

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

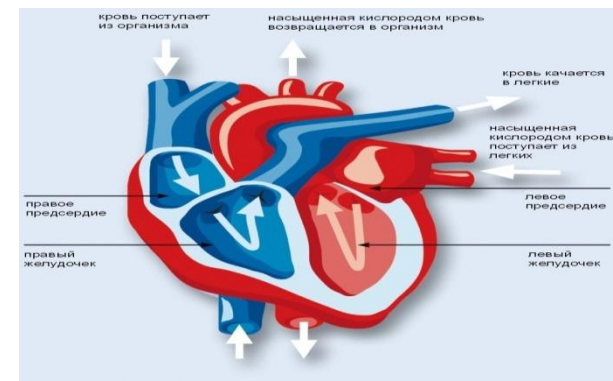
**Кафедра фармакологии и
клинической фармакологии**

Ишемическая болезнь сердца или недостаточность коронарного кровообращения

эпизоды нарушения равновесия между
потребностью и снабжением миокарда
кислородом.

Проявляется:

- Стенокардия: стабильная, нестабильная, вазоспастическая (Принцметметал);
- 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 O₂ и доставку O₂ к миокарду

потребность в O₂

- *Диастолическое давление (преднагрузка)
- *Систолическое давление (постнагрузка)
- *Напряжение стенок миокарда
- *Объем желудочков
- *Диаметр сердца
- *Давление в желудочках
- *ЧСС
- Сократимость миокарда

доставка O₂

- доставка O₂ циркулирующей кровью
- Коронарный кровоток
- Диастолическое давление в аорте
- Резистентность коронарных сосудов
- Авторегуляция метаболизма (аденозин)
- Эндо- и эпикардальный кровоток
- Коронарный кровоток по коллатералям

Классификация антиангинальных препаратов

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

A. Препараты 1-ой линии

1) Нитровазодилататоры:

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

b) Сиднонимины: molsidomina

c) нитратоподобные: Nitroprusiatul de sodiu

2) Блокаторы кальциевых каналов (БКК) : **Verapamil**, Diltiazem, **nifedipina, amlodipina, lercanidipina, nimodipina**

B. Препараты 2-ой линии

1) Ингибиторы If-каналов: **Ivabradina**

2) Активаторы калиевых каналов: Nicorandil, Pinacidil

3) Ингибиторы позднего тока натрия: **ranolazina**

4) Различные препараты с антиангинальным действием: **Amiodarona**

Классификация антиангинальных препаратов

II. Препараты ↓ потребность миокарда в кислороде:

β- адреноблокаторы:

1. неселективные (β_1 , β_2): **propranolol, carvedilol**
2. селективные (β_1): **metoprolol, bisoprolol, nebivolol, atenolol**
3. С сосудорасширяющим действием: **carvedilol, nebivolol**

