

Направление/специальность: **060108 — Фармация**

Дисциплина: **ОПД.Ф.03 Фармакология**

Уровень образования, форма обучения, курс, семестр: **ВПО,
3 курс, 6 семестр**

Тема лекции № 8 **«Антиангинальные и
антиишемические средства. Коронарная болезнь
сердца»**

Количество часов: 2

Ответственный исполнитель: _____

проф. В.А.Николаевский 2015 г.



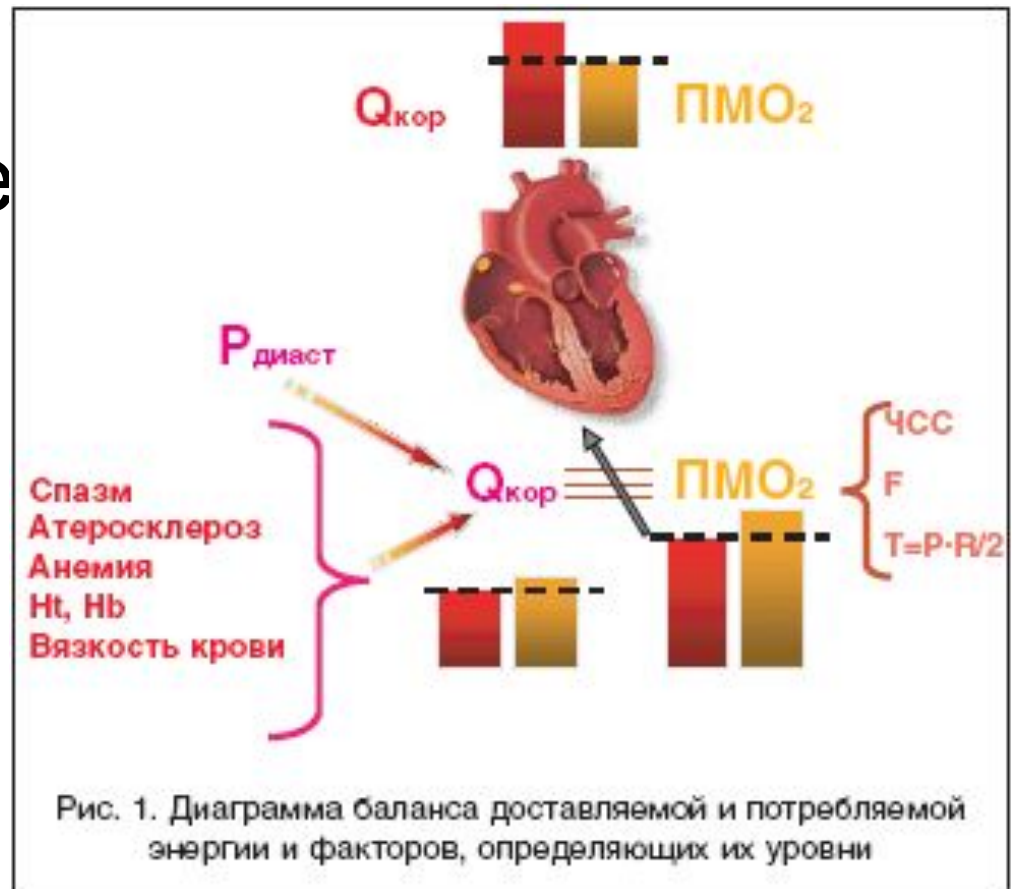
Литература

- Джанашия П.Х. и др. – Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. М., 1997.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Бета-блокаторы. М., 1996.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М., 1997.
- Руководство по клинической фармакологии и фармакотерапии (под ред. Ю.Б.Белоусова и соавт.). 1993.
- Гасилин В.С., Сидоренко Б.А. Стенокардия. М., 1981.
- Руководство по кардиологии (под ред. Е.И.Чазова). М., 1982.
- Кардиология, 1994, N 3-4, с.49-63.
- Медикал Маркет, N 27 (4, 1997), с.12-16.

Стенокардия (angina pectoris) — это клинический синдром, проявляющийся чувством дискомфорта или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще всего за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастральную область.

- **Стенокардия** обусловлена преходящей ишемией миокарда, в основе которой имеется несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой по коронарным артериям.

- Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – несоответствие объема коронарного кровотока величине потребления миокардом кислорода (ПМО₂)



- **Ишемия миокарда** – несоответствие доставки кислорода коронарным кровотоком потребностям аэробного синтеза АТФ в митохондриях, необходимого для энергообеспечения насосной деятельности сердца при данной частоте сердечных сокращений, преднагрузке, постнагрузке и сократительном состоянии сердечной мышцы

- При дефиците кислорода активизируется анаэробный путь синтеза АТФ через расщепление запасов гликогена с накоплением лактата, снижением внутриклеточного уровня рН и перегрузкой кардиомиоцитов ионами кальция, манифестируемое диасто́ло–систо́лической

Периоды ишемических эпизодов
сопровождаются последовательно
совмещенными или разнесенными
по времени адаптационно –
дезадаптационными этапами:
метаболическая адаптация –
**«ишемическое
прекондиционирование»**
(реализация различных путей
внутриклеточного метаболизма),

- функциональная адаптация – «гибернация миокарда» (снижение сократительной функции миокарда соответственно уровню энергофосфатов), биологическая реабилитация – «оглушенность миокарда» (восстановление сократительной функции) или гибель миокардиальных клеток (апоптоз).

- Новой стратегией в фармакологической защите сердца от ишемических и реперфузионных повреждений является использование ингибиторов Na^+/H^+ -обменника в сарколемме. В нормальных условиях сарколеммальный Na^+/H^+ -обменник не активирован. При ишемии в ответ на быстро развивающийся внутриклеточный ацидоз и, возможно, на другие стимулирующие факторы его активность повышается.

Это приводит к возрастанию внутриклеточной концентрации ионов Na^+ , которому также способствует ингибирование $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATФазы}$ – основного механизма выведения Na^+ из миоцита. В свою очередь, с накоплением ионов Na^+ увеличивается вход ионов Ca^{++} внутрь клетки через $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}-\text{обменник}$, что способствует « $\text{Ca}^{++}-\text{перегрузке}$ »

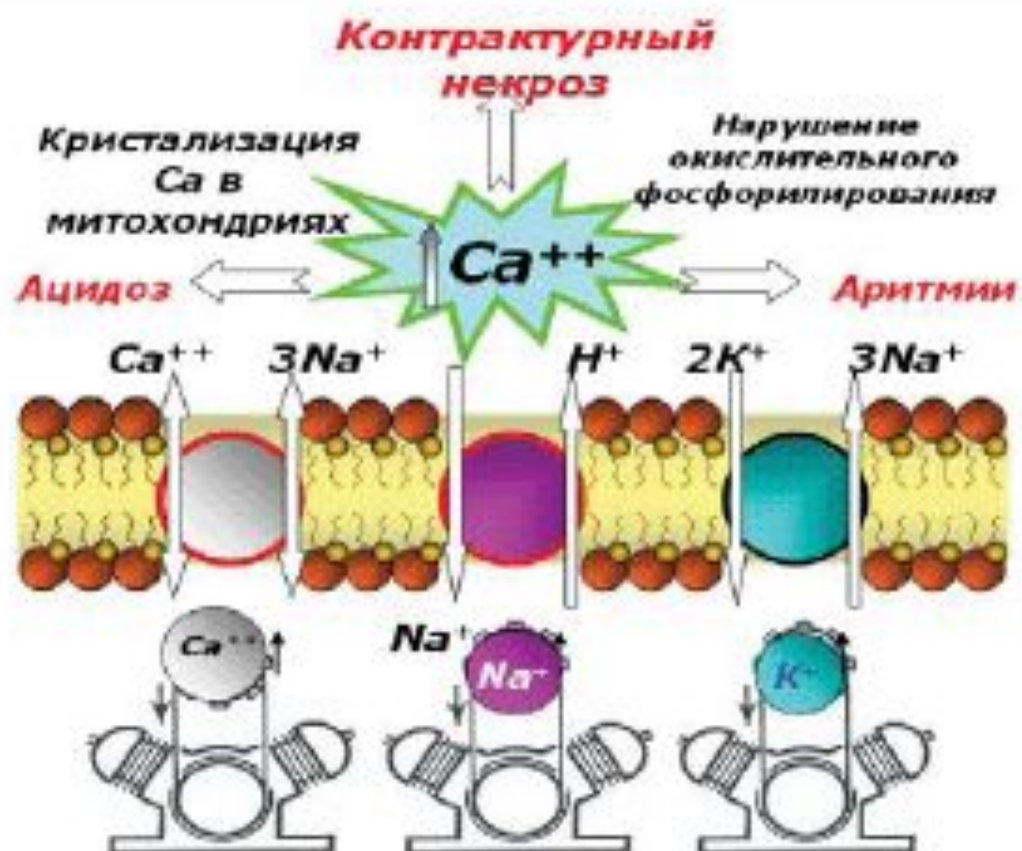


Рис. 3. Схема перегрузки кардиомиоцитов Ca²⁺ при восстановлении коронарного кровотока

- Ингибиторы Na^+/H^+ – обмена оказывают свое кардиозащитное действие при ишемии, частично блокируя эту последовательность ионного обмена при ишемии. К настоящему времени синтезировано несколько групп ингибиторов, обладающих исключительно высоким сродством к Na^+/H^+ – транспортеру и низким – к $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ – обменнику и $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ – симпортеру.

- В настоящее время ингибирование Na^+/H^+ – переносчика стало методом защиты сердца, который все чаще применяется в клинике, к ним относятся **4–**
изопропил–3–
метилсульфонил–
бензоилгуанидин–
метансульфоната.

- **Изменения деятельности сердца с возрастом затрагивают, в первую очередь энергетический обмен.**

При этом замедляется использование жирных кислот в процессах биологического окисления в миокарде, уменьшается способность миокарда использовать в качестве энергетического субстрата молочную кислоту, уменьшается количество митохондрий, снижается активность ферментных систем клеточного дыхания, в результате количество потребляемого кислорода миокардом уменьшается. Уменьшение интенсивности окислительных процессов в стареющем сердце сопровождается также снижением концентрации АТФ и креатинфосфата в кардиомиоцитах и как следствие — сократительной функции миокарда (Б.И. Ткаченко, 1998).

- Чаще всего грудную жабу вызывают отрицательный эмоциональный стресс, физическая нагрузка, или она возникает при употреблении пищи.

Длительность болей – не более 10 минут.

Быстрый и полный эффект от нитроглицерина.

Эти критерии в наибольшей степени относятся к стенокардии напряжения. Кроме того, стенокардия может появляться тягостными ощущениями в виде стеснения, сдавления или тяжести за грудиной или в области сердца.

Совсем недавно в число общепринятых клинических форм ИБС входили:

- 1 – стенокардия покоя и напряжения,
- 2 – нестабильная стенокардия,
- 3 – острый коронарный синдром (предынфарктное состояние),
- 4 – инфаркт миокарда – которые с позиций сегодняшнего понимания патологических процессов при ишемической атаке не могут объяснить ряд состояний, с которыми сталкиваются в клинической практике кардиологи

- В настоящее время на основании данных, полученных с позиций клеточных – субклеточных и молекулярных механизмов функционирования кардиомиоцитов, сформулировано современное понимание «новых ишемических синдромов» – «оглушенный миокард» («Myocardil Stunning»), «гибернарующий – уснувший миокард» («Myocardil Hibernatin»), «прекондиционирование» («Preconditioning»), «прекондиционирование – второе окно защиты» («Second Window Of Protection – SWOP»).

- **Ишемическая болезнь сердца (ИБС)** в течение многих лет является главной причиной смертности населения в экономически развитых странах. Смертность от болезней системы кровообращения в Российской Федерации составила в 2006 г. **56,5%** от общей смертности; из них **около половины** приходится на смертность от ИБС.

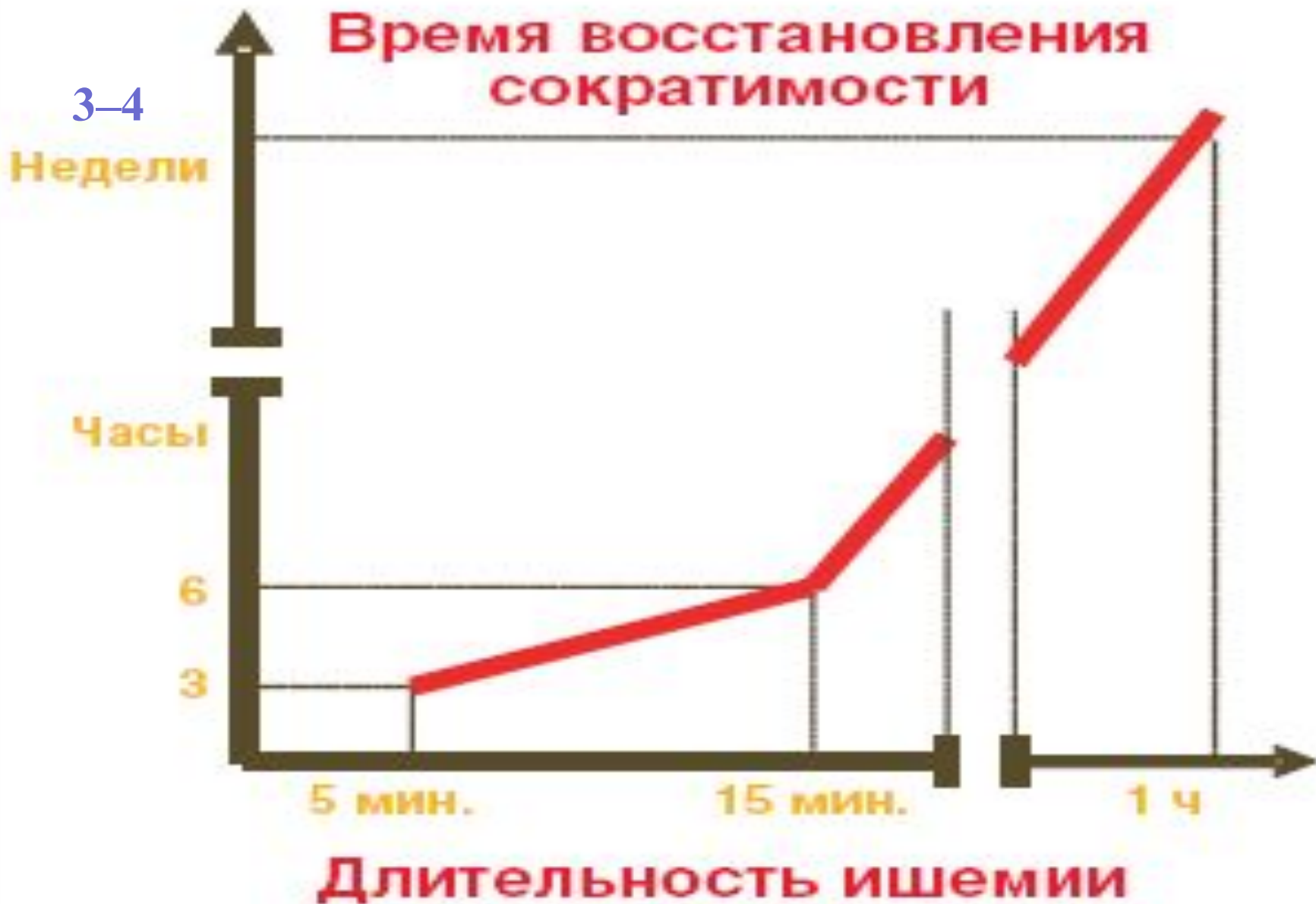
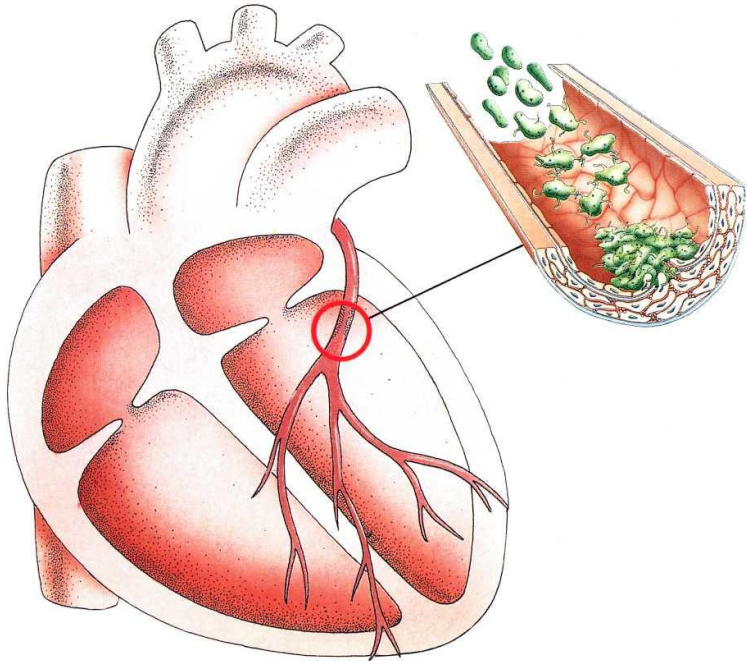


Рис. 4. График восстановления сократительной способности миокарда в зависимости от длительности ишемии

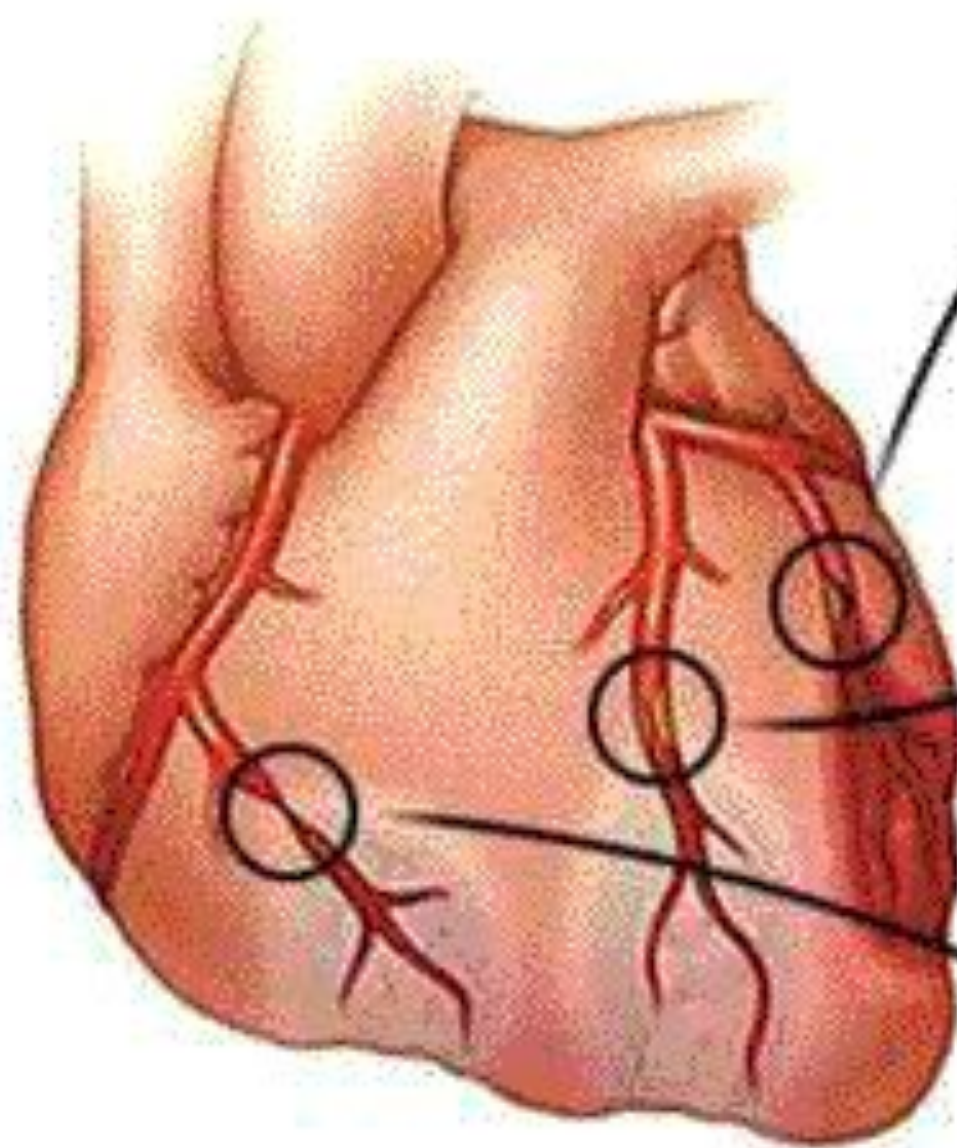
Механизмы гибели клеток



Наиболее частые причины стенокардии.



- **Атеросклероз**
- **Спазм
венечных
артерий**
- **Васкулит**



Тромб

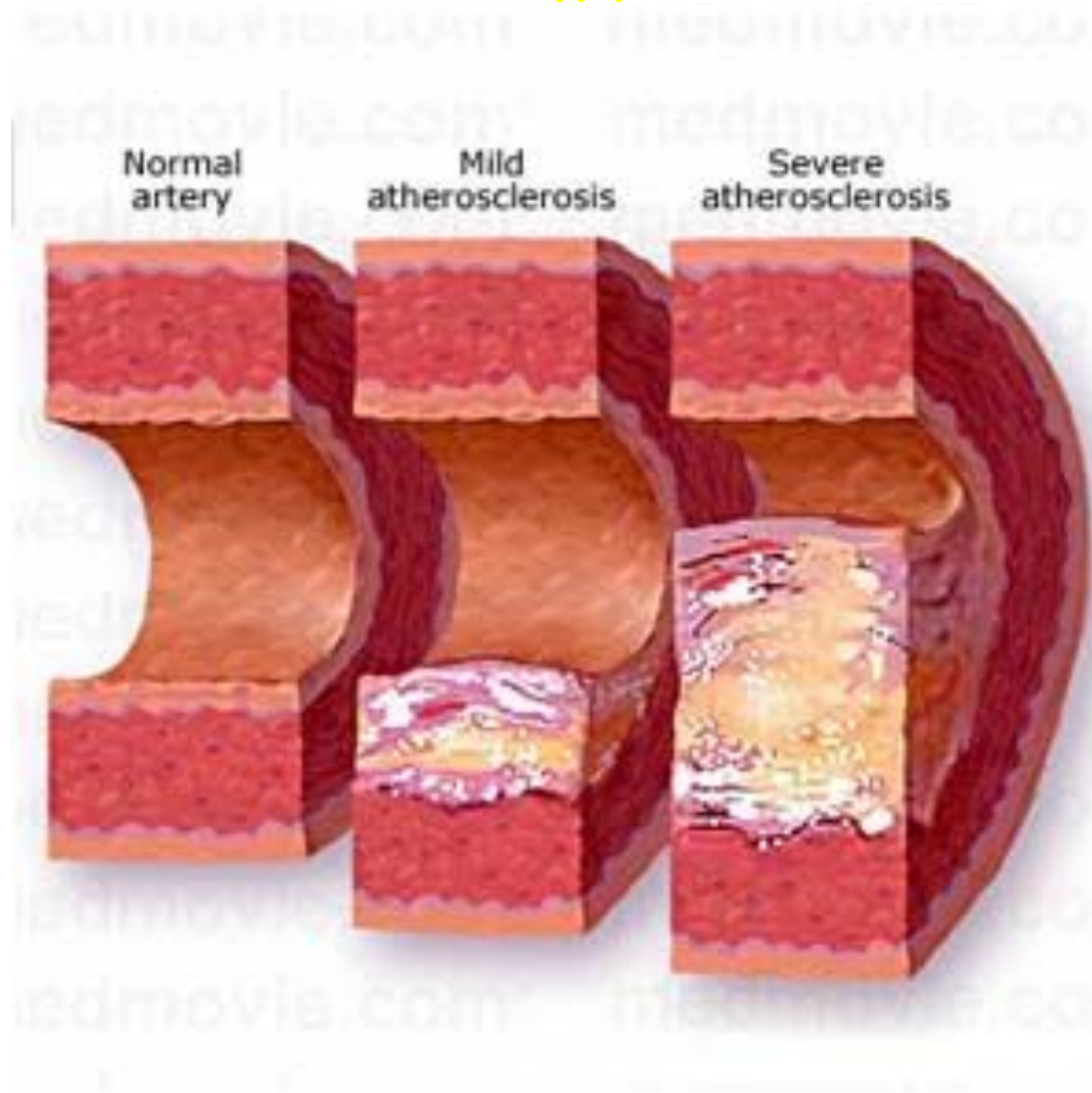


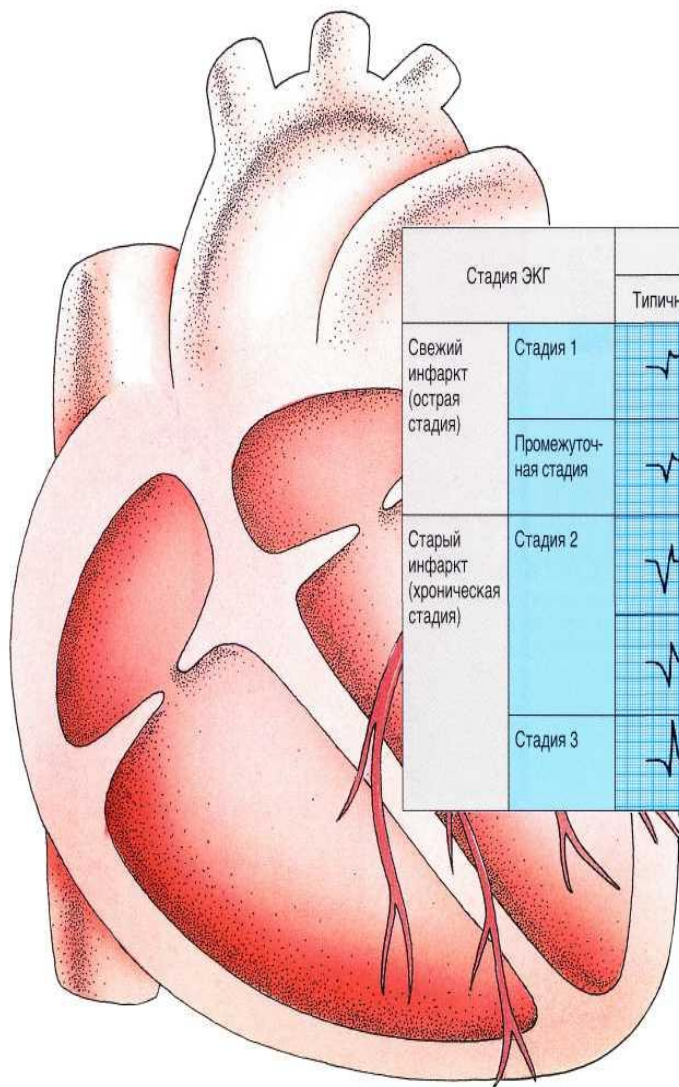
Атеросклероз



Спазм

Развитие атеросклероза кровеносного сосуда





Стадия ЭКГ		Изменения в ЭКГ	
		Типичная картина	Основные признаки
Свежий инфаркт (острая стадия)	Стадия 1		<ol style="list-style-type: none"> 1. ST заметно приподнят 2. T положительный 3. R снижен 4. Q еще уменьшен
	Промежуточная стадия		<ol style="list-style-type: none"> 1. ST слегка приподнят 2. T заостренный отрицательный 3. R увеличен 4. Q снижен
Старый инфаркт (хроническая стадия)	Стадия 2	Ранняя фаза	<ol style="list-style-type: none"> 1. T глубокий, заостренный отрицательный 2. Q очень увеличен 3. R снижен 4. ST не приподнят
		Поздняя фаза	<ol style="list-style-type: none"> 1. T заостренный отрицательный 2. Q увеличен 3. R еще не снижен 4. ST не приподнят
	Стадия 3		<ol style="list-style-type: none"> 1. Q еще не нормализовался 2. T уже положительный 3. R в норме 4. ST не приподнят

• ИБС
связанна
с
высоким
риском
развития
инфаркта
миокарда

- В основе “обострений” ИБС и возникновения нестабильной стенокардии (НС) или ИМ лежит разрыв атеросклеротической бляшки в КА с формированием на ее поверхности вначале тромбоцитарного (“белого”), а затем фибринного (“красного”) пристеночного тромба.

Факторы риска возникновения:

Первого инфаркта

Курение

RR + повышенное артериальное давление

Гиперлипидемия

Диабет

Мужской пол

Повторного инфаркта

Последствия первого инфаркта:

Фиброз

Реваскуляризация

Нарушение сократимости

Гипоксия в прилегающем миокарде

Факторы риска возникновения повторного инфаркта многообразнее, чем первого инфаркта.

Терапевтические мероприятия

- Изменение образа жизни
- Противодействие факторам риска ИБС
- Назначение медикаментозных препаратов для предупреждения и устранения приступов стенокардии
- Отработка оптимальных двигательных режимов
- Санаторно-курортное лечение
- Физиотерапевтическое лечение

Медикаментозное лечение

1. Антиагреганты

- Кислота ацетисалициловая
- Тиклопедин
- Клопидогрел

2. Нитраты и нитратоподобные средства

- Нитроглицерин
- Пролонгированные нитраты
- Нитратоподобные средства: молсидомин, сиднофарм

**3. Адреноблокаторы
(некардиоселективные и
кардиоселективные)**

**4. Антагонисты кальция.
Производные:
дигидропропиридина,
фенилалкиламина,
бензотиазипина**

5. Метаболические препараты

- **Предуктал**

- **Гиполипидемические средства:
Статины**

Коронарная болезнь сердца

Заболевание коронарных сосудов сердца. .

Внутрисосудистые отложения атеросклеротической бляшки приводят к сужению просвета коронарных артерий, ограничивая приток крови к сердцу. И как следствие — недостаточное снабжение сердечной мышцы кислородом и питательными веществами. Появляются характерные симптомы и жалобы: боль, чувство стеснения в грудной клетке (ангина пекторалис), вплоть до сердечного инфаркта и внезапной сердечной смерти.

Стабильная стенокардия

Нестабильная стенокардия и инфарктмиокарда без стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ

Инфаркт миокарда со стойкими подъёмами на ST на ЭКГ

Стабильная стенокардия Возникает впервые в жизни Нитроглицерин, принятый до нагрузки, предупреждает или задерживает возникновение приступа стенокардии. Характер болей, их длительность, интенсивность, локализация и иррадиация всегда остаются примерно одинаковыми. Возникновение приступов не менее одного в месяц. **ЯВЛЯЕТСЯ СЛЕДСТВИЕМ НАЛИЧИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИХ БЛЯШЕК В КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЯХ.** При физической нагрузке возникает ишемия миокарда. При сильных болях требует госпитализации. Не сопровождается появлением стойких подъёмов сегмента ST на ЭКГ

Лечение

Не имеющие противопоказаний, должны принимать **аспирин** 75-100 мг 1 р/сут.

При невозможности **клопидогрел** (75 мг 1 р/сут.

Для устранения приступа принимают **нитроглицерин** п/я и регулярно БАБ.

При этом следует удерживать ЧСС в интервале 50-60 в 1 мин

При выраженных нарушениях внутрисердечной проводимости длительно действующие БКК из группы **дигидропиридина**

У больных без признаков сердечной недостаточности

- Которым по тем или иным причинам не могут быть назначены БАБ следует применять дилтиазем или верапамил

При недостаточной эффективности можно добавить длительно действующий нитрат ивабрадин, никорандил или ранолазин При выраженном нарушении АВ- проведения назначают длительно действующий нитрат или БКК

Больным свыраженным нарушением АВ- проведения

Назначают длительно действующий нитрат или длительно действующий БКК, однако требуется осторожное и медленное тестирование дозы

При сложностях - ангиография с последующим коронарным шунтированием

При ХСН, АГ, СД показаны ИАПФ-
периндоприл в дзе 8 мг/сутмг/сут ,
рамиприл 10 мг/сут

Статины показаны всем больным

Несабильная стенокардия

1. Впервые возникшая стенокардия напряжения, давностью не более одного месяца.
2. Прогрессирующая стенокардия напряжения - внезапное увеличение частоты, тяжести или продолжительности приступов загрудинных болей в ответ на нагрузку, которая ранее вызывала боли привычного для больного характера.
3. Состояние угрожающего инфаркта миокарда - возникновение у больного длительного (15-30 минут) ангинозного приступа без очевидной провокации, не купирующегося нитроглицерином, с изменениями ЭКГ типа очаговой дистрофии миокарда, но без признаков инфаркта миокарда. Это состояние представляет собой острую коронарную недостаточность, которая не может быть расценена как острый инфаркт миокарда.
4. Особая форма стенокардии (типа Принцметала) в фазе обострения, если последний приступ был не позднее одного месяца назад. У каждого четвертого и даже третьего больного в течение ближайших 6-12 месяцев развивается инфаркт миокарда.

Несабильная стенокардия

1. Впервые возникшая стенокардия напряжения, давностью не более одного месяца.
2. Прогрессирующая стенокардия напряжения - внезапное увеличение частоты, тяжести или продолжительности приступов загрудинных болей в ответ на нагрузку, которая ранее вызывала боли привычного для больного характера.
3. Состояние угрожающего инфаркта миокарда - возникновение у больного длительного (15-30 минут) ангинозного приступа без очевидной провокации, не купирующегося нитроглицерином, с изменениями ЭКГ типа очаговой дистрофии миокарда, но без признаков инфаркта миокарда. Это состояние представляет собой острую коронарную недостаточность, которая не может быть расценена как острый инфаркт миокарда.
4. Особая форма стенокардии (типа Принцметала) в фазе обострения, если последний приступ был не позднее одного месяца назад. У каждого четвертого и даже третьего больного в течение ближайших 6-12 месяцев развивается инфаркт миокарда.

Лечение в стационаре

- Цель: устранить болевой синдром и ишемию миокарда, предупредить развитие инфаркта миокарда и смертельный исход Основное направление сочетанное применение антиагрегантов (АСК и клопедагрекла) и антикоагулянтов прямого действия (фондапаринукса)

При высоком риске неблагоприятного исхода коронарная ангиография

Особенности использования антиагрегантов

Как можно быстрее разжевать 160-300 мг АСК
Для длительного лечения АСК -75-100 мг/сут
или клопедагрел (75мг/сут)
или тиклопидин (250мг/сут).

Оптимально сочетание АСК и клопидагрела.

При планировании черезкожного коронарного
вмешательства клопедагрел до 600 мг.

У больных с высоким риском тромботических
осложнений сочетание АСК и блокатора 2P_Y12
внутривенно эпитифибатида

Особенности использования антикоагулянтов

- Цель — предупредить ИМ и смертельный исход. Применяют гепариноиды: дальтепарин, надропарин, **эноксипирин** в/в 0,3 мг/кг если после последнего болевого приступа прошло 2-3 сут д 8 сут.
Следует дополнительно в/в вводить **гепарин** 85ЕД/кг под контролем активированного свёртывания крови

Симптоматическая терапия

1. БАБ одновременно с тромболитической.

2. Нитраты п/я при неэффективности в/в.

3. БКК дилтиазем веропамил.

4. ИАПФ вместе с эплереноном.

5. Сатины

Инарт миокарда

Цель лечения

1. Ликвидация боли

2. Предупреждение фибрилляции

3. Восстановление кровотока в очаге

4. Уменьшение числа

неблагоприятных исходов

Ликвидация боли

- 10 мг морфина следует развести в 10 мл 0,9% раствора NaCl2 ввести внутривенно медленно около 2-4 мг, далее при необходимости по 2-4 мг с интервалами 5-15 до достижения эффекта.

Предложены также другие способы:
внутривенное введение 0,05-0,1 мг фентанила с дроперидолом(2,5-10 мг)

Тромболитическая терапия

При возможности выполнить черезкожное коронарное вмешательство при начале лечения в первые 2 часа заболевания.

АСК, клапедогрел + антикоагулянты.

Стрептокиназа — оптимально подкожно. Алтеплаза - оптимально подкожно.

В течение 24 часов

Симптоматическая терапия

1. БАБ одновременно с тромболитической.

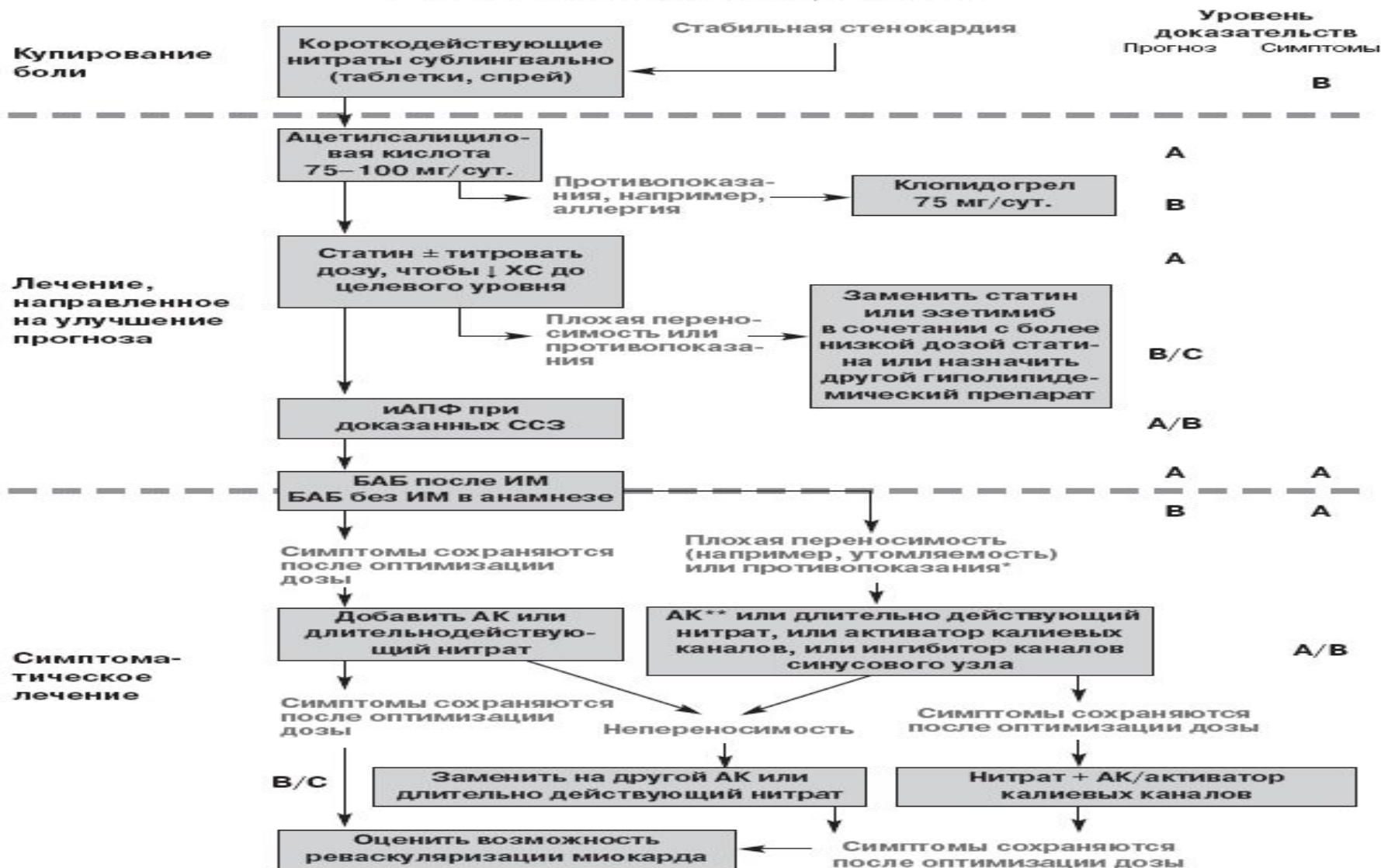
2. Нитраты п/я при неэффективности в/в.

3. БКК дилтиазем веропамил.

4. ИАПФ вместе с эплереноном.

5. Сатины

Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии Рекомендации ЕОК, 2006 г.



