Антиангинальные средства

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), по определению группы Комитета экспертов ВОЗ, представляет собой «острую или хроническую дисфункцию, возникающую вследствие относительного или абсолютного уменьшения снабжения миокарда артериальной кровью».

Основными факторами ИБС являются стенокардия и инфаркт миокарда. В данной лекции рассматриваются препараты, которые используются при лечении стенокрдии.

- Терапевтическое действие антиангинальных средств (от гречй anti – «против», лат. angina pectoris – «грудная жаба», от angere – «душить») направлено на уменьшение потребности сердца в кислороде и улучшение коронарного кровообращения. Первый механизм имеет преимущественное значение, так как у больных стенокардией коронарные артерии склерозированы и не способны к расширению. Кислородный запрос миокарда можно ограничить, снижая ЧСС, пред- и постнагрузку.
- Бета адреноблокаторы и ивабрадин уменьшают потребности миокарда в кислороде. Нитраты, молсидомин, никорандил и блокаторы кальциевых каналов ограничивают кислородный запрос

Основные группы антиангинальных **Средств**- Нитраты

- Бета-адреноблокаторы
- Антагонисты кальция

Основные

• Три органических нитрата представляются жизненно важными для кардиологических больных:

- нитроглицерин (NTG);
- изосорбида динитрат (ISDN);
- изосорбида-5-мононитрат (IS-5-MN).

Классификация нитратов

ПОПООДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ Препараты короткого действия (до 14)

Д Сублингвальные таблетки Нитроглицерин и Изосорбида динитрат, аэрозоли НГ и ИД, буккальные таблетки НГ

- Препараты умеренно пролонгированного действия (от 1 до 6 ч)

 ч)
 - Обычные таблетки Нитроглицерина, Изосорбида динитрата и Изосорбида мононитрата для приема внутрь
- Препараты значительно пролонгированного действия (от 6 до 24 ч)
 - Специальные таблетки и капсулы ИД и ИМН, накожные лекарственные формы НГ

Нитроглицерин

Синтезирован в 1846 году профессором Туринской артиллерийской академии Асканио Собреро, который занимался взрывчатыми веществами. Этот ученый заметил, что нитроглицерин при приеме под язык в малых дозах вызывает головную боль.

Фармакодинамика нитратов ВЛИЯНИЕ НА КОРОНАРНОЕ

• Коронарорасширя **КОРОВООБРАНИЕ**ИЗ ведущих в антиангинальном действий нитратов;

- нитраты оказывают мощное коронаровазодилатирующее действие на крупные ветви, по-видимому, только при нарушенной функции эндотелия (атеросклероз), поэтому их эффект стали называть "заместительным", т.е. подобным эффекту эндогенного "фактора релаксации эндотелиального происхождения" (ФРЭП), структурно напоминающий окись азота (NO);
- антиагрегационная активность, вероятно связанная также с ФРЭП;
- способствуют улучшению коллатерального кровотока за счет расширения и увеличения количества действующих коллатералей;
- перераспределяют коронарный кровоток в сторону субэндокардиальных отделов;

ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОДИНАМИКУФармакодинамика нитратов

Принято считать, что антиангинальное и антиишемическое действие нитратов обусловлено в наибольшей мере выраженным общим гемодинамическим эффектом.

Венозная дилатация приводит к:

- снижению венозного возврата крови,
- падению давления наполнения левого желудочка,
- уменьшению размеров сердца;
- снижению напряжения стенки миокарда
- (трансмурального давления):

ВЛИЯНИЕ НА ПОТРЕБНОСТЬ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ Уменьшение конечно-диастолического и

Уменьшение конечно-диастолического и систолического давлений (пред- и постнагрузки) - приводит к снижению потребления кислорода миокардом.

ДРУГИЕ СВОЙСТВА:

- проявляют антиоксидантное действие;
- снижают вероятность развития аритмий по типу re-entry;
- оказывают фибринолитическое действие;



Показания

для купирования приступов стенокардии, когда он применяется сублингвально в виде специальных таблеток либо буккально; 2— для купирования затяжного

активного приступа, в том числе при инфаркте миокарда остром (внутривенно); 3. для прелук

для предупреждения приступов стенокардии (орально, буккально

Форма выпуска: спрей подъязычный Ф 1% (0,4 мг/доза); Т 0,0005; А 1% - 1,0 (B/B)