III. Препараты ↑ доставку кислорода миокарду:

Коронародилататоры : **Dipiridamol, Validol.**

IV. Кардиопротекторы: **Trimetazidina, meldoniu, inosină**

V. Антитромботические препараты:

A. Антиагреганты: **acidul acetilsalicilic, dipiridamol, clopidogrel, ticagrelor**

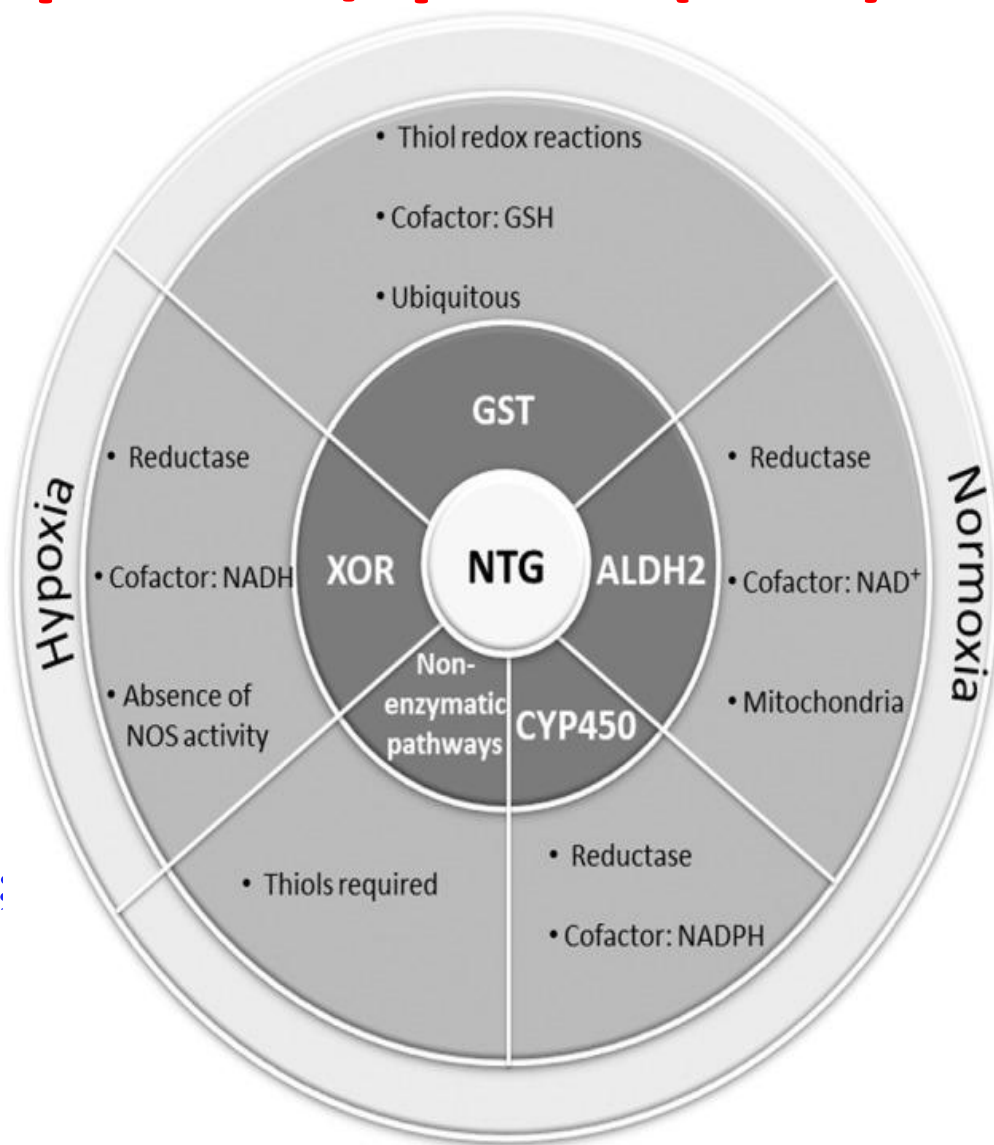
B. Антикоагулянты: **heparina, enoxaparina, bemiparina, rivaroxaban, fondaparinux** etc.