* Относительные противопоказания к назначению БАБ: бронхиальная астма, клинические проявления поражения периферических артерий и АВ-блокада 1 степени.

** Следует избегать применения короткодействующих дигидропиридиновых АК, если больной не получает БАБ. Улучшение прогноза предполагает снижение сердечно-сосудистой смертности или частоты сердечно-сосудистой смертности/ИМ. Улучшение симптомов включает уменьшение потребности в реваскуляризации и частоты госпитализаций по поводу боли в груди.

Рис. 1. Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии

Антиагреганты - действие направлено на предотвращение объединения (агрегации) клеточных элементов крови (эритроцитов, тромбоцитов) и разрушение таких агрегатов.

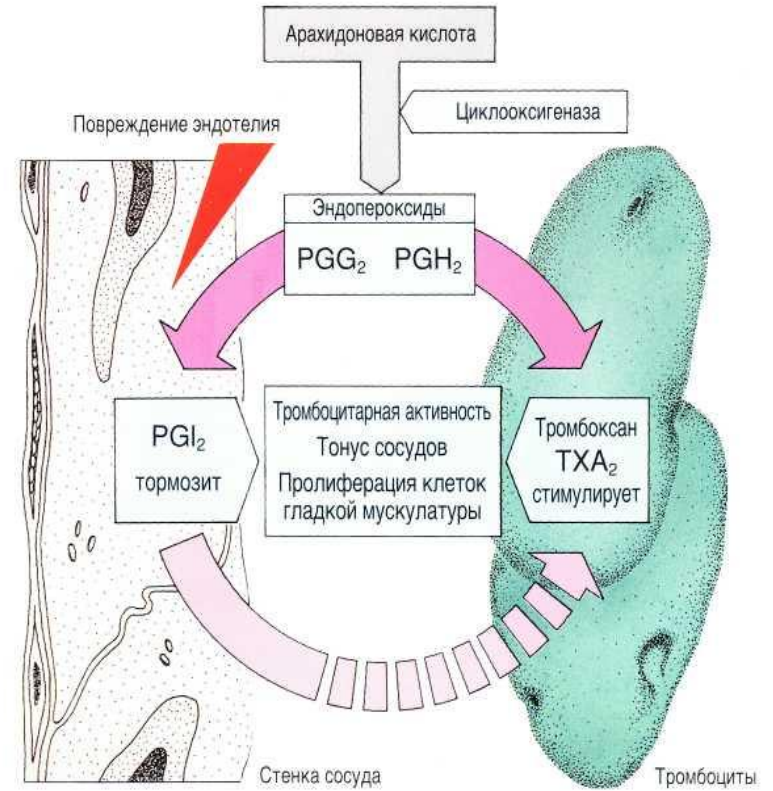
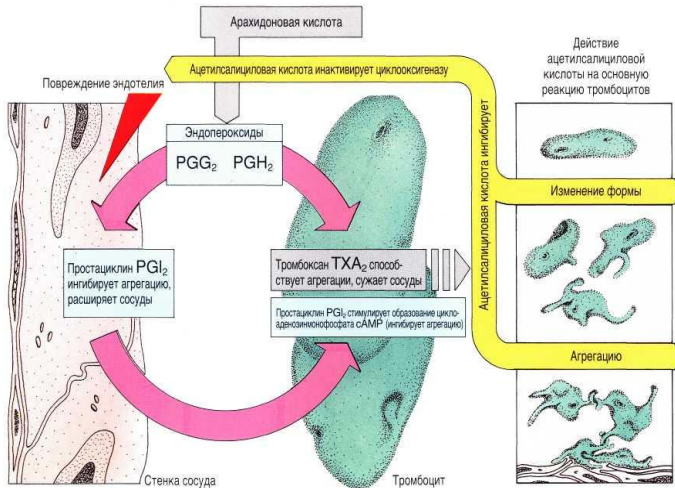
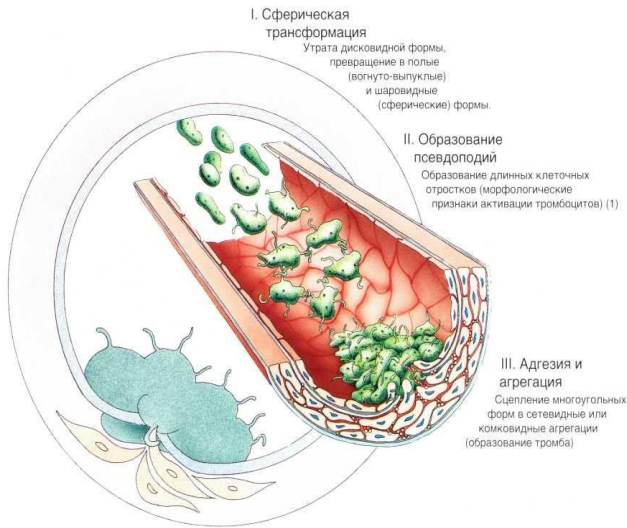
Антиагреганты применяются для предупреждения тромбообразования в комплексной терапии ишемической болезни сердца, тромбофлебита, нарушений мозгового кровообращения и др.

- В результате разрыва атеросклеротической бляшки **обнажившиеся компоненты соединительнотканного матрикса (коллаген, фактор Виллебранда, фибронектин, лиминин, витронектин и др.), а также детрит липидного ядра, содержащий тканевую тромбопластин, активируют тромбоциты.** Последние с помощью гликопротеидных **рецепторов (Ia, Ib),** расположенных на поверхности тромбоцитов, и **фактора Виллебранда прилипают** (адгезируют) к поверхности поврежденной бляшки, образуя здесь **монослой тромбоцитов, рыхло связанных**

- Активированные и изменившие свою форму тромбоциты высвобождают индукторы последующей взрывной самоускоряющейся агрегации: АДФ, серотонин, фактор 3 и фактор 4 тромбоцитов, тромбоксан, адреналин и др. (“реакция высвобождения”). Одновременно активируется метаболизм арахидоновой кислоты и при участии ферментов циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы образуется *тромбоксан A_2* , который также обладает мощным агрегирующим, а также вазоконстрикторным действием.

- В результате возникает вторая волна агрегации тромбоцитов и образуется тромбоцитарный агрегат (“белый” тромб). Следует помнить, что в процессе этой стадии агрегации тромбоциты плотно связываются друг с другом с помощью молекул фибриногена, которые, взаимодействуя с рецепторами IIb/IIIa тромбоцитов, плотно “сшивают” кровяные пластинки между собой. Одновременно с помощью фактора Виллебранда тромбоциты прикрепляются к подлежащему субэндотелию.
- В дальнейшем активируется система

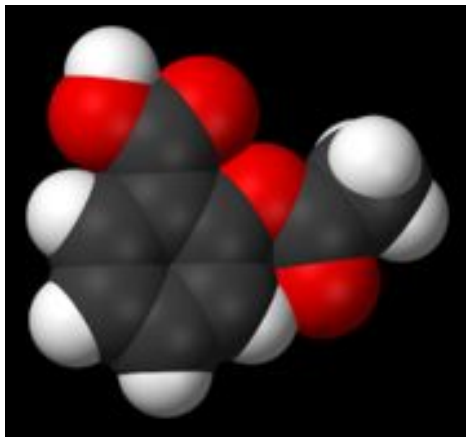
Антиагреганты



Антитромбоцитарные препараты:

- аспирин
(ацетилсалициловая
кислота);
- тиклопидин (тиклид);
- клопридогел;
- курантил (дипиридамол).

Кислота ацетилсалициловая (Acidum acetylsalicylicum)



- Эффективность доз аспирина менее 160 мг, 160–325 мг, 500–1500 мг в сутки оказалась примерно одинаковой. Это позволило рекомендовать аспирин в суточной дозе 160–325 мг в сутки для лечения больных ИБС. Обычно используют дозы 100–325 мг в сутки. Более высокие дозы препарата угнетают выработку простаглицлина и приводят к росту числа побочных эффектов. Лечение аспирином должно проводиться длительно (практически в течение всей жизни больного).

Побочные эффекты.

- Небольшие болевые ощущения в эпигастрии (примерно в 20–30% случаев при длительном применении);
- диспептические явления: тошнота, диарея, изредка рвота;
- желудочно-кишечные и другие кровотечения (в 5–8% случаев при длительном приеме);
- бронхоспазм;
- гиперчувствительность к препарату.

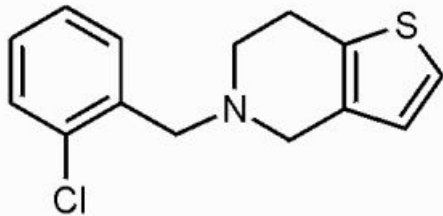
Противопоказания.

- При обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки;
- при геморрагическом диатезе;
- при беременности (последний триместр);
- при повышенной чувствительности к салицилатам.

- Применение аспирина у больных ИБС и АГ уменьшало частоту летальных и нелетальных ИМ на 36%, а летальность от коронарных осложнений — на 15% (широкомасштабное исследование Hypertension Optimal Treatment, HOT, включавшее 26 000 пациентов).

ТИКЛОПИДИН (Ticlopidine)

Тиклид



Является
производным
тиенопиридина
и обладает
отчетливыми
антитромбоцитарны
ми свойствами.

- **Блокирует АДФ-рецепторы** тромбоцитов, подавляет их адгезию, **уменьшает связывание фибриногена с IIb/IIIa рецепторами тромбоцитов** на заключительном этапе агрегации. Эффект сопоставим с таковым аспирина. Он редко применяется для длительного лечения больных ИБС, в связи с возможными побочными явлениями в виде **развития нейтропении, панцитопении и повышения содержания ЛНП и ЛОНП.**

- Используют в кардиохирургической практике в виде коротких (до 1–2 месяцев) курсов антитромбоцитарной терапии **после операции аортокоронарного шунтирования или чрескожной транслюминальной баллонной ангиопластики**. Назначают в дозе **500 мг в сутки в 2 приема**. Терапевтический **эффект** наступает только через **3–5 дней** после начала лечения и сохраняется в течение **10 дней** после отмены препарата.

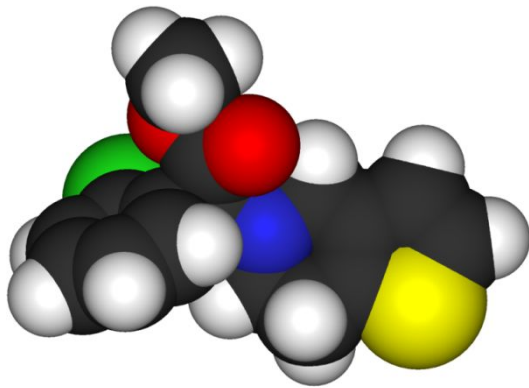
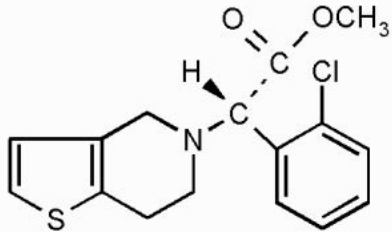
Противопоказания.

- Геморрагические диатезы, в том числе геморрагические инсульты;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- лейкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоз в анамнезе;
- тяжелые поражения печени;
- гиперчувствительность к препарату;
- беременность и кормление грудью.

Побочные эффекты

- Диспептические расстройства;
- крапивница;
- эритематозные сыпи;
- геморрагические осложнения;
- лейкопения, агранулоцитоз, панцитопения;
- повышение содержания ЛНП и ЛОНП.

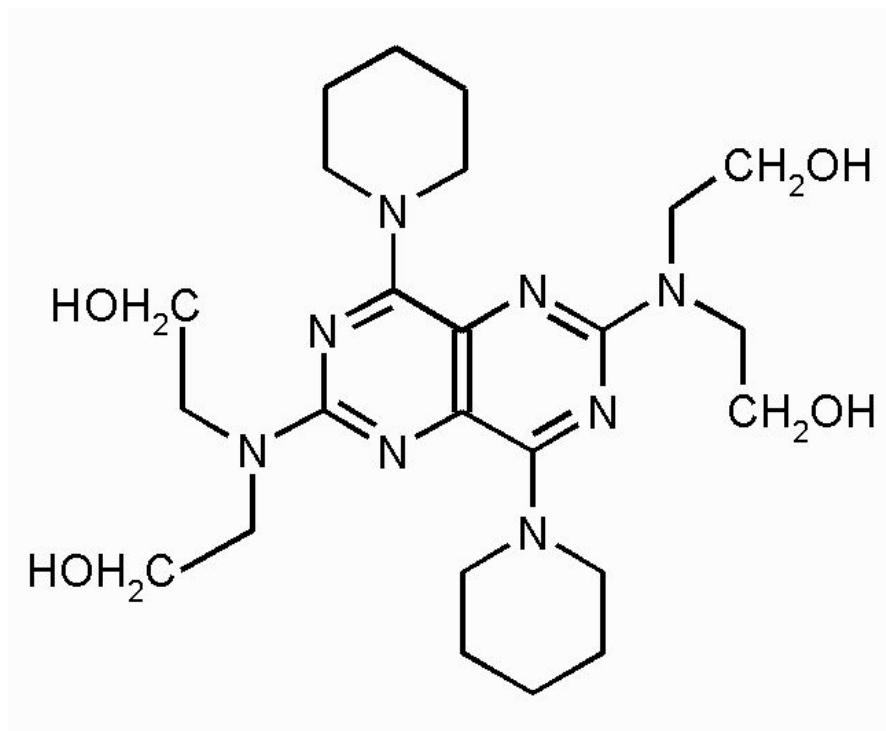
Клопидогрел* Clopidogrelum*



- Селективно и необратимо блокирует связывание АДФ с рецепторами тромбоцитов, подавляет их активацию, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов (без повреждения), препятствует сорбции фибриногена и ингибирует агрегацию тромбоцитов.

