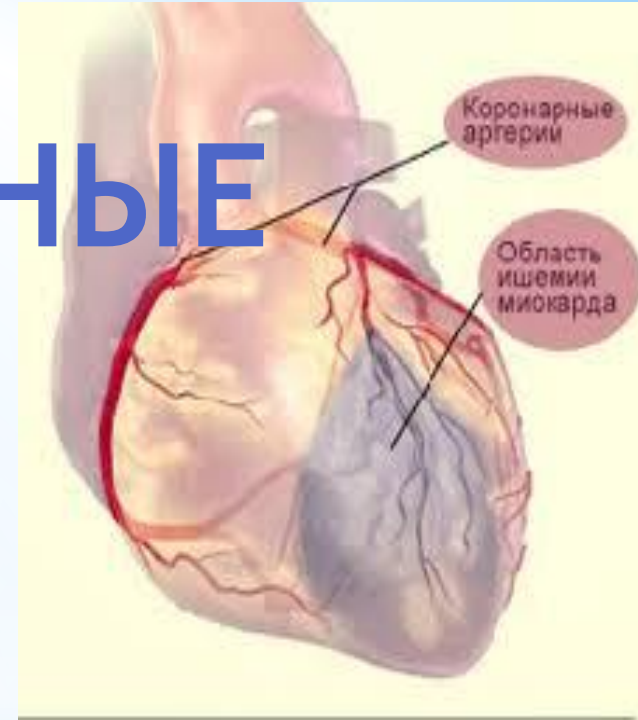


АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

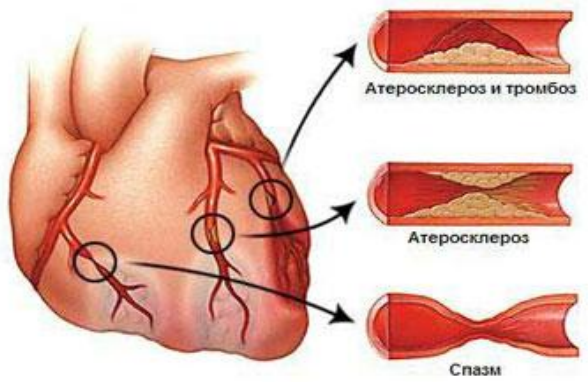
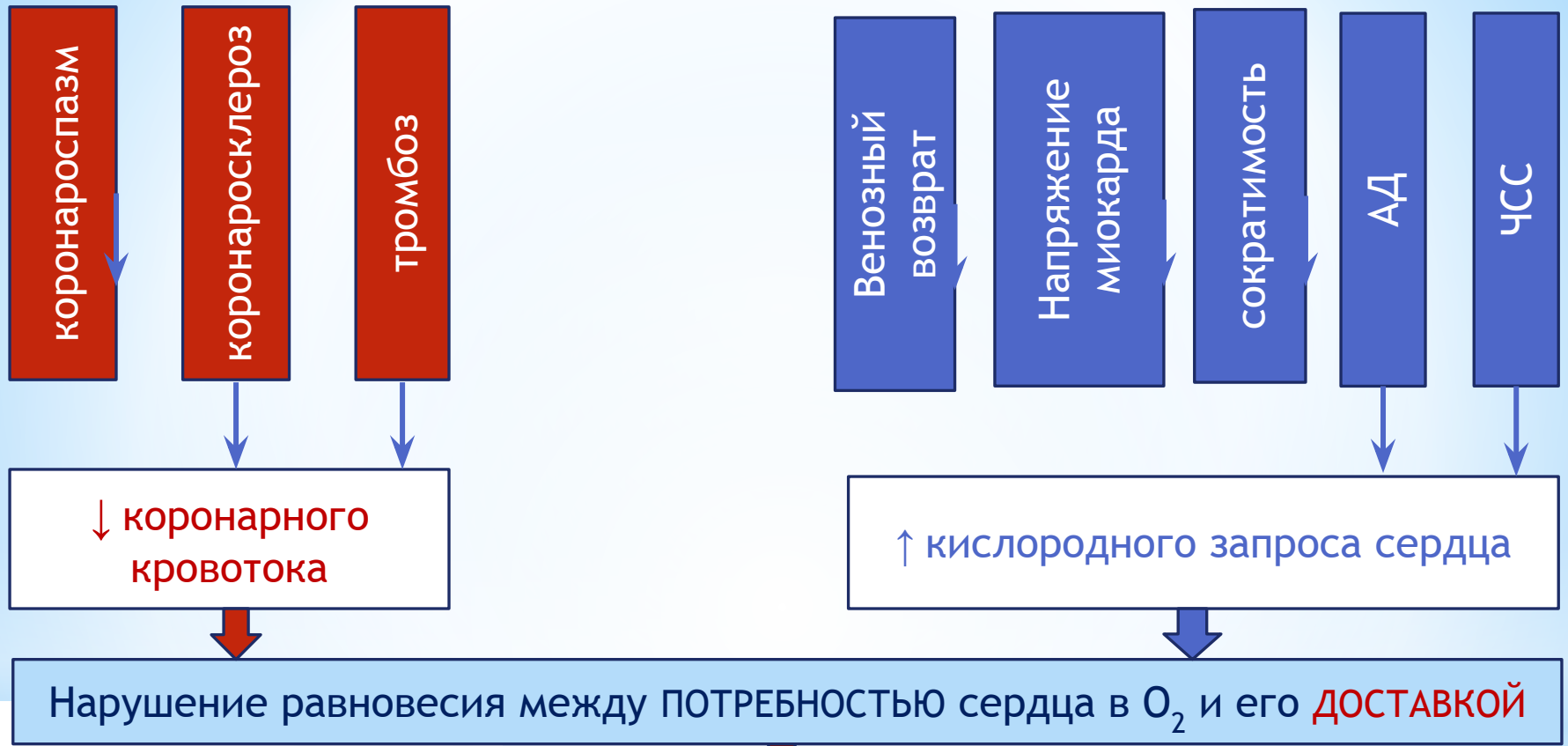