V. Препараты уменьшающие процессы атеросклероза:

A. Гиполипидемические: **atorvastatina, rozuvastatina, lovastatina** etc.

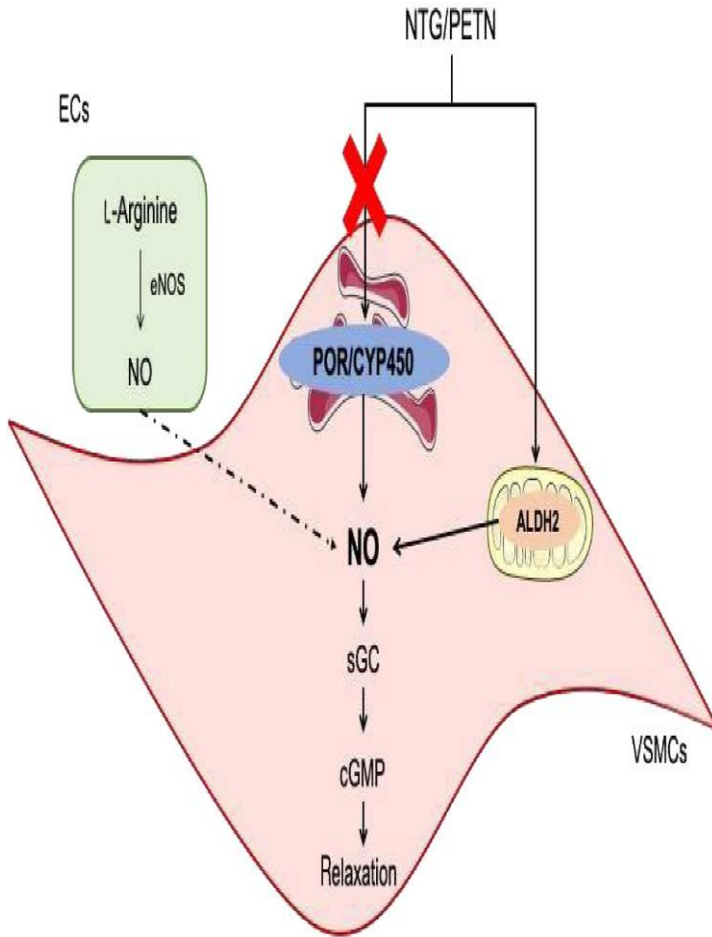
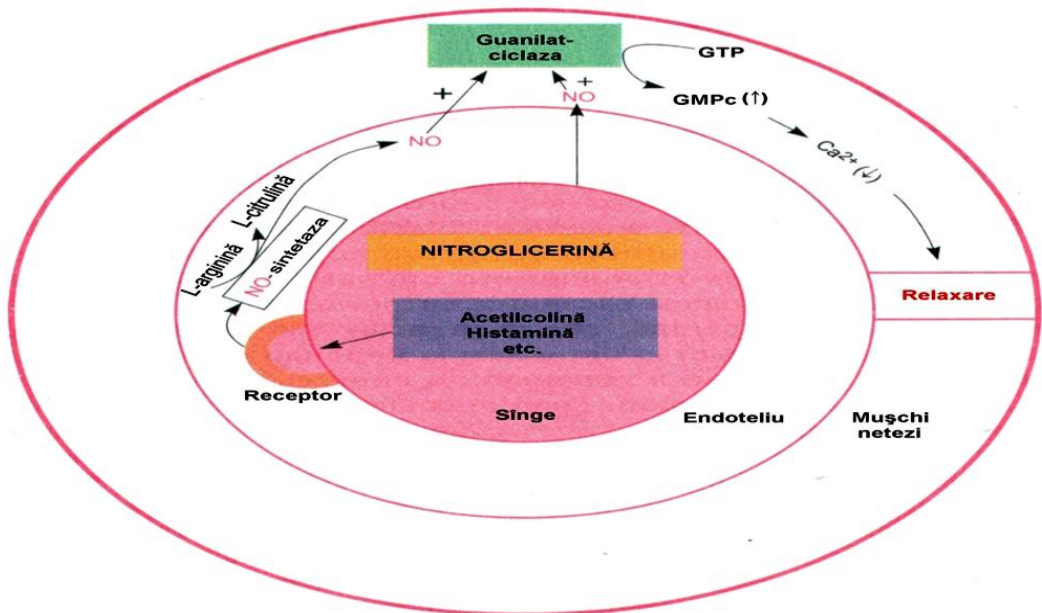
Биоактивация нитроглицерина (НТГ)

- Биоактивация НТГ происходит ферментативными и неферментативными путями с образованием:
 - ❖ NO (или -SNO),
 - ❖ динитратов (1,2-ГДН, 1,3-ГДН),
 - ❖ моонитратов (1- и 2-ГМН),
 - ❖ неорганических нитритов.
- Ферментативные пути опосредуются четырьмя ферментами:
 - ❑ альдегиддегидрогеназой 2 (ALDH2) митохондрий;
 - ❑ глутатион S-трансферазой (GST);
 - ❑ цитохром P450 печени (CYP450);
 - ❑ ксантиноксидазой (XOR) эндотелия.



Механизм действия нитратов на молекулярном уровне

- Оксид азота (NO) или нитрозотиолы (SNO) активируют растворимую гуанилатциклазу (sGC), которая превращает гуанозинтрифосфат (GTP) в циклический внутриклеточный гуанозин-3',5'-монофосфат (цГМФ), внутриклеточный вторичный мессенджер, который вызывает расширение сосудов путем:
- активация K-каналов и их выход из клетки;
- Снижение Ca в клетке путем активации протеинкиназы



Механизм действия органических нитратов на молекулярном уровне

нитроглицерин

L-аргинин - NO-синтетаза NO (EDRF)

гуанилатциклаза

протеинкиназа

ГТФ ц-ГМФ (АМФ↓)

способствует

Уменьшает
внутриклеточный Ca

↓ O₂

Активация
каналов
K⁺

Дефосфорилирование
миозина

Ca²⁺

выход Ca
из клетки

Уменьшает
преднагрузку

Уменьшает
сердечный
дебит

Расширение
сосудов

уменьшает
VSC

вазодилатация

механизма действия нитратов на системном уровне

нитроглицерин

Венозная вазодилатация

Снижение венозного возврата к сердцу

Снижение периферического сопротивления, артериальная системная вазодилатация

Снижение дебита левого желудочка

Снижение объема циркулирующей крови и конечно диаст. давления левого жел.

