

*Клиническая
фармакология
в
кардиологии*

Клинические испытания
лекарственных препаратов
морально необходимы и
неизбежно аморальны.

Профессор Жан Бернар, президент
французской национальной комиссии по
вопросам этики

Клиническая значимость
терапевтического эффекта
определяется не только его
выраженностью, но и соотношением
основного и побочных действий, и
зависит от арсенала имеющихся
фармакологических средств

Критерии выбора лекарственного препарата

- 1) Эффективность
- 2) Безопасность
- 3) Приемлемость для больного
- 4) Взаимодействие препаратов
- 5) Опыт работы врача с препаратом
- 6) Стоимость препарата

NB! В неотложной терапии важны критерии эффективности и безопасности

Основные группы лекарственных препаратов применяемых в кардиологии

1. Бета-адреноблокаторы;
2. Блокаторы кальциевых каналов;
3. Ингибиторы АПФ;
4. Диуретики;
5. Нитраты;
6. Сердечные гликозиды;
7. Антиагреганты;
8. Антикоагулянты;
9. Антиаритмические препараты;
10. Прочие.

Механизмы антиишемического действия основных групп антиангинальных препаратов I.

Механизм действия	Нитраты	Бета-блокаторы	Антагонисты кальция		
			Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Увеличение доставки O_2 к миокарду					
Ослабление коронарной вазоконстрикции или устранение спазма	++	0	++	++	+++
Удлинение времени диастолической перфузии миокарда	0	+++	++	+	0

Механизмы антиишемического действия основных групп антиангинальных препаратов II.

Механизм действия	Нитраты	Бета-блокаторы	Антагонисты кальция		
			Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Уменьшение потребности миокарда в O_2					
Снижение сократимости	0	+	+	+	0
Уменьшение ЧСС	0	+++	+	+	0
Уменьшение посленагрузки	+	+	+	+	+++
Уменьшение преднагрузки	+++	0	0	0	0

Таблица 1. Клинически важные фармакологические свойства β -адреноблокаторов

Препарат	Сила связывания с β -адренорецептором (пропранолол=1,0)	Относительная селективность к β_1 -рецептору	Внутренняя симпатомиметическая активность	Мембрано-стабилизирующая активность
Атенолол	1,0	++	0	0
Бетаксолोल	1,0	++	0	+
Бисопролол	10,0	++	0	0
Лабетолол*	0,3	0	0	0
Метопролол	1,0	++	0	0
Небиволол	Нет данных	+++	0	0
Пропранолол	1,0	0	0	++
Пиндолол	6,0	0	++	+

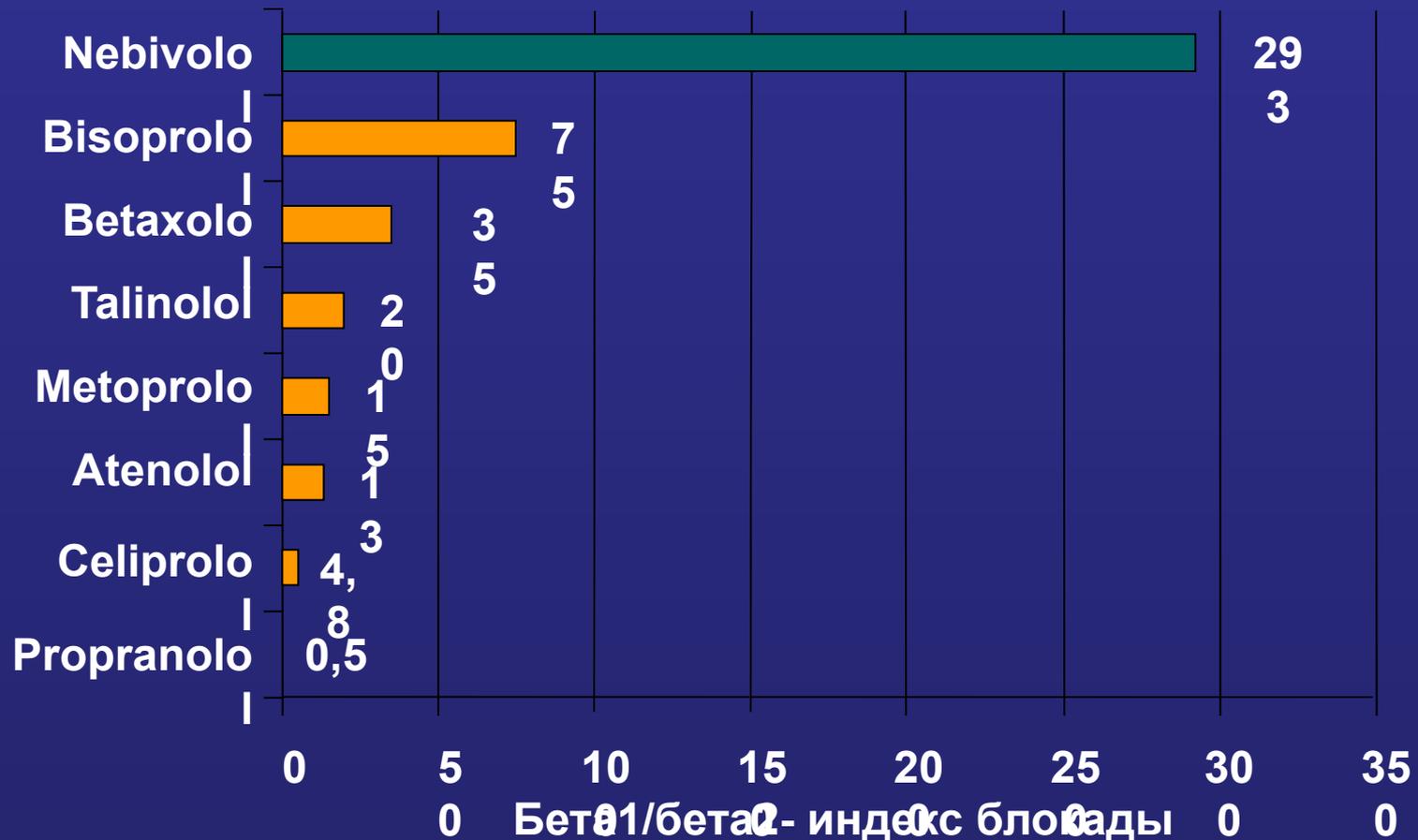
Примечание. Относительная селективность (по Wellstern и соавт., 1987)

* – лабетолол обладает дополнительно свойством α -адреноблокатора и внутренним свойством агониста β -адренорецепторов;

Таблица 2. Фармакокинетические показатели наиболее часто применяемых β -адреноблокаторов

Препарат	Биодоступность, %	Липофильность	Период полувыведения, ч
Атенолол	40-60	-	6-9
Бетаксолол	80-90	++	12-22
Бисопролол	90	+/-	10-12
Надолол	30-50	-	14-24
Метопролол	40-50	+	3-6
Невиболол	12-96	+++	10-11
Пропранолол	20-30	+++	3-5
Пиндолол	90	+/-	3-4

Сравнение кардиоселективности современных бета-блокаторов



Кардиопротективная эффективность бета-адреноблокаторов после инфаркта миокарда в зависимости от их дополнительных свойств

Тип бета-блокаторов	Влияние на риск смерти
Бета блокаторы с ВСА (алпренолол , окспренолол, пиндолол) - 11 исследований	-10% (p<0,05)
Бета блокаторы без ВСА (метопролол и др.) - 14 исследований	-28%
<u>В том числе:</u>	
Неселективные бета-блокаторы (пропранолол, соталол, тимолол) - 6 исследований	-27% (p<0,05)
Бета-1-селективные блокаторы (метопролол и др.) - 8 исследований	-31%
Гидрофильные препараты (атенолол, соталол)	-10% (p<0,05)
Липофильные препараты (метопролол и др.) - 11 исследований	-30%

Мета-анализ S.Yusuf, 1985

Бета-адреноблокаторы устраняют многие токсические эффекты, характерные для катехоламинов:

1. перенасыщение цитозоля кальцием и защищают миоциты от некроза,
2. стимулирующее влияние на клеточный рост и апоптоз кардиомиоцитов,
3. прогрессирование фиброза миокарда и гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ),
4. повышенный автоматизм миоцитов и фибрилляторное действие,
5. гипокалиемию и проаритмическое действие,
6. повышенное потребление кислорода миокардом при гипертензии и ГМЛЖ,
7. гиперренинемию,
8. тахикардию.