- это препараты, различной химической структуры и механизма действия, применяемые для ПРОФИЛАКТИКИ и/или КУПИРОВАНИЯ приступов ИБС.

Основа болевого приступа - ишемия миокарда

Проявляется приступообразной, давящей, интенсивной болью за грудиной, часто иррадирует в левую руку

Патогенетические звенья ишемии



ИШЕМИЯ

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

классификация

I. Средства, ↓ потребность миокарда в кислороде и ↑ доставку кислорода к миокарду :

- ❖ *Органические нитраты* - вазодилататоры периферические (у **27% больных**).
- ❖ *Блокаторы кальциевых каналов* (у **19% больных**).

II. Средства, ↓ потребность миокарда в кислороде:

- ❖ *β-блокаторы* (кардиоселективные, у **11% больных**).
- ❖ *брадикардические*

III. Средства, ↑ доставку кислорода к миокарду (коронаролитики):

- ❖ *Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ).*
- ❖ *Ингибиторы аденозиндезаминазы.*
- ❖ *Коронарорасширяющие средства, рефлекторного действия.*

IV. Средства, ↑ устойчивость сердечной мышцы к гипоксии:

- ❖ *Средства, нормализующие окислительно-восстановительные процессы в миокарде (метаболические)*



I. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и увеличивающие доставку кислорода к миокарду:

- ❖ *Органические нитраты*
- ❖ *Блокаторы кальциевых каналов*

Классификация и основные представители нитратов и нитратоподобных средств

Препараты		Торговые наименования
нитроглицерина (глицерина тринитрат)	Короткого действия (ч/з 2-3 мин, до 1 ч - сублинг ЛФ, р-р д/инф)	нитроглицерин, нитрокор; нитрокордин, нитроминт; нитро, нитроПоль
	умеренно пролонгир-го д-я (ч/з 10-15 мин, 1- 6 ч - табл п/об с замедл высв:)	сустак, сустонит, нитронг-форте, нитрогранулонг; <i>буккальные ЛФ</i> - тринитронг
	Длит-го д-я (ч/з 30 мин, до 24 ч)	TTS: депонит 10, нитроперкутен
изосорбида ДИнитрата	Корот. д-я (ч/з 2-5 мин, до 1 ч - с/л)	<i>спр.</i> изокет, <i>аэр</i> изо мак, изодинит
	умер пролонгир-го д-я (ч/з 15-40 мин, от 1 до 6 ч)	<i>буккал ЛФ</i> динитросорбилог; <i>перор:</i> нитросорбид,
	Длительного действия (капс до 15 ч, пластыри - до 24 ч)	кардикет, изолонг; нисоперкутен
изосорбида-5- МОНОнитрата	Короткого действия (до 1 ч)	моночинкве
	умеренно пролонгир-го д-я (от 1 до 6 ч)	Эфокс 20, монизол, моносан, моноМак
	Длительного действия (8-12, до 24 ч)	Моно-лонг, моноМак 50Д, моноМак депо, моночинкве рет., оликард 40 рет, эфокс лонг
Нитратоподобные препараты		Молсидомин (диласидом, корватон, сиднофарм), пентаэритрита тетранитрат (эринит, дилкоран 80)

Органические нитраты

Основные показания к назначению

- * все формы стенокардии: вазоспастическая, напряжения, стабильная, нестабильная
- * острый инфаркт миокарда
- * ХСН для улучшения гемодинамики,
- * ОСН - приступах сердечной астмы и отеке легких.