Уменьшение напряжения стенки жел. в

Расширение больших коронарных артерий

Ингиб. центр. компонента в вазоспастических рефлексов коронарных артерий

Снижение АД

Уменьшение размеров сердца и напряжения сердечной

Улучшение коронарного кровообращения

Снижение сопротивление кровотока

Уменьшение работы сердца

Scăderea consumului de oxigen al miocardului

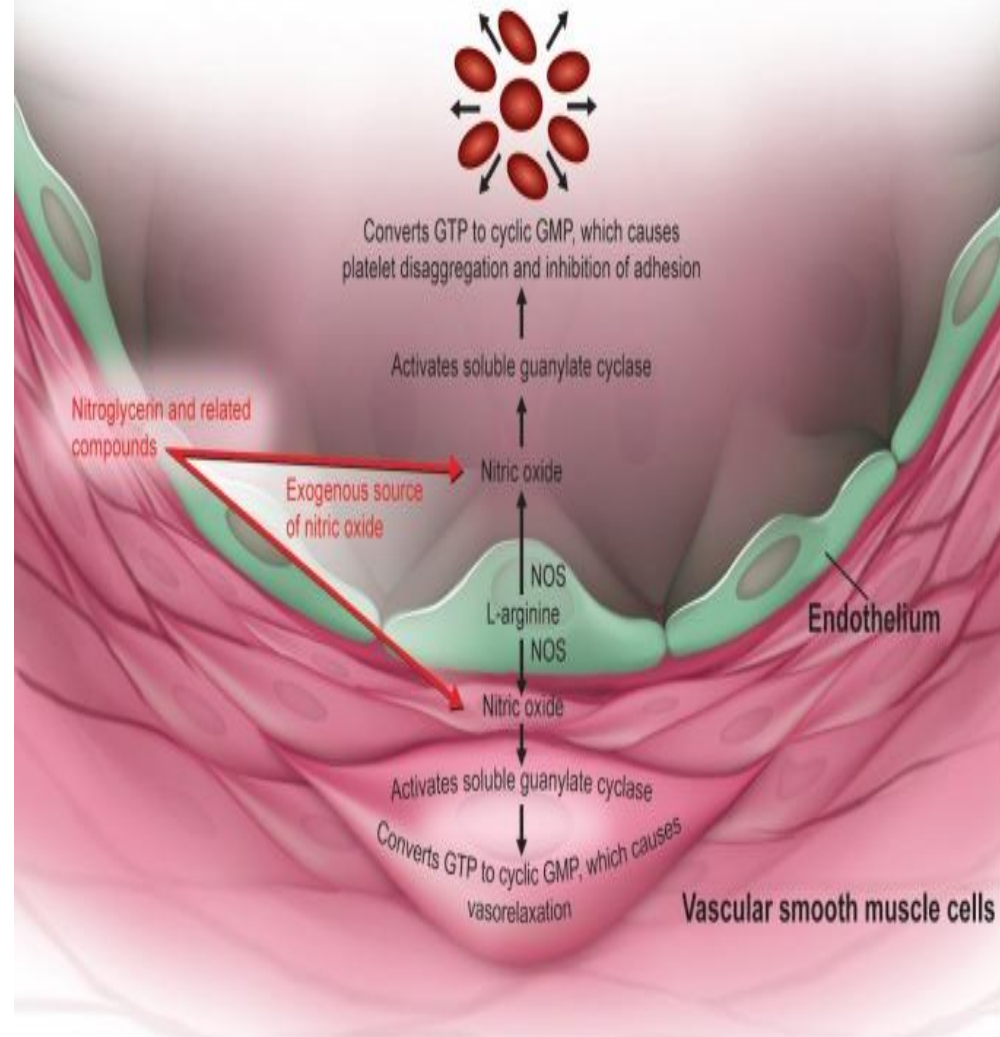
Улучшение циркуляции в ишемической зоне миокарда