NB! Клинически важно, что:

- 1. при нарушении функции печени, в частности вследствие сердечной недостаточности, а также при совместном применении с лекарственными средствами, конкурирующими в процессе метаболической биотрансформации в печени с липофильными β -адреноблокаторами, дозы или частоту приемов липофильных β -адреноблокаторов следует уменьшать.**
- 2. при серьезных нарушениях функции почек требуется снижение доз или коррекция частоты приема гидрофильных β -адреноблокаторов.**

Безболевая ишемия миокарда

- Бета-блокаторы эффективно уменьшают количество эпизодов и общую длительность безболевой ишемии

ASIST (1994) 306 больных, атенолол

ACIP (1994) атенолол

- Бета-блокаторы более эффективны в лечении безболевой ишемии, чем блокаторы кальциевых каналов

ACIP (1994) 618 больных, атенолол vs дилтиазем

TIBBS (1995) - 330 больных, бисопролол vs нифедипин SR

TIBET (1996) - 608 больных, атенолол vs нифедипин SR

Нестабильная стенокардия

- Бета-блокаторы уменьшают риск развития инфаркта миокарда

HINT (1986)

515 больных, метопролол внутрь
снижение на 24% в первые 48 часов

Мета-анализ Yusuf(1988)

7 исследований, 5000 пациентов
снижение на 13% (без позитивного влияния на смертность)

Бета-адреноблокаторы после острого инфаркта миокарда

- ✓ **Какой бета-адреноблокатор?**
 - липофильный, кардиоселективный, без внутренней симпатомиметической активности
- ✓ **В какой дозе назначать?**
 - в тех дозах, эффективность которых была доказана в крупных клинических трайлах
- ✓ **Как долго лечить?** – от 1 до 3 лет

Yusuf

R.Haiat, G.Leroy, 1999

Ограничения к применению бета-блокаторов

- ❖ **С внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол, целипролол)**
 - повышают риск внезапной смерти
 - повышают риск проаритмических эффектов
 - неэффективно снижают ЧСС
- ❖ **Гидрофильные (атенолол, целипролол)**
 - в 3 раза менее эффективная кардиопротекция, чем у липофильных
 - высокая зависимость биодоступности от всасывания в ЖКТ
 - скачки концентрации в крови и нестабильность эффектов
 - риск передозировки при нарушении функции почек
- ❖ **Неселективные и короткодействующие (пропранолол):**
 - периферический вазоспазм
 - многократность приема и скачки концентрации в крови
 - липидные нарушения

Клиническая ценность β-адреноблокаторов в качестве антиаритмических средств

- β-Адреноблокаторы являются средствами выбора для лечения наджелудочковых и желудочковых нарушений ритма, так как не имеют проаритмического действия, характерного для большинства специфических антиаритмических препаратов.

АНТИАГРЕГАНТЫ: препараты, снижающие активность тромбоцитов, риск тромбозов и сосудистых катастроф

1 класс: Ингибиторы ЦОГ-1

(снижают образование Тх А2).

✓ ацетилсалициловая кислота (АСК)

2 класс: Активаторы аденициклазы

(повышают образование P_g I₂ - цАМФ)

✓ Курантил[®] (дипиридамол)