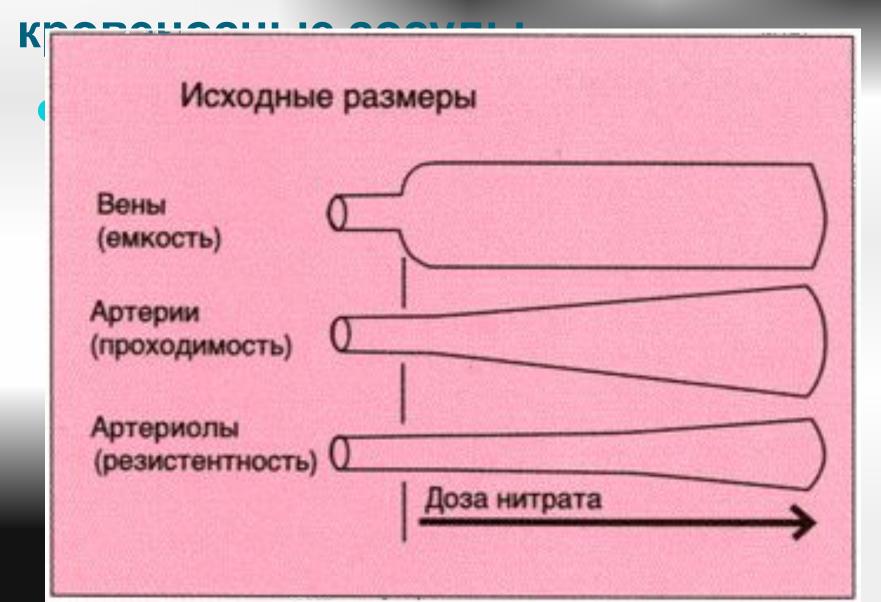


НИТРОГЛИЦЕРИН

рассматривается как основное средство:

- □ для купирования приступов стенокардии, когда он применяется сублингвально в виде специальных таблеток либо буккально;
- □ для купирования затяжного активного приступа, в том числе при остром инфаркте миокарда (внутривенно);
- □ для предупреждения приступов стенокардии (орально, буккально).

Действие увеличивающейся дозировки нитратов на различные



Противопоказания к применению нитратов

АБСОЛЮТНЫЕ

- ⊠ аллергическая реакция на нитраты;
- ⊠ повышенная чувствительность к нитратам;
- ⊠ шок;
- ⊠ острый инфаркт миокарда с низким КДД ЛЖ;
- ⊠ перикардиальная констрикция и тампонада сердца;
- ⊠ неадекватная церебральная перфузия;

Противопоказания к применению нитратов

ОТНОСИТЕЛЬНЫЕ

- □ склонность больного к ортостатическим нарушениям;
- □ повышенное внутричерепное давление;
- □ ассиметрическая гипертрофическая кардиомиопатия;
- □ тяжелый аортальный или митральный стеноз;
- □ выраженная закрытоугольная глаукома.

Препараты

Нитроглицерин сублингвально применяется для купирования и профилактики приступов стенокардии, при кардиальной астме.

- □ Обычно бывает достаточно 1 таблетки (или 3-4 капли) под язык, реже - 2-3 таблетки в течение 15 мин (максимальная доза до 20 таблеток в сутки).
- □ Раствор используют путем нанесения 2-4 капель на кусочек сахара.
- □ Капсулу держат под языком до растворения. При необходимости достижения быстрого эффекта капсулу следует раздавить зубами.

Нитроглицерин для сублингвального применения выпускается в виде:

- 1% спиртового раствора во флаконах по 10 мл;







Препараты

В виде аэрозоля нитроглицерин применяется при приступе стенокардии, отеке легких, кардиальной астме.

В этой лек. форме препарат хорошо всасывается и быстро поступает в системный кровоток, эффект выявляется несколько раньше, несомненны преимущества у больных с нарушенной саливацией.

- □ Аэрозоль выпускается:
- Германии фирмой "G.Pohl-Boskamp" под названием "Nitrolingval spray" (Нитролингвал спрай).

ПРЕПАРАТЫ ДЕПО-НИТРОГЛИЦЕРИНА ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

- □ В таблетках и капсулах для приема внутрь нитроглицерин заключен в микрокапсулы, из которых он равномерно освобождается.
- □ Биодоступность составляет не более 10 % от сублингвально приема.

Антиангинальный эффект проявляется через 15-30 мин.

