

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА
ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ СЕРДЦА**

КУРЛЮК О.В.

Ишемическая болезнь сердца

1.ВНЕЗАПНАЯ КОРОНАРНАЯ СМЕРТЬ

(первичная остановка сердца)

2.СТЕНОКАРДИЯ

2.1. Стенокардия напряжения

2.1.1. Впервые возникшая СН

2.1.2. Стабильная СН (функциональные классы I, II, III,IV)

2.1.3 .Прогрессирующая СН

2.1.4. Спонтанная (особая) СН

3.ИНФАРКТ МИОКАРДА

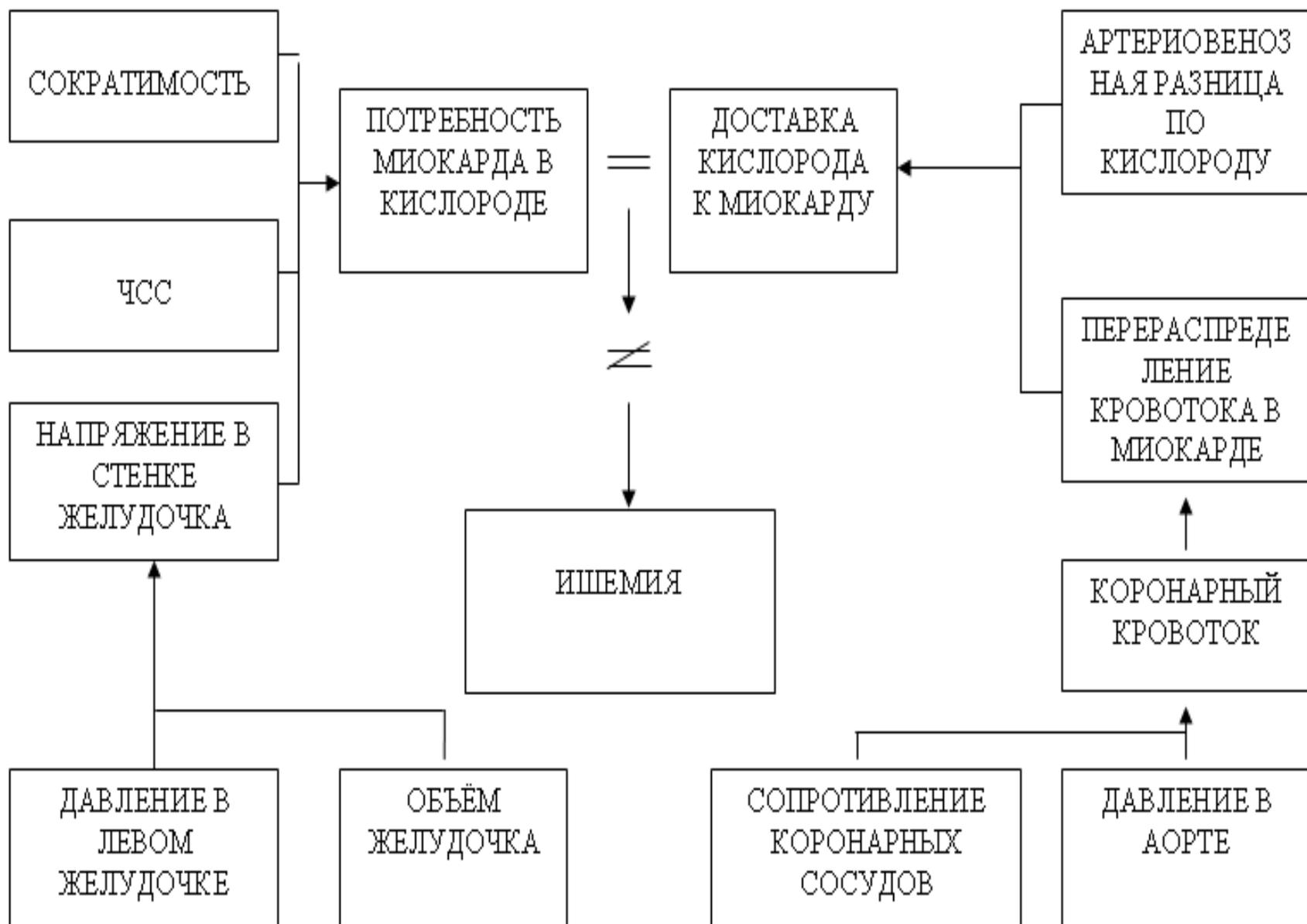
3.1. Крупноочаговый

3.2. Мелкоочаговый

4.ПОСТИНФАРКТНЫЙ КАРДИОСКЛЕРОЗ

5.НАРУШЕНИЕ СЕРДЕЧНОГО РИТМА

6.СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



Основные пути ликвидации ишемии миокарда

1. Снижение потребности миокарда в кислороде
2. Увеличение притока крови и кислорода
3. Изменение метаболизма миокарда
4. Улучшение микроциркуляции в эндокардиальных слоях миокарда.

Антиангинальные средства

– это лекарственные средства, применяемые для профилактики и/или купирования приступов стенокардии при ишемической болезни сердца.

**Эффект этих средств может достигаться
3 способами:**

- 1. Понижение потребности миокарда в кислороде (уменьшению работы сердца).**
- 2. Повышение доставки крови к миокарду**
- 3. Смешанный тип действия.**

Препараты, применяемые для лечения ИБС

СРЕДСТВА, СНИЖАЮЩИЕ ПОТРЕБНОСТЬ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ И ПОВЫШАЮЩИЕ ДОСТАВКУ КИСЛОРОДА К МИОКАРДУ

1. Органические нитраты:

- ❖ Нитроглицерин
- ❖ Сустанг
- ❖ Тринитролонг

2. Средства блокирующие кальциевые каналы L-типа

- ❖ Верапамил
- ❖ Дилтиазем
- ❖ Нифедипин
- ❖ Амлодипин

3. Активаторы калиевых каналов

- ❖ Пинацидил
- ❖ Никорандил

Средства, снижающие потребность миокарда в кислороде

1.β-адреноблокаторы

- ❖ Пропранолол
- ❖ Метопролол
- ❖ **БИСОПРОЛОЛ**
- ❖ Атенолол

2.Брадикардические средства

- ❖ Алинидин
- ❖ Фалипамил
- ❖ Ивабрадин

Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду

1. Коронарорасширяющие средства миотропного действия

- ▶ Дипиридамол
- ▶ Карбокромен
- ▶ Папаверин

2. Средства рефлекторного действия

Валидол

Препараты метаболического действия

Рибоксин

Кардиопротекторы

Предуктал (триметазидин)

Органические нитраты

Нитроглицерин

Сустак

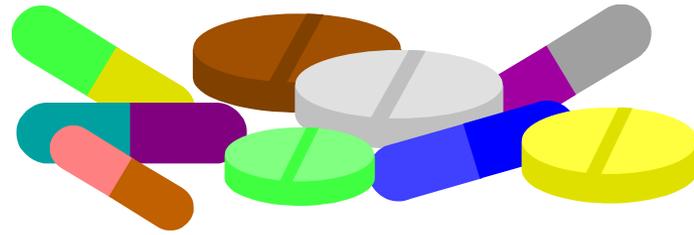
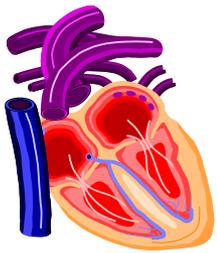
Тринитролонг

Нитронг

Эринит

Нитросорбид

Изосорбида мононитрат



Нитроглицерин -

это лекарственные средства, из которых в неповрежденном эндотелии сосудов образуется **ОКСИД АЗОТА** (NO, эндотелиальный релаксирующий фактор, ЭРФ).

Нитроглицерин

|

|

Участие *NO* в некоторых биологических процессах

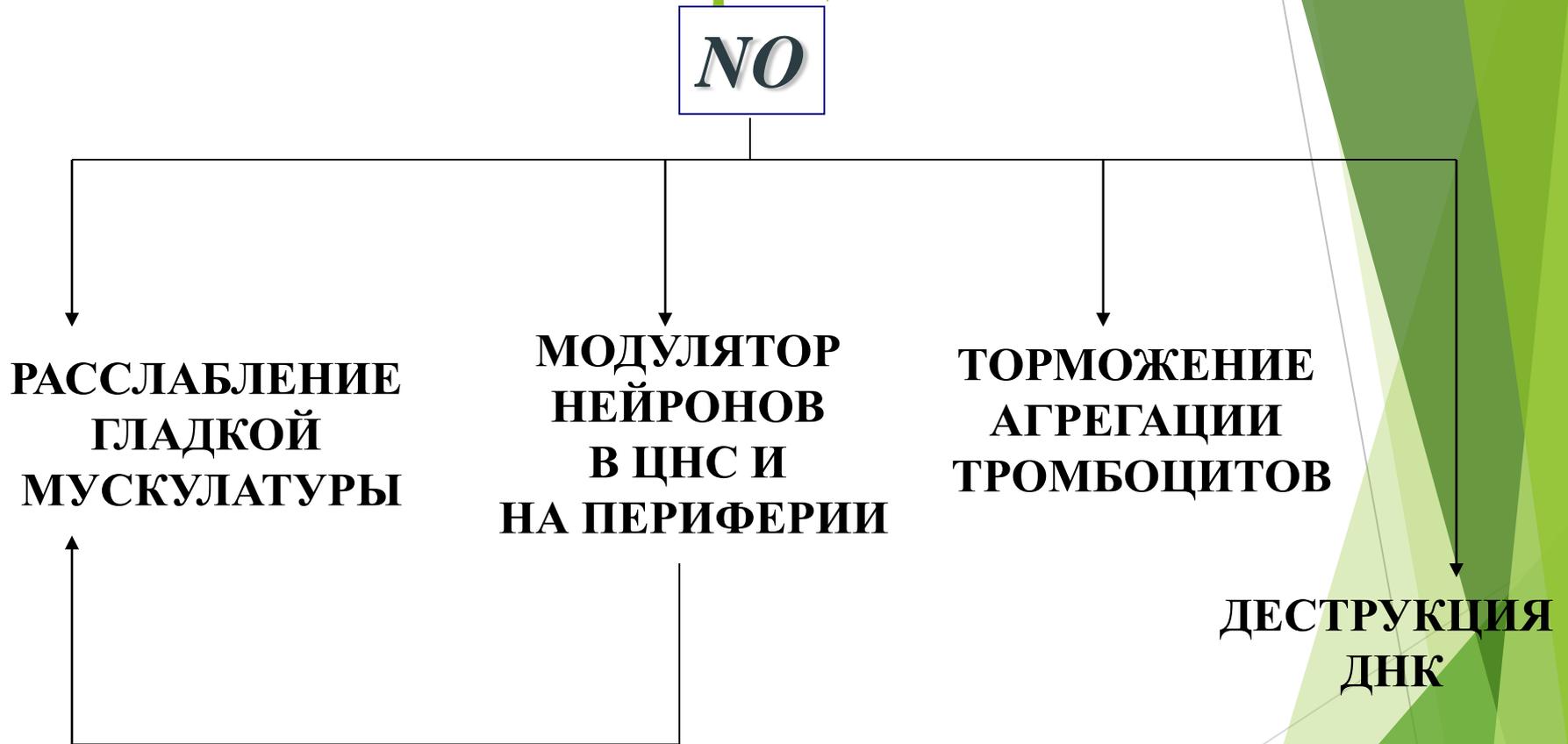
NO

РАССЛАБЛЕНИЕ
ГЛАДКОЙ
МУСКУЛАТУРЫ

МОДУЛЯТОР
НЕЙРОНОВ
В ЦНС И
НА ПЕРИФЕРИИ

ТОРМОЖЕНИЕ
АГРЕГАЦИИ
ТРОМБОЦИТОВ

ДЕСТРУКЦИЯ
ДНК



Гемодинамические эффекты нитратов

Расширение вен

депонирование крови

Снижение преднагрузки

снижение конечно-
диастолического давления

в левом желудочке

Снижение напряжения

миокарда

Снижение
кислородного запроса

Расширение артерий

Снижение
постнагрузки

Умеренное
снижение АД

Рефлекторная
тахикардия

Улучшение
субэндокардиального кровотока

Расширение крупных

эпикардиальных
коронарных сосудов
в местах эксцентрических
стенозов

Повышение
градиента давления
в стенозированных сосудах

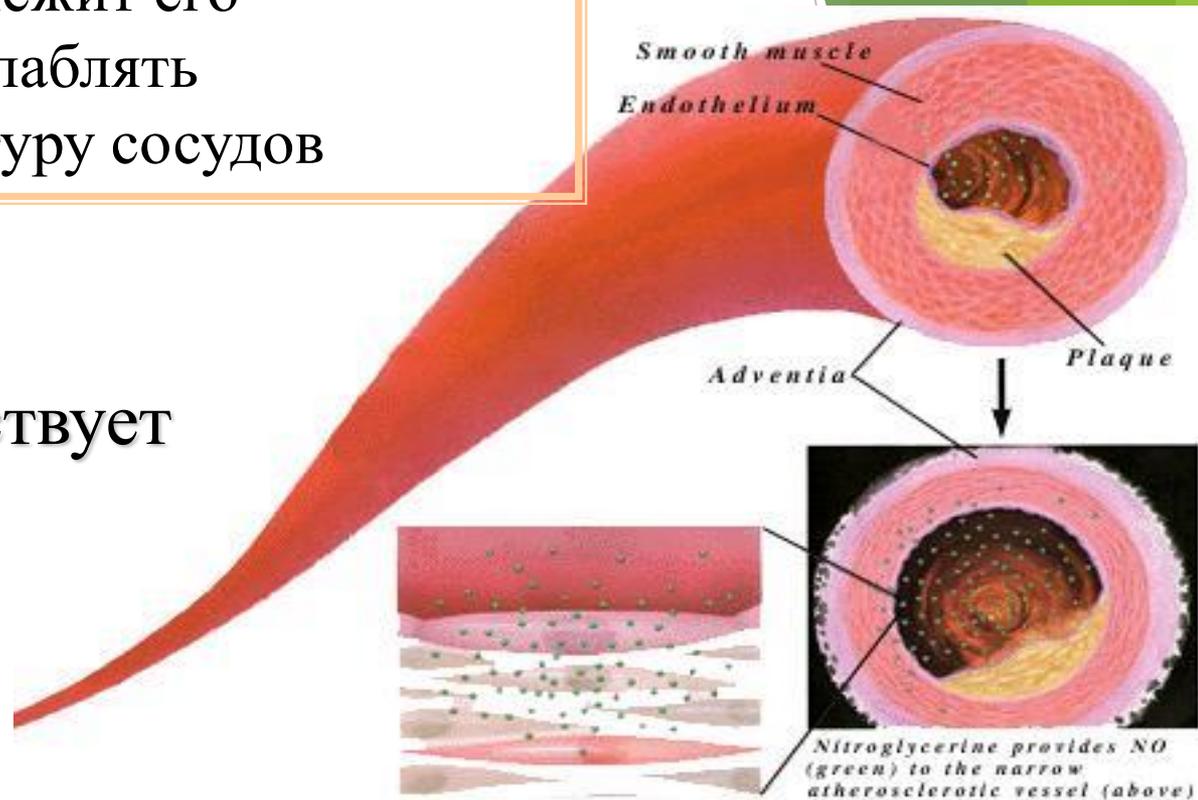
Перфузия кровью зон
ишемии миокарда

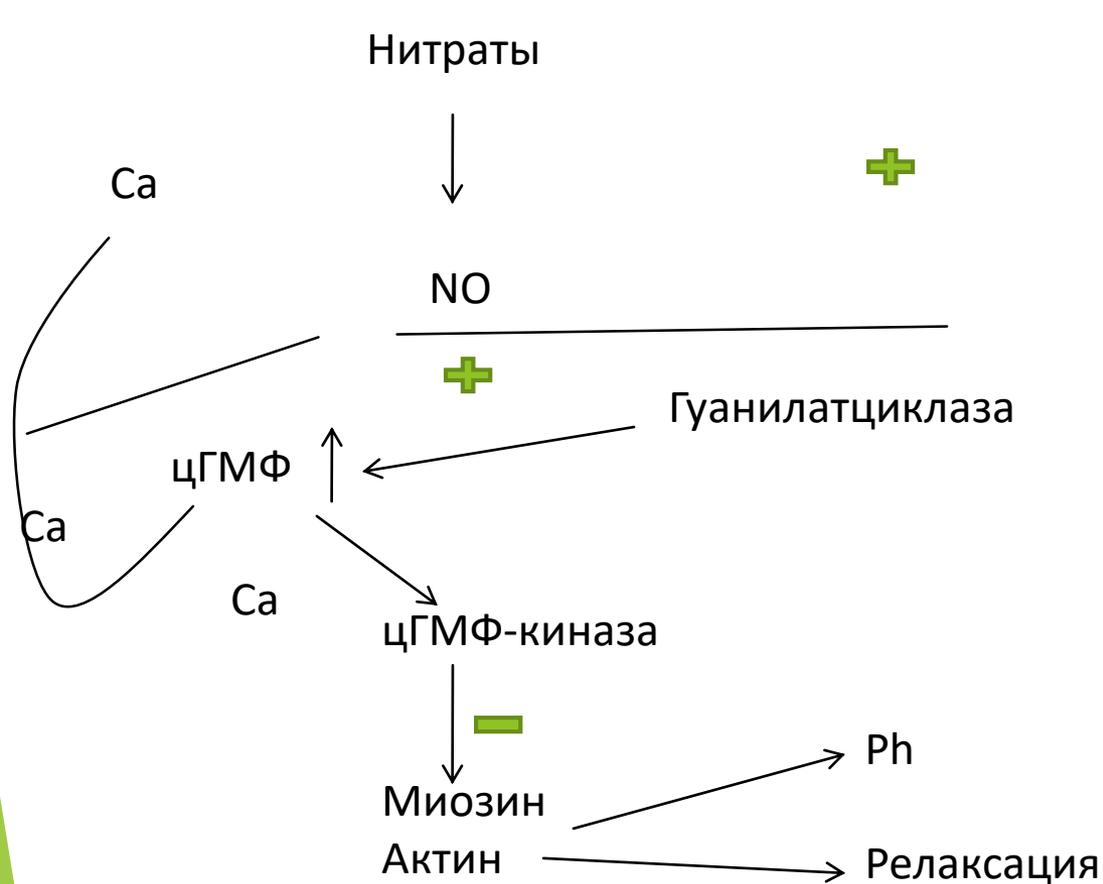
Открытие
коллатералей

В основе антиангинального действия нитроглицерина лежит его способность расслаблять гладкую мускулатуру сосудов

Нитроглицерин действует преимущественно на венозные сосуды.

Расширение вен способствует уменьшению преднагрузки на сердце.





- 1 ↓ сосудов: центральное, миотропное
- 2 ↑ коронарного кровотока
- 3 ↓ работы сердца:
 - а) венозного возврата
 - б) ↓ сопротивление току крови
 - в) прямое действие на миокард
- 4 ↓ Напряжения стенки миокарда

Нитроглицерин

Amylii nitris 0.5 ml Ампулы для вдыхания

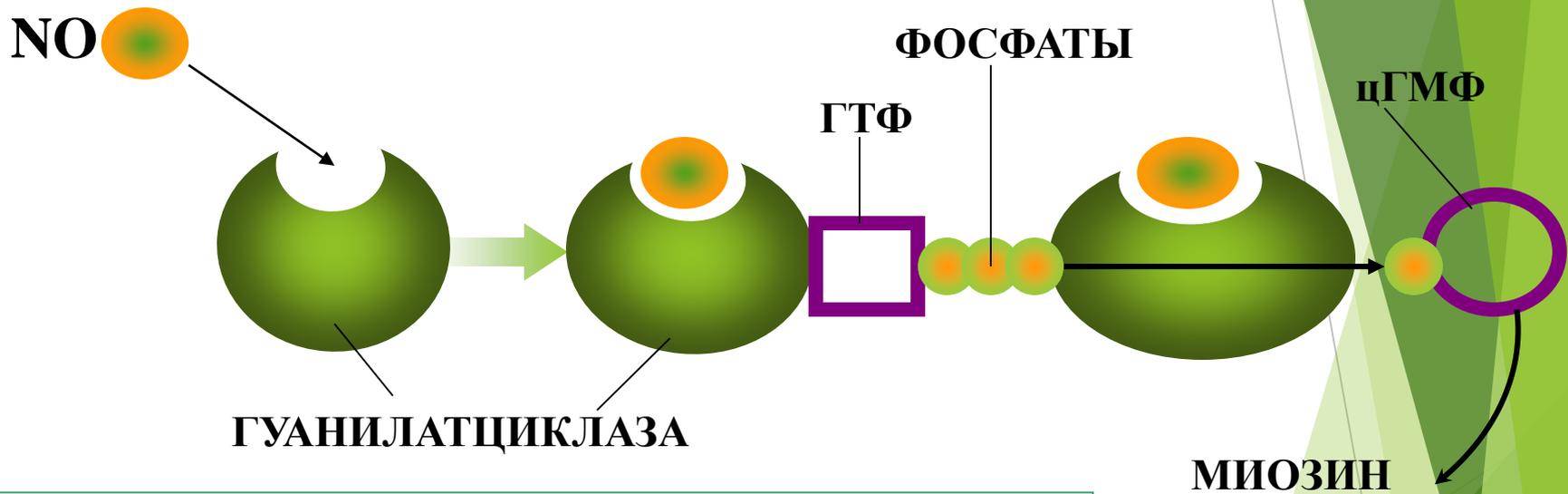
Сустак

Тринитролонг

Nitrong 0.0026; 0.0065

Нитросорбид

Механизм действия нитратов

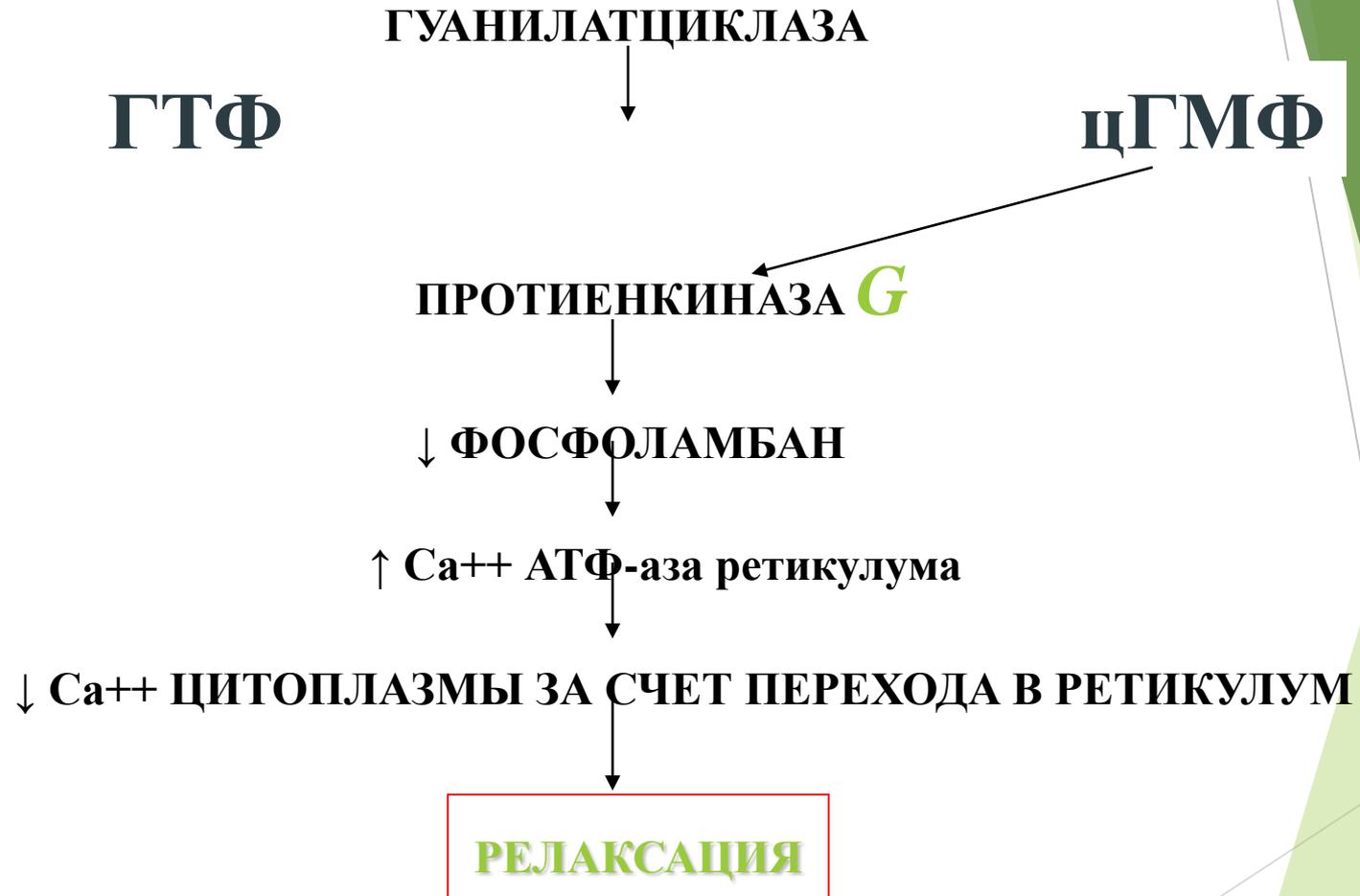


Нитраты образуют группу *NO*, после восстановления при участии сульфгидрильных групп глутатиона в эндотелии сосудов.

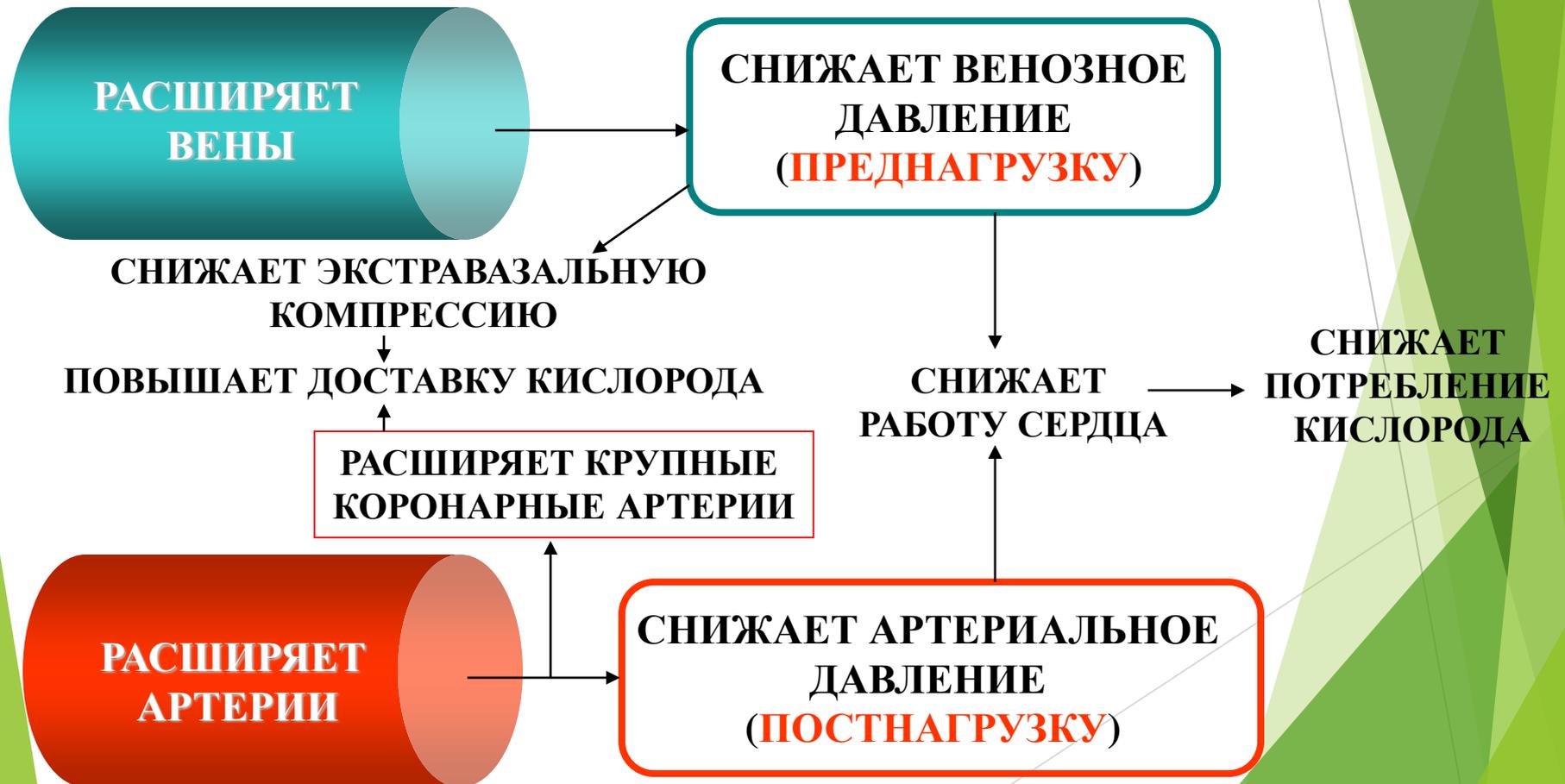
Из *NO* образуются *S-нитрозотиолы*, которые активируют гуанилатциклазу.

МИОЗИН
(РАССЛАБЛЕНИЕ)

Механизм клеточного действия нитратов



Нитроглицерин



Классификация нитратов по продолжительности действия

	Продол. действия	Формы выпуска
Препараты короткого действия	до 1 ч	Сублингвальные таблетки НГ и ИД, аэрозоли НГ и ИД, буккальные таблетки НГ
Препараты умеренно пролонгированного действия	1 - 6 ч	Обычные таблетки НГ, ИД и ИМН для приема внутрь
Препараты значительно пролонгированного действия	6 - 24 ч	Специальные таблетки и капсулы ИД и ИМН, накожные лекарственные формы НГ

НГ-нитроглицерин; ИД-изосорбида динитрат, ИМН-изосорбида-5-мононитрат

Фармакокинетические параметры лекарственных форм нитроглицерина

Препарат, доза, лекарственная форма	Время растворения во рту	Концентр. макс.	Время наступления эффекта	Биодоступность по ср. Per os.
Нитроглицерин 0,5 мг сублингв.	51 сек.	3,37	4,4 мин.	100
Тринитролонг 3 мг пластинки	3,8 часа	1,76	1,5 часа	217
Нитродерм 50 мг пластырь	Накожно	1,18	3,5 часа	31
Сустак 6,4 мг таблетки	Внутри	0,21	2,5 часа	10

Нитраты

купирование приступов стенокардии

- ▶ Сублингвальные таблетки и аэрозоли **нитроглицерина** и **изосорбида динитрата**
- ▶ **Нитроглицерин** буккальные табл. (Менее 1 ч.)

профилактика приступов стенокардии

Спец.таблетки и капсулы **изосорбида динитрата** и **изосорбида – 5 – мононитрат**, накожные лек.формы нитроглицерина (От 6 до 24 ч)

- ▶ **сустанг** (внутрь, 4 ч)
- ▶ **нитронг** (внутрь, 7-8 ч)
- ▶ тринитролонг (пленка на десну, 3-4 ч)
- ▶ мазь нитроглицерина (накожно, 5 ч)
- ▶ пластырь с нитроглицерином (накожно 8-12 ч)

Побочное действие нитратов

- ❖ **Повышение внутричерепного давления**
- ❖ **Рефлекторная тахикардия**
- ❖ **Понижение АД**
- ❖ **Метгемоглобинообразование**
- ❖ **Синдром отдачи (рикошета): увеличение АД, приступы стенокардии при внезапном прекращении приёма**
- ❖ **Развитие толерантности**

Механизм толерантности

Длительная непрерывная терапия нитратами

Истощение запасов SH-групп в гладкомышечных клетках

Повышенное образование O_2 -в эндотелиальных и гладкомышечных клетках

Рефлекторная активация ренин-ангиотензиновой системы

Повышенное высвобождение эндотелина-1 из эндотелиальных клеток

Уменьшение превращения нитратов в NO

Ускоренная инактивация NO

Повышенное образование ангиотензина II

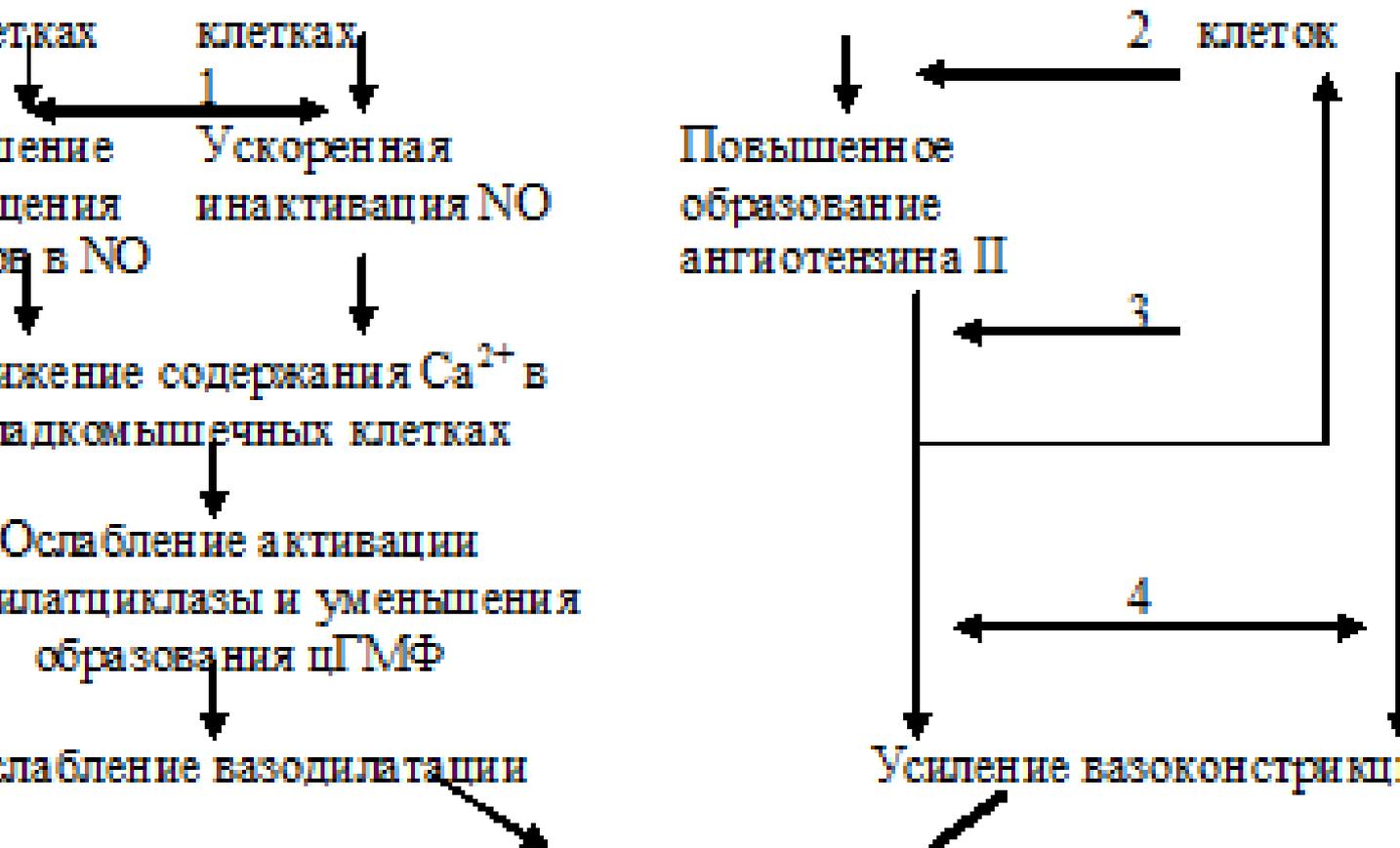
Снижение содержания Ca^{2+} в гладкомышечных клетках

Ослабление активации гуанилатциклазы и уменьшения образования цГМФ

Ослабление вазодилатации

Усиление вазоконстрикции

Толерантность к нитратам



Классификация блокаторов Са-каналов

Производные	Препараты
Дигидропиридина	Нифедипин Фелодипин Никардипин Амлодипин
Фенилалкиламина	Верапамил Галлапамил
Бензотиазепина	Дилтиазем Клентиазем

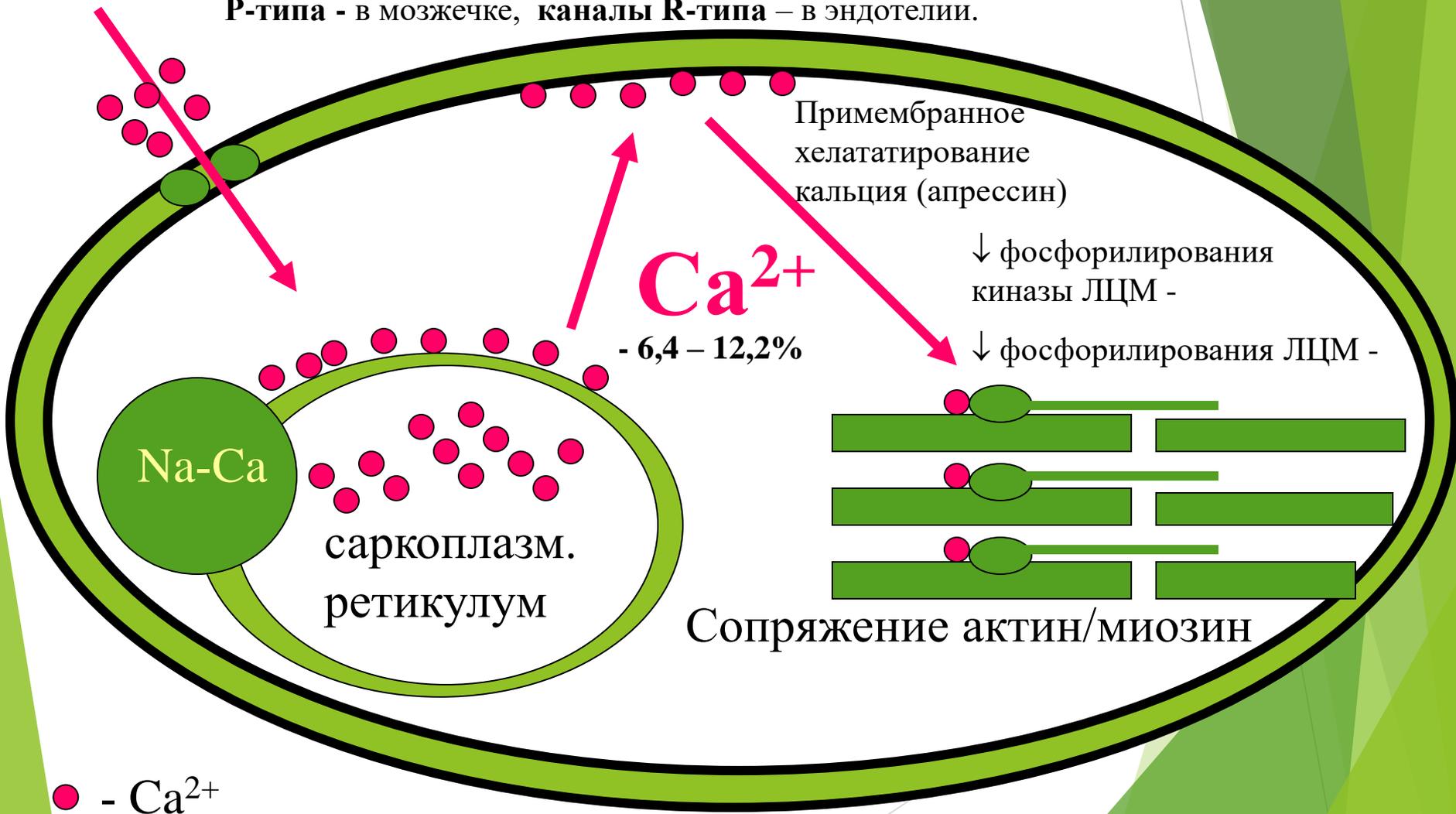
Антиангинальное действие блокаторов Ca^{++} - каналов

1. **Расширение коронарных артерий (доставка O_2 функция коллатералей)**
2. **Снижение ЧСС (уменьшение потребности O_2 , постнагрузки)**
3. **Ослабляют активность протеолитических ферментов и АТФ-азы в зоне ишемии (кардиопротективное действие)**
4. **Восстанавливают локальную сократимость миокарда в зоне ишемии**
5. **Ускоряют процессы репарации после инфаркта**
6. **Проявляют антиагрегантные и антиатеросклеротические свойства**

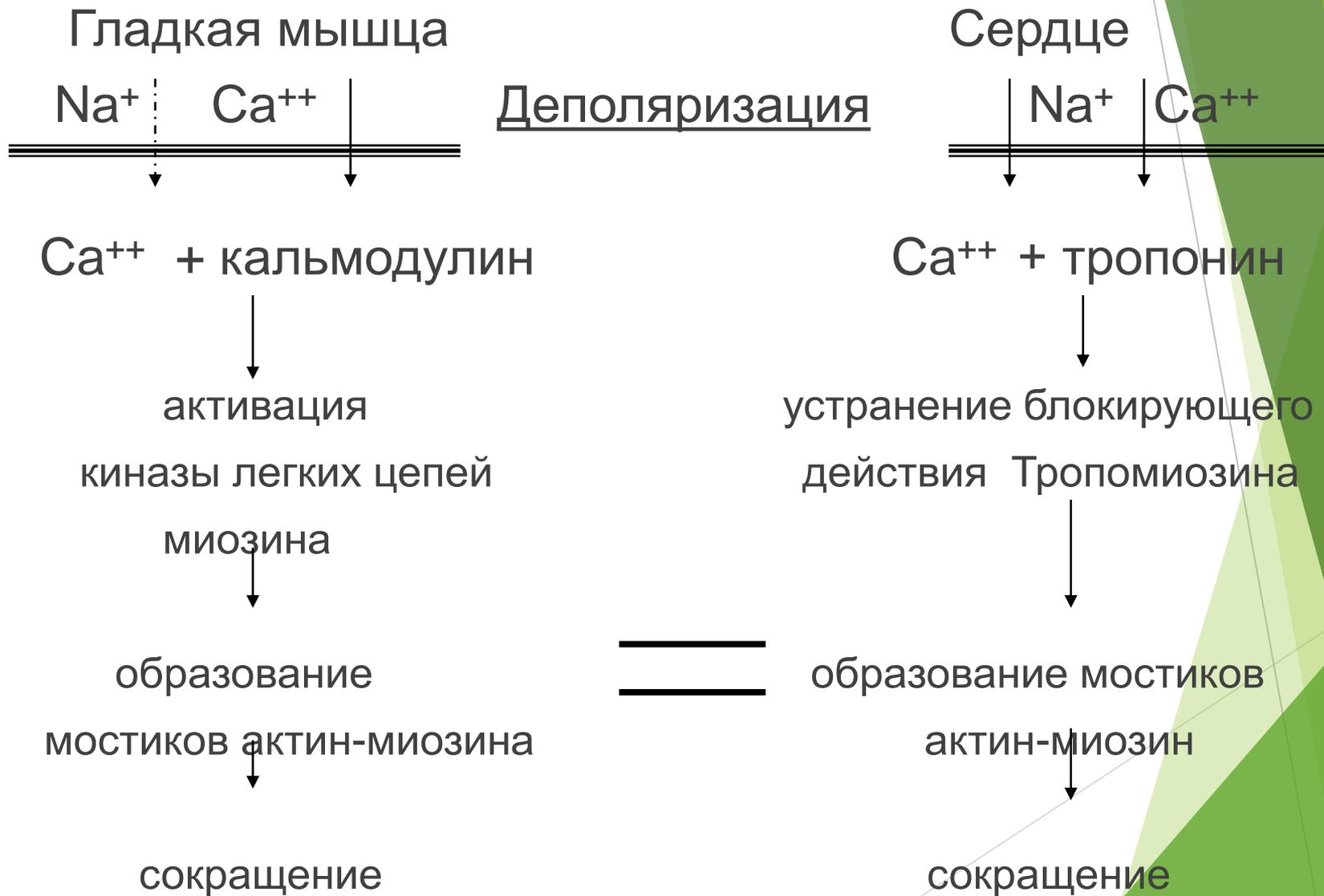
Блокаторы кальциевых каналов

БКК

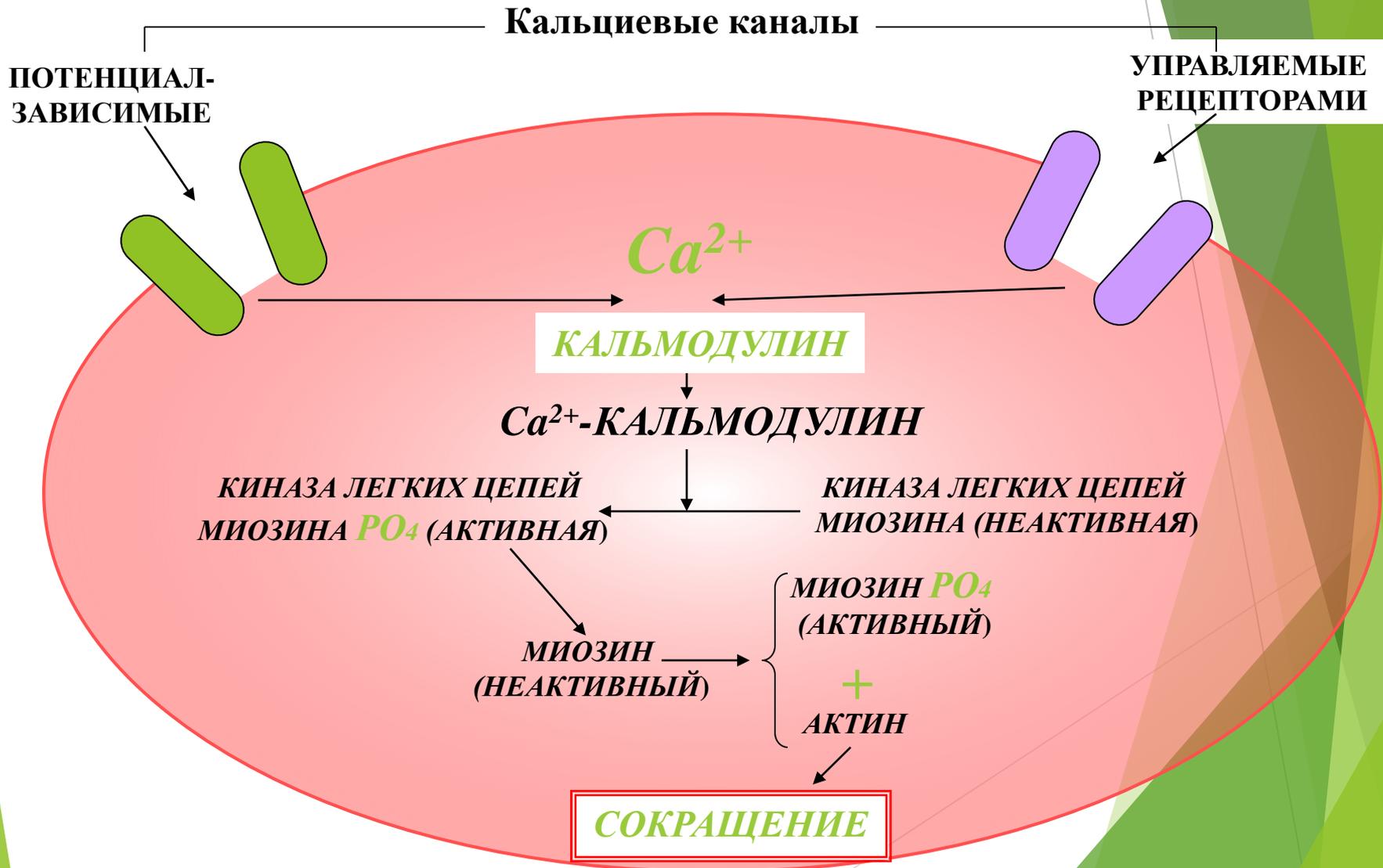
5 типов потенциал-зависимых кальциевых каналов: каналы L-типа (миокард, мышцы сосудов) открываются на длительное время; каналы T-типа открываются на короткое время; каналы N-типа - в нейронах ЦНС и ПНС; каналы P-типа - в мозжечке, каналы R-типа - в эндотелии.



Особенности роли Ca^{++}



Действие блокаторов кальциевых каналов на гладкие мышцы артерий



Блокаторы кальциевых каналов



Селективность действия блокаторов Ca^{++}

Препарат	Миокард	Сосудистая стенка	Проводящая система сердца
Верапамил	++	+	+
Галлопамил	++	+	+
Амлодипин	+	+++	-
Фелодипин	+	+++	-
Нифедипин	+	++	-
Исрадипин	+	+++	-
Дилтиазем	+	+	+
Мибефрадил	+	+++	-

Активаторы калиевых каналов

РЕГУЛЯЦИЯ
ПРОСВЕТА
ВНУТРИКЛЕТОЧНЫМ
АТФ

ОТКРЫТИЕ
КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

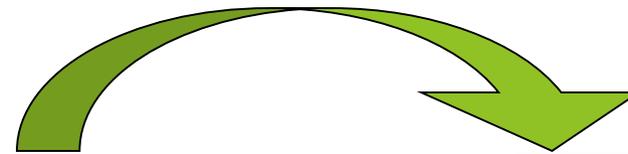
K^+

ГИПЕРПОЛЯРИЗАЦИЯ

Ca-КАНАЛЫ НЕ ОТКРЫВАЮТСЯ

СНИЖЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ Ca

СНИЖЕНИЕ
ТОНУСА СОСУДОВ



Эффекты, опосредованные активацией калиевых каналов

Артериодилатация

Снижение
постнагрузки
на миокард



Никорандил
 $C_8H_9N_3O_4$

Защитный эффект по типу ишемического preconditionирования

Снижение преднагрузки на миокард

Венодилатация

Эффекты, опосредованные нитратной группой

Ивабрадин – новый механизм действия при стенокардии

Блокатор ионных токов через особые I_f – каналы (Na^+/K^+) синусового узла. Каналы способны активироваться в период гиперполяризации клетки.

Следствия:

- 1. Уменьшает скорость медленной спонтанной деполяризации**
- 2. Действие избирательное на синусовый узел**
- 3. Снижает ЧСС, удлиняя диастолу**
- 4. Уменьшает коронарную перфузию**
- 5. Не имеет отрицательного инотропного действия как в покое, так и при нагрузке**
- 6. Не снижает АД**

Препарат	Избирательность
<i>ПРОПРАНОЛОЛ</i>	$\beta_1 + \beta_2$
<i>НАДОЛОЛ</i>	$\beta_1 + \beta_2$
<i>МЕТОПРОЛОЛ</i>	β_1
<i>АТЕНОЛОЛ</i>	β_1
<i>БЕТАКСАЛОЛ</i>	β_1
<i>НЕБИВАЛОЛ</i>	$\beta_1 + \text{сосуды}$
<i>БИСОПРОЛОЛ</i>	β_1
<i>ЛАБЕТАЛОЛ</i>	$\beta_1 + \beta_2 + \alpha_1$
<i>КАРВЕДИЛОЛ</i>	$\beta_1 + \beta_2 + \alpha_1$

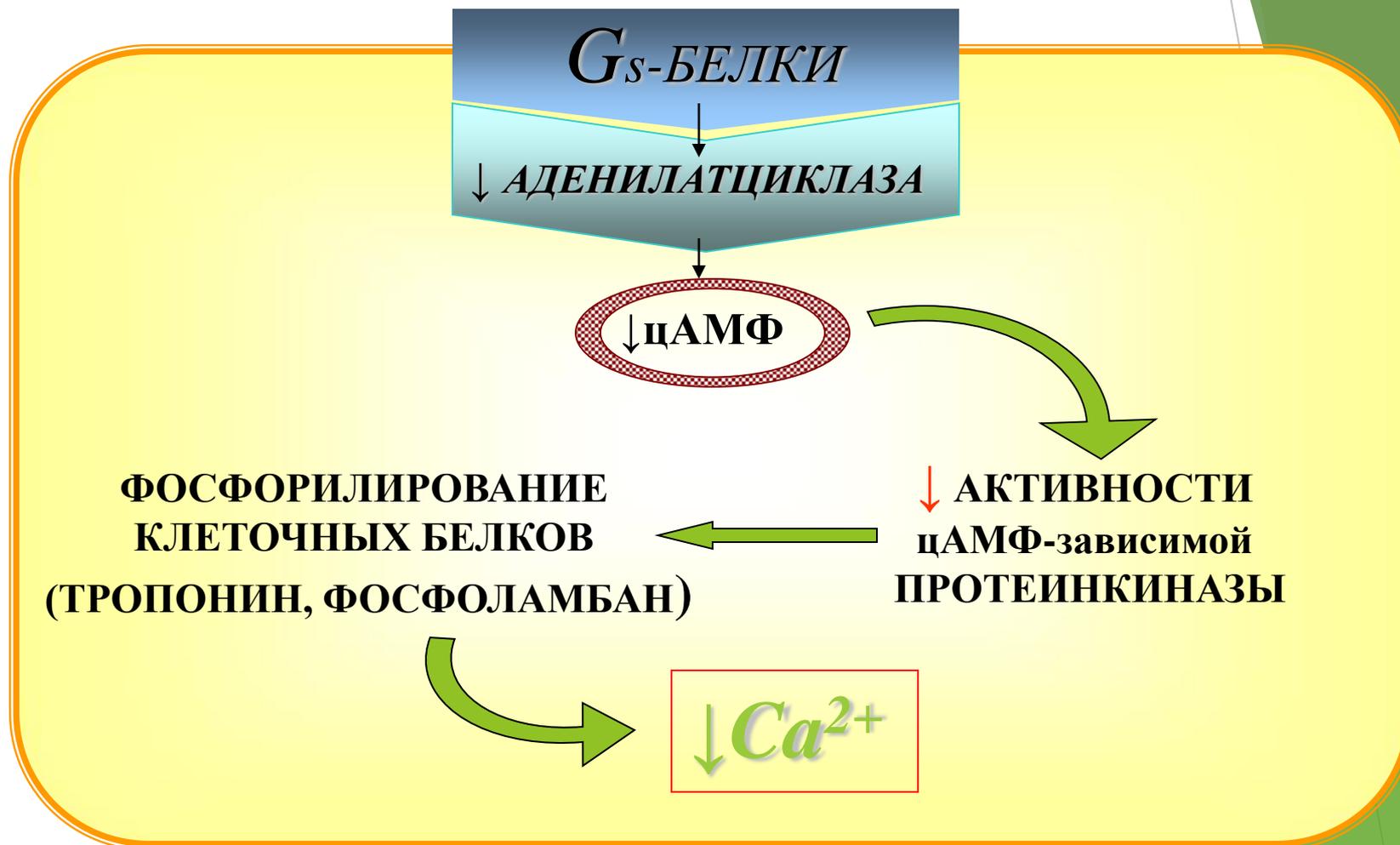
Бета-адреноблокаторы при ИБС

1. **Применяют только для профилактики приступов**
2. **Эффективны при психоэмоциональном напряжении**
3. **Эффективны при тахикардии, повышении АД**
4. **Применяют при безболевой ишемии**

Принцип антиангинального действия β -адреноблокаторов

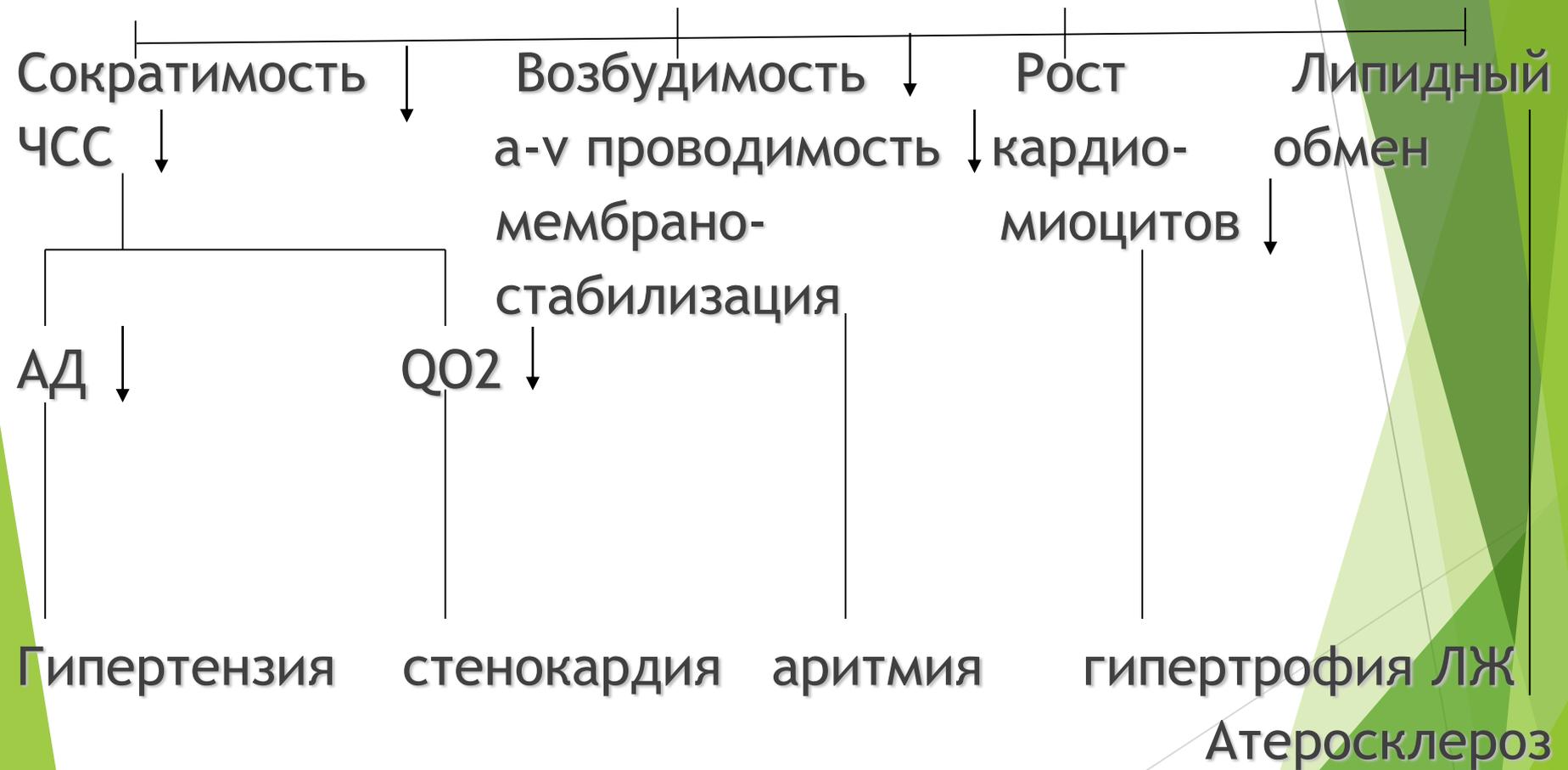


Клеточный механизм действия β -адреноблокаторов



Бетаблокаторы

Блокада β -1



Ивабрадин

Снижение автоматизма СУ

Снижение потребности в O₂

**АНТИАНГИНАЛЬНАЯ
АКТИВНОСТЬ**

**АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ
АКТИВНОСТЬ**

Ивабрадин

МЕХАНИЗМ

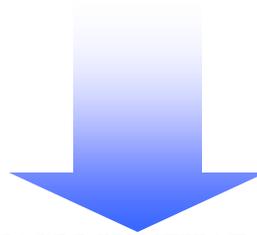
Блокада ионных токов через I_f –каналы(Na/K) синусового узла.

Каналы способны активироваться в период гиперполяризации клетки.

ЭФФЕКТЫ

1. Уменьшает скорость медленной спонтанной деполяризации.
2. Действие избирательное на синусовый узел.
3. Снижает ЧСС, удлиняя диастолу.
4. Уменьшает QO_2 .
5. Уменьшает коронарную перфузию.
6. Не имеет отрицательного инотропного действия, как в покое, так и при нагрузке.
7. Не снижает АД.

Дипиридамол



ингибирование аденозиндезаминазы и угнетение обратного захвата аденозина

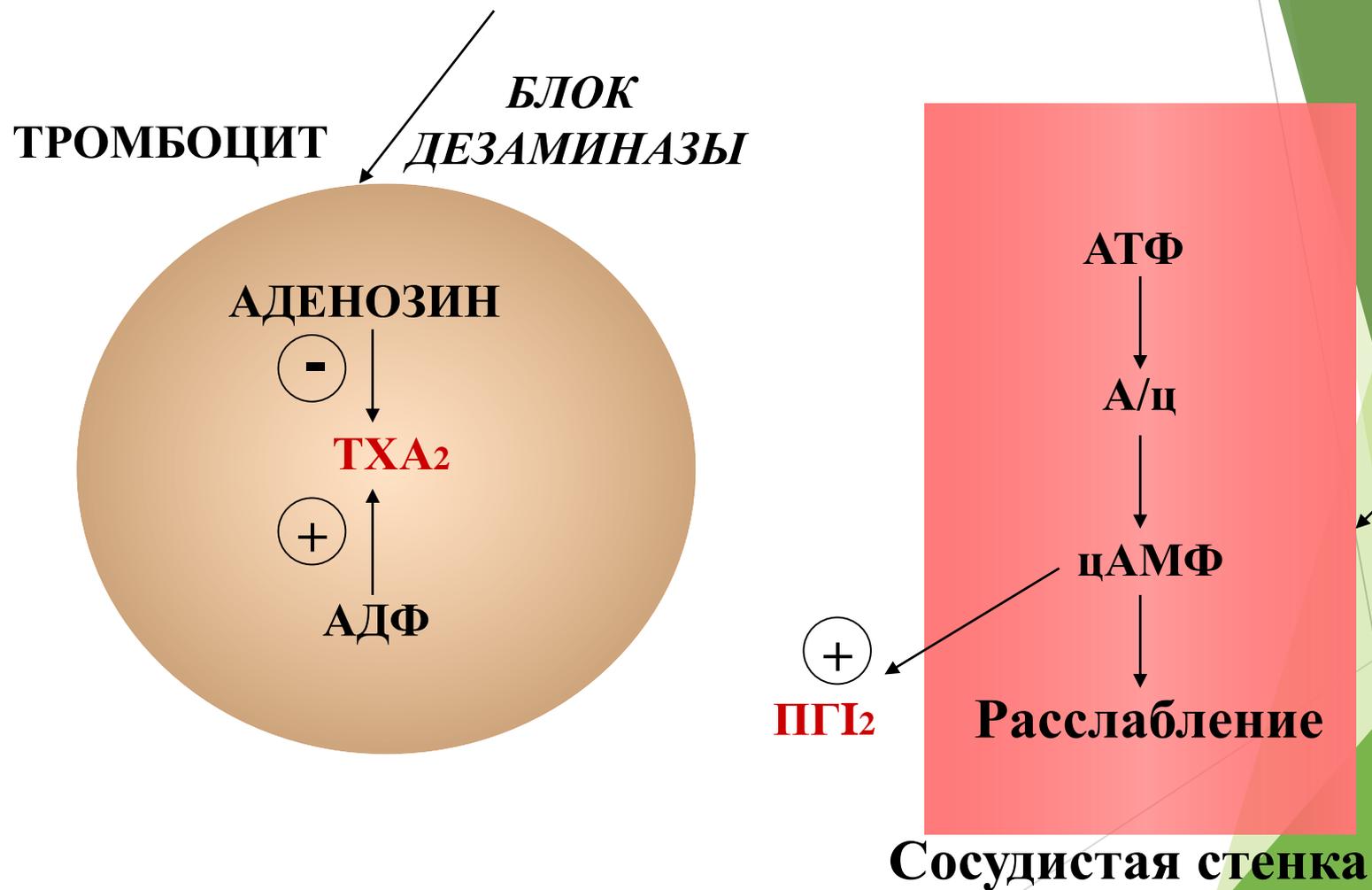
накопление повышенных концентраций аденозина



усиление коронарорасширяющего действия аденозина



Механизм действия *Дипиридамола*



Амиодарон

- Вызывает блок К-каналов

Противоаритмическая активность	Антиангинальная активность
механизм	
<ul style="list-style-type: none">• блок К-каналов• блок Na-каналов, Ca-каналов• блок β-АР	<ul style="list-style-type: none">• неконкурентный блок β-АР• антагонист глюкагона• блок Ca каналов
эффекты	
<ul style="list-style-type: none">• Удлинение ПД, ЭРП• Снижение автоматизма, проводимости, возбудимости	<ul style="list-style-type: none">• снижение потребности в O_2• снижение ЧСС, АД• Улучшение коронарного кровотока
Побочные эффекты	
Чрезмерная брадикардия, а-в блок, диспепсия, отложение кристаллов в роговице, дисфункция ЦНС, пигментация кожи, парестезии, тремор	

Валидол

Возбуждение холодových рецепторов полости рта



Средний и нижний симпатические ганглии



К β_2 -адренорецепторам сердца и коронарным сосудам



Расширение коронарных сосудов



Увеличение физиологической доставки



Улучшение коронарного кровообращения

Метаболические препараты при ИБС

Препарат	Механизм действия
Ингибиторы карнитин-пальмитоилтрансферазы - пергексиллин	Переключает метаболизм кардиоцита с окисления ЖК на окисление глюкозы и лактата
Ингибиторы окисления жирных кислот - триметазидин	Уменьшает окисление ЖК, увеличивает сопряжение между гликолизом и окислением пирувата. Усиление синтеза мембранных фосфолипидов
Стимуляторы пируватдегидрогеназы - левокарнитин	Увеличивает выведение ацетил – К _о А из митохондрий, чем стимулирует пируватдегидрогеназу
Милдронат	Снижает доступность карнитина, чем тормозит поступление ЖК в митохондрии и усиливает метаболизм глюкозы
Коэнзим Q10	Поддерживает антиоксидантную активность токоферола, уменьшает окