

# АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА



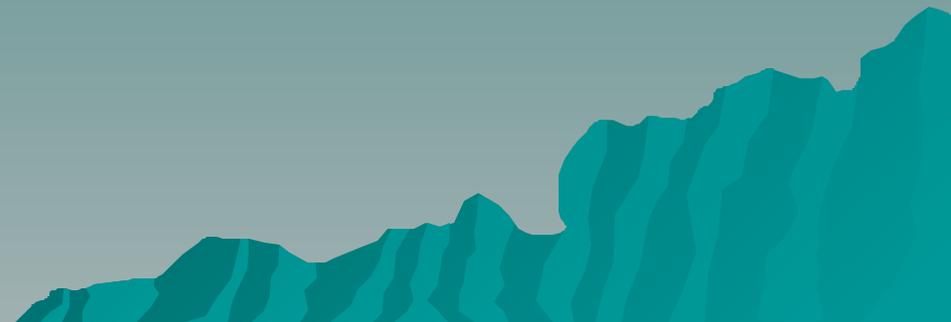
## ПЛАН ЛЕКЦИИ

1. Ишемическая болезнь сердца
  2. Классификация и номенклатура антиангинальных средств
  3. Фармакомаркетинг
  4. Фармакологическая характеристика антиангинальных средств
  5. Сравнительная характеристика препаратов
  6. Форма выпуска и дозировка
- 

## Ишемическая болезнь сердца

- ◆ Ишемическая болезнь сердца (ИБС) возникает при несоответствии потребностью сердца в кислороде и его кровоснабжением (доставкой кислорода)
- ◆ Антиангинальные средства - препараты, которые снижают потребность миокарда в кислороде, улучшают венечное кровообращение, повышают доставку кислорода к кардиомиоцитам, активизируют

# Классификация и номенклатура



# Классификация и номенклатура

## I. Средства, которые уменьшают потребность миокарда в кислороде и увеличивают поступление кислорода к миокарду

1. Нитровазодилататоры: органические нитраты и производные сиднонимина\*

Нитроглицерин

Глицерол тринитрат (Сустак)

Изосорбит динитрат

Изосорбид мононитрат

**Молсидомин\***

2. Блокаторы медленных кальциевых каналов:

дигидропиридины\* фенилалкиламины\*\* нзодиазепины\*\*\*

Амлодипин\* (Норваск)

Нифедипин\*

Исрадипин\*

Никадипин\*

Верапамил \*\*

Галопамил\*\*

Дилтиазем \*\*\*

3. Разные препараты

Амиодарон

## Классификация и номенклатура

### **II. Средства, которые уменьшают потребность миокарда в кислороде - $\beta$ -адреноблокаторы**

#### 1. Селективные и с внутренней симпатомиметической активностью\*

Атенолол

Метопролол

Талинолол

Ацебутолол \*

#### 2. Неселективные и с внутренней симпатомиметической активностью\*

Пропранолол

Оксспренолол \*

Пиндолол\*

## Классификация и номенклатура

### **III. Средства, которые увеличивают поступление кислорода к миокарду, спазмолитические средства\*, эфирные масла\*\* и препараты разных групп\*\*\***

Карбокромен

Дипиридамол (курантил)

Папаверина г/х\*

Дротаверин\* (но-шпа)

Валидол\*\*

Пентоксифилин\*\*\*

### **IV. Средства, которые повышают устойчивость миокарда к гипоксии**

Триметазидин

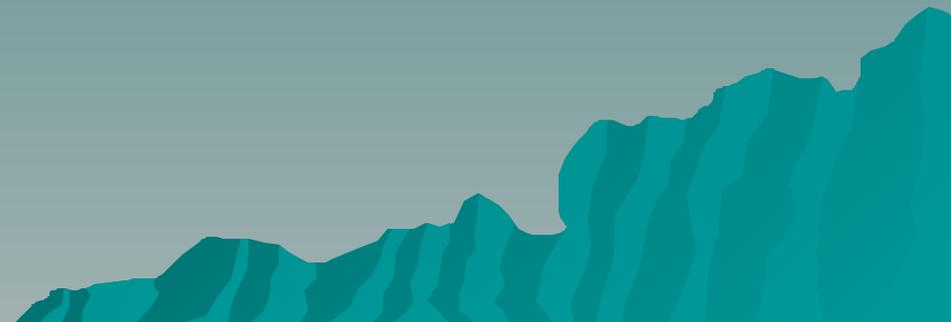
Рибоксин

Кроме этих средств, которые составляют основу современной терапии ИБС, широко используют психоседативные препараты, антикоагулянты, тромболитики, витамины, противосклеротические средства, которые повышают стойкость миокарда к гипоксии и ишемии (антиоксиданты, АТФ, аскорбиновая кислота).

# Фармакомаркетинг

- Количество в мире INN - 95
- Торговые марки - 2676
- Возобновление по INN (за последние 5-7 лет) - 6
- % обновления в группе - 6,3%
- Перечень новых препаратов
  - Гексобендин (Дитримин),
  - Никорандин (Перизалол),
  - Бепридил (Кордиум),
  - Пинацидил,
  - Пентаеритритила тетранитрат (Дилкоран),
  - Нитроглицерин ретард,
  - Сулодексид

# Фармакологическая характеристика антиангинальных препаратов



## *Механизм действия*

- ◆ ***Нитровазодилататоры*** связываются с SH-группами эндогенных нитратных рецепторов внутри гладкомышечных клеток, метаболизируются в оксид азота (NO) и S-нитрозотиолы, которые вызывают активацию аденилатциклазы и накопление внутриклеточного цАМФ, который тормозит поток ионов кальция в середину клеток и одновременно увеличивает выход из них этих ионов (нитроглицерин, сустак, изосорбид мононитрат).

# Фармакологическая характеристика антиангинальных препаратов

## Механизм действия

- ◆ **Нитроглицерин** также стимулирует образование сосудорасширяющих простаглиннов в стенке сосудов, рефлекторно стимулирует выделение катехоламинов, которые увеличивают поток тормозных импульсов к сосудодвигательному центру (клофелинподобный механизм).
- ◆ Антиангинальный механизм **молсидомина подобный нитроглицерину, но для реализации антиангинального эффекта не нуждается во взаимодействии с SH-группами белков. Принадлежит к пролекарственным средствам: в организме превращается в NO, что и предопределяет антиангинальный эффект.**
- ◆ **Блокаторы медленных кальциевых каналов** уменьшают трансмембранный кальциевый поток внутрь кардиомиоцитов, клеток гладкой мускулатуры сосудов и клеток Пейсмейкера в результате уменьшения количества функционирующих каналов и сокращения срока пребывания кальциевого канала в открытом состоянии. Механизм действия антагонистов кальция является значительно шире, чем блокада кальциевых каналов: непосредственное влияние на кальмодулин, угнетение активности фосфодиэстеразы, высвобождение кальция из внутриклеточных депо и агрегации тромбоцитов.

## Фармакологическая характеристика антиангинальных препаратов

### *Механизм действия*

**Амиодарон (кордарон)** неконкурентно блокирует  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторы, кальциевые и натриевые каналы.

**$\beta$ -адреноблокаторы** блокируют  $\beta_1$ -рецепторы миокарда, это устраняет симпатико-адреналовые влияния на миокард, что предопределяет уменьшение работы сердца: снижение силы и частоты сокращений и уменьшения потребности миокарда в кислороде

**Дипиридамол** подавляет фермент аденозиндезаминазу, способствует накоплению аденозина в миокарде, что приводит к расширению небольших коронарных сосудов.

**Триметазидин** обеспечивает трансмембранный перенос натрия, калия, поддерживает гомеостаз в

# Фармакологическая характеристика антиангинальных препаратов

## **Фармакодинамика**

- ◆ Все препараты обладают антиангинальным эффектом. Но каждая группа антиангинальных средств имеет свои особенности фармакодинамики.
- ◆ Так, **нитровазодилататоры** вызывают расширения вен и артерий; уменьшение пред- и постнагрузки на миокард; уменьшение диастолического давления и напряжение стенки желудочка, улучшения перфузии миокарда (особенно зон ишемии), улучшают кровообращение в субэндокардиальных отделах и коллатеральное кровообращение, уменьшение центральных вазоспастических рефлексов. Нитровазодилататоры уменьшают АД, агрегацию тромбоцитов, повышают ВЧД, вызывают рефлекторную тахикардию.
- ◆ **Нитроглицерин (нитроглицерин-ретард)** снижает тонус преимущественно венозных сосудов миокарда, мозга, внутренних органов, сетчатки, бронхов.

## Фармакологическая характеристика антиангинальных препаратов

### **Фармакодинамика**

**Блокаторы кальциевых каналов** уменьшают силу и частоту сокращений сердца; расширяют периферические сосуды и коронарные артерии, уменьшают постнагрузку на миокард; имеют антигипертензивный и антиаритмический эффекты. Имеют кардиопротекторное действие и способность предотвращать развитие некроза миокарда. Они способствуют расчетливому распределению кислорода в сочетании с длительным расширением венечных артерий.

- ◆ **Амиодарон (кордарон)** обладает антиангинальным эффектом. Уменьшая ЧСС, приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. Препарат также уменьшает сопротивление коронарных артерий, что предопределяет улучшение кровообращения в венечных сосудах. Кроме этого, амиодарон способен способствовать повышению энергетических резервов миокарда.

# Фармакологическая характеристика антиангинальных препаратов

## **Фармакодинамика**

- ◆ ***β-адреноблокаторы*** уменьшают силу и частоту сердечных сокращений (антиангинальный эффект), замедляют проведение импульса в автономной системе сердца (антиаритмический эффект), уменьшают сердечный выброс, адренергическую стимуляцию периферических сосудов и высвобождает ренин почками (антигипертензивный эффект).
- ◆ Кроме того ***пропранолол*** оказывает седативный, бронхоспастический, гипогликемический эффекты.
- ◆ ***Дипиридамол*** имеет антиагрегантный эффект.
- ◆ ***Дипиридамол и карбокромен*** увеличивают колатеральное кровообращение и поступление кислорода к миокарду.
- ◆ ***Триметазидин*** нормализует метаболические процессы в зоне ишемии миокарда, уменьшает повреждение мембран клеток (вызвано свободными радикалами), имеет антитромбоцитарное действие.

## Фармакологическая характеристика антиангинальных препаратов

### ***Показание к применению***

1. Купирование (сублингвально – нитроглицерин, молсидомин) и профилактика приступов стабильной и нестабильной стенокардии (нитровазодилататоры, амиодарон).
2. Острый инфаркт миокарда (внутривенно – нитроглицерин, глицерол тринитрат), восстановительное лечение после ИМ (изосорбид мононитрат).
3. Комплексная терапия острой и хронической сердечной недостаточности (все нитровазодилататоры).
4. Ишемическая болезнь сердца ( $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, нифедипин – только пролонгированные формы).
5. Гипертоническая болезнь (нифедипин, амлодипин (норваск,), атенолол, **исрадипин**, никардипин), гипертонический криз (нифедипин)

## Показание к применению

6. Наджелудочковые тахиаритмии (атенолол , верапамил, галопамил, дилтиазем), хроническая сердечная недостаточность (без тахикардии) и нарушение периферического кровообращения (нифедипин, амлодипин (норваск, амлодипин-3Т), исрадипин, никадипин).
7. Сосудистые поражения головного мозга (исрадипин, никадипин).
8. Стенокардия напряжения и тахиаритмии, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда в восстановительный период ( $\beta$ -адреноблокаторы, триметазидин, рибоксин).
9. Профилактика головной боли сосудистого генеза (атенолол , метопролол, пропранолол).
10. Профилактика приступов стенокардии напряжения (нитроглицерин , атенолол, карбокромен, дипиридамола)
11. Профилактика гиперкоагуляционного синдрома (дипиридамола).
12. Миокардиодистрофия (рибоксин).

# Фармакологическая характеристика антиангинальных препаратов

## ***Побочное действие***

- ◆ При приеме **нитроглицерина** возможна ортостатическая гипотония, при приеме последнего в вертикальном положении - тахикардия, головная боль в результате повышения внутричерепного давления. В больших дозах (больше, чем терапевтические) повышается внутриглазное давление и возникает метгемоглобинемия.
- ◆ Важный побочный эффект **нитратов** – синдром “лишения”. Он проявляется ухудшением клинического хода стенокардии и даже смертью больных через 1-2 сутки после резкого прекращения приема препаратов. При применении мази или пластыря возможные аллергические реакции, раздражение кожи.
- ◆ При применении **молсидомина** возможна головная боль и небольшое снижение артериального давления.
- ◆ Побочные эффекты **блокаторов медленных кальциевых каналов** (кроме амлодипина (норваск)) выражается резкой артериальной гипотензией, брадикардией, слабостью. При длительном применении могут возникать запоры атонического

