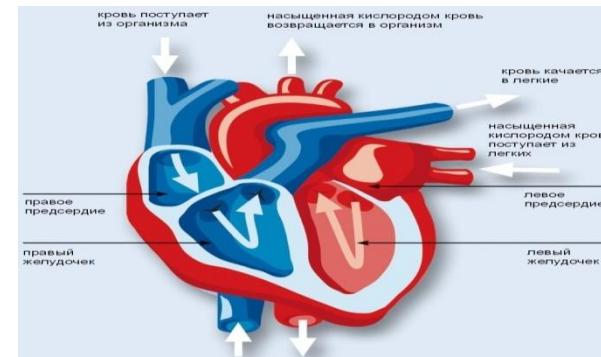


# АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Кафедра фармакологии и  
клинической фармакологии

# Ишемическая болезнь сердца или недостаточность коронарного кровообращения

- эпизоды нарушения равновесия между потребностью и снабжением миокарда кислородом.
- проявляется:
- Стенокардия: стабильная, нестабильная, вазоспастическая (Принцметтал);
- Острый инфаркт миокарда



# Ишемическая болезнь сердца

- Согласно новой Международной классификации болезней, обнародованной ВОЗ в 2018 г., должна вступать в силу с 1 января 2022 г., к ишемической болезни сердца относятся:
- **острые заболевания:**
  - Стенокардия
  - Острый инфаркт миокарда - острый ИМ
  - Последующий инфаркт миокарда
  - Коронарный тромбоз, не обнаруженный при ИМ
  - Неспецифическая острая ишемическая болезнь сердца
- **хронические болезни:**
  - ❖ Старый инфаркт миокарда
  - ❖ Ишемическая кардиомиопатия
  - ❖ Неспецифическая хроническая ишемическая болезнь сердца
- **Общие осложнения после острого инфаркта миокарда:**
  - Синдром Дресслера
  - Осложнения после острого ИМ: перикардит, разрыв стенки сердца, аневризма желудочка, тромбоэмболия легочной артерии, аритмия, кардиогенный шок)
- **Неуточненная ишемическая болезнь сердца.**

# Факторы, которые определяют потребность миокарда в О<sub>2</sub> и доставку О<sub>2</sub> к миокарду

потребность $\dot{m}$ О <sub>2</sub>	доставка О <sub>2</sub>
*Диастолическое давление (преднагрузка)	-доставка О <sub>2</sub> циркулирующей кровью
*Систолическое давление (постнагрузка)	-Коронарный кровоток
*Напряжение стенок миокарда	-Диастолическое давление в аорте
*Объем желудочков	-Резистентность коронарных сосудов
*Диаметр сердца	-Авторегуляция метаболизма (аденозин)
*Давление в желудочках	-Эндо- и эпикардиальный кровоток
*ЧСС	-Коронарный кровоток по коллатералям
Сократимость миокарда	

# Классификация антиангинальных препаратов

## I. Препараты, ↓ потребность миокарда в кислороде и ↑ его доставку.

### A. Нитровазодилататоры:

a) Органические нитраты: nitroglycerina (glicerol trinitrat), isosorbid dinitrat, isosorbid mononitrat, pentaeritritil tertranitrat

b ) Синонимы: molsidomina

c) нитратоподобные: Nitroprusiatul de sodiu

### B. Блокаторы кальцевых каналов (БКК) :

- Diltiazem, Verapamil, Nifedipina, amlodipina, felodipina, lercanidipina

B. Ингибиторы If -каналов: Ivabradina

G. Активаторы калиевых каналов: Nicorandil, Pinacidil

D. Ингибиторы позднего тока натрия: ranolazina

E. Различные препараты с антиангинальным действием: Amiodarona

## II. Препараты ↓ потребность миокарда в кислороде:

β-адреноблокаторы: propranolol, metoprolol, atenolol, bisoprolol, carvedilol

# Классификация антиангинальных препаратов

**III. Препараты ↑ доставку кислорода миокарду:**

**Коронародилататоры :** Dipiridamol, Validol.

**IV. Кардиопротекторы:** Trimetazidina

**V. Антитромботические препараты:**

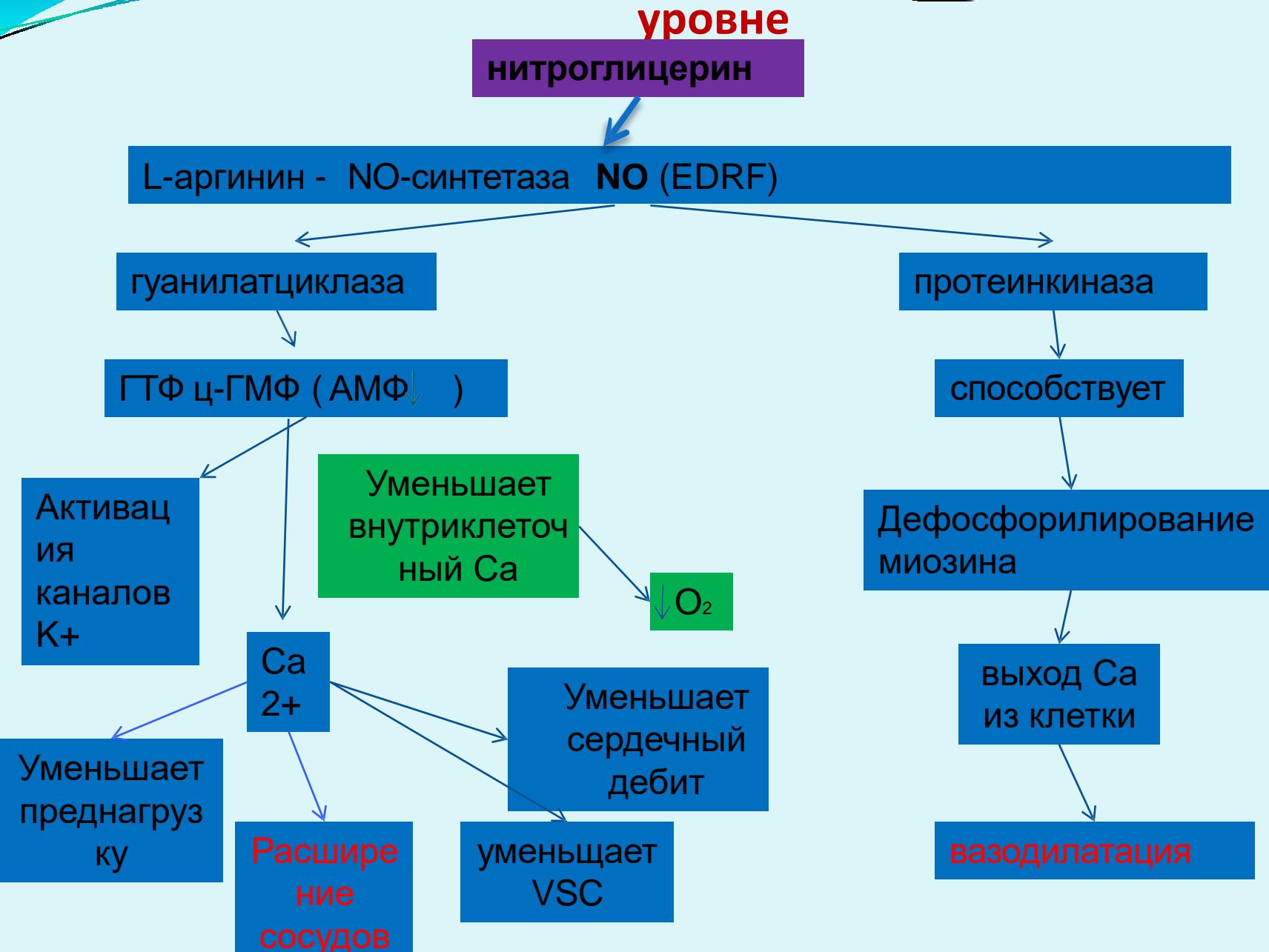
**A. Антиагреганты:** acidul acetilsalicilic, clopidogrel, prasugrel etc.