Антиангинальный эффект

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 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, масляного раствора в капсулах;
 - Isosorbid dinitrat – таблетки под язык;
- **Профилактика приступов стенокардии:**
 - nitroglicerina: таблетки под язык, аэрозоль, масляного раствора в капсулах;
 - Isosorbid dinitrat – таблетки под язык;
- **Лечение стенокардии:** isosorbid dinitrat, isosorbid monnitrat
- **Лечение застойной сердечной недостаточности:** isosorbid dinitrat, isosorbid monnitrat, nitroglicerina (пластыри);
- **Острый инфаркт миокарда:** nitroglicerina (aerosol, comprimate sublinguale, soluții intravenos);
- **Лечение острой левожелудочковой недостаточности** – nitroglicerina (таблетки под язык, растворы в/в);
- **Расслоение и аневризма аорты** (нитроглицерин 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**
- **Использование ингибиторов ФДЭ 5 типа в последние 24-48ч**

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, острая толерантность.
- **Высокие дозы нитроглицерина могут вызвать:** рвоту, цианоз, беспокойство, метгемоглобинемию, дыхательную недостаточность, транзиторную гипоксемию.
- **Толерантность** – чаще при применении нитратов пролонгированного действия и пластырей

Molsidomina - молекулярный механизм действия:

- В результате биотрансформации образуется активный метаболит (N-nitrosoamino-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.



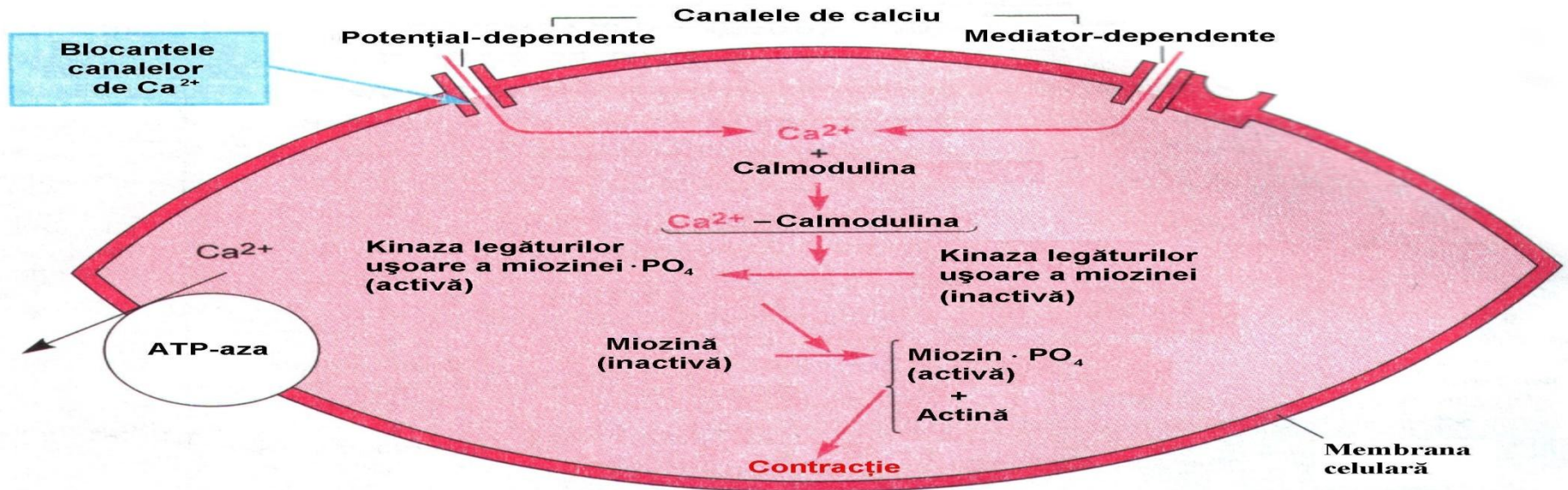
Molsidomina

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)