3 класс: Антагонисты аденозиновых рецепторов тиклопидин/клопидогрель

Механизм действия аспирина

в модификации по J.Vane, 1994 год

Необратимая системная блокада
физиологической
циклооксигеназы -1

Нарушение синтеза простаглицлина
в органах

Системные нарушения работы органов

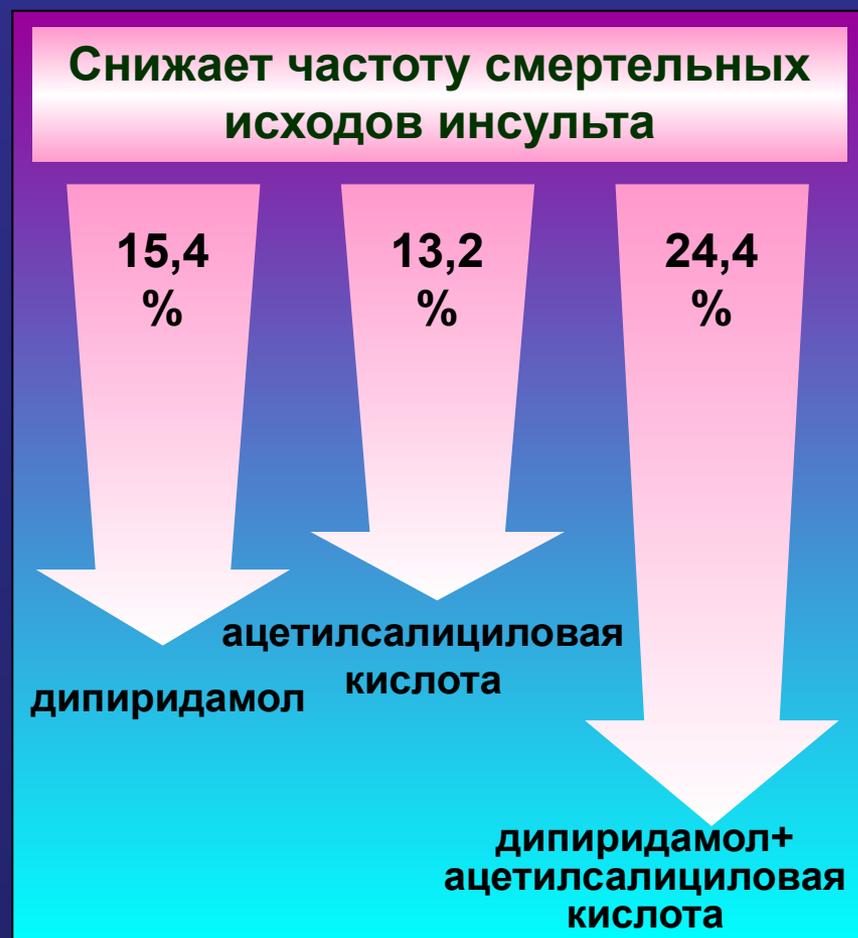
Желудок:
Язва
эрозии,
кровотечения

Почки
↓ Почечный
кровоток

Эндотелий
Повышение
ОПСС,
локальные
спазмы

Тромбоциты
Снижение
агрегации
Тромбастения

Результаты Европейских исследований *Дипиридамола* по предотвращению инсульта ESPS и ESPS-2 более 8.000 больных

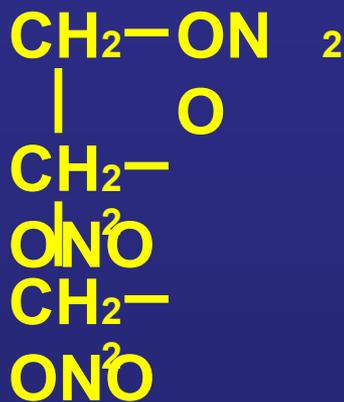


ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

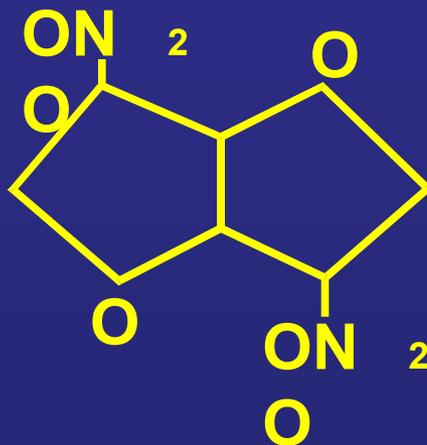
краткий исторический обзор

- 1846 г. Открытие нитроглицерина (Sobrero)
- 1879 г. Применение нитроглицерина в качестве лекарственного ср-ва для лечения приступов стенокардии (Murell)
- 1947 г. Открытие изосорбида
- 1950 г. ^{динитрата} Использование органических нитратов для профилактики лечения стенокардии
- 1970-е г. Новые показания: острые расстройства кровообращения, острый инфаркт миокарда
- 1980-е г. Открытие новых эффектов нитратов: способность угнетать агрегацию тромбоцитов и снижать вязкость крови
- 1978 г. Получение изосорбида-5-
- 1987 г. ^{мононитрата} Открытие молекулярных механизмов действия нитратов (эндотелиальный релаксирующий фактор = NO)