**B. Антикоагулянты:** heparina, enoxaparina, bemiparina, rivaroxaban, fondaparinux etc.

**V. Препараты уменьшающие процессы атеросклероза:**

**A. Гиполипидемические:** atorvastatina, rozibastatina, pravastatina, fenofibrat etc.

# Механизм действия органических нитратов на молекулярном



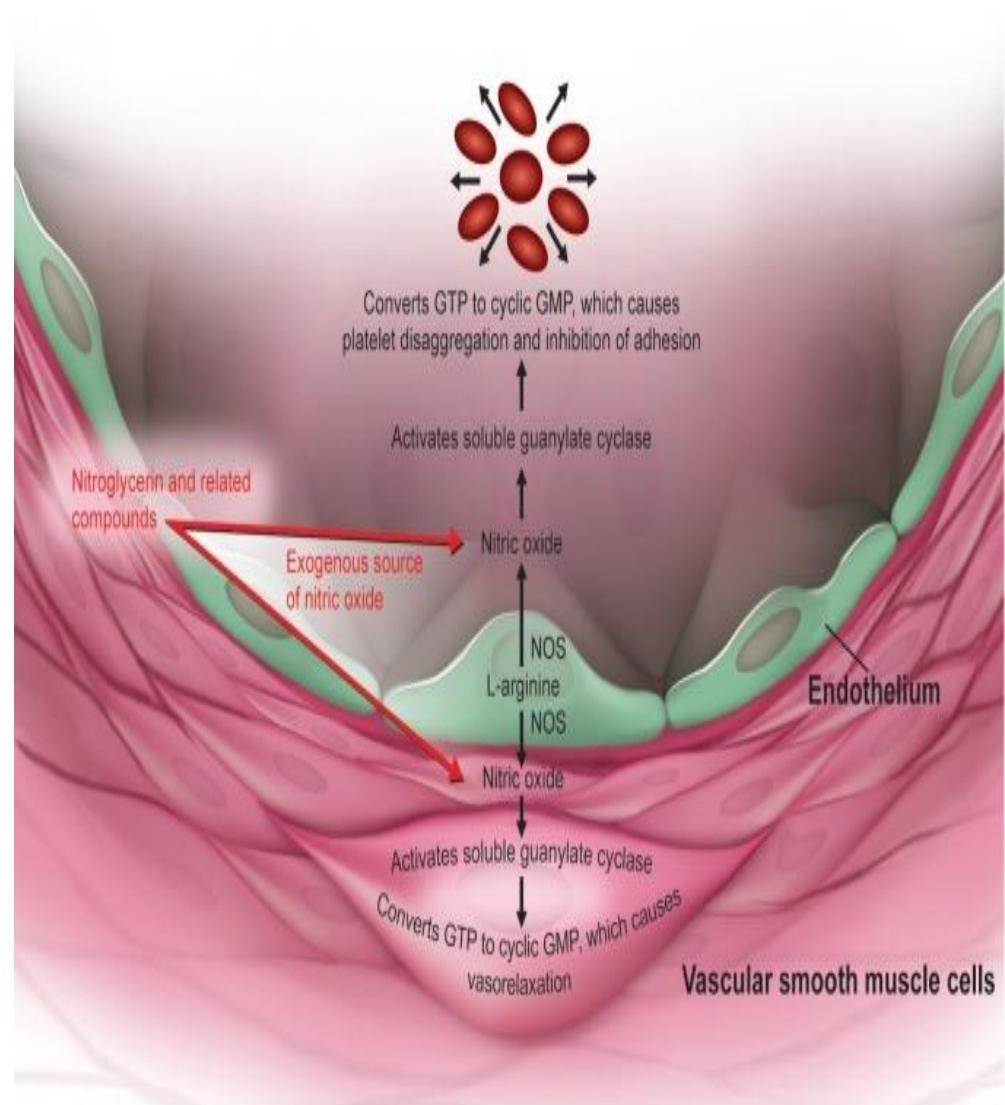
# механизма действия нитратов на системном уровне



# Антиагрегантное действие нитроглицерина

Нитроглицерин ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов за счет:

- Стимуляции растворимой гуанилат циклазы (GCs) с превращением ГТФ в цГМФ  $\Rightarrow$   $\uparrow$  внутриклеточного цГМФ и образованием S-нитрозотиолов  $\Rightarrow$  ингибиторы агрегации тромбоцитов.
- Стимуляции гуанилат циклазы блокирует вход  $\text{Ca}^{2+}$   $\Rightarrow$  уменьшает способность фибриногена связываться с рецепторами гликопротеина GPIIb/IIIa тромбоцитов.



# Показания к применению нитратов

- **Купирование приступов стенокардии:**
  - nitroglicerina: таблетки под язык, аэрозоль, маслянного раствора в капсулах;
  - Isosorbid dinitrat – таблетки под язык;
- **Профилактика приступов стенокардии:**
  - nitroglicerina: таблетки под язык, аэрозоль, маслянного раствора в капсулах;
  - Isosorbid dinitrat – таблетки под язык;
- **Лечение стенокардии:** isosorbid dinitrat, isosorbid monnitrat
- **Лечение застойной сердечной недостаточности:** isosorbid dinitrat, isosorbid monnitrat, nitroglycerină (пластыри);
- **Острый инфаркт миокарда:** nitroglycerină (aerosol, comprimate sublinguale, soluții intravenos);
- **Лечение острой левожелудочковой недостаточности** – nitroglycerina (таблетки под язык, растворы в/в);

# **Противопоказания к применению нитратов**

- Шоковые состояния, в том числе кардиогенный шок;
- Коллапс, гипотензия;
- Острый инфаркт миокарда с низким давлением наполнения ЛЖ;
- Внутричерепное кровоизлияние, недавняя черепно-мозговая травма;
- Внутричерепная гипертензия;
- Сочетанное применение с ингибиторами фосфодиэстеразы V типа (силденафил и др.)
- Токсический отек легких;
- гипертрофический аортальный стеноз;
- Закрытоугольная глаукома;
- Тяжелая анемия, гипертиреоз;
- Изолированный митральный стеноз;
- тампонада сердца;
- геморрагический инсульт;
- Констриктивный перикардит;
- Гиповолемия, аллергия на нитраты

# Побочные эффекты нитратов

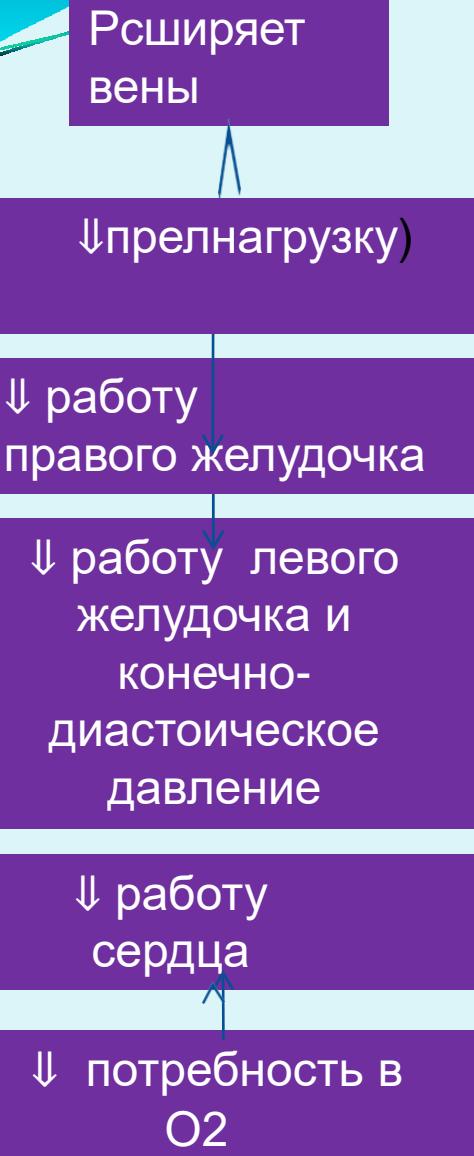
- **Очень частые:** головные боли, гиперемия лица, тошнота, рвота;
- **Частые:** головокружение, астения, сонливость, рефлекторная тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатический коллапс.
- **Редко:** ухудшение симптомов стенокардии;
- **Очень редко:** аллергические реакции, кожная вазодилатация с эритемой, эксфолиативный дерматит.
- **Исключительно:** коллапс с брадикардией и обмороком; артериальная гипотензия с ишемией головного мозга.
- **Непрерывное лечение высокими дозами:** тахифилаксия, острыя толерантность.
- **Высокие дозы нитроглицерина могут вызвать:** рвоту, цианоз, беспокойство, метгемоглобинемию, дыхательную недостаточность, транзиторную гипоксемию.

## **Molsidomina-** молекулярный механизм действия:

- В результате биотрансформации образуется активный метаболит ( N-nitrozoamino-acetonitril), который высвобождает физиологически активный NO
- NO стимулирует Гц с ростом концентрации ц-ГМФ, который вызывает вазодилатацию- антиангинальный эффект
- **Преимущества:**
  - механизм действия не является тиол-зависимым, не вызывает тахифилаксию
  - Не вызывает рефлекторную тахикардию и положительный инотропный эффект
  - **П. Эффекты** : умеренная головная боль, легкая гипотензия.

# Molsidomina

## Фарм.эффекты.



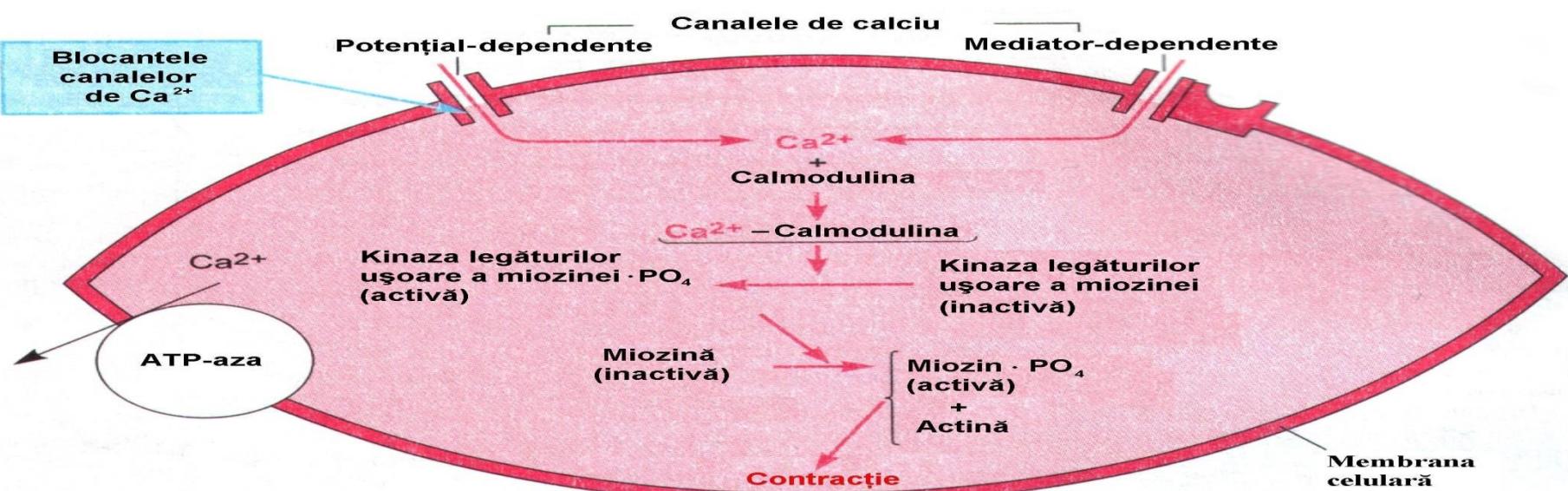
# **Molsidomina**

## **Показания к применению:**

- **Купирование приступов стенокардии** (при неэффективности нитратов) таблетки под язык;
- **Профилактика приступов стенокардии:** (при неэффективности нитратов) таблетки под язык;
- **Лечение стенокардии:** (при непереносимости нитратов)

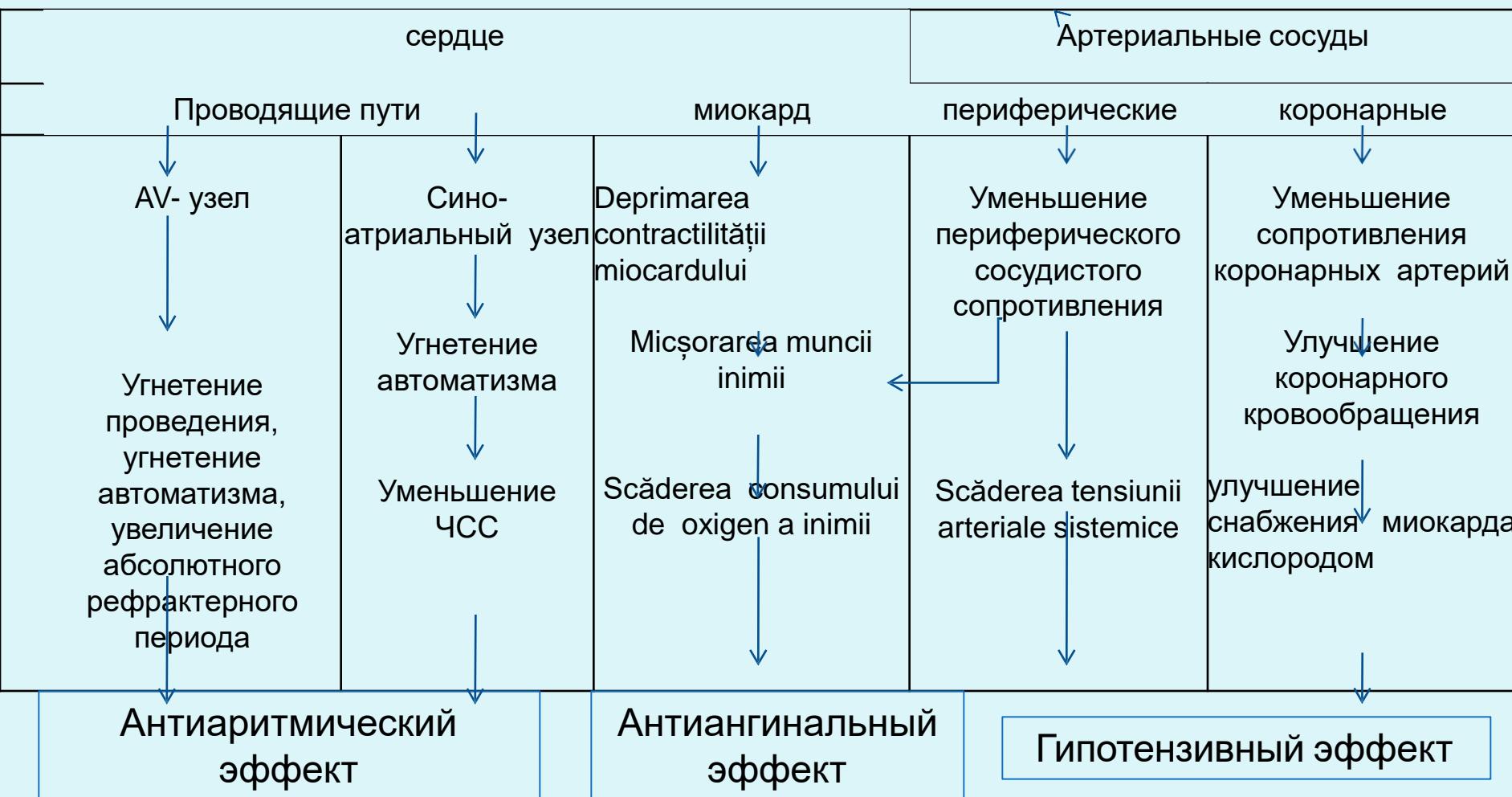
# Блокаторы кальциевых каналов

Группа	Препараты
<u>Фенилалкиламины</u>	Verapamil
<u>Бензотиазепины</u>	Diltiazem
<u>Дигидропиридины</u>	Nifedipină , Felodipină, amlodipină, lercanidipină



## Блокаторы кальциевых каналов

Блокируют проникновение ионов кальция в клетку



# **Блокаторы кальциевых каналов**

## **Эффекты БКК:**

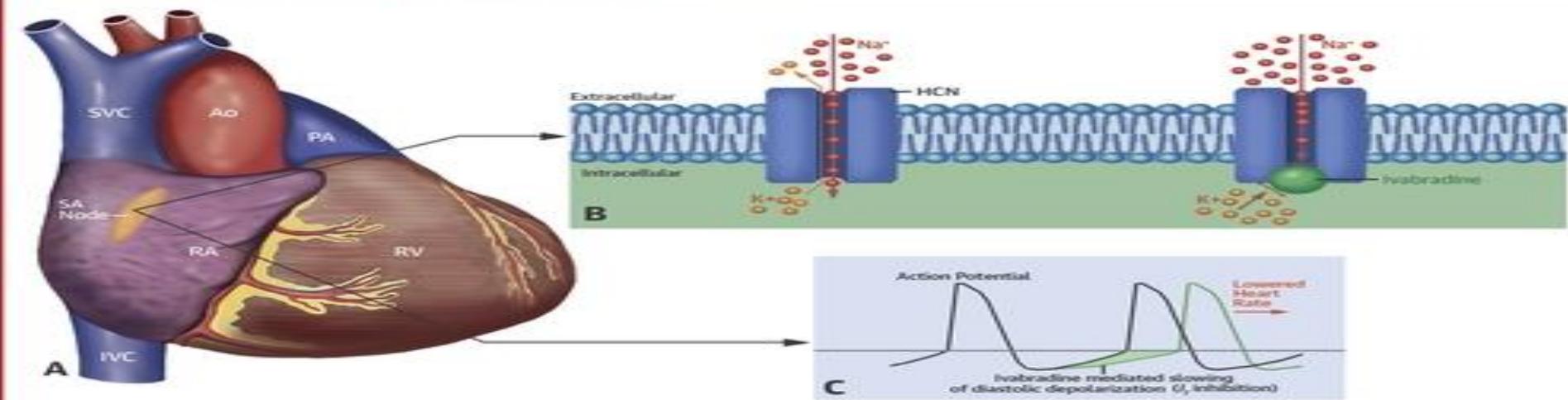
- антигипертензивный (гипотензивный);
- кардиопротекторный, нефропротекторный;
- противоаритмический;
- противоатеросклеротический;
- антиагрегантный;

## **Показания к применению:**

- Стенокардия стабильная и вазоспастическая
- Стенокардия с наджелудочковыми нарушениями ритма (*verapamil, diltiazem*);
- Стенокардия с сердечной недостаточностью и гипертонической болезнью (*дигидропиридины*)

# IVABRADINA

CENTRAL ILLUSTRATION: Mechanism of Action of Ivabradine



Koruth, J.S. et al. J Am Coll Cardiol. 2017;70(14):1777-84.

Основной механизм действия ивабрадина - на синоатриальный узел (СА): ивабрадин в синоатриальном узле блокирует путем гиперполяризации внутриклеточную часть нуклеотид-активируемого трансмембранных канала (HCN), который отвечает за транспорт натрия ( $\text{Na}^+$ ) и ионов калия ( $\text{K}^+$ ) через клеточную мембрану, в открытом состоянии. При селективном ингибировании If происходит уменьшение наклона диастолической деполяризации потенциала действия водителя ритма (заштрихованная область) и увеличение продолжительности диастолы без изменения других фаз потенциала действия. Этот механизм снижает частоту сердечных сокращений.

# IVABRADINA

## Показания к применению:

- симптоматическое лечение стабильной стенокардии с нормальным синусовым ритмом и ЧСС  $\geq 70$  уд/мин.;
- непереносимость или противопоказание к бета-адреноблокаторам или пациентам с недостаточно контролируемой дозой бета-адреноблокатора.
- В сочетании с бета-адреноблокаторами, если они не снижают работу сердца;
- Синусовая тахикардия;
- Сердечная недостаточность.

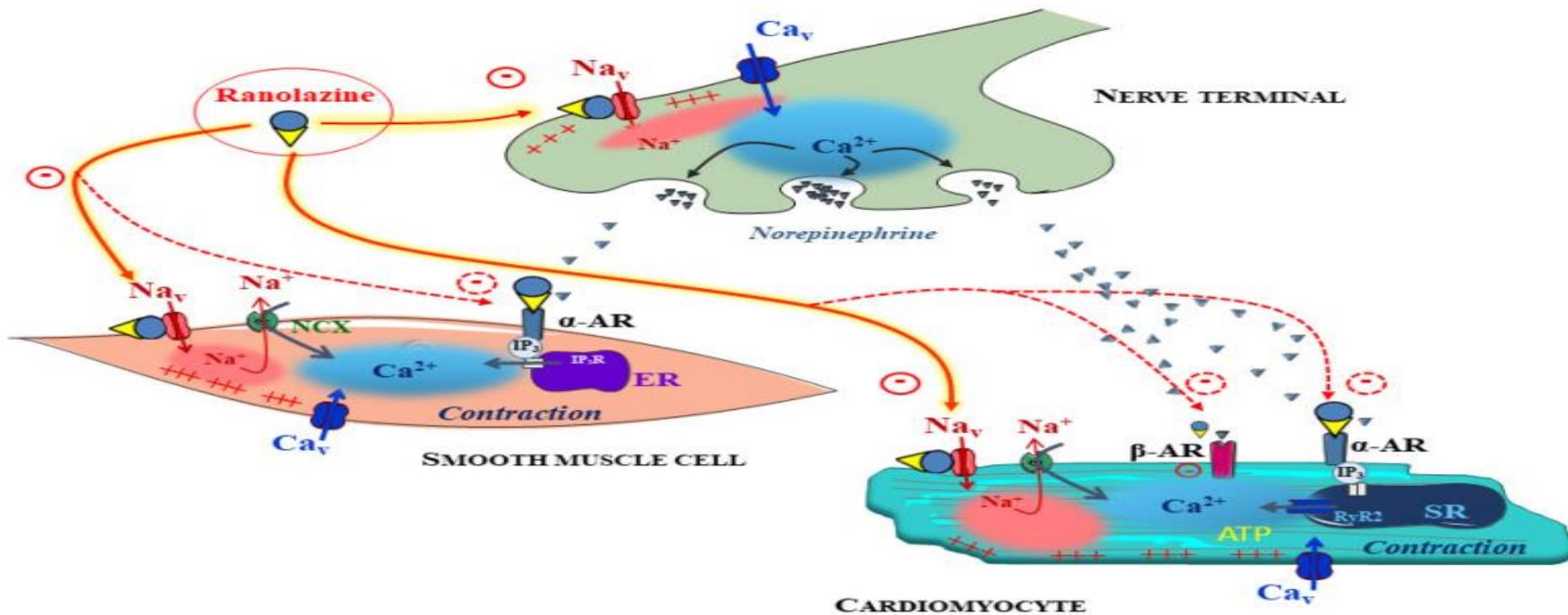
## Противопоказания к применению:

- у пациентов с ЧСС менее 70 уд/мин,
- кардиогенный шок, острый инфаркт миокарда,
- нестабильная стенокардия, синдром слабости синусового узла,
- зависимость от кардиостимулятора острыя или нестабильная сердечная недостаточность,
- Тяжелая гипотензия ( $<90/50$  мм рт.ст.),
- тяжелая печеночная недостаточность,
- АВ блокада III степени.
- одновременный прием с мощными ингибиторами цитохрома Р450 изоформы СYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, джозамицин, телитромицин, нелфинавир, ритонавир);
- комбинация или одновременный прием с препаратами, удлиняющими интервал QT (хинидин, дизопирамид, бепридил, сotalол, амиодарон, пимозид, зипразидон, сертиндол, мефлохин, цизаприд, эритромицин);
- беременность, лактация

## Побочные реакции:

- световые явления (фосфены = преходящая интенсивная яркость, воспринимаемая в ограниченной области поля зрения)
- брадикардия, мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия;
- Головные боли, головокружение или помутнение зрения

# RANOLAZINA



**Механизм антиангинального действия ранолазина (прямой и непрямой):**

Тормозит позднее поступление  $\text{Na}$  в клетку (кардиомиоциты, гладкие мышцы сосудов, нейроны);

Блокада альфа-2-адренорецепторов с расширением сосудов;

В симпатических периваскулярных нервных окончаниях может тормозить высвобождение норадреналина;

Ингибиование высвобождения норадреналина в сердце может оказывать благотворное влияние, уменьшая сердечную адренергическую стимуляцию и улучшая потребление АТФ.

# Ranolazina

## Неангиальные эффекты:

- гликемический контроль,
- улучшение эндотелиальной функции
- Антиаритмический эффект за счет снижения частоты мерцательной аритмии и других аритмий.

## Показания к применению:

- ❖ лечение стабильной хронической стенокардии
- ❖ Противопоказания и меры предосторожности:
- ❖ пациенты с прогрессирующей почечной недостаточностью;
- ❖ пациенты со сниженной систолической функцией левого желудочка
- ❖ пациенты с умеренной или тяжелой печеночной недостаточностью,
- ❖ пациенты с ХСН средней и тяжелой степени (III–IV класс по NYHA)
- ❖ комбинация с мощными ингибиторами СYP3A4 (итраконазол, кетоконазол, вориконазол, позаконазол, ингибиторы протеазы ВИЧ, кларитромицин, телитромицин, нефазодон)
- ❖ Комбинация с антиаритмическими средствами класса IA (хинидин) или класса III (сotalол)

## Побочные эффекты:

- ✓ головокружение, головная боль,
- ✓ тошнота, рвота, запор.
- ✓ Гипотония

# Активаторы калиевых каналов

Параметры	Caracterizarea activatorilor canalelor de potasiu
Механизм действия	<ul style="list-style-type: none"><li>- Открывают калиевые каналы → ↑ повышают выход K<sup>+</sup> из клетки → гиперполяризация мембранны → не открываются Ca<sup>2+</sup> потенциал-зависимые каналы → ↓ внутриклеточная концентрация Ca → ↓ тонус гладкой мускулатуры;</li><li>- nicorandil → ↑ образование NO → эффект аналогичен нитратам.</li></ul>
Эффекты	<p>Антиангинальное действие:</p> <p>Pinacidil.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- расширяет периферические сосуды → ↓ постнагрузку → ↓ потребность в O<sub>2</sub>;</li><li>- расширяет коронарные сосуды → коронародилатация → ↑ доставку O<sub>2</sub>.</li></ul> <p>Nicorandil.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- расширяет периферические сосуды → ↓ пред- и постнагрузку → ↓ потребность в O<sub>2</sub>;</li><li>- расширяет коронарные сосуды → коронародилатация → ↑ доставку O<sub>2</sub>.</li></ul> <p>Другие эффекты</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- ↓ уровень холестерина и триглицеридов (pinacidil);</li><li>- Кардиопротекторное действие.</li></ul>
Показания	<p>Pinacidil: иногда – вазоспастическая стенокардия, сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).</p> <p>Nicorandil: стенокардия стабильная и вазоспастическая, ГБ.</p>

# **Антиангиальный эффект бета-адреноблокаторов**

- ↓ потребность миокарда в кислорода путем:
- Отрицательный хронотроный эффект(↓ ЧСС);
- Отрицательный инотроный эффект(↓ сократимость)
- Расширение сосудов с ↓ АД (nebivolol, carvedilol)
- Кардиопротекторный эффект(↓ влияния катехоламинов на сердце и метаболизм);
- Улучшение коронарного кровообращения ↓ ЧСС;
- ↓ накопления Са в ишемизированном миокарде;
- Антиагрегантный эффект

# **Показания к применению бета-адреноблокаторов**

- Стенокардия (стабильная, нестабильная);
- инфаркт миокарда или постинфарктный период;
- ишемическая болезнь сердца с нарушениями ритма (тахиаритмии, экстрасистолами);
- Стенокардия стенозная (безболевая);
- сердечная недостаточность ишемического генеза;
- профилактика внезапной смерти от коронарной недостаточности.

# **Кардиопротекторы как антиангинальные TRIMETAZIDINA**

Параметры	Характеристика триметазидина
Механизм действия	<ul style="list-style-type: none"><li>- ингибирующее действие на длинную цепь изомера фермента 3 - кетоацил-КоА-тиолазу [2] ингибирует окисление жирных кислот [2] активирует окислительное декарбоксилирование и рациональное использование глюкозы (за счет усиления аэробного гликолиза) [2] положительно влияет на функцию миокарда;</li><li>- нормализует работу ионных насосов и поступление ионов натрия и калия;</li><li>- улучшает метаболизм и функции кардиомиоцитов и нейронов ЦНС;</li><li>- улучшает энергетический обмен клеток в условиях ишемии.</li></ul>
Эффекты	<p><b>Антиангинальное действие:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- предотвращает истощение клеточных запасов АТФ;</li><li>- в условиях ацидоза, улучшая работу ионных каналов, нормализует концентрацию ионов K+, Na+, Ca2+ в кардиомиоцитах;</li><li>- ↓ внутриклеточный ацидоз и количество фосфатов, обусловленные ишемией миокарда;</li><li>- предотвращает разрушительное действие свободных радикалов;</li><li>- создание оттока креатинфосфокиназы из клеток и степень ишемического повреждения миокарда- коронаорасширяющее действие;</li><li>- поддержание сократительной способности миокарда;</li><li>- при стенокардии уменьшается частота приступов стенокардии (соответственно приему нитратов), повышается толерантность к физическим нагрузкам.</li></ul> <p><b>Другие действия:</b> антигипоксическое и гипотензивное.</p>
Показания	<ul style="list-style-type: none"><li>- ишемическая болезнь сердца, в том числе стенокардия (в комплексном лечении, в комбинации с другими антиангинальными препаратами);</li></ul>

# Принципы лечения острого инфаркта миокарда

## 1. Купирование болевого синдрома:

- Наркотические анальгетики: fentanil, morfină, trimeperidină etc.

## 2. Купирование страха, тревоги:

- Анксиолитики: midazolam, diazepam etc.
- Антисихотики: droperidol etc.
- Нейролепаналгезия: fentanyl + droperidol= talamonal

## 3. Профилактика аритмий: противоаритмические ( lidocaina, procainamida)

## 4. Улучшение гемодинамики.

- а) при повышении АД( hexametoniu, trepiriu iodid, furosemid)
- б) при снижении АД ( dopamine, norepinefrina, fenilefrina)

## 5. Для профилактики и лечения тромбозов.

Антикоагулянты (heparina, enoxaparina, bemiparina, rivaroxaban, acsecumarol

Фибринолитики: streptokinază, alteplază

Антиагреганты: acidul acetilsalicilic, clopidogrel, prasugrel etc

## 6. коррекции электролитных нарушений и реологических свойств

крови: Bicarbonat de sodiu, dextran- 40, dextran- 70.

## 7. При сердечной недостаточности

- Препары с положительным интропным действием: dopamine, dobutamina;

## 8. Для уменьшения зоны некроза: Nitroglycerină

**СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ**