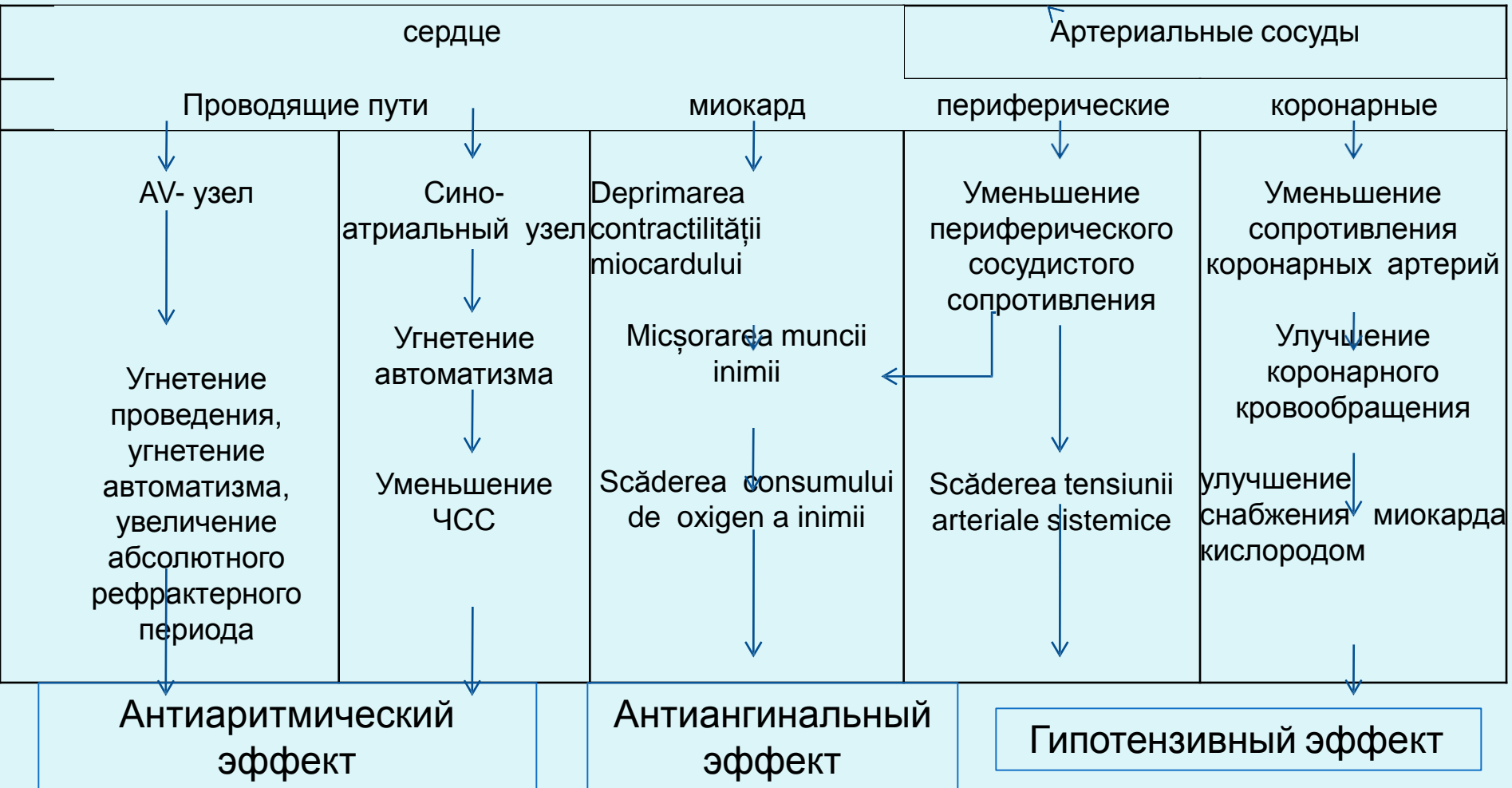
Блокаторы кальциевых каналов

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



Блокаторы кальциевых каналов

Блокируют проникновение ионов кальция в клетку



Блокаторы кальциевых каналов

Эффекты БКК:

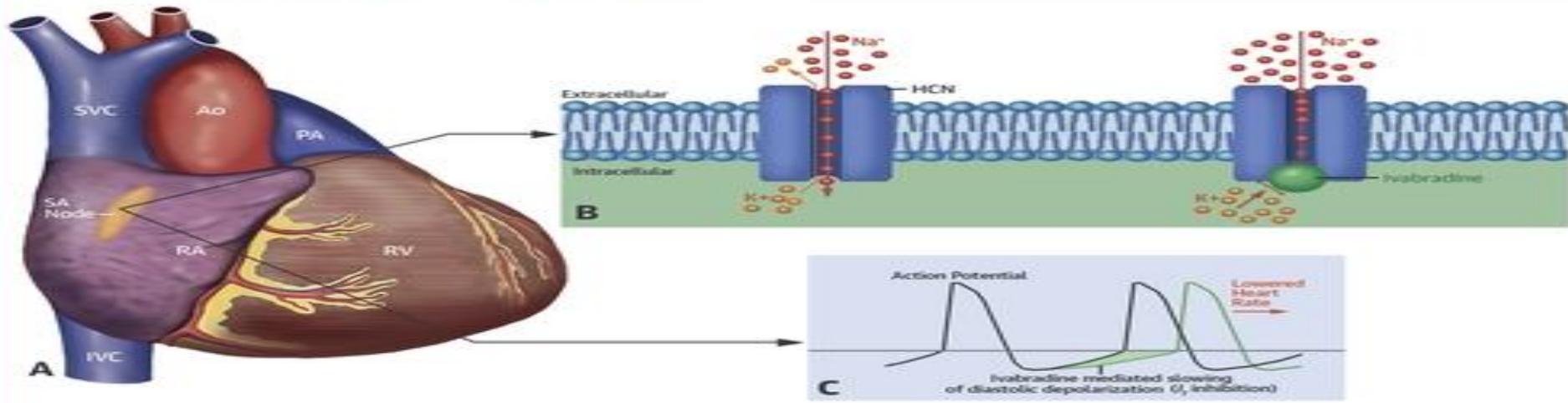
- антигипертензивный (гипотензивный);
- кардиопротекторный, нефропротекторный;
- протвоаритмический;
- протвоатеросклеротический;
- антиагрегантный;

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 трансмембранного канала (HCN), который отвечает за транспорт натрия (Na⁺) и ионов калия (K⁺) через клеточную мембрану, в открытом состоянии.

При селективном ингибировании I_f 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 ≥ 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.

Побочные реакции:

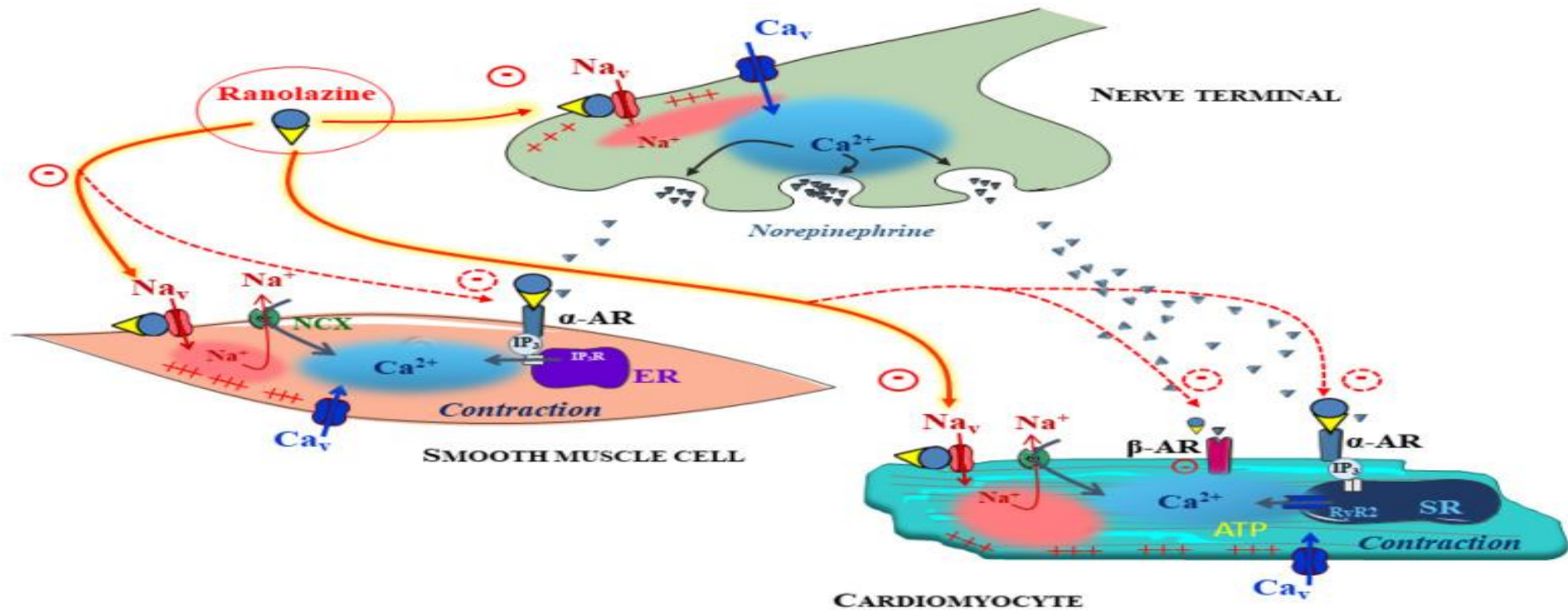
- световые явления (фосфены = преходящая интенсивная яркость, воспринимаемая в ограниченной области поля зрения)
- брадикардия, мерцательная аритмия, желудочковая экстрасистолия;
- Головные боли, головокружение или помутнение зрения