Химическая структура органических нитратов

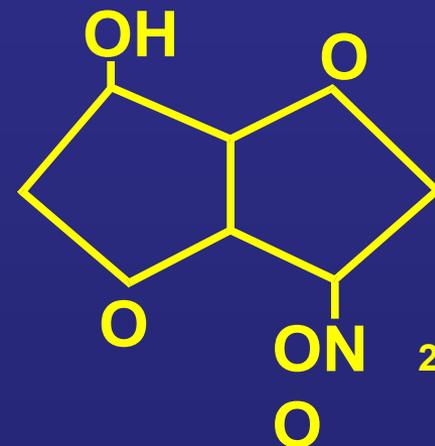


Нитроглицерин
(глицерина тринитрат)



Изосорбида
динитра

T



Изосорбид-5-
моонитра

T

Метаболизм нитратов и их молекулярный механизм действия

Органические нитраты
(нитроглицерин, ИСДН, ИСМН)



Повышается уровень цГМФ

цГМФ-зависимая протеинкиназа активирует в сарколемме АТФ-азу, которая является ответственной за выделение Ca²⁺ и в конечном итоге за релаксацию гладкой мускулатуры сосудистой стенки

Возможный механизм действия нитратов

Функция эндотелия

•Эндотелий → ЭРФ (эндотелиальный релаксирующий фактор)



расслабление гладкомышечных клеток

Влияние на тромбоциты

•Эндотелий

→ ЭРФ



простациклин



угнетение агрегации тромбоцитов

Длительность действия некоторых препаратов нитратов

	Нитро- глицерин	Изосорбида динитрат	Изосорбид-5 моонитрат
внутривенно	2-3 МИН	10 МИН	-
аэрозоль	10-30 МИН	45-120 МИН	-
таблетка под язык	10-30 МИН	45-120 МИН	-
таблетка длительного действия	2-6 МИН	10-12 МИН	12-24 Ч
мазь	3-8 ч (2%)	8-12 ч (10%)	-
пластырь	5-20 Ч	-	-

Фармакологические эффекты нитратов I.

Влияние на коронарные сосуды

- ✓ расширение коронарных сосудов
- ✓ предупреждение или устранение спазма коронарных сосудов
- ✓ уменьшение стеноза коронарных сосудов
- ✓ увеличение коллатерального кровообращения

В
миокарде



Увеличение коронарного кровотока

Фармакологические эффекты нитратов II.

Влияние на периферические сосуды

Расширение вен

Уменьшение:

- ✓ преднагрузки
- ✓ давления наполнения правого и левого желудочков
- ✓ размеров правого и левого желудочков
- ✓ систолического и диастолического объемов левого и правого желудочков



Расширение артерий

Увеличение:

- ✓ проходимости артерий кровоснабжающей функции
- ✓ артериальной нагрузки левого желудочка

Снижение

- ✓ постнагрузки левого желудочка



Снижение работы сердца и потребления им кислорода

Преимущества НИТРОМИНТА аэрозоля

- ✓ **НИТРОМИНТ аэрозоль** купирует приступ стенокардии в два раза быстрее, чем таблетки
- ✓ **НИТРОМИНТ аэрозоль** - самый недорогой аэрозольный нитрат в Российских аптеках.

Преимущества НИТРОМИНТА аэрозоля

Применение НИТРОМИНТА аэрозоля требует от пациента меньшего количества манипуляций:

НИТРОМИНТ аэрозоль:

- ✓ снять колпачок
- ✓ нажать на клапан

Таблетки нитроглицерина:

- ✓ открыть флакон
- ✓ высыпать таблетки на ладонь
- ✓ взять одну таблетку (диаметр таблетки 3 мм)
- ✓ положить таблетку под язык

Характеристика препаратов нитроглицерина на основании опроса больных

	Аэрозоль	Таблетка
Эффективен ли препарат?	96,5	92%
Скорость наступления эффекта	4'24"	4'2"
Какой из препаратов быстрее купирует приступ	92%	7.5%
Действие какого препарата более стойкое?	35%	41%
Какой из препаратов считаете более эффективным?	77%	10%
Среднее эффективное количество доз	1.3	1.2
Количество приступов стенокардии за период наблюдения	22	22
Сколько раз использовали препарат за это время?	18	11
Какой из препаратов предпочли бы применять?	86.7 %	7 %

НИТРОМИНТ

Побочные эффекты

	Аэрозоль	Таблетка
Слабые	70%	60%
Умеренные	18%	27%
Тяжелые	6%	7%
Головокружение	28%	45%
Головная боль	48%	67%
Пulsация в голове	48%	58%
Чувство жара	26%	17%
Сердцебиение	39%	38%
Жжение языка	45%	33%
Неприятный вкус	21%	8%
Другие побочные эффекты	7%	5%

Противопоказания к применению дигоксина.

- 1. Абсолютные: гликозидная интоксикация; повышенная чувствительность к препарату.
- 2. Относительные:
 - выраженная брадикардия (отрицательное хронотропное действие);
 - АВ-блокада II и III степени (отрицательное дромотропное действие);
 - изолированный митральный стеноз и нормо- или брадикардия (опасность дилатации левого предсердия с усугублением левожелудочковой недостаточности вследствие повышения давления в его полости; опасность развития отека легких вследствие увеличения сократительной активности правого желудочка и нарастания легочной гипертензии);

Относительные противопоказания

- идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз (возможность увеличения обструкции выхода из левого желудочка вследствие сокращения гипертрофированной межжелудочковой перегородки);
- нестабильная стенокардия и острый инфаркт миокарда (опасность увеличения потребности миокарда в кислороде, а также возможность разрыва миокарда при трансмуральном инфаркте миокарда вследствие повышения давления в полости левого желудочка);
- синдром WPW (улучшает проведение по дополнительным путям); снижение AV-проводимости (способствует проведению импульсов в обход AV-узла по дополнительным путям) - риск повышения частоты желудочковых сокращений и фибрилляции желудочков;
- желудочковая экстрасистолия,
- желудочковая тахикардия.

Фармакологические эффекты ИАПФ

а. Сердечно-сосудистые эффекты

1. Снижение ОПСС (снижение системного АД, уменьшение постнагрузки на ЛЖ)
2. Венодилатация и снижение венозного возврата к сердцу (снижение давления наполнения желудочков, преднагрузки на ЛЖ)
3. Ослабление инотропной стимуляции сердца
4. Улучшение регионарного кровообращения
5. Обратное развитие ГЛЖ
6. Кардиопротекция (предотвращение прогрессирования дилатации ЛЖ)
7. Ангиопротекция (ослабление ремоделирования артерий и улучшение функции эндотелия)
8. Антиатерогенные эффекты
9. Потенцирование сосудорасширяющего действия нитратов и предотвращение развития толерантности к нитратам
10. Улучшение метаболизма в миокарде.

Нейрогуморальные эффекты ИАПФ

1. Уменьшение превращения ангиотензина I в ангиотензин II в крови и тканях
2. Уменьшение секреции альдостерона и антидиуретического гормона
3. Снижение активности симпатической НС
4. Нормализация функции барорефлекторных механизмов сердца и крупных сосудов
5. Уменьшение секреции эндотелием эндотелина-I, оказывающего вазоконстрикторное действие

Другие эффекты ИАПФ

1. Задержка калия в организме и увеличение экскреции натрия
2. Снижение частоты желудочковых аритмий
3. Повышение фибринолитической активности крови (увеличение секреции тканевого активатора плазминогена I-го типа.

Эналаприла малеат: международный стандарт для ингибиторов АПФ

**1. Высокая эффективность при
лечении:**

- **артериальной гипертензии**
- **сердечной недостаточности**
- **инфаркта миокарда**

2. Органопротективные свойства:

- **сердце**
- **сосуды**
- **почки**

**3. Особенно эффективен при сахарном
диабете:**

- **выраженные**
органопротективные свойства