

## Лекция №3

### Тема: Клиническая фармакология антиангинальных средств

#### План:

1. Клиническая фармакология антиангинальных средств.
2. Лечение ИБС:
  - а) приступа стенокардии;
  - б) амбулаторное лечение ИБС, ИБС с гипертонией;
  - в) лечение острого периода инфаркта миокарда.

**Антиангинальные средства** (от греческого анти – против, angina pectoris – лат. – грудная жаба – от слова душить).

**ИБС** – атеросклеротическое поражение коронарных артерий.

**Стенокардия** – результат несоответствия потребности миокарда в кислороде и его поступлении. При ИБС коронарные артерии склерозируются, уменьшается их просвет. так как появляются тромботические наслоения на бляшки, кроме того теряется способность коронарных артерий к расширению при необходимости (физическая, речевая нагрузка).

Для лечения ИБС применяются лекарственные средства, которые направлены на улучшение коронарного кровообращения.

Существуют следующие группы антиангинальных лекарственных средств:

1. **Периферические вазодилататоры – нитровазодилататоры:**
2. Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов).
3. Бета-адреноблокаторы.
4. Антиагреганты (дезагреганты);
5. Кардиопротекторы.

#### **Периферические вазодилататоры.**

Это антиангинальные лекарственные средства, из которых при биотрансформации образуется действующее вещество **оксид азота**. Представители нитровазодилататоров: нитроглицерин, изосорбит моно- и динитрат, никорандил и молсидомин.

**Механизм действия нитроглицерина:**

а) нитроглицерин – его действующее начало – оксид азота приводит к ослаблению гладких мышц, расширяет периферические сосуды (особенно вены), при этом уменьшается венозный возврат к сердцу (кровь остается в расширенных венах), снижается преднагрузка на сердце и улучшается микроциркуляция глубоких слоев миокарда в диастолу.

б) расширяя артериальные сосуды нитроглицерин уменьшает общее периферическое сопротивление и **артериальное давление**.

в) **Вышеуказанные действия** нитроглицерина на сосуды уменьшают работу сердца и снижают его потребность в кислороде.

г) Нитроглицерин устраняет спазм сосудов и стимулирует коллатеральное кровообращение в пользу ишемизированного участка.

д) Нитроглицерин обладает антиагрегантной активностью – уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Кроме снятия спазмов коронарных сосудов нитроглицерин снижает тонус **мозговых, легочных** сосудов, а также снижает тонус бронхов, желчевыводящих путей, кишечника, мочеточников. То есть, нитроглицерин оказывает общее, а не селективное действие.

В настоящее время нитроглицерин считается **эталонным препаратом** нитратов, применяемых для купирования и профилактики приступов стенокардии (то есть для лечения всех форм ИБС).

Напомню классификацию ИБС:

1. Синдром внезапной смерти;
2. Впервые возникший приступ стенокардии;
3. Стенокардия напряжения - 4 функциональных класса;
4. Стенокардия покоя;
5. Стенокардия вариантная;
6. Острый инфаркт миокарда;
7. Кардиосклероз.

Нитроглицерин впервые применил американский гомеопат Константин Теринг в 1847 году, первым пациентом стал Альфред Нобель.

Нитроглицерин существует в **короткой форме и пролонгированной**.

Нитроглицерин **короткого** действия применяется для быстрого антиангинального действия следующие формы:

1. капсулы с 1% масляным раствором;
2. сублингвальные таблетки нитроглицерина по 0,0005 г – 0,5 мг;
3. аэрозольная форма для сублингвального применения (нитроминт, нитроспрей);
4. для внутреннего введения раствор нитроглицерина (струйно или капельно) – НИТРО, перлинганин, нитростат (синонимы).

При **сублингвальном применении** нитроглицерин всасывается через слизистую оболочку полости рта, действие развивается через 1-2 минуты, продолжается 30 минут. Период полувыведения 4-5 минут. Поэтому можно через 5 минут повторить применение нитроглицерина (и так до 3-4 раз при отсутствии других средств). Приступ должен сниматься на 2-3 минут – это критерий эффективности.

**Пролонгированные формы** нитроглицерина:

- микрокапсулированные таблетки для приема внутрь – сустак, нитронг, нитрогранулонг;
- трансдермальные формы – нитродерм ( в виде мазей, пластыря);
- буккальные формы – тринитролонг (пленки, наклеивающиеся на десну или слизистую щеки).

Действие этих препаратов начинается через 20-30 минут и продолжается до 5-6 часов и применяются они для **предупреждения приступов стенокардии**. Частота приемов зависит от функционального класса стенокардии. Только **буккальные формы** могут всасываться и действовать через 2 минуты и действие их длится до 4 часов, поэтому могут

применяться как для предупреждения, так и для купирования приступов стенокардии.

**Побочные эффекты действия нитроглицерина:**

- сильная головная боль, шум в ушах;
- снижение АД (гипотония);
- рефлекторная тахикардия (сердцебиение);
- головокружение;
- покраснение лица, ощущение жара.

Снять их можно, приняв ментол (валидол). При длительном применении может развиваться привыкание (толерантность), а при резком прекращении – **синдром отмены**.

**Препараты изосорбита динитрата и моонитрата** по строению и действию сходны с нитроглицерином и действующее начало также оксид азота. Также имеются препараты короткого и пролонгированного действия. Сублингвально они действуют через 2-5 минут, при приеме внутрь – через 15-40 минут и эффект делится 4-6 часов и до 12 часов (моонитраты). Длительно действующие формы изосорбита не вызывают синдрома отмены, так как их концентрация снижается плавно.

Периферические вазодилататоры изосорбита есть и в виде спрея, растворов для внутривенного введения и пролонгированных таблеток – retardные формы. Побочные эффекты такие, как и у нитроглицерина.

**Периферические вазодилататоры всех видов не показаны** больным: с вегетососудистой дистонией, кардиалгиями, так как вызывают лишь побочные эффекты;

- при геморрагическом инсульте;
- при вариантной стенокардии (Принцметал);
- при гипотонии и резко выраженном коронаросклерозе принимать с осторожностью под индивидуальным контролем.

**Молсидомин** – это пролекарство, но действующее начало тоже оксид азота. Механизм действия как у нитроглицерина, только толерантность развивается реже.

## **2. Антагонисты кальция (блокаторы кальциевых каналов).**

**Эти лекарственные средства**, которые снижают концентрацию ионов кальция ( $Ca^{++}$ ) в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки.

Как антиангинальные препараты используются препараты:

а) **короткого действия** – представитель нифедипин. Его действие начинается через 15-20 минут и сохраняется в течение 6 часов, у пролонгированных форм (retard) - до 12 часов. Синонимы Коринфар, Адалат.

**Механизм действия нифедипина:**

- уменьшает трансмембранный переход кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что снижает **тонус сосудов**. Расширение коронарных сосудов (из-за снижения тонуса) приводит к улучшению кровоснабжения миокарда и повышению доставки кислорода в миокарду. Но расширяются не

только коронарные, но и периферические артерии, что приводит к снижению артериального давления.

Побочным действием нифедипина является значительная артериальная гипотензия, сопровождающаяся ишемией миокарда и синдромом «обкрадывания» при выраженном коронаросклерозе.

Поэтому при ИБС для купирования и профилактики приступов стенокардии нифедипин в настоящее время **не применяется**.

б) Препараты **средней продолжительности** действия (действуют до 7 часов) – группа веропамила и дилтиазем, оказывают гипотензивное, антиаритмическое действие и антиангиальный эффект. При отсутствии АГ эти препараты вызывают блокаду кальциевых каналов и урежают сердцебиения, ослабляют сокращения сердца и вызывают гипотензию до коллапса. Поэтому показаны при **сочетании ИБС и АГ**, они, снижая артериальное давление и расширяя периферические, в том числе и коронарные артерии, увеличивают доставку кислорода к сердцу.

в) Препараты кальциевых блокаторов **продолжительного действия – длительного действия:**

- амлодипин;
- нимодипин;
- исрадипин;
- никардипин;
- фелодипин.

Эти лекарственные средства действуют до 12 часов, что позволяет их назначать 1 – 2 раза в сутки, действие наступает через 1 – 2 часа. Антиангиальный эффект у этих препаратов продолжителен, но также применяются **при сочетании ИБС и АГ**.

**Побочные эффекты:**

- рефлекторная тахикардия (кроме группы длительного действия);
- периферические отеки;
- прилив крови к лицу («багровость» лица и верхней половины туловища);
- сонливость.

Блокаторы кальциевых каналов показаны при вазоспастической форме стенокардии и вариантной.

**Противопоказания:**

- кардиогенный шок;
- выраженная артериальная гипотензия;
- в первые 8 суток после инфаркта миокарда (короткого действия);
- остром инсульте;
- при беременности;
- субартериальном склерозе;
- синдроме WPW;
- атриовентрикулярной блокаде II- III степени и **не сочетают с бетаблокаторами**.

### 3. Бета-адреноблокаторы

Выделяют неселективные и селективные формы.

**Неселективные** бетаадреноблокаторы действуют на бета-1 и бета-2 адренорецепторы.

К неселективным препаратом относятся:

- пропранолол (обзидан, индерал, анаприлин);
- надолол;
- тимолол (для глаукомы);
- пиндолол, окспренолол.

#### **Механизм действия:**

Эти препараты уменьшают частоту сердечных сокращений, уменьшают их силу и работу сердца – тем самым снижают потребность миокарда в кислороде; снижают тонус сосудов, так как уменьшают выделение ренина в почках и выделение норадреналина в рецепторах, угнетают центральное звено (центр) симпатической регуляции сосудистого тонуса. Назначаются внутрь и внутривенно, сублингвально в неотложных состояниях (кризы). Учитывая гипотензию применяют при **сочетании ИБС и АГ**.

Однако, имеются **побочные эффекты**:

- гипотензия;
- выраженная брадикардия, требующая контроля и самоконтроля в процессе лечения;
- угнетение атриовентрикулярной проводимости;
- вызывают гипогликемию;
- бронхоспазм.

Из-за этих эффектов **противопоказаны** при бронхиальной астме, хроническом бронхите, брадикардии и низком артериальном давлении.

**К кардиоселективным бетаадреноблокаторам** относятся лекарственные средства, влияющие на бета -1-адренорецепторы.

- атенолол;
- ацебутол;
- бетаксалол;
- метапролол;
- талинолол;
- эсмолол и др.

Вследствие отсутствия действия на бета-2-адренорецепторы они не вызывают повышение тонуса бронхов и гипогликемический эффект.

#### **Механизм действия:**

снижают силу и частоту сердечных сокращений, понижают тонус гладких мышц сосудистой стенки – снижают АД. Вследствие этого уменьшается работа сердца и его потребность в кислороде, перераспределяют коронарный кровоток.

Эти средства **показаны** при лечении стенокардии напряжения (для профилактики приступов). Начало действия через 20-30 минут, действуют 6 - 8 часов, поэтому могут приниматься 2-3 раза в сутки (атенолол действует до 12 – 20 часов).

### **Побочные действия:**

- брадикардия;
- ухудшение атриовентрикулярной проводимости вплоть до блокады;
- артериальная гипотензия;
- при резкой отмене – «синдром отмены», головокружение, слабость.

Хорошо комбинируются с нитровазодилататорами, так как достигается хороший антиангинальный эффект и снижение побочных эффектов.

### **4. Антиагреганты**

Это лекарственные средства различного механизма действия, но они расширяют коронарные артерии и улучшают ток крови.

а) **Дипиридамол** (Курантил) повышает содержание аденозина и снижают тонус коронарных артерий при гипоксии миокарда, вызванной спазмом при вазоспастической форме стенокардии, снижает вязкость крови и увеличивает скорость тока крови.

При ОИМ, ИБС расширение непораженных атеросклерозом мелких сосудов будет большим, чем в пораженных, и это вызывает синдром «обкрадывания».

В остром периоде ИБС не применяют. При распространённом коронарокардиосклерозе и склонности к кровоточивости, декомпенсированной сердечной недостаточности не применяют тоже.

б) **Ацетилсалициловая кислота** в малых дозах 50-100 мг блокирует тромбоксан – фермент на поверхности тромбоцитов и препятствует склеиванию эритроцитов и их приклеивание к атероматозной бляшке, тем самым предупреждает тромбообразование и сужение просвета сосудов, улучшая коронарный кровоток. Применяется при всех формах ИБС (при стенокардии, ОИМ, ИБС амбулаторно и в стационаре. Кроме того применяется при ишемии мозга и ишемическом инсульте, рецидивирующей тромбоэмболии. Синонимы аспирин Аспикор, Тромбоасс.

Побочные эффекты:

тромбоцитопения, аллергические реакции («аспириновая бронхиальная астма»), со стороны желудка язвообразование и кровоточивость, нарушается функция печени и почек, поэтому применяется после еды, действует 2 часа после приема и противопоказаны при язвенной болезни и эрозиях в ЖКТ.

в) антиагрегационные препараты – тиклопедин и клопидогрель. Они тормозят агрегацию тромбоцитов. Применяют по 50-100 мг, начинает действовать через 2 часа, но максимальный эффект на 4 сутки.

Показаны:

- после перенесенного инфаркта миокарда, ИБС и ишемическом инсульте.

Противопоказаны:

- при геморрагическом синдроме, в возрасте моложе 18 лет и тяжелой печеночной недостаточности амбулаторно и в стационаре.

### **4. Кардиопротекторы**

Эти лекарственные средства оказывают непосредственное действие на метаболические процессы в миокарде, устраняют нарушения, возникающие при ишемии, потому что продукты обмена в зоне ишемии снижают сократительную способность миокарда.

**К ним относятся:**

- препараты калия, магния (аспаркам, панангин, кардиомагния и др.);
- поляризирующая смесь (глюкоза + К<sup>+</sup> Mg + инсулин);
- рибоксин, АТФ, никорандил – открывают АТФ каналы, обладающие метаболическим действием.

**Триметазидин** (предуктал) улучшает окислительные процессы в митохондриях, обеспечивая синтез АТФ, улучшая работоспособность сердечной мышцы.

Применяется амбулаторно 20 мг (1 т) 3 раза в день в комплексе с другими антиангинальными средствами при всех формах ИБС, у лиц пожилого возраста, при ХСН.

**Кудасан** – (коэнзим Q10) – антиоксидант, защищает биологические мембраны от перекисного окисления, улучшает энергию кардиомиоцита. Применяется при ИБС, АГ в комплексном лечении и как профилактики.

Другие антиоксиданты – витамин А и Е, в капсулах аввит и в инъекциях, улучшают обменные процессы в отсутствие кислорода (улучшают тканевое дыхание).

**Помощь при стенокардии:**

- вызвать скорую помощь (врача в стационаре);
- уложить пациента горизонтально;
- успокоить (если есть в доме валидол, валокордин);
- дать 1 таблетку нитроглицерина 0,5 мг под язык (или нитроспрей в виде сублингвальных впрыскиваний 1-2 нажатия на баллон).

В случае отсутствия других лекарственных средств и неполном снятии болей – повторить 3 раза применение нитроглицерина до прихода скорой медицинской помощи.

- дать аспирин 150 (125) мг разжевать (но не глотать!) как антиагрегант и обезболивающее средство.

В случае отсутствия эффекта (продолжении болей) – врачом СПМ назначается раствор нитроглицерина внутривенно 1 % раствор 1,0 мл с 5 мл % раствора глюкозы или 10 % раствор внутривенно капельно с раствором 5% глюкозы (100-150 мл) у пожилых.

Если боли не проходят 10 минут, это ангинозный статус, если больше получаса – то тактика меняется:

- для снятия грудных болей необходимо применить обезболивающие. Это поможет избежать возникновения болевой формы кардиогенного шока. Ранее применяли растворы анальгина с димедролом (2 мл 50 % анальгина + 1 мл 1% раствора димедрола в одном шприце). Допускается при отсутствии наркотических анальгетиков такая терапия и в настоящее время или введение 5 мл баралгина внутривенно.

Пациенту с ангинозным статусом вводят 1 мл 2% раствора промедола или 1 мл 1% морфина внутривенно или внутримышечно, растворив в 10 мл физраствора. У лиц пожилого возраста морфин вводить не рекомендуется (может вызвать остановку дыхания).

Тактика ангинозного статуса и его купирование зависит от интенсивности и длительности болей. У большинства пациентов удается купировать боли через 5 минут (1-3 минуты) и длится обезболивающий эффект более 2 часов.

### **Помощь при остром инфаркте миокарда:**

1. Нитроглицерин под язык 2 таблетки или внутривенно 1 % - 1 мл. Аспирин разжевать и держать во рту ½ таблетки (250 мг) или аспикор 2 таблетки (100 мг);

2. Ввести 1% - 1 мл морфина или 1 мл 2% промедола внутривенно вместе с 10 мл физраствора, у пожилых дробное введение морфина по 0,5 мл, если нет промедола.

3. В случае отсутствия обезболивающего эффекта **от морфина** (промедола) **применяют нейролептаналгезию (НЛА)** – внутривенно вводят нейролептик (успокаивающий) дроперидол 2 мл 0,25 % раствор и наркотический анальгетик фентанил 1-2 мл 0,005 % раствор + 100 мл физраствора внутривенно капельно в течение 10 минут.

В случае снижения (низкое АД систолическое) **дроверидол** дозу уменьшают до 1 мл. **Фентанил** дозируется на массу тела – если меньше 50 кг – 1 мл, больше 2 мл.

Есть готовая лекарственная форма – таламонал, содержащий 1 мл 0,005 % фентанила и 1 мл 0,25 % раствора дроперидола. Для НЛА вводится 1 -2 мл таламонала внутривенно вместе с 20 мл 5% раствора глюкозы в течение 5 – 10 минут.

4. В стационаре в настоящее время для обезбаливания ОИМ используют анестетик оксибутират натрия (ГОМК). Вводят внутривенно 20 мл 20% раствора медленно (скорость не более 1 мл в минуту, сон наступает через 5-7 минут.

5. В тех случаях, когда боль не удается купировать НЛА, применяют **наркоз с закисью азота в смеси с кислородом.**

### **Тромболитическая терапия**

Если с момента приступа не прошло 3 часа, то можно ввести тромболитики:

- стрептодеказа, стептокиназа;
- альтеплаза (в тестах).

Если с момента приступа прошло 3 часа, то проводится **антикоагулянтная терапия:**

- вводится внутривенно струйно 5 тыс. ЕД гепарина, дальше вводят внутривенно капельно по 1 тыс. ЕД в час на 5% растворе глюкозы в течение 2 часов.

Гепарин тормозит все 3 фазы свертывания крови и еще препятствует агрегации тромбоцитов.

Инфузию гепарина можно заменить подкожным введением 1 тыс. ЕД каждые 12 часов под контролем **свертываемости крови**.

Уменьшая тромбообразование улучшается ток крови и гепарин уменьшает боль.

В остром периоде ОИМ проводят метаболическую терапию поляризующей смесью (5% глюкоза 250 мл, 40 % глюкоза **20 мл с рибоксином, панангином 20 мл** и инсулином 4-6 ЕД) е/дн 5 дней. Эти препараты уменьшают зону гипоксии вокруг некроза сердечной мышцы.

Препараты нитратов продолжают давать в виде пролонгированных форм 1-3 раза в день первые 7 дней ( в зависимости от частоты приступов).

**При лечении ИБС** используют комплексное лечение, которое зависит от функционального класса стенокардии, состояния миокарда.

ФК I – лечение атеросклероза, нитроглицерин носить при себе.

ФК II – применять пролонгированные нитраты 1-2 раза в день или селективные бета – блокаторы (конкор, атенолол) 1 раз в день (при отсутствии брадикардии).

ФК III-IV – частота приемов до 3-4 в сутки, аспирин 50 или 100 мг е/дневно.

При наличии кардиосклероза и снижении сократительной способности миокарда – метаболическая терапия панангин, рибоксин, предукал (триметазидин) дополнительно.

Если ИБС сочетается с АГ – амлодипин, селективные бетаблокаторы.