Применение нитратов при других заболеваниях

- * при лечении почечных и печеночных коликов, кардиоспазма.
- * у больных с циррозами печени (↓ давление в системе портальной вены).

Побочные действия

- * головная боль (при регулярном приеме ↓ по интенсивности);
- * головокружение, слабость;
- * тошнота;
- * при сильном ↓ АД может возникнуть коллаптоидное состояние;
- * метгемоглобинемия (в больших дозах);
- * толерантность.

Механизм толерантности к нитратам:

- * ↓ восстановленного глутатиона → ↓ переход NO_2 в NO ;
- * ↓ чувствительности ГЦ-азы к NO
- * рефлекторная стимуляция САС и ВАС

Нитроглицерин - «золотой стандарт» антиангинальных средств

* Принимать в положении сидя, посчитав ЧСС.

* Доза для взрослых - 0,5 - 1 мг под язык

Отсутствие эффекта через 3-5 минут = инфаркт???

* Пролонгированные формы принимают натощак (за час до приёма пищи), запивают водой.






* При толерантности к нитратам дозу увеличивают или **на 3-5 дней заменяют молсидоминном.**

Противопоказание: АД < 100/60 мм.рт.ст.



Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

Связывание со структурами у входа в Ca-каналы
↓ проникновение Ca^{2+} в мышечные клетки сердца и сосудов через
медленные Ca-каналы L-типа

Антагонисты кальция (БКК, классификация)


химическая структура	I поколение	II поколение	III поколение
фенилалкиламины 	верапамил (Изоптин, Финоптин) 120-480мг:2-3, Верапамил-ретард , 240-480мг:1	галлопамил, анипамил, фалипамил	нафтопидил , эмопамил
1,4-дигидропиридины 	Нифедипин (Фенигидин, Адалат, Коринфар, Кордафен, Кордипин) Нифедипин-ретард (30-120 мг/с:1)	исрадипин (Ломир), 5-20 мг:2 амлодипин (Норваск), 5-10 мг:1 Фелодипин-ретард (Плендил), 5-20 мг:1 нитрендипин (Октидипин), 10-40 мг:1-2, никардипин-ретард, 60-120:2, лацидипин (Лаципил) , 2-4 мг:1 риодипин (Форидон), нимодипин (Нимотоп) ;	лерканидипин (тропность к коронарным) Нисолдипин-ретард , 20-40мг:1-2
бензотиазепины 	Дилтиазем (Диазем), Дилтиазем-ретард 180-360мг:2-3	клентиазем и др	
диариламинопропиламины 	бепридил		
дифенилпиперазины 	циннаризин ,	флунаризин	

Влияние БКК на ССС

	дигидроперидины	фенилалкиламины	бензотиазепины
Сократимость миокарда	 0	 ↓↓↓	↓↓
Автоматизм, АВ проводимость	0	↓↓↓	↓↓
Тонус коронарных артерий	↓↓	↓↓	↓↓
Тонус периферических артерий	↓↓↓	↓	↓
ЧСС	↑	↓↓ (частотозависимость)	↓ (частотозависимость)

Эффекты:

Антиангинальный/антиишемический:

- * ↓ поступление Ca^{2+} в кардиомиоциты → ↓ механическую работу сердца и ↓ потребление O_2 миокардом);
- *  коронарные сосуды;
- * ↑ периф. гемодинамику (расширение периф. артерий → ↓ ОПСС и АД → ↓ постнагрузки → ↓ напряжения стенки миокарда и потребности миокарда в O_2);

Гипотензивный:

- * ↓ ОПСС → ↓ АД, ↑ приток крови к жизненно важным органам – сердцу, головному мозгу, почкам;
- * умеренным диуретическим и Na-уретическим действием → ↓ ОЦК → дополнительному ↓ АД;

Кардиопротективный: ↓ ОПСС и АД → ↓ постнагрузки → ↓ работу сердца → к регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка и улучшению диастолической функции миокарда,

гл. мышц сосудов → ↓ число болевых приступов, ↑ толерантность к физич. нагрузке;

Предупреждают дестабилизацию лизосомальных мембран: ↓ Ca^{++} → ↓ стим-ю лизосомальных протеаз;

Противоатеросклеротический: ↓ транспорт ХС, ↑ содержание ЛПВП в крови.