В настоящее время полагают, что использование нитроглицерина в малых дозах "Мите" не отличается от эффекта плацебо.

□ Формы (Форте - 5.2; 6.5; 8 мг) оказывают более четкое и

ПРЕПАРАТЫ **ДЕПО-НИТРОГЛИЦЕРИНА**ДЛЯ ПРИЕМА ВНУТРЬ

- Сустак мите (2.6 мг), Сустак форте (6.4 мг) (КККА, Словения);
- Нитронг (2.6 и 6.5 мг) (Farmos, Финляндия; Rhone-Poulenc Rorer, США-Франция);
- Нитро мак ретард (2.5 и 5 мг) (Heinrich Mack, Германия;
 Farmakos, Югославия);
- − Нитрогранулонг (2.9 и 5.2 мг) (РФ);
- Нитро-ник (6.5 и 8 мг) (РФ);
- Hum-pem Спофа (2.6 мг) (Slovakofarma, Словакия);
- Сустонит мите (2.6 мг), форте (6.5 мг) (Polfa, Польша);









Трансдермальные формы

Нитроглицерин для трансдермального применения назначают для профилактики (но не для купирования!) приступов стенокардии; данная форма особенно удобна для тяжелобольных с ночными приступами стенокардии.

- □ Известны препараты 2% мази нитроглицерина:
- Нитро 2% мазь (Orion, Финляндия);
- Мазь нитробид;
- Мазь нитрол;
- Мазь нитронг (Rhonen-Poulenc Rorer, США-Франция);

Пластыри

- Нитроглицерин для трансдермального применения выпускают в виде трансдермальной терапевтической системы (пластыря), состоящей из резервуара с нитроглицерином, специальной мембраны, (контролирующей постепенное высвобождение нитроглицерина с поступлением его в системный кровоток минуя печень), адгезивного слоя, благодаря которому пластырь хорошо прикрепляется к коже, и защитного покрытия;
- Известны следующие трансдермальные терапевтические системы:
- Нитродерм (Ciba-Geigy, Швейцария);
- Трансдерм-нитро (Ciba-Geigy, США);
- Humpo-дур (Schering Plough, США);

БУККАЛЬНЫЕ **ФОРМЫ** НИТРОГЛИЦЕРИНА

- **Тринитролонг** представляет собой сополимерную пластинку, содержащую нитроглицерин в разных дозах (1, 2 и 3 мг);
- Тринитролонг является оптимальным препаратом для приема перед ожидаемыми физическими нагрузками;
- В Словении (KRKA) и США препарат выпускается под названием "Сустабукал в виде буккалеты (защечной таблетки), содержащей 1, 2 или 5 мг нитроглицерина.

Формы нитроглицерина для внутривенного введения

- Нитроглицерин вводят внутривенно при следующих состояниях:
- нестабильной стенокардии;
- остром инфаркте с левожелудочковой недостаточностью или без нее;
- застойной сердечной недостаточностью при рефрактерности к сердечным гликозидам и диуретикам;
- острой левожелудочковой недостаточности (отек легких).
- □ У больных острым инфарктом миокарда, с нестабильной стенокардией нитроглицерин вводится внутривенно постоянно в течение 1-3 суток заболевания;
- Раствор нитроглицерина готовят ех tempore: 10 мл (10

Формы нитроглицерина для внутривенного введения

- Известны следующие препараты нитроглицерина для внутривенного введения:
- Нитро Мак (Heinrich Mack, Германия);
- Нитролингвал (G.Pohl-Boskamp, Германия)(1 ампула содержит 5 мг нитроглицерина в спиртовом растворе);
- Нитро-ник (Ник-Фарм, Россия) 0.1% раствор во флаконах по 200 и 400 мл;
- Перлинганит (Schwarz-Pharma, Германия) 10 ма нитроглицерина в 10 мл изотонического раствора глюкозы;
- 1% спиртовой раствор в ампулах по 1 мл (Россия).