## Фармакологическая характеристика антиангинальных препаратов

### ***Побочное действие***

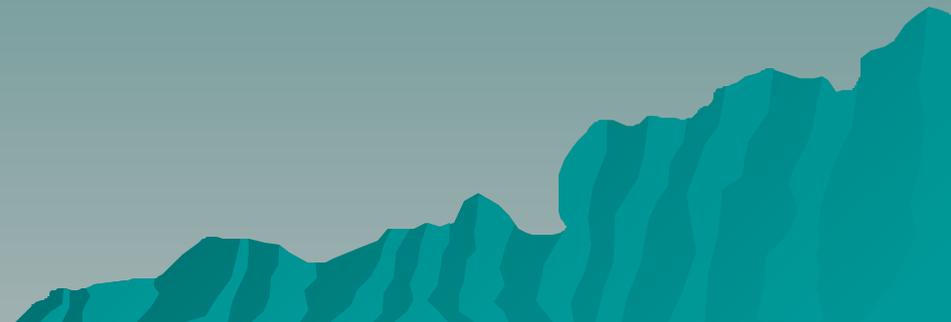
- ◆ При длительном приеме больших доз **амиодарона** возможно возникновение атаксии, тремора, мышечной слабости, тошноты, запора, гепатита, резистентной к холинолитикам синусной брадикардии, гипотензии, сердечной недостаточности, возможно развитие гипо- и гипертиреозидизма, фотосенсибилизации, аллергическим реакциям и снижению половой активности. В случаях длительного применения амиодарона у больных наблюдаются откладывания в эпителии роговицы глаз липофусцина, нарушение функции щитовидной железы.
- ◆ При применении **β-адреноблокаторов** – в случае приема неселективных препаратов - синусная брадикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, бронхоспазм, выявление ангиоспазма. После быстрой отмены β-адреноблокаторов на протяжении нескольких суток может развиваться синдром “отмены”.
- ◆ **Карбокромен** редко вызывает побочные эффекты. Последние возникают главным образом при передозировке: брадикардии, головная боль, слабость, тошнота, рвота
- ◆ При применении **дипиридамола** возможны аллергические реакции, гипотония, синдром “обрадывания” (то есть уменьшается кровоснабжение ишемических участков).

# Фармакологическая характеристика антиангинальных препаратов

## **Противопоказания**

- ◆ **Нитроглицерин** и другие органические нитраты запрещается принимать больным глаукомой, эпилепсией, церебральными формами ГХ, при кровоизлияниях в мозг.
- ◆ Применение **молсидомина** противопоказано при кардиогенном шоке и тяжелой гипотензии.
- ◆ Абсолютными противопоказаниями к **применению блокаторов кальциевых каналов** является кардиогенный шок, тяжелая застойная сердечная недостаточность, выраженная артериальная гипотензия, печеночная и почечная недостаточности, беременность и лактация.
- ◆ Противопоказаниями к приему **амиодарона** является слабость синусного узла, гипокалиемия, беременность и лактация.
- ◆ **β-адреноблокаторы** нельзя использовать при застойной сердечной недостаточности, бронхоспазме, тяжелых депрессиях, инсулинотерапии.
- ◆ Применение **карбокромона** противопоказанное при язвенной болезни желудка, заболеваниях печени и почечной недостаточности, атеросклерозе.
- ◆ **Дипиридамол** нельзя принимать при распространенном атеросклерозе венечных артерий.

***Сравнительная  
характеристика  
препаратов***



## Сравнительная характеристика препаратов

### Нитровазодилататоры

- ◆ Нитросоединения являются сложными эфирами азотной кислоты. **Нитроглицерин** является эталонным препаратом нитратов и антиангинальных средств.
- ◆ Нитроглицерин вызывает миотропное действие на мышцы сосудов, преимущественно расширяет емкостные сосуды – крупные коронарные артерии, а также вены с последующим увеличением в них объема депонируемой крови. За счет этого уменьшается венозное возвращение крови к сердцу и уменьшается давление в сосудах малого круга. Возникает гемодинамическая разгрузка миокарда.
- ◆ При сублингвальном введении нитроглицерина эффект наступает через 30 секунд и сохраняется 15 – 30 минут