показания к применению (эффективность)

	дигидроперидины	фенилалкиламины	бензотиазепины
Стабильная стенокардия	+	+	+
Вазоспастическая (вариантная) стенокардия	+	+	+
нестабильной стенокардии	-!	+	+
О. инфаркт миокарда	-!	+	+
Артериальная ГБ	+	+	+
Застойная СН	±	±	±
Гипертрофическая кардиомиопатия	±	+	+
Суправентрикулярные аритмии	-	+	+

Нежелательные эффекты БКК

Фенилалкиламины:

Верапамил (Изоптин)

- * брадикардия, А/В блок → ухудшает течение СН;
- * гипогликемия → ↓ гликогенолиза в печени;
- * «синдром отдачи» - быстрая отмена БКК у б-х вазоспастической стенокардией сопровождается сильным коронарораспазмом

Дигидропиридины I поколения (Нифедипин)

- * тахикардия;
- * гиперемия лица;
- * выраженная гипотензия;
- * синдром «коронарного обкрадывания»;
- * отеки на голенях и лодыжках (расширение прекапиллярных артериол и нарушение ауторегуляции гидростатического давления в капиллярах);

Дигидропериридины длительного действия - II поколения (амлодипин, лацидипин, фелодипин)

реже вызывают побочные эффекты

Диариламинопропиламины: Бепридил

- * блокирует не только медленные Ca^{2+} , но и быстрые Na каналы;
- * оказывает прямой (-) инотропный эффект,
- * ↓ ЧСС,
- * ↑ ЭРП СА и AV узлов, ↓ проводимость по AV → удлиняет интервалы PQ и QT и уширяет комплекс QRS ЭКГ;
- * Расслабляет гладкие мышцы и расширяет сосуды,
- * ↓ агрегацию тромбоцитов
- * ↓ амплитуду перистальтических сокращений пищевода.

Показания:

- * Стенокардия напряжения,
- * вазоспастическая стенокардия
- * Принцметала, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия.

II. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде

- ❖ В- адреноблокаторы
- ❖ Брадикардические

В-блокаторы

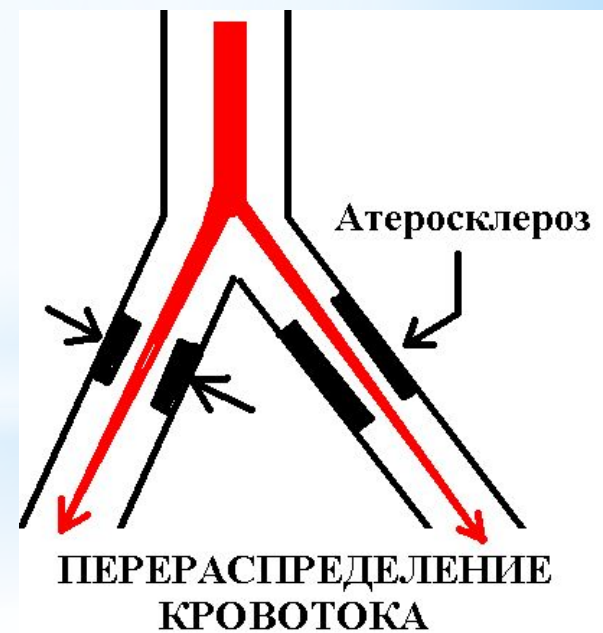
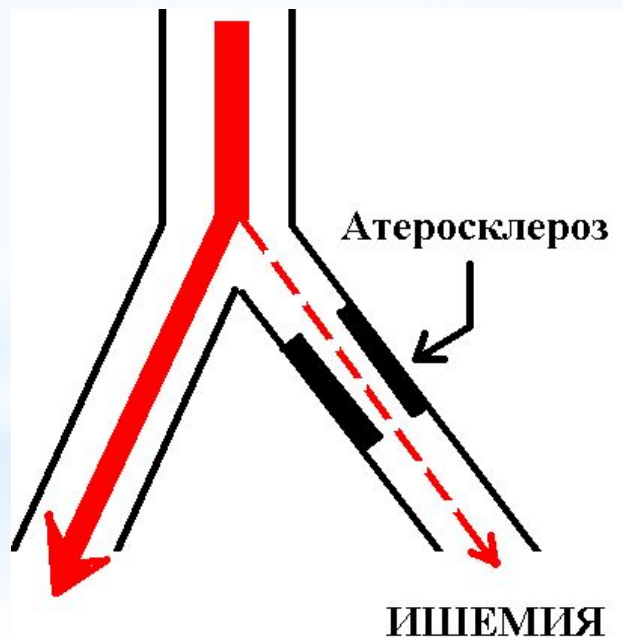
Блокада V_1 -АР в миокарде:

◆ ↓ силу и ЧСС, АД
(↓ расход энергии и потребность в O_2 миокарда!!)

