

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, anginarectoris – 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.

- **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,
- изосорбид моно- и динитрат,
- **никорандил**
- **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).

- **Классификация 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 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, перлингамин, 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; кардигет, моночинкве ретард,
- - 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 изосорбида динитрата и мононитрата** 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 (мононитраты). 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 – ретард 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
- - при гипотонии и резко выраженном коронаросклерозе принимать с осторожностью под индивидуальным контролем.
- **Молсидомин** – это пролекарство, но действующее начало тоже оксид азота. Механизм действия как унитроглицерина, 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, Кордафлекс и др

- **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 **верапамила и дилтиазем**, оказывают гипотензивное, антиаритмическое действие и антиангиальный эффект.
- При отсутствии АГ эти препараты вызывают блокаду кальциевых каналов и урежают сердцебиение, ослабляют сокращения сердца и вызывают гипотензию до коллапса.
- Поэтому показаны при **сочетании ИБС и АГ**, они, снижая АД и расширяя периферические, в том числе и коронарные артерии, увеличивают доставку кислорода к сердцу.

- в) Препараты блокаторов кальциевых каналов **продолжительного действия – длительного действия:**
 - - амлодипин;
 - - нимодипин;
 - - исрадипин;
 - - никардипин;
 - - фелодипин.
- Действуют до 12 часов, что позволяет их назначать 1 – 2 раза в сутки, действие наступает через 1 – 2 часа. Антиангинальный 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;
- - субартральном склерозе;
- - атриовентрикулярной блокаде II- III степени и **не сочетают с бета-адреноблокаторами.**

- **3. Бета-адреноблокаторы**
- Выделяют неселективные и селективные формы.
- **Неселективные** бета-адреноблокаторы действуют на бета-1 и бета-2 адренорецепторы.
- К неселективным препаратам 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.**

- **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 бета-адреноблокаторам** относятся лекарственные средства, влияющие на бета -1-адренорецепторы.
- - атенолол;
- - ацебутол;
- - бетоксолол;
- - метопролол;
- - 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.

- При ОИМ, ИБС расширение не пораженных 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 кровотечениям, декомпенсированной сердечной недостаточности не применяют тоже.

- **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.

- 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 аспирина Аспикор, Тромбоасс., Кардиомагнид

- **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
- **Противопоказаны** при язвенной болезни и эрозиях в ЖКТ.

- **в) антитромбоцитарные препараты** – тиклопедин и клопидогрел. 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.);
 - - поляризующая смесь (глюкоза + K^+ 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**–(коэнзимQ10) – антиоксидант, защищает биологические мембраны от перекисного окисления, улучшает энергию кардиомиоцита.
- **Применяется** при ИБС, АГ в комплексном лечении и как профилактика.
- Другие антиоксиданты – витамин А и Е, в капсулах аевит
- -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 загрудинных 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 В/В в течение 10 минут.
- В случае снижения (низкое АД систолическое) **дроперидол** дозу уменьшают до 1 мл.
- **Фентанил** дозируется на массу тела – если меньше 50 кг – 1 мл, больше -2 мл.

- 4. В стационаре в настоящее время для обезболивания ОИМ используют анестетик оксибутират натрия
- 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 удастся 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 П/К 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.
- ФКII – применять пролонгированные нитраты 1-2 раза в день или селективные бета – блокаторы (конкор, атенолол) 1 раз в день (при отсутствии брадикардии).
- ФКIII-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 бета-блокаторы

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