Сравнительная характеристика нитроглицеридов

Препарат, врачебная форма	Способ введения	Начало действи я (мин)	Макси- мальный эффект	Длительн -ость действия	Показание	
					купиро- вание нападе н ия	профи- лактика нападе н ия
Нитроглицери н (таблетки, капсулы, раствор)	Сублинг- вально (под язык)	1-2	2-5 мин	10-30 мин	+	-
Тринитролонг (пластики)	Букально (за щеку)	2-3	30-60	3-5 час	+	+
Нитромазь	Трансдер- мально	15-60	1-2 час	3-8 час	-	+
Нитродерм (пластырь)	Трансдер- мально	60-120	2-10 час	до 24 час	-	+
Сустак форте (таблетки)	Внутрь	20-30	45-120 мин	4-6 час	-	+
Изо сорбид динитрат (таблетки)	Сублинг- вально Внутрь	3-10	20-40 мин	1-2 час	+	+
		20-50	1,5-3 час	3-6 час	-	+
Изо сорбиду моонитрат (таблетки)	Внутрь	20-50	2-3 час	10-12 час	-	+
	Внутрь					
Пентаэрит- ритил тетранитрат	Внутрь	10-50	2-3 час	10 час	-	+
	Внутрь					
Молицидо мин		20		4-6 час	-	+
			30-60 мин			

## Сравнительная характеристика препаратов

- ◆ **Изосорбид динитрат** является одним из основных антиангинальных препаратов для перорального применения. Общая длительность действия препарата 4-5 часов и больше.
- ◆ **Изосорбид мононитрат** по характеру действия близок к изосорбиду динитрату, наделенный более высокой биодоступностью и имеет более длительный период полувыведения.

## *Сравнительная характеристика препаратов*

### *Производные сиднонимина*

- ◆ ***Молсидомин*** увеличивает емкость венозной системы, уменьшает ударный объем, улучшает коллатеральное кровообращение, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Применяют для профилактики приступов стенокардии. Оказывает антиангинальный эффект через 2-10 мин, длительность его около 5 час. Значительно меньше развивается толерантность.

## ***Сравнительная характеристика препаратов Блокаторы кальциевых каналов***

***Антагонисты кальция*** разделяют на препараты:

- ◆ **Первого поколения:** верапамил, нифедипин, дилтиазем.
- ◆ **Второго поколения:** с медленным высвобождением действующего вещества.
- ◆ **Третьего поколения:** препараты новой химической структуры: амлодипин (норваск), фелодипин, лацидипин.
- ◆ **Антагонисты кальция** имеют кардиопротекторное действие и способность предотвращать развитие некроза миокарда, поэтому они имеют преимущество перед другими сосудорасширяющими средствами

*Сравнение блокаторов в кальцевых каналах*

Препарат	T1/2 час.	Активность			Влияние на функции миокарда	
		антигипертензивное	антиангинальное	противоаритмическое	Сокращения	ЧСС
Дилтиазем	3-4	++	+++	++	↓↓	↓
Верапамил	6	++	+++	+++	↓↓↓	↓↓
Нифедипин	4	+++	+++	+	↓	↑
Никардипин	2-4	+++	+++	-	0	↑
Амлодипин	35-50	+++	+++	+	0	-

Обозначение: (+)-степень активности; (-)-отсутствие эффекта; ↑ - усиление и ↓ -ослабление соответствующих функций сердца.

# Сравнительная характеристика препаратов

## Блокаторы $\beta$ -адренергических рецепторов

- ◆ **Атенолол (атенолол-ЗТ)** Сравнительно с метопрололом имеет более длительное действие. Атенолол не нарушает сон, эмоциональную сферу. Эффективен при вторичной профилактике у больных, которые перенесли инфаркт миокарда, и больных стенокардией. Уменьшает некрозы миокарда у больных с травмами головы.
- ◆ **Метопролол** - селективный  $\beta$ I-адреноблокатор, подавляет стимулирующий эффект катехоламинов при физической и психоэмоциональной нагрузке, особенно у больных с бронхиальной астмой и сахарным диабетом.
- ◆ **Талинолол** – селективный  $\beta$ 1-адреноблокатор. Применение препарата у больных инфарктом миокарда способствует ограничению зоны инфаркта и уменьшает риск развития аритмий. Действует антигипертензивно без ортостатической гипотензии.

# Сравнительная характеристика препаратов

Блокаторы  $\beta$ -адренергических рецепторов

Ацебутолол имеет также антиаритмическое действие.

