	-
	β - адреноблокатор + антигипоксанта	-	+	+	-
3 ЭТ ап	Сочетание трех и более препаратов				
	β - адреноблокатор + блокатор кальциевых каналов + нитрат	-	-	+	+
	β - адреноблокатор + нитрат + антигипоксанта	-	-	+	+
	β - адреноблокатор + блокатор кальциевых каналов + антигипоксанта	-	-	+	+

Фармакотерапия острого инфаркта миокарда.

- Купирование боли: наркотические анальгетики, нейролептаналгезия, анальгезия закисью азота, натрия оксибутиратом;
- Борьба с аритмией: антиаритмические средства (препарат выбора – лидокаин - не снижает сократимости миокарда); соли магния - панангин, аспаркам
- Профилактика вторичных венозных тромбозов, ограничение размеров инфаркта:
 - антикоагулянты – гепарин, фраксипарин;
 - антиагреганты – АСК,
- Фибринолитики – фибринолизин
- Бета-Абл (если нет брадикардии, СН, бр. астмы);
- для устранения СН – O₂, допамин, добутамин, вазодилататоры - нитроглицерин (если нет гипотензии), петлевые диуретики, опиаты.
- **NB!!!** СГ не назначают, при гипоксии их токсическое действие возрастает.

Благодарю за внимание!