- Его эффективность выше тиклопидина , а риск возникновения нейтропении, тромбоцитопении, панцитопении, геморрагий и диспептических расстройств меньше, чем у тиклопидина. Препарат принимают в дозе 75 мг

КУРАНТИЛ - CURANTYL



- Оказывает влияние как на первичную, так и на вторичную агрегацию тромбоцитов. Тормозит их адгезию, потенцирует антиагрегационный эффект простаглицлина. В механизме действия существенное значение имеет **ингибирование фосфодиэстеразы и повышение содержания цАМФ** в тромбоцитах, что приводит к торможению их

- Стимулирует высвобождение простаглицлина эндотелиальными клетками, угнетает образование тромбоксана A_2 , тормозит обратный захват аденозина эритроцитами (возможно, путем влияния на специальный нуклеозидный транспортер в клеточной мембране), и повышает его концентрацию в крови.

- Аденозин стимулирует аденилатциклазу и, в свою очередь, увеличивает содержание цАМФ в тромбоцитах. Наряду с этим он влияет на гладкую мускулатуру сосудов и препятствует высвобождению катехоламинов.

- Положительным образом влияет на эндотелиальную функцию. Такое сочетание делает препарат незаменимым при длительном лечении больных со стабильной стенокардией.

С этой целью курантил назначают в дозе **225 мг в сутки (по 75 мг 3 раза в день)**. Следует помнить, что теofilлин и некоторые пищевые продукты, **содержащие производные ксантинов (кофе, крепкий чай и т.д.)**, являясь антагонистами курантила, значительно снижают его эффективность.

- По данным некоторых широкомасштабных плацебоконтролируемых исследований, длительный прием курантила в дозе 225 мг в сутки позволяет на 24–30% снизить число ИМ и внезапной сердечной смерти и на 15% — уровня смертности от всех сердечно-сосудистых заболеваний

Побочные эффекты.

- Нежелательные эффекты при длительном приеме курантила встречаются относительно редко, в основном при назначении дозы препарата, превышающей 200 мг в сутки, и связаны главным образом с *вазодилатирующим эффектом* курантила: головные боли, головокружения, шум в ушах, гиперемия кожи лица, небольшая тахикардия. Возможны также диспептические явления (тошнота, диарея, боли в эпигастральной области).

Противопоказания.

- Острый ИМ или нестабильная стенокардия;
- субаортальный стеноз;
- тяжелая почечная и сердечная недостаточность;
- выраженные нарушения сердечного ритма;
- выраженный геморрагический синдром;
- повышенная чувствительность

абсиксимаб и тирофебан. По механизму действия эти препараты выгодно отличаются от ацетилсалициловой кислоты, так как блокируют большинство известных путей активации тромбоцитов. Препараты препятствуют образованию первичного тромбоцитарного тромба, причем действие их иногда бывает достаточно продолжительным – до полугода.

- **Абсиксимаб** представляет собой “химерные” антитела, состоящие из Fab-фрагментов мышиных антител.

Антитромбоцитарная терапия проводится с целью профилактики “обострений” ИБС, а также возникновения нестабильной стенокардии и ИМ. Она направлена на предотвращение пристеночного тромбообразования и, в известной степени, на сохранение целостности фиброзной оболочки атеросклеротической бляшки.

Антиангинальные средства

- Препараты, обладающие свойством предупреждать или купировать приступы стенокардии и уменьшать другие проявления преходящей ишемии миокарда. Это основная группа ЛС, которые используются для лечения больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения.

- Действие всех антиангинальных ЛС при ИБС основано на гемодинамической разгрузке миокарда и изменении соотношения потребления миокардом кислорода и реальным коронарным кровообращением.

Классификация

- 1. Нитраты и молсидомин.
- 2. β -адреноблокаторы.
- 3. Блокаторы медленных кальциевых каналов (антагонисты кальция).

Нитраты и молсидомин

- Нитраты являются в настоящее время основными ЛС, которые используются для купирования и профилактики приступов стенокардии. Впервые эта уникальная способность нитроглицерина была продемонстрирована W. Murrel в 1879 г.

Механизм действия

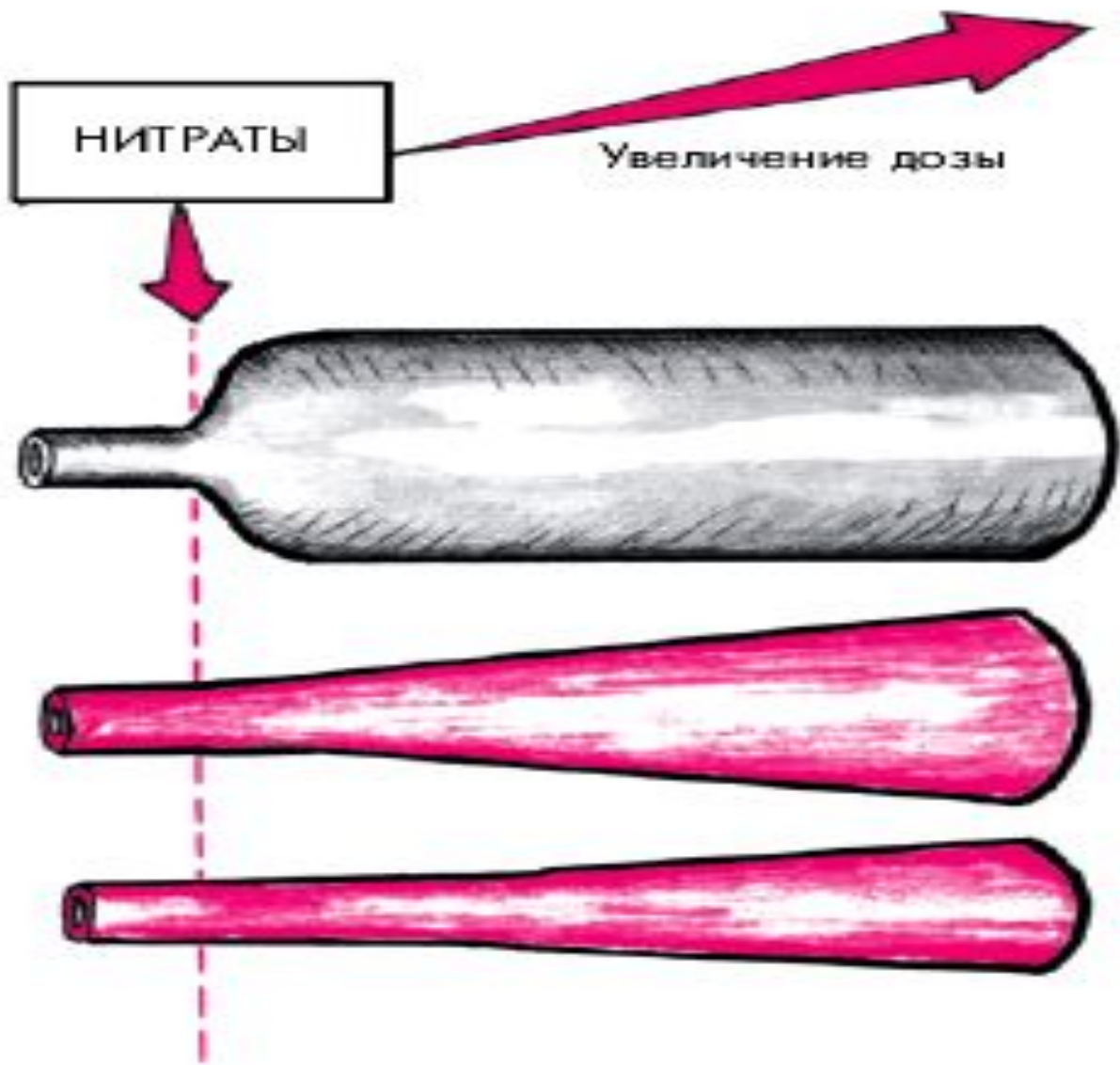
- В сосудах здорового человека любое воздействие на эндотелий (увеличение напряжения сдвига при ускорении кровотока, повышение уровня АД, агрегация тромбоцитов и т.п.) вызывает эндотелийзависимую релаксацию сосуда, в основе которой лежит усиленная продукция расслабляющих факторов, в первую очередь, **оксида азота (NO)**.

- Последний не только предотвращает сосудистый спазм, но и вместе с простагликлином ингибирует процесс адгезии и агрегации тромбоцитов, выполняя, таким образом, важную защитную роль, участвуя в регуляции местного сосудистого тонуса и процесса пристеночной агрегации тромбоцитов

- У больных ИБС резко снижена продукция эндотелиального расслабляющего фактора (NO) и других дилатирующих факторов и, наоборот, повышена продукция вазоконстрикторных субстанций. Это один из главных факторов, способствующих нарушению коронарного кровотока и прогрессированию заболевания.

- Нитраты при парентеральном введении или сублингвальном применении быстро проникают внутрь сосудистого эндотелия и гладкомышечной клетки, являясь источником экзогенного оксида азота (NO) обеспечивают релаксацию сосудов и в известной степени угнетают процесс агрегации тромбоцитов. Характерно, что для внутриклеточного превращения органических нитратов в оксид азота (NO) требуются соединения, содержащие сульфгидрильные (SH) группы (цистеин)

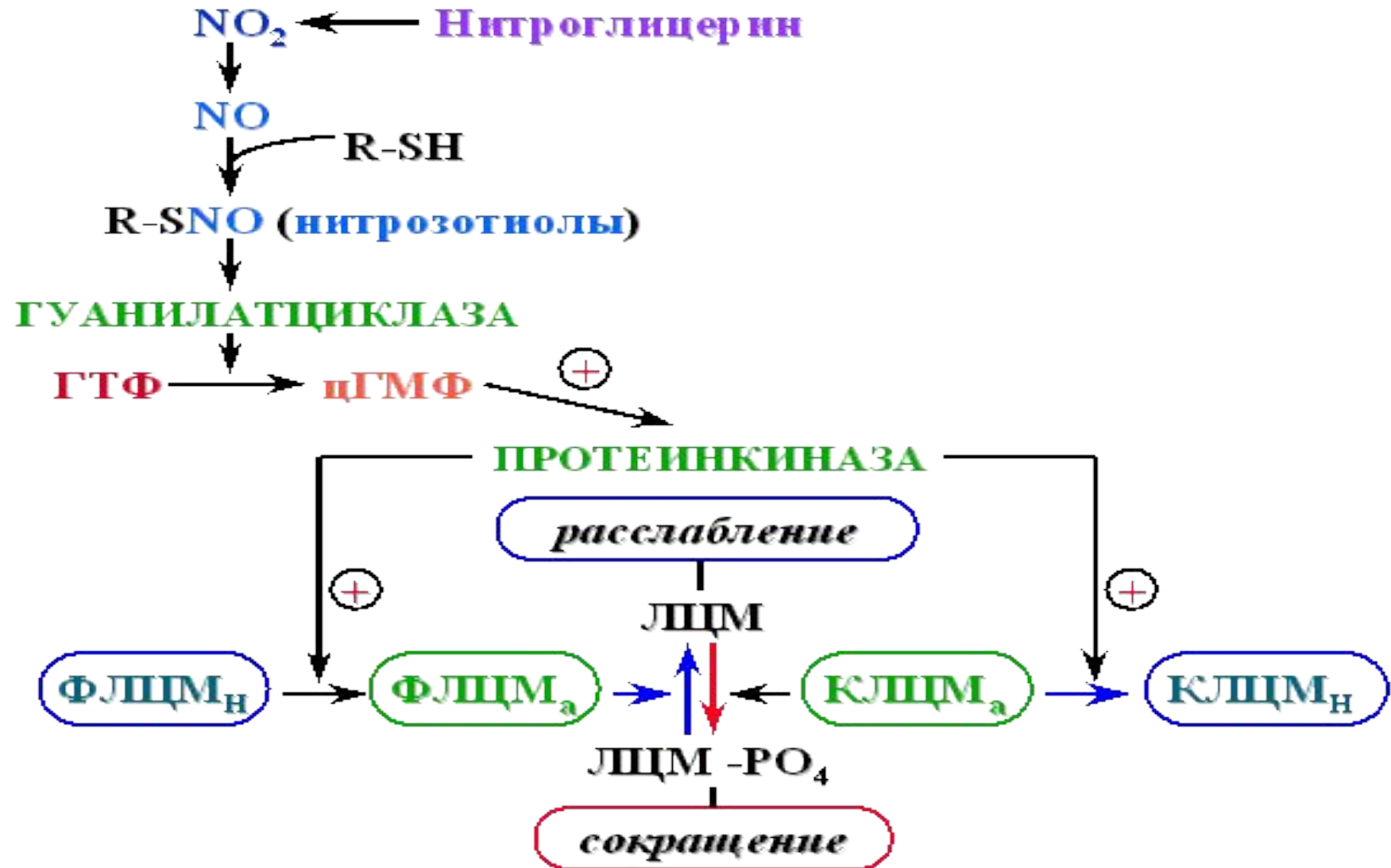
Под действием нитратов происходит также умеренная дилатация артерий и артериол, снижение ОПСС и величины постнагрузки. Однако этот эффект достигается при более высоких концентрациях нитратов, чем при венодилатирующем эффекте: максимальное **расширение вен происходит уже после сублингвального применения 0,1–0,2 мг нитроглицерина, тогда как расширение артериол — при приеме 0,4–0,6 мг нитроглицерина**



- Непосредственное коронарорасширяющее действие нитратов в дозах, используемых в клинике, выражено незначительно и не имеет определяющего значения в формировании антиангинального действия.

- Тем не менее прием нитратов закономерно сопровождается увеличением коронарного кровотока. Это происходит преимущественно за счет уменьшения КДД ЛЖ, что сопровождается уменьшением диастолического напряжения стенки желудочка, увеличением градиента давления и, соответственно, величины

Механизм действия нитроглицерина.





Классификация нитратов.

- Нитроглицерин;
- изосорбида динитрат;
- изосорбида 5-мононитрат.

Практическая классификация

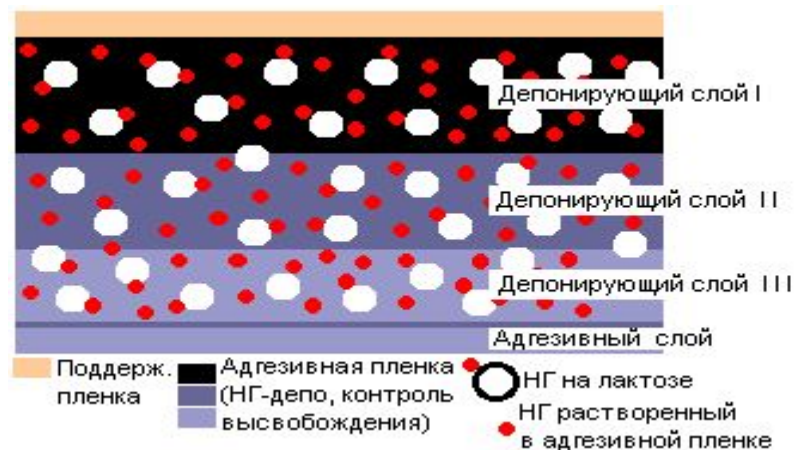
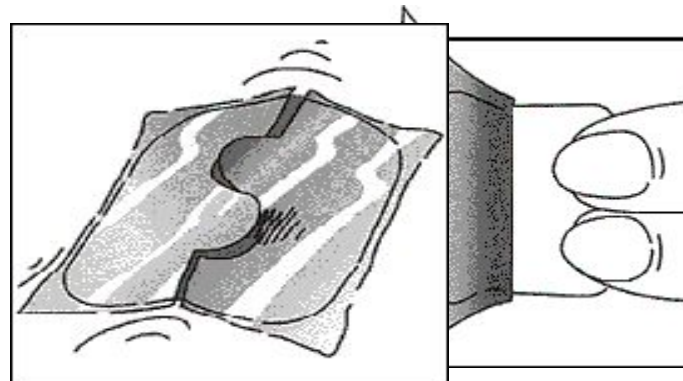
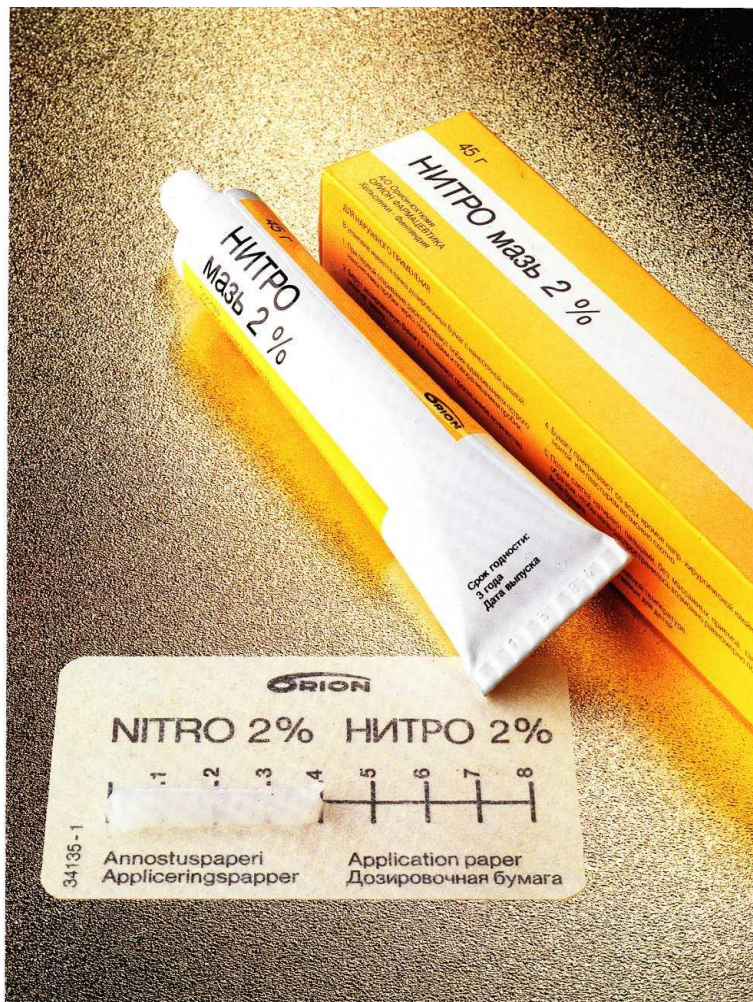
- **1.** Нитраты короткого действия
(длительность эффекта до 1 ч).
- **2.** Нитраты умеренно
пролонгированного действия
(длительность эффекта от 1 ч до 6
ч).
- **3.** Нитраты значительно
пролонгированного действия
(длительность эффекта от 6 ч до 24

Препараты нитроглицерина



Путь введения	Лекарственные формы	Начало действия	Время наступления макс. эффекта	Продолжительность действия
Нитроглицерин (НГ)				
Сублингвал.	Табл., 0,5 мг	1–3 мин	5–6 мин	10–20 мин
Перорально	Аэрозоль	1–2 мин	3–5 мин	20 мин
Буккально	Полимерные пленки	2–3 мин	30–60 мин	3–5 ч
Трансдерм.	Мази	15–60 мин	1–2 ч	3–4 ч (до 6 ч)
Пластырь	ТТС	30 мин	3–4 ч	7–8 ч (до 20 ч)
Внутри	Табл.депо-НГ, 6,4 мг	20–30 мин	1 ч	3–4 ч

Накожные аппликации нитроглицерина:



- **2% нитромази – нитро, нитрол, нитронг. Действие 4-8 часов, доза подбирается индивидуально. Средние дозы 12,5-50,0 мм;**
- **пластыри – нитродерм-ТТС, нитродерм ТТС 5, нитродерм ТТС 10, продолжительностью 10-12 часов. Нитродиск-5, пролонгированного действия в**

Препараты изосорбида динитрата (ИСДН):



Нитросорбид в таблетках по 10 и 20 мг,
Дигнонитрат в капсулах ретард по 40, 60, 100 мг,

Изомак в таблетках по 5 и 20 мг и капсулах ретард по 20, 40, 60 мг,

Изодинит в таблетках по 10 и 20 мг, таблетках ретард по 40 мг,

Изокет ретард в таблетках по 20, 40, 60 мг и капсулах по 120 мг,

Кардикет ретард в таблетках по 20, 40, 60 мг и капсулах по 120 мг,

Кардионит в таблетках ретард по 40, 60, 80 мг,

Седокард в таблетках ретард по 20-40 мг,

Этидиниз в капсулах ретард по 20-40 мг,

Майкор ретард в капсулах ретард по 20, 40, 60 мг,

Кардиогард 20 SR в капсулах ретард по 20 мг.

Оральные аэрозоли изосорбида динитрата:



Изомак спрей во флаконах по 20 мл, содержащих 1,25 мг,

Изокет аэрозоль во флаконах по 12,4 мл, величина дозы 1,25 мг.

Накожные формы ИСДН: мазь *Изокет*, в 1 г мази – 10 мг; накожный аэрозоль *Изомак спрей*, 1 доза – 30 мг.

- Изокет Аэрозоль - спрей, готовый к употреблению, при каждом впрыскивании высвобождает 1,25 мг изосорбида динитрата. Позволяет наносить изосорбида динитрат непосредственно на слизистую полости рта, препарат быстро попадает в кровь, и купирование ангинального приступа происходит в течение нескольких секунд.

- Обладает более продолжительным действием по сравнению с нитроглицерином. Одна доза Изокета Аэрозоля по эффективности равна двум таблеткам ИСДН. При впрыскивании срабатывает механическая помпа, а не используется фреон. Выпускается в стеклянных бутылочках.



- Для удобства применения Изокет Аэрозоль выпускается в стеклянных бутылочках, пациент может следить за содержанием препарата, и в нужный момент приобрести новую бутылочку. Метка о низком содержании вещества поможет больному не пропустить момент

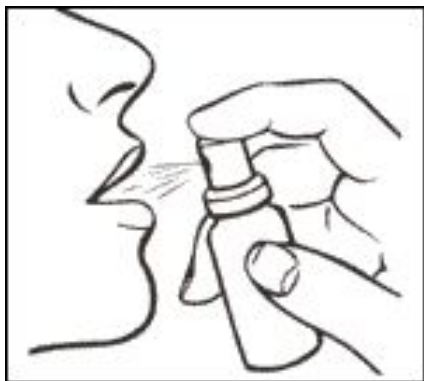


- **Подготовка к впрыскиванию** При первом использовании необходимо очистить "носик" - нажать на крышку бутылочки и распылить препарат в воздухе. Теперь аэрозоль готов к употреблению.

- Если Аэрозоль не применялся более одного дня, манипуляция повторяется с тем, чтобы последующая доза была клинически полноценной

•

- **Употребление** Бутылочка должна находиться вертикально с помпой, расположенной сверху. Разбрызгивание проводится в полость рта



Путь введения	Лекарственные формы	Начало действия	Время наступления макс. эффекта	Продолжительность действия
Изосорбида динитрат (ИДН)				
Перорально	Аэрозоль	1–2 мин	2–5 мин	1 ч
Сублингвально	Табл., 10 мг	2,5–10 мин	20–40 мин	1–2 ч
Внутрь	Табл., 10 мг, 20 мг	20–40 мин	1 ч	3–4 ч
Внутрь	Табл.-ретард, 20мг, 40мг	30–40 мин	2–3 ч	4–6 ч (до 7–8 ч)
Внутрь	Табл.-ретард, 60 мг, 120 мг	30–50 мин	3–5 ч	12–15 ч

Препараты изосорбид 5-мононитрата (ИС-5-МН):



Таблетки ИС-5-МН обычного типа (монизид, изомонат, сорбимон, мономак, пентакард, моноцинк, эфокс) выпускаются в дозе 5, 10, 20, 40 мг, продолжительность антиангинального эффекта от 4 до 8 часов.



Ретардные формы ИС-5-МН (имдур 60 мг, оликард 40 и 60 мг, моно мак депо 50 и 100 мг) обладают мощным эффектом продолжительностью до 10-12 часов.

Путь введения	Лекарственные формы	Начало действия	Время наступления макс. эффекта	Продолжительность действия
Изосорбид-5-мононитрат (ИМН)				
Внутрь	Табл., 20 мг	30–50 мин	2–3 ч	4–6 ч
Внутрь	Табл., 40 мг	30–50 мин	2–3 ч	6–8 ч
Внутрь	Табл.- ретард, 50–100 мг	30–50 мин	2–3 ч	8–12 ч (до 24 ч)
Молсидомин				
Внутрь	Табл. 2 мг, 4 мг, 8 мг	20 мин	30–60 мин	4–6 ч

Нитратоподобные средства (группа сиднонимов):



Молсидомин (таблетки по 2 мг)

является преимущественно венозным вазодилататором, по механизму действия близок к нитратам. При приеме внутрь быстро и полностью абсорбируются в тонком кишечнике.

Биодоступность оставляет 60-70%. В печени из молсидомина образуется активный метаболит SIN-1, выделяющий окись азота. Препарат обладает антиагрегантным действием.

- В печени молсидомин трансформируется в активный метаболит SIN-1A, который выделяет оксид азота (NO), что, сопровождается отчетливым вазодилатирующим и умеренным антиагрегантным эффектом

- Характерно, что в отличие от органических нитратов, молсидомин стимулирует образование оксида азота без участия SH-групп. Это объясняет, по-видимому, тот факт, что при лечении молсидомином гораздо реже, чем при применении нитратов, развивается толерантность.

Нитратоподобные средства (группа сиднонимов):



Корватон (оригинальный препарат молсидомина) выпускается в таблетках по 4 и 8 (ретард) мг.

Антиангинальный эффект 2 мг корватона сравним с действием 10 мг ИСДН.

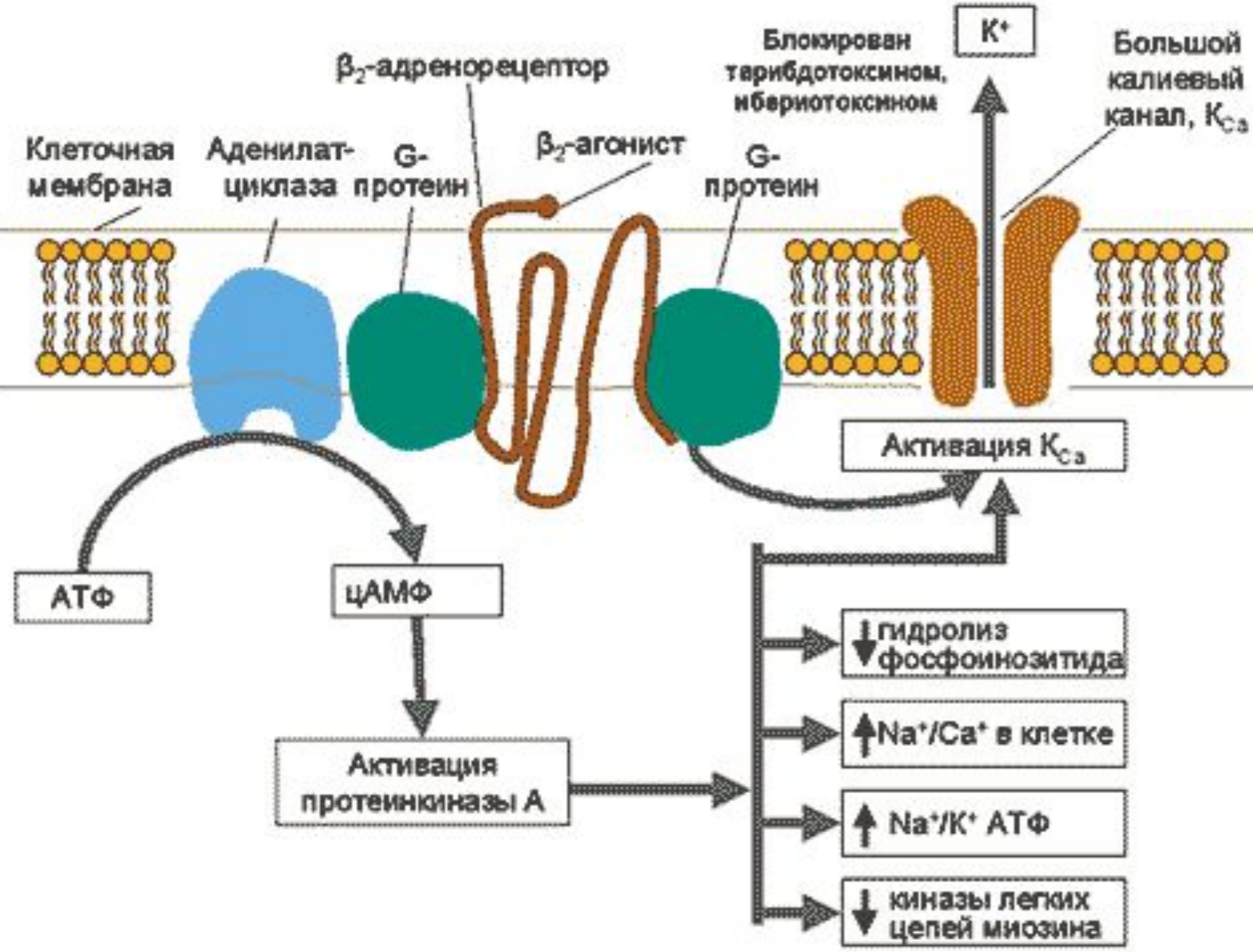
Корватон-форте принимают по 1 таблетке 3 раза в сутки, ретардная форма – 2 раза в сутки.

Нитратоподобные средства (группа сиднонимов):



Сиднофарм в таблетках по 2 мг. Этот препарат по эффективности уступает корватону, содержание в нем молсидомина на 27% ниже должного уровня.

бета- адреноблокаторы



Некардиоселективные бета-блокаторы:



Без симпомиметической активности:
пропранолол (анаприлин, обзидан,
индерал) по 40 мг 3 раза/сутки, надолол
(коргард) – 80-100 мг 1 раз/сутки;

С симпомиметической активностью
(рекомендуется при относительной
брадикардии, нерезко выраженных
нарушениях проводимости): окспренолол
(тразикор) по 40-60 мг 2-3 раза/сутки,
алпренолол (апатин) по 100-200 мг 4
раза/сутки, пролонгированная форма по
200-400 мг 2 раза/сутки, пиндолол (вискен)
по 5-10 мг 3 раза/сутки.

Кардиоселективные бета-блокаторы:



а) без симпатомиметической активности:

метопролол (беталок, спесикор) – 50-10 мг 2
раза/сутки; талинолол (корданум) – 400-600
мг/сутки; атенолол (тенормин, атено-бене,
армидол, принорм, атенол и др.) – 50-100 мг 2
раза/сутки; бисопролол (конкор) 5-10 мг 2
раза/сутки;

б) с симпатомиметической активностью:

ацебутолол (сектраль) по 200 мг 2 раза/сутки, 300
мг 3 раза/сутки.

Кардиоселективные бета-блокаторы:



В настоящее время получена новая группа бета-блокаторов с вазодилатирующим эффектом за счет альфа-блокирующего действия, которая успешно применяется при лечении больных стенокардией. К этой группе относятся: дилевалол по 100-400 мг 1-2 раза в сутки, лабеталол по 200 мг 2-4 раза/сутки, карведилол (дилатренд) по 25-50 мг 1-2 раза/сутки; бопиндолол (сандонорм) по 1 мг 1-2 раза/сутки, целипролол (селектол) по 100-250 мг 1-2 раза/сутки.

Абсолютные противопоказания к назначению бета-блокаторов

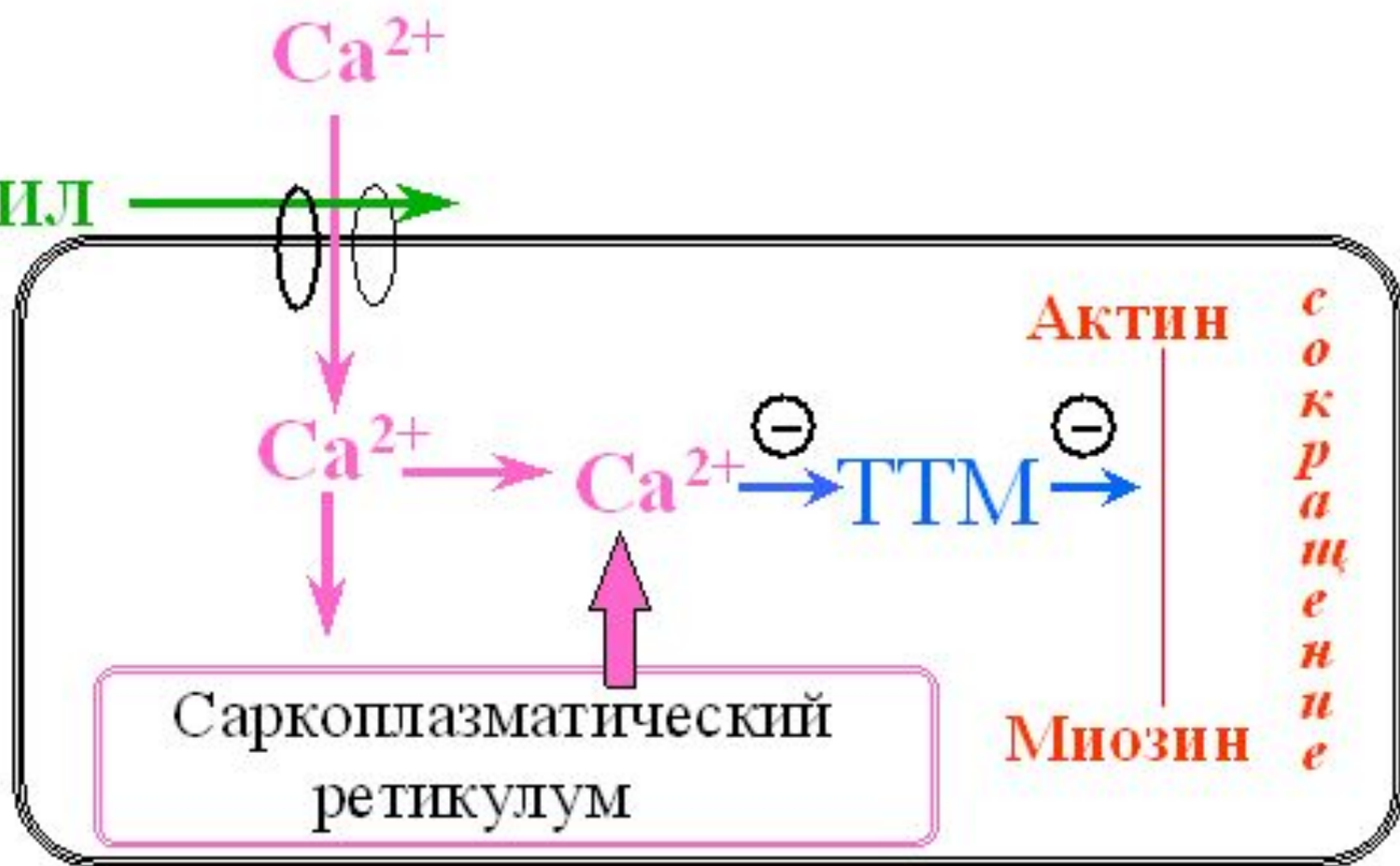
- Застойная сердечная недостаточность, не компенсируемая гликозидами и дицретиками.
- Бронхиальная астма и тяжелая обструктивная дыхательная недостаточность.
- Брадикардия ниже 50 сердечных сокращений в минуту.
- Синдром слабости синусового узла.
- Атриовентрикулярная блокада II-III степени

Относительные противопоказания к назначению бета-блокаторов

- Перемежающаяся хромота и синдром Рейно.
- Инсулинозависимый сахарный диабет.
- Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
- При назначении рекомендуется постепенный подбор дозы бета-блокатора и постепенная его отмена. Длительное назначение бета-блокаторов может привести к дилатации сердца. Поэтому необходима осторожность в назначении этих препаратов при сниженной сократительной функции миокарда.

Антагонисты кальция

ВЕРАПАМІЛ



**Блокада кальциевых
каналов клеточных мембран
кардиомиоцитов и гладкомышечных
элементов сосудистой стенки**

**Расширение
сосудов
сопротивления**

**Снижение
сократимости**

**Дилатация венечных
артерий**

**Уменьшение потребности
сердца в O_2**

**Рост доставки O_2
к кардиомиоцитам**

Ослабление гипоксии

Производные дигидропропиридина:

Нифедипин (адалат, коринфар, кордипин) в дозе 10-20 мг 3 раза/сутки;

Никардипин (карден, пердипин) по 20-30 мг 3-4 раза/сутки;

Нифедипин-ретард (адалат LA, прокардия XL) по 30 мг 1-2 раза/сутки;

Амлодипин (норваск, амлор) по 5-10 мг 1 раз/сутки. Эти препараты не угнетают проводимость, обладают слабым отрицательным инотропным действием, гипотензивным эффектом.

Производные фенилалкиламина:



Верапамил (изоптин, финоптин) по 40-80 мг 3-4 раза/сутки;

Верапамил-ретард (изоптин-ретард, депо-финоптин) по 240 мг 1-2 раза/сутки.

Эти препараты угнетают проводимость, урежают ЧСС, обладают выраженным отрицательным инотропным действием.

Производные бензотиазипина:

Дилтиазем (кардил, дилзем, дильрен, тилдием) по 30-40 мг 3-4 раза/сутки;



Дилтиазем-ретард (тиакем, депо-кардил) по 120 мг 1-2 раза/сутки. Дилтиазем занимает промежуточное положение между группой нифедипина и верапамила.

- **Побочные действия:**

глоссостоматит, отеки лодыжек, запоры, гиперемия кожи.

- **Противопоказания:** острый инфаркт миокарда, аортальный стеноз, обструктивная кардиомиопатия. Короткодействующий нифедипин противопоказан при нестабильной стенокардии.

- **Побочные действия:**

глоссостоматит, отеки лодыжек, запоры, гиперемия кожи.

- **Противопоказания:** острый инфаркт миокарда, аортальный стеноз, обструктивная кардиомиопатия. Короткодействующий нифедипин противопоказан при нестабильной стенокардии.

Метаболические препараты (цитопротекторы)



В ходе экспериментальных и клинических исследований было доказано, что продуктал в дозе 20 мг 3 раза/сутки нормализует энергетический метаболизм, препятствует развитию внутриклеточного ацидоза и нарушений, связанных с действием свободных радикалов.