Пропранолол хорошо всасывается слизистой оболочкой ЖКТ, проникает сквозь плацентарный барьер. Его применяют при неэффективности других препаратов, для лечения стенокардии покоя, но особенно стенокардии напряжения, при наличии сопутствующих ИБС аритмий и артериальной гипертонии. Прекращают применение препарата при ИБС постепенно.

Окспренолол в сравнении с пропранололом выявляет менее выразительное влияние на силу и частоту сердечных сокращений, потому что наделен внутренней симпатомиметической активностью. Подавляет сократительную активность миокарда.

Пиндолол за гипотензивным действием менее активный, чем пропранолол.

## Сравнительная характеристика препаратов

- ◆ **Средства, которые увеличивают поступление кислорода к миокарду**
- ◆ **Дипиридамол (курантил)** является производным пириимидина. Дипиридамол снижает сопротивление мелких коронарных артерий, способствует образованию коллатералей сосудов миокарда, повышает кровоснабжение миокарда, выявляет действие антиагрегационное за счет усиления синтеза простаглицлина и ингибирования тромбоксана улучшает микроциркуляцию миокарда. Вызывает синдром «обкрадывания», то есть уменьшает кровоснабжение ишемических участков.
- ◆ **Карбоксимен.** Препарат увеличивает коронарный кровоток, при длительном применении содействует развитию коллатералей.
- ◆ **Папаверин** вызывает умеренное расширение коронарных сосудов, подавляет фосфодиэстеразу, повышает уровень цАМФ, снижает содержание кальция в кардиомиоцитах.
- ◆ **Дротаверин** приближается к папаверину, но действие дротаверина является более выразительным и более длительным.
- ◆ **Валидол** – раствор ментола в ментоловом эфире изовалериановой кислоты, рефлекторно вызывает расширение коронарных сосудов

## *Сравнительная характеристика препаратов*

- ◆ *Средства, которые повышают устойчивость миокарда к гипоксии*

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

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

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

## Форма выпуска и дозировка

<i>INN,(Торговое название)</i>	<i>Форма выпуска</i>
<i>Амлодипин (Норваск)табл.</i>	<i>5; 10 мг</i>
<i>- Амиодарон (Кордарон, Альдарон, Амиодакор, Миодарон, Прокор, Ритмарон, Седакорон) табл. 0,2</i>	<i>р-р д/и 0,05 г/мл;</i>
<i>- Атенолол (Атенолол-ЗТ, Азектол, Апо-Атенол, Атен, Атенил, Атенобене, Атенолан</i>	<i>табл. 0,05; 0,025; 0,1</i>

## Форма выпуска и обзорка

- Ацебутолол (Ацекор, Диасектрал, Молсон, Нептал, Прент, Сектраль) табл. покр. о. 0,2; 0,4; табл. 0,2; 0,4
- Верапамил (Апо-Верап, Ацупамил, Веракард, Веракор, Верапабене) табл., драже 0,04;0,12; р-р д/и 0,25%
- Галопамил (Прокорум) табл. 0,1
- Глицерол тринитрат (Сустак) табл. 2,6; 6,4 мг



Дипиридамол (Курантил) д/и 0,5 %	табл. 0,025; 0,075; р-р
Дилтиазем (Алтдизем, Ангизем) капс. 0,09	табл. 0.03; 0,06
Изосорбид мононитрат капс., 0,06	табл. 0,02; 0,04;
Исрадипин мг;	табл. 2; 2,5; 4
Карбокромен	драже 0.075
Метопролол (Метопролол)	табл. 0,1; 0,05

## Форма выпуска и дозировка

Молсидомин	табл. 2; 4; 8 мг
Никардипин (Баризин, Пердипин)	табл. 0,01; 0,02; 0,03; 0,04
Нитроглицерин (Нитроглицерин ретард)	табл. 6,4; 2,6 мг
Нифедипин (Фенигидин)	капс. 0,005; 0,01; 0,02
Оксспренолол (Каптол, Кордекс)	табл. 20; 40; 80; 160 мг
Пиндолол (Апо-Пиндол)	табл. 0,005; 0,01
Пропранолол (Обзидан)	табл. 0,01; 0,02; 0,04
Рибоксин	табл. 0,2; 0,5
Талинолол (Корданум)	драже 0,05; 0,1
Триметазидин (Предуктал)	табл. 0,02