◆ ↑ время коронарного кровотока и перфузии!! миокарда во время удлиненной диастолы

Блокада V_2 -АР:

- * ↑ тонуса неповрежденных коронарных сосудов → перераспределение крови в пользу ишемизированных участков
- * Восстанавливают кровоснабжение субэндокардиальных тканей миокарда
- * Улучшают коллатеральный кровоток



Сравнительная характеристика В-адреноблокаторов

Препарат	Бета-1	ВСМА	Лф/гф	Длит д-я, ч	Др. свойства
Атенолол	++	0		18-24	
Ацебутолол	++	++		18-24	
Бетаксолол	++	0		18-24	
Бисопролол	+++	0		18-24	
Метопролол	++	0	лф	6-8	
небивалол	++++	0	лф	18-24	Вазодилатация
талинолол				6-8	
Целипролол	+	++		18-24	β_2 агонист + α_2 -бл
Пропранолол (Анаприлин)	0	0	лф	Нет	
Соталол	0				
Тимолол	0				
Пиндолол	0	+++		6	
Бопиндолол		++		24	
Оксспренолол	0	++		6	
Пенбутолол		++			
Карведилол (Акридиллол)	0	0		Нет	Вазодилатация+ α_1

бета-адреноблокаторы

Показания к назначению

- ❖ Стабильная стенокардия напряжения
- ❖ Нестабильная стенокардия.
- ❖ ИБС, сочетающаяся с гипертонической болезнью
- ❖ тахикардия, тахиаритмии (мерцание, трепетание предсердий, желудочковая тахикардия), желудочковые и предсердные экстрасистолы
- ❖ Больные с перенесенным инфарктом миокарда.

Абсолютные противопоказания к назначению

1. БА и тяжелая дыхательная недостаточность (для некардиоселективных препаратов).
2. Синдром слабости САУ.
3. АВ блокада II степени и выше.
4. Брадикардия (50 сокращений/минуту).
5. Артериальная гипотензия (систолическое 100 мм рт. ст. и ниже).
6. Острая сердечная недостаточность.
7. Повышенная чувствительность к препарату.

Относительные противопоказания к назначению В-А/бл.

1. перемежающаяся хромота.
2. Инсулинзависимый сахарный диабет.
3. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
4. Тяжелые нарушения функции печени, почек, поджелудочной железы.

Побочные эффекты БАБ

1. **Нарушение ритма и проводимости**
2. **Сердечная недостаточность** → может развиваться отек легких и наступить остановка сердца;
3. **↓ АД** у больных с сердечной недостаточностью, гиповолемией, сосудистой недостаточностью, повышенной чувствительности к препарату;
4. **Периферические сосудистые реакции**: нарушение кровообращения в конечностях → развитие гангрены конечности; мышечная слабость;
5. **Нарушения дыхания** — бронхоспазм могут вызывать как неселективные БАБ, так и большие дозы кардиоселективных препаратов;
6. **Нарушения углеводного обмена** — гипогликемия у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом и иногда при приеме антидиабетических средств внутрь;
7. **Нарушения липидного обмена** — ↑ уровня ТГ и ХС в ЛПНП при ↓ содержания ХС в ЛПВП в плазме крови; **развитие импотенции** (приблизительно у 14% больных при приеме пропранолола в течение 1 года);
8. **Нарушения ЦНС**: депрессия, нарушения сна, тяжелые сновидения, галлюцинации; в редких случаях тяжелые органические поражения мозга с психическими нарушениями (возбуждение, агрессивность, спутанность сознания).
9. **развитие синдрома отмены**, проявляющегося в усилении симптомов ишемии миокарда: учащение приступов стенокардии, иногда развитие инфаркта миокарда и даже внезапная смерть → для профилактики синдрома отмены дозу БАБ необходимо уменьшать постепенно

Ивабрадин (кораксан)

Механизм действия

- * специфически связывается с f-каналами смешанного транспорта Na^+ и K^+ исключительно в пейсмекерных клетках.
- * блокирует только открытые каналы (эффективность возрастает при увеличении ЧСС)

Эффекты:

- * Выраженный антиишемический
- * Отсутствует отрицательный инотропный эффект

Уменьшение ЧСС НЕ сопровождается:

- * изменением процессов реполяризации
- * ↑ ППД
- * не удлиняет интервал QT (исключает опасность аритмии типа “пируэт”)
- * не вызывает изменений длительности комплекса QRS



Побочные действия:

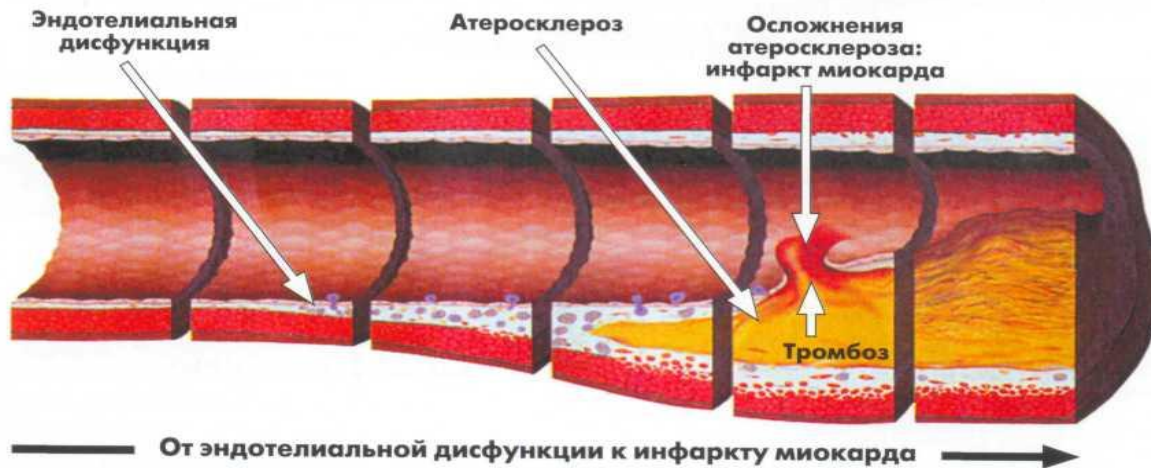
- * фотопсии (нарушения световосприятия),
- * Система пищеварения: запор, тошнота, диарея
- * ССС: в первые 2-3 месяца лечения брадикардия (40 уд/мин и реже).

Лабораторные параметры:

- * ↑ уровня креатинина сыворотки крови,
- * эозинофилия,
- * гиперурикемия

III. Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду

Эндотелиальная дисфункция – почему это важно?



ЛС, увеличивающие доставку кислорода к миокарду (Вазодилататоры)

- * *Ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ)*
карбокромон (интенсаин, интенкордин)
- * *Ингибиторы аденозиндезаминазы*
дипиридамол (курантил),
пентоксифиллин (агапурин, трентал)
- * *Стимуляторы $\beta_{2,1}$ -адренорецепторов*
азаклорзин (нонахлазин) -
- * *Коронарорасширяющие средства, рефлекторного действия:* валидол

карбокроман

- ↑ активность ФДЭ → ↑ количество цАМФ
→ ↓ содержание Ca^{2+} в стенке сосуда
→ ↓ тонус сосуда:
- * расширяет коронарные сосуд
- * ↑ объемную скорость коронарного кровотока,
- * способствует развитию коллатерального (по мелким сосудам в обход основной артерии) кровообращения (при длительном применении),
- * улучшает метаболические (обменные) процессы в миокарде (сердечной мышце).
- * На тонус периферических сосудов не влияет и не понижает системное АД
- * ЧСС существенно не меняет

Дипиридамол, пентоксифиллин

- * ↓ скорость дезаминирования аденозина за счет ↓ активности транспорта аденозина в место дезаминирования
- * ↓ активность аденозиндезаминазы
- * ↓ захват аденозина
→ аденозин накапливается и способствует расширению коронарных сосудов
- * ↑ доставка кислорода
- * ↓ агрегация тромбоцитов
- * ↑ эластичность мембран эритроцитов (пентоксифиллин)

Азаклорзин

- * ↑ кровоснабжение сердца и коронарный резерв миокарда
- * ↑ сократимость сердца (без существенного увеличения потребности миокарда в кислороде)
- * Обладает спазмолитическими свойствами, устраняет спазмы мускулатуры кишечника.
- * В отличие от нитроглицерина не вызывает головокружения, но менее эффективен.

Применяются для предупреждения приступа стенокардии при ИБС с брадикардией

Валидол

- Раздражает холодовые рецепторы подъязычной области и способствует расширению коронарных сосудов
- * оказывает седативное действие,
 - * обладает умеренным рефлекторным сосудорасширяющим действием,
 - * ↑ выработку и освобождение (за счет раздражения рецепторов слизистой оболочки) энкефалинов, эндорфинов и ряда других пептидов, гистамина, кининов, которые принимают активное участие в регуляции проницаемости сосудов, формировании болевых ощущений.
 - * При с/л приеме терапевтический эффект наступает через 2-5 минут, при этом до 70% препарата высвобождается в течение 3 минут
 - * **ЕСЛИ ЧЕРЕЗ 2 МИН НЕТ ЭФФЕКТА НЕОБХОДИМ НИТРОГЛИЦЕРИН!!!**

капсулы подъязычные 100 мг, 20 шт. и 50 мг, 40 шт.

таблетки подъязычные 60 мг, 10 шт.