Изосорбида динитрат

- Периферический вазодилататор с преимущественным влиянием на венозные сосуды.
 - . Показания:
 - 1.Для купирования острого приступа стенокардии, профилактики или купирования приступа стенокардии вследствие физической нагрузки или стресса даже в период постоянного лечения нитратами, при перегрузке правых отделов сердца (хронические обструктивные заболевания дыхательных путей или хроническое легочное сердце) назначают
 - 2. Для профилактики приступов стенокардии, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, при тяжелой сердечной недостаточности, легочной гипертензии
 - 3. При остром инфаркте миокарда с левожелудочковой недостаточностью и повышенным давлением наполнения левого желудочка применяют

Форма выпуска:

Т 0,01; К (пролонгированные) 0,12; А 0,1 – 1 мл (в/в)

Препараты изосорбида

• Для купирования острого приступа стенокардии, профилактики или купирования приступа стенокардии вследствие физической нагрузки или стресса даже в период постоянного лечения нитратами, при перегрузке правых отделов сердца (хронические обструктивные заболевания дыхательных путей или хроническое легочное сердце) назначают НИТРОСОРБИД СУБЛИНГВАЛЬНО, ИЗОКЕТ АЭРОЗОЛЬ.

• Для профилактики приступов стенокардии, в том числе после перенесенного инфаркта миокарда, при тяжелой сердечной недостаточности, легочной гипертензии - НИТРОСОРБИД или ПРЕПАРАТЫ ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ.

• При остром инфаркте миокарда с левожелудочковой недостаточностью и повышенным давлением наполнения левого желудочка применяют ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТ ДЛЯ



Изосорбида мононитрат

 Является фармакологически активным метаболитом изосорбида динитрата. По сравнению с изособида динитратом не подвергается первичной метаболической деградации в печени и его биодоступность составляет 100% (биодоступность пролонгированных форм - 84%);

• Показания:

- 1.Основная область применения лекарственных форм изосорбида мононитрата профилактика приступов стенокардии.
- 2. Для купирования приступов стенокардии препарат не применяют.

Форма выпуска:

T 0,02; 0,04

Побочные действия

- НИТОВ ТОВ НИТРАТОВ ИМЕЮТ гемодинамическую и метаболическую природу (лучше других препаратов больные переносят изосорбида мононитрат). Нитраты вызывыют головную боль, увеличиваю внутричерепное давление. Это обусловлено расширением вен мозговых оболочек и повышением их проницаемости.
- Лечение нитратами сопровождается у некоторых пациентов значительной ортостатической гипотензией, головокружением и рефлекторной тахикарлией

РАЗВИТИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ (ПРИВЫКАНИЯ)

КВозникновение дефицита во внутриклеточном содержании SH-групп, из-за чего снижается метаболическое превращение нитратов в NO и, следовательно, уменьшается и вазодилатирующий эффект;

снижение почечного кровотока и повышение продукции нейрогуморальных факторов для поддержания адекватного почечного кровотока (ренин-ангиотензиновая система);

СПОСОБЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К

- рбеспечение прерывистого приема нитратов в течение суток, чтобы свободный период с момента поступления их в кровь составлял 10-12 ч;
- чередование приема в течение суток нитрата и антагониста кальция нифедипина;
- возможное сочетание органических нитратов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (каптоприл, периндоприл

Молсидомин

- Действие молсидомина связано с наличием в его молекуле группы NO, что роднит его с нитратами;
- Молсидомин применяют при стабильной и нестабильной стенокардии (в том числе при сопутствующей левожелудочковой недостаточности), стенокардии в остром периоде инфаркта миокарда после стабилизации кровообращения. Для купирования приступов стенокардии - сублингвально, для их профилактики - внутрь;

Эффект связан с периферическим венодилатирующим действием:

- уменьшение венозного возврата;
- снижение давления в легочной артерии;
 форма выпуска:
- уменьшение давления наполнения, обращения

В-АДРЕНОВЛОКАТОРЫ

- НАРЯДУ С АНТАГОНИСТАМИ КАЛЬЦИЯ И НИТРАТАМИ ОТНОСЯТ К АНТИАНГИНАЛЬНЫМ СРЕДСТВАМ 1-ГО РЯДА.
 - используются в лечении сердечной недостаточности

С момента введения в 1964 г. в клиническую практику β-адреноблокаторы прочно занимают одно из ведущих положений. В настоящее время в мировой практике применяется более 40 различных β-адреноблокаторов (химических структур) и огромное множество генериков, многие из которых обладают сходными фармакологическими свойствами.

Классификация

		Препараты
Не селективные	одинаково блокируют и бета-1, и бета-2- адренорецепторы	<u>Пропранолол</u> (аналоаприл) <u>Тимолол</u> <u>Соталол</u> <u>Надолол</u>
Кардиоселект ивные	активны преимущественно в отношении бета-1- адренорецепторов	<u>Атенолол</u> <u>Бисопролол</u> <u>Метапролол</u> <u>Бетаксолол</u>

Фармакологическое действие

- 1. В результате уменьшения силы сердечных сокращений и ЧСС уменьшается потребность миокарда в кислороде, поэтому препараты этой группы применяют как антиангинальные ЛС.
- 2. Вследствие угнетения проводимости и автоматизма препараты обладают антиаритмическим действием.
- Снижение содержания Са2+ вследствие блокады β1-адренорецеп- торов в клетках юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) почек сопровождается угнетением секреции ренина, а

(НАСТОТАТСЕРДЕЧНЫХ ВСОКРАЩЕНИЙ (ЧЕС).)

- БАБ за счет конкурентного антагонизма с β1 адренорецепторами урежают ЧСС;
- Селективные β-адреноблокаторы менее активны в урежении пульса.
- БАБ с ССА мало влияют на ЧСС в покое и проявляют свое действие в основном при физической нагрузке;

- **этроводимостьеюдвамянием БАБЛ ИБС**) замедляется в области АВ-узла, а при ИБС и в желудочках.
- ВЛИЯНИЕ НА СОСУДЫ проявляется начальным увеличением ОПС, обусловленного рефлекторной вазоконстрикцией в ответ на снижение сердечного выброса.
- КОРОНАРНЫЙ КРОВОТОК в покое снижается вследствие ауторегуляции в ответ

СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС В СОБСТВЕТНО СНИЖЕНИЮ сердечного выброса при гиперкинетических состояниях нельзя придавать определяющего значения в гипотензивном эффекте β-блокаторов, за исключением больных принимающих вазодилататоры.

Различны:

- непостредсвенный и отдаленные эффекты β-блокаторов
- сердечный выброс понижается в равной

- · У больных с повышенным уровнем АРП антигипертензивный эффект (главным образом пропранолола) ассоциирован со снижением АРП;
- · У больных с нормальным и низким уровнем АРП гипотензивный эффект также наблюдается.

Пропранолоп

• Механизм действия: Неселективный бетаадреноблокатор. Гипотензивный эффект связан Побочные действия синусовая с уменьшением минутного объема крови, симпатической хронической сердечной стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренинангиотензиновой системы. Антиангинальное действие обусловлено снижением потребности миокарда в THE HODOTA (22 CHAT

Показания

Артериальная гипертензия; стенокардия, наджелудочковая тахикардия

брадикардия, AV-блокада, развитие (усугубление) недостаточности



Атенолол

Фармакологическое действие: Кардиоселективный бетаіадреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. В отличие от неселективных бетаадреноблокаторов, при применении в средних терапевтических дозах оказыва менее выраженное влияние на органы, содержащие β2-адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), и на углеводный обмен; выраженность атерогенного действия не отличается от действия Пропранолола. меньшей степени выражено грицательное батмо-, хроно-, ино- и

Показания

Артериальная гипертензия, ИБС, стенокардия Побочные действия В отдельных случаях - брадикардия, артериальная гипотензия, нарушения AV-проводимости, появление симптомов сердечной недостаточности.



Бисопролол

Селективный бета1адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности, не обладает мембраностабилизирующ ей активностью. Снижает активность ренина плазмы, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает Ч в покое и при нагрузке

Показания

Артериальная гипертензия, профилактика приступов стенокардии.

Побочные действия брадикардия, нарушение AV-проводимости, появление симптомов сердечной недостаточности



Метапролол

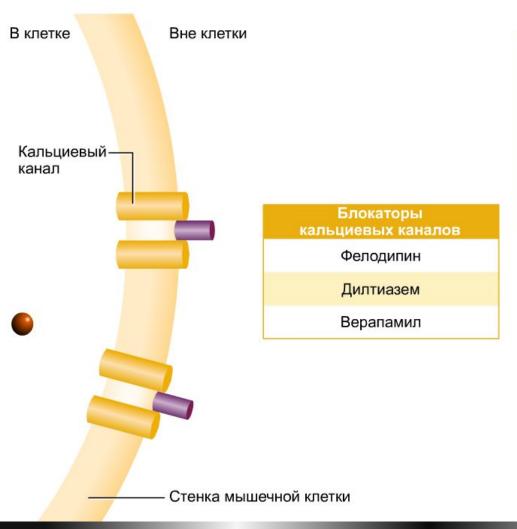
Кардиоселективный бетаіадреноблокатор. При инфаркте миокарда способствует ограничению зоны ишемии сердечной мышцы и уменьшает риск развития фатальных аритмий, снижает возможность возникновения рецидивов инфаркта миокарда. При стенокардии напряжения снижает частоту и тяжесть приступов. Нормализует сердечный ритм при наджелудочковой тахикардии и мерцании предсердий.

Показания

Артериальная гипертензия, профилактика приступов стенокардии, нарушения ритма сердца (наджелудочковая тахикардия, экстрасистолия), вторичная профилактика после перенесенного инфаркта миокарда Побочные действия возможны брадикардия, артериальная гипотензия, нарушения AV-проводимости



Антагонисты кальция



Кальций (Са⁺⁺)
 Блокатор кальциевых каналов (БКК)
 Вызывает расслабление и расширение
 Низкое артериальное давление

<u>5 типов потенциал-зависимых</u> <u>кальциевых каналов</u>: **каналы L-типа** (миокард, мышцы сосудов) открываются на длительное время; **каналы Т-типа** открываются на короткое время; **каналы N-типа** - в нейронах ЦНС и ПНС; **каналы Р-типа** - в мозжечке, **каналы R-типа** - в эндотелии

 Ионы Са играют важную роль в регуляции потенциала действия:

- 1. В синусном и АВ узле вызывают ПД;
- 2. В кардиомиоцитах, связывая тропонин в тропонин-тропомиозиновом комплексе, облегчают взаимодействие актина и миозина, активируют АТФазу миофибрилл;
- 3. В гладких мышцах артерий в комплексе с кальмодулином активируют киназу легких цепей миозина, что увеличивает фосфорилирование легких цепей миозина, вступающих в реакцию с актином.

БМКК - КЛАССИФИКАЦИЯ Поколение Поколение ПО ХИМИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЕ И (3-4 кратный прием в сутки) (1-ПРКОПРИСТВИТЕЙ В СУТКИ)

<u>Дифенилалкиламины</u> - действуют преимущественно на миокард

• Верапамил

Галлопамил

По сравнению с БКК п**фалицамин**, БКК второго поколения имеют большую продолжительность действия, более высокую тканевую специфичность и меньше побочных эффектов.

Бензотиазепины - действуют на мискард и

Основные зфекты

Р. ВКК влияют на трансмембранный вход Са по медленным каналам в кардиомиоциты при возбуждении. Это уменьшает Са-зависимое расщепление АТФ, силу сокращения миокарда и потребность сокращающегося сердца в кислороде. Поэтому препараты этой уппы применяют как

Верапамил

- Механизм действия: Селективный блокатор кальциевых каналов I поколения. Антиангинальный эффект связан как с прямым действием на миокард, так и с влиянием на периферическую гемодинамику (снижает тонус периферических артерий, ОПСС). Существенно снижает AV проводимость, удлиняет период рефрактерности и подавляет автоматизм синусового узла. Оказывает антиаритмическое действие при наджелудочковых аритмиях.
- Показания: Стенокардия, синусовая тахикардия, мерцательная тахиаритмия, трепетание предсердий, предсердная экстрасистолия, артериальная



Побочные действия: брадикардия (менее 50 уд./мин), выраженное снижение АД, развитие или усугубление сердечной недостаточности Дозировка: Т 0,04

Дилтиазем

- Механизм действия: По действию близок к Верапамилу, но несколько сильнее влияет на гладкие мышцы сосудов и проводящую систему сердца и меньше угнетает инотропную функцию миокарда. Антиаритмическое действие обусловлено подавлением транспорта Са2+ в тканях сердца, что приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода и замедлению проведения в АВ узле.
- Показания: Стенокардия, после перенесенного инфаркта миокарда.
 В/в мерцание и трепетание



Побочные действия
Преходящая
гипотензия; Брадикардия,
нарушение проводимости
I степени, уменьшение
минутного объема сердца
Дозировка Т 0,09

Амлодипин

Механизм действия: БМКК II поколения. Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол: (Связываясь с дигидропиридиновыми рецепторами, блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку) Гипотензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения ЧСС, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием.



Показания

- артериальная гипертензия);
- стенокардия напряжения;
- вазоспастическая стенокардия Побочные действия сердцебиение, отеки (отечность лодыжек и стоп), выраженное снижение АД Дозировка Т 0,005; 0,01