IVABRADINA

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 острая или нестабильная сердечная недостаточность,
- Тяжелая гипотензия (<90/50 мм рт.ст.),
- тяжелая печеночная недостаточность,
- АВ блокада III степени.
- одновременный прием с мощными ингибиторами цитохрома P450 изоформы CYP3A4 (кетоконазол, кларитромицин, эритромицин, нелфинавир, ритонавир);
- комбинация или одновременный прием с препаратами, удлиняющими интервал QT (хинидин, дизопирамид, соталол, амиодарон, пимозид, сертиндол, эритромицин);
- беременность, лактация

RANOLAZINA



Механизм антиангинального действия ранолазина (прямой и непрямой):
Тормозит позднее поступление Na в клетку (кардионмиоциты, гладкие мышцы сосудов, нейроны);
Блокада альфа-2-адренорецепторов с расширением сосудов;
тормозит высвобождение норадреналина в симпатических нервных окончаниях
Ингибирование высвобождения норадреналина в сердце с уменьшением адренергической стимуляции сердца и улучшем потребления АТФ.

Ranolazina

Неангинальные 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 (соталол)

Побочные эффекты:

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

Активаторы калиевых каналов

Параметры	Характеристика активаторов калиевых каналов
Механизм действия	<ul style="list-style-type: none">- Открывают калиевые каналы → ↑ повышают выход K^+ из клетки → гиперполяризация мембраны → не открываются Ca^{2+} потенциал-зависимые каналы → ↓ внутриклеточная концентрация Ca → ↓ тонус гладкой мускулатуры;- nicorandil → ↑ образование NO → эффект аналогичен нитратам.
Эффекты	<p>Антиангинальное действие:</p> <p>Pinacidil.</p> <ul style="list-style-type: none">- расширяет периферические сосуды → ↓ постнагрузку → ↓ потребность в O_2;- расширяет коронарные сосуды → коронародилатация → ↑ доставку O_2. <p>Nicorandil.</p> <ul style="list-style-type: none">- расширяет периферические сосуды → ↓ пред- и постнагрузку → ↓ потребность в O_2;- расширяет коронарные сосуды → коронародилатация → ↑ доставку O_2. <p>Другие эффекты</p> <ul style="list-style-type: none">- ↓ уровень холестерина и триглицеридов (pinacidil);- Кардиопротекторное действие.
Показания	<p>Pinacidil: иногда – вазоспастическая стенокардия, сердечная недостаточность (в составе комбинированной терапии).</p> <p>Nicorandil: стенокардия стабильная и вазоспастическая, ГБ.</p>

Антиангинальный 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 (тахикардией, экстрасистолами);
- Стенокардия **силенциозная** (безболевая) **стенокардия**;
- сердечная недостаточность ишемического генеза;
- профилактика внезапной смерти от коронарной недостаточности.

Кардиопротекторы как антиангинальные

TRIMETAZIDINA

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

Принципы лечения острого инфаркта миокарда

1. Купирование болевого синдрома:

- Наркотические анальгетики: fentanil, morfină, trimeperidină etc.

2. Купирование страха, тревоги:

- Анксиолитики: midazolam, diazepam etc.
- Антипсихотики: droperidol etc.
- Нейролепанальгезия: fentanil + droperidol = talamonal

3. Профилактика аритмий: протвоаритмические (lidocaina, procainamida)

4. Улучшение гемодинамики.

- a) при повышении АД (hexametoniū, trepiriu iodid, furosemid)
- b) при снижении АД (dopamina, norepinefrina, fenilefrina)

5. Для профилактики и лечения тромбозов.

Антикоагулянты (heparina, enoxaparina, bemiparina, rivaroxaban, аsecumarol

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

- Препараты с положительным инотропным действием: dopamina, dobutamina;

8. Для уменьшения зоны некроза: Nitroglicerina

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