25% р-р ментола в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. 5 мл во

**IV. Средства, увеличивающие
устойчивость сердечной мышцы к
гипоксии (*метаболические
средства*):**

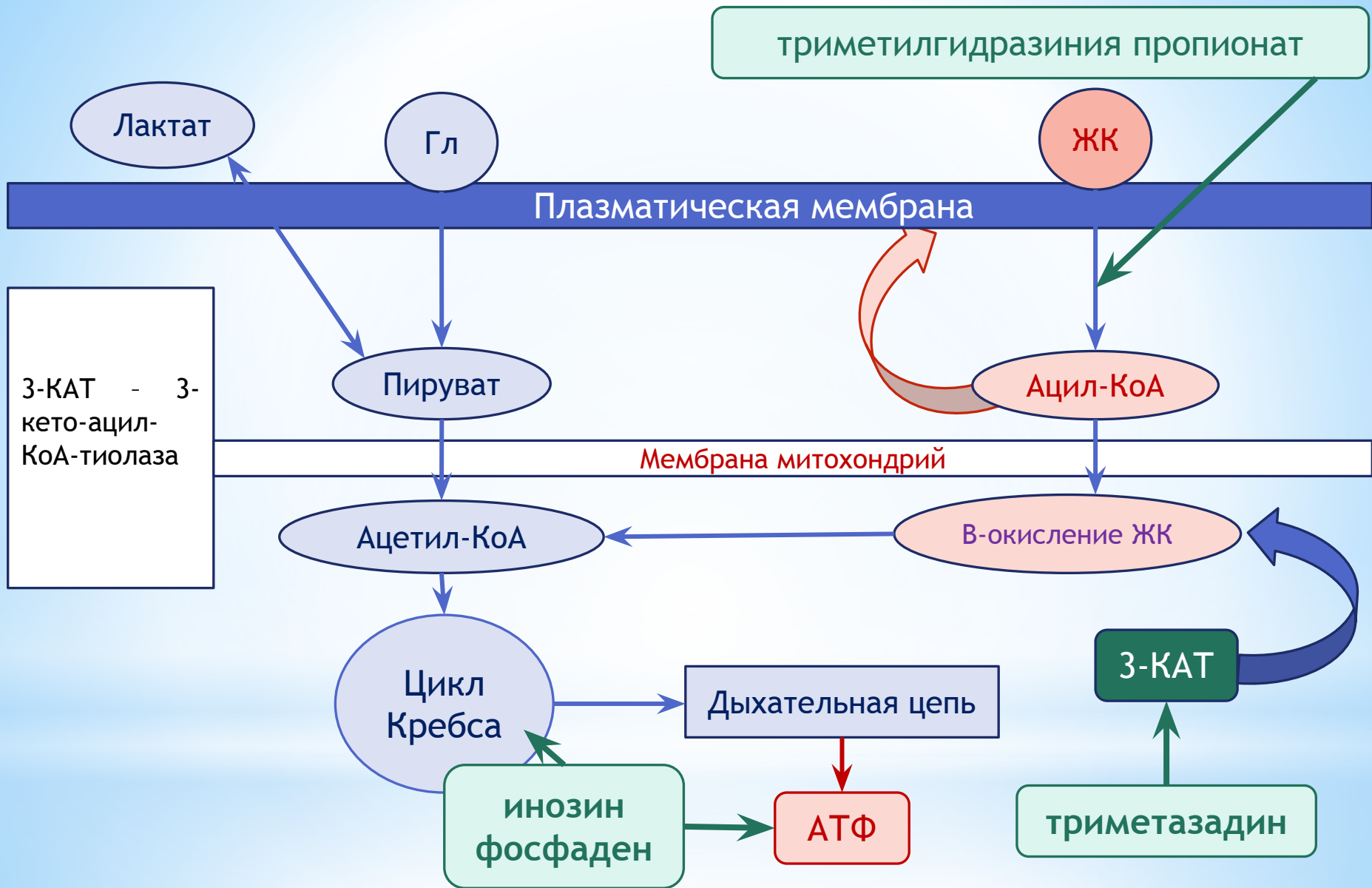
Средства, увеличивающие **устойчивость** сердечной мышцы **к ГИПОКСИИ** классификация

Антиоксиданты:

- * витамин Е, витамин С
- * цитохром С
- * кверцетин

Средства, нормализующие окислительно-восстановительные процессы в миокарде :

- * **триметазидин** (предуктал)
- * **триметилгидразиния пропионат** (милдронат, мельдоний, идринол, кардионат)
- * **инозин** (рибоксин)
- * **фосфаден** (АМФ, аденил, аденовит, кардиомон, фосфотимол, монофосаден, фосаден, витамин В₃)
- * **трифосаденин** (натрия АТФ)
- * **фосфокреатин** (неотон)



Изменение энергетического обмена при ишемии миокарда

Фосфаден (АМФ)

метаболическое, улучшающее мозговое и коронарное кровообращение, антиаритмическое

- * может рассматриваться как фрагмент АТФ
- * участвует в нормализации биосинтеза органических соединений небелковой природы, необходимых для проявления активности ферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы
- * оказывает сосудорасширяющее действие
- * обладает антиагрегационными свойствами.

Инозин (рибоксин)

предшественник АТФ.

- * оказывает анаболическое, антиаритмическое, антигипоксическое и коронародилатирующее действия.
- * участвует в обмене глюкозы,
- * активизирует обменные процессы в миокарде в условиях гипоксии,
- * ↑ активность ферментов цикла Кребса и синтез нуклеотидов.
- * ↑ силу сердечных сокращений, обеспечивает адекватное расслабление мышцы сердца в диастоле.
- * ↓ агрегацию тромбоцитов
- * стимулирует регенерацию ишемизированной ткани
- * улучшает кровообращение в коронарных сосудах.



Trimethylhydrazinium propionatum

- * Аналог γ -бутиробетина, подавляет γ -бутиробетингидроксилазу \rightarrow \downarrow синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных ЖК через оболочки клеток, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных ЖК \rightarrow \uparrow синтез γ -бутиробетина, обладающего вазодилатирующими свойствами.
- * активирует гликогенолиз, который протекает без дополнительного потребления кислорода.
- * В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, предупреждает нарушение транспорта АТФ;
- * В случае острого ишемического повреждения миокарда замедляет образование некротической зоны, \downarrow реабилитационный период.
- * При СН \uparrow сократимость миокарда,
- * \uparrow толерантность к физической нагрузке, \downarrow частоту приступов стенокардии.
- * При ишемических нарушениях мозгового кровообращения способствует перераспределению крови в пользу ишемизированного участка.
- * Эффективен в случае васкулярной и дистрофической патологии глазного дна.

Trimetazidinum

Ингибирует митохондриальный фермент -ацетилкоэнзим А ацетилтрансферазу (тиолазу) в миокарде и переключает энергопродукцию от β-окисления ЖК на окисление глюкозы

- * Непосредственно влияя на кардиомиоциты и нейроны головного мозга, оптимизирует их метаболизм и функцию.
- * Цитопротекторный эффект обусловлен ↑ энергетического потенциала, активацией окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода (усиление аэробного гликолиза и блокада окисления жирных кислот).
- * предотвращает внутриклеточное истощение АТФ и фосфокреатинина.
- * 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,
- * уменьшает выход КФК из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда.
- * Улучшает слух и результаты вестибулярных проб у пациентов с патологией ЛОР-органов, ↓ головокружение и шум в ушах.
- * При сосудистой патологии глаз восстанавливает функциональную активность сетчатки.

Показания: ИБС, стенокардия, головокружение сосудистого происхождения, головокружение при болезни Меньера, шум в ушах.

Фосфокреатин (неотон)

По химической структуре аналогичен макроэргическому эндогенному фосфокреатину.

- * улучшает метаболизм миокарда и мышечной ткани.
- * ↓ процесс деструкции сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов и миоцитов
- * обеспечивает внутриклеточный транспорт энергии.
- * за счет улучшения микроциркуляции препарат ↓ размер зоны некроза и ишемии
- * при ишемии и постишемической реперфузии оказывает антиаритмический эффект, что связано с ↓ эктопической активности

Убидекаренон (коэнзим Q10, убихинон)

- природное вещество, являющееся витаминоподобным коферментом. эндогенным субстратом, принимает участие в
 - * переносе электронов в транспортной цепочке окислительно-восстановительных процессов,
 - * процессе обмена энергии, в реакции окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий клеток, ↑ синтез АТФ.
 - * Оказывает антиоксидантное действие → предохраняет липиды кл-х мембран от перекисного окисления.
 - * ↓ зону повреждения миокарда в условиях ишемии и реперфузии.
 - * препятствует удлинению интервала QT, улучшает переносимость физической нагрузки.
- нормализует метаболизм миокарда, ↓ гипоксию тканей.

Лабораторные показатели

Могут развиваться следующие биохимические изменения.

Изменения, характерные для инфаркта миокарда - повышение концентраций **специфических** белков:

- * Креатин фосфокиназа (первые 4–8 часов);
- * тропонин-I (7–10 сут.);
- * тропонин-T (10–14 сут.);
- * лактатдегидрогеназа;
- * аминотрансферазы;
- * миоглобин (первые сутки).

Все перечисленные белки содержатся только внутри клетки. При массовом разрушении клеток эти белки попадают в кровоток и определяются лабораторно. Это феномен получил название резорбционно-некротического синдрома.

Неспецифическая реакция на повреждение миокарда включает в себя:

- * **Нейтрофильный лейкоцитоз** (длится 3–7 сут.) – как проявление воспаления в ответ на некротические изменения;
- * **↑ СОЭ** (1–2 недели) – как отражение изменений в количественном соотношении между фракциями белков, происходящее также, главным образом, за счёт развития воспаления.
- * **↑ уровня АЛТ АСТ** (неспецифические маркеры цитолиза)