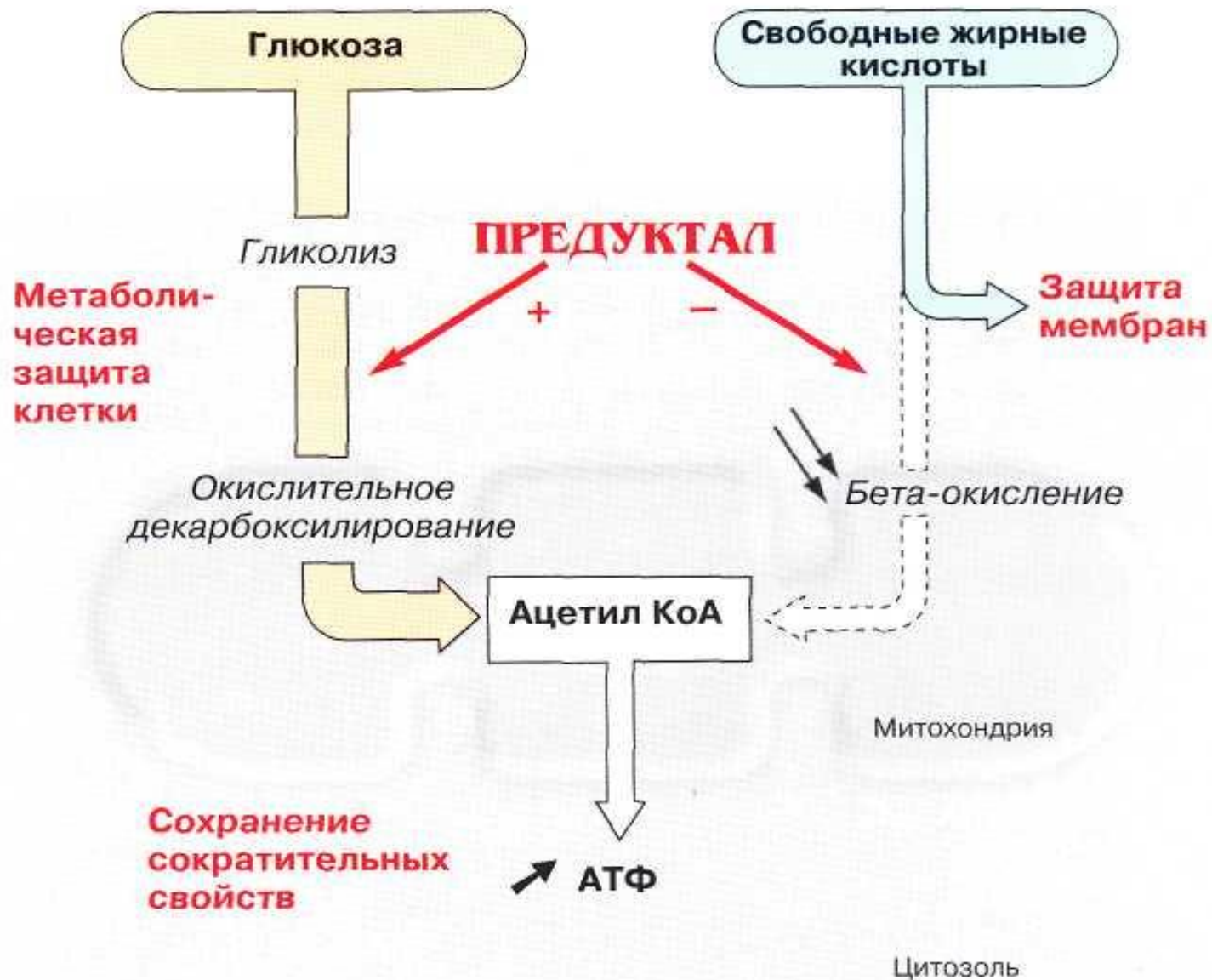


Рисунок 6. Механизм действия **Предугтала**.

Статины:

Ловастатин (мевакор) в таблетках по 10-40 мг/сутки;

Правастатин (липостат) в таблетках по 5, 10 мг/сутки;

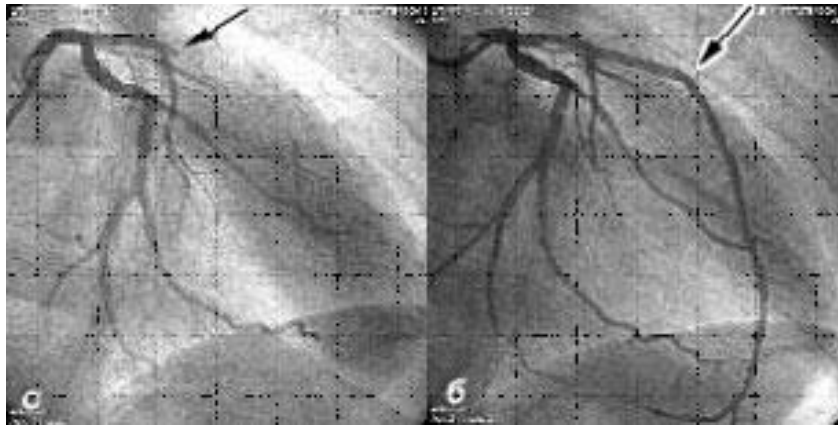
Симвастатин (закор) в таблетках по 5-40 мг/сутки;

Флувастатин (лескол) в капсулах по 20-40 мг/сутки.

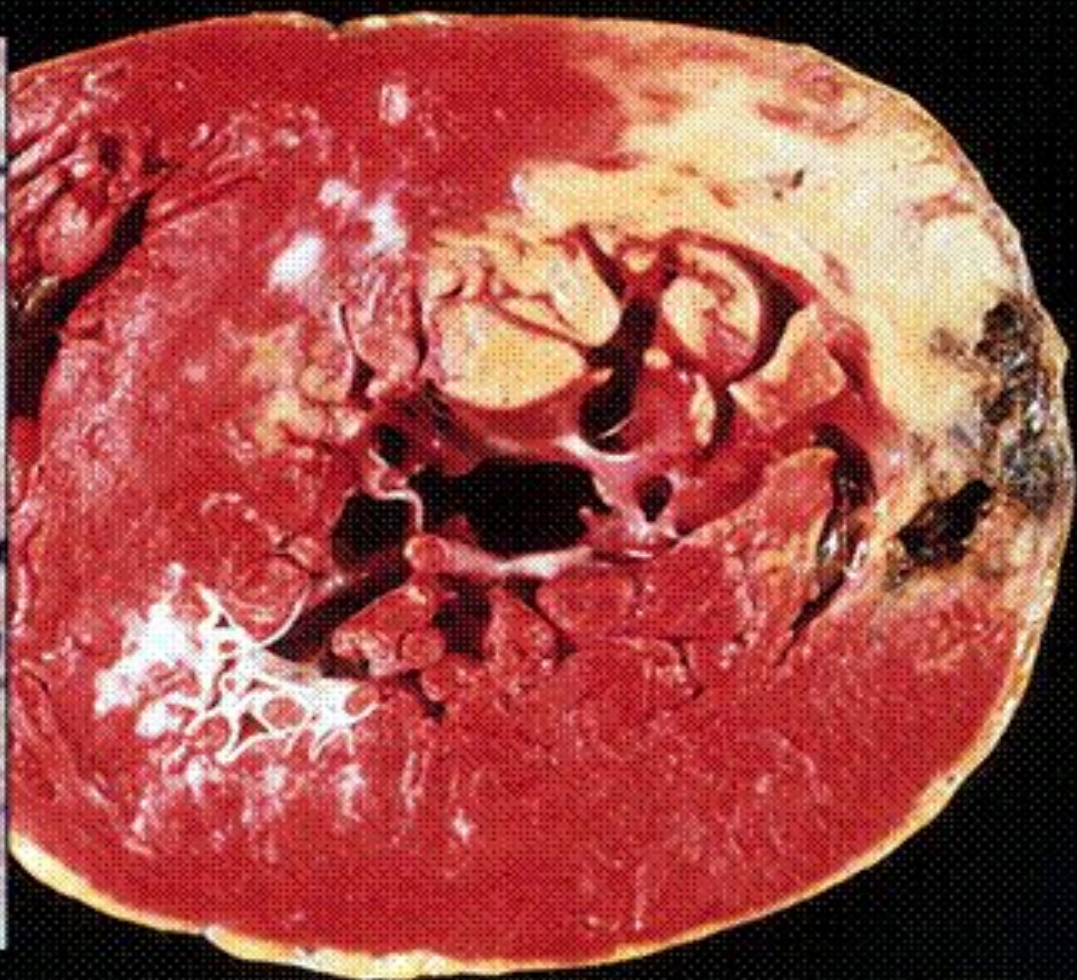
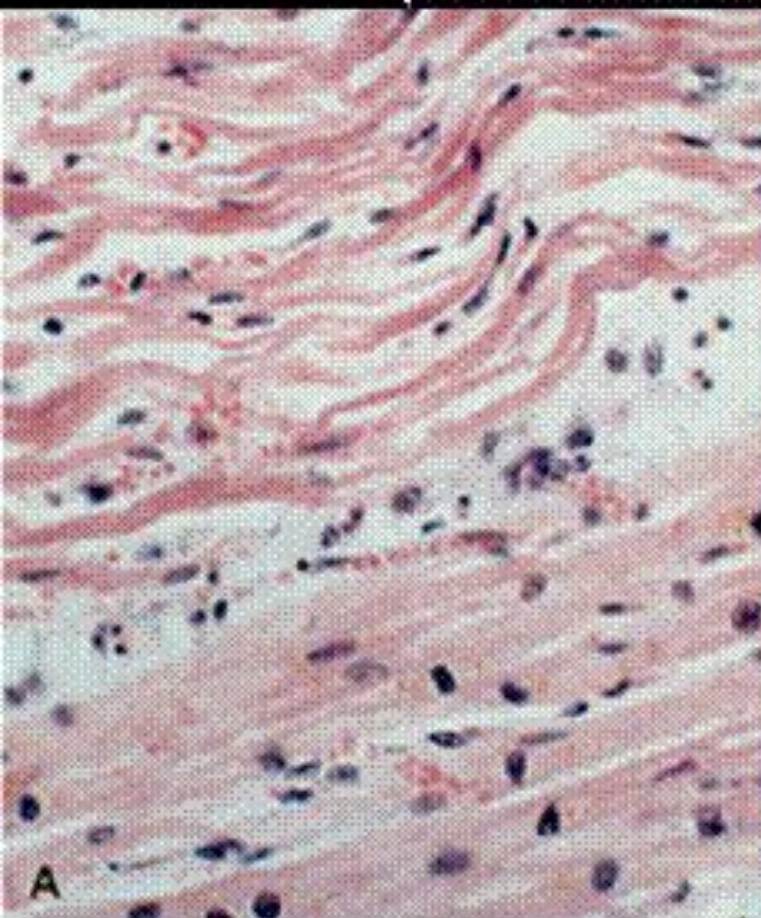
Препараты из группы статинов применяют однократно перед сном, рекомендуется контроль трансаминаз и креатининфосфокиназы в первые месяцы лечения.



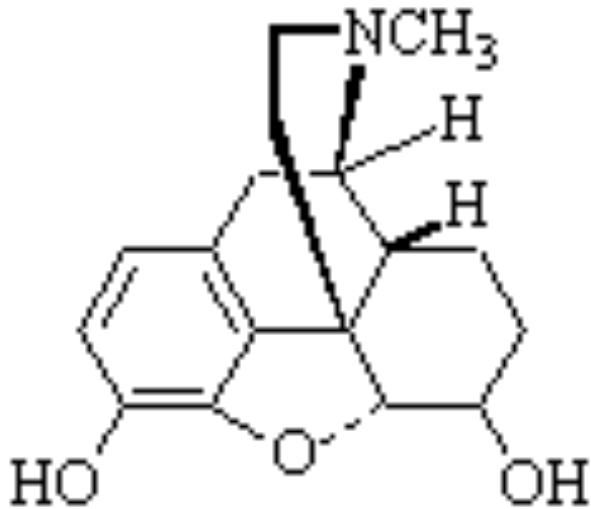
Принципы лечения инфаркта миокарда



Основными задачами лечения острого ИМ можно назвать следующее: купирование болевого приступа, ограничение размеров первичного очага поражения миокарда и, наконец, профилактика и лечение осложнений.



Лечение инфаркта миокарда



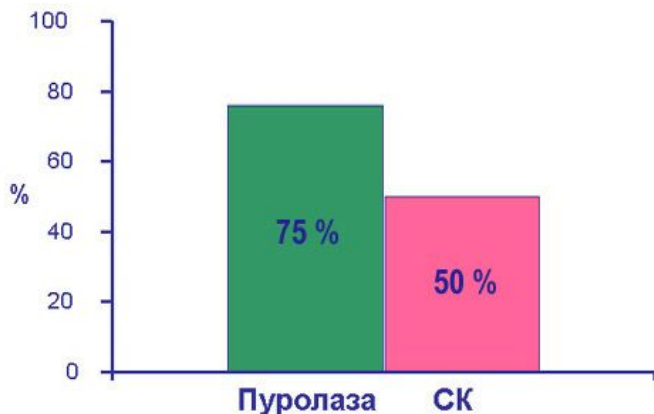
Во всем мире для купирования болевого приступа используются **морфин**, который вводят внутривенно дробно от 2 до 5 мг каждые 5-30 минут по необходимости до полного (по возможности) купирования боли.

Максимальная доза составляет 2-3 мг на 1 кг массы тела больного.

Тромболитическая терапия



Основным патогенетическим методом лечения ИМ является восстановление проходимости окклюзированной коронарной артерии. Чаще всего для достижения этого используют либо тромболитическую терапию (**стрептокиназа, пууролаза и др.**), либо механическое разрушение тромба при транслюминальной коронарной ангиопластике.



Лечение инфаркта миокарда

В более поздние сроки применяются β -адреноблокаторы, применение которых на 3-и сутки снижает летальность за 1 неделю на 13-15% и уменьшает количество повторных инфарктов на 15-18%.

Применение ацетилсалициловой кислоты в первоначальной дозе 300 мг и, в дальнейшем, в небольших дозах 100-250 мг снижает 35-дневную летальность на 23%. Длительное применение снижает частоту повторных инфарктов на 25%.

Низкомолекулярные гепарины (эмоксипарин, фрагмин) существенно эффективнее нефракционированных гепаринов и не требует лабораторного контроля за показателями свёртывания крови.

Лечение инфаркта миокарда

Антагонисты кальция в настоящее время для лечения инфаркта миокарда не используются.

Внутривенное введение **нитратов** при в первые 12 часов заболевания уменьшает размер очага некроза и снижает летальность на 30% в первые 7 дней болезни.

Ингибиторы АПФ приостанавливают расширение и дилатацию левого желудочка, истончение миокарда, назначаются через 24-48 часов от момента развития инфаркта миокарда и снижают риск летального исхода на 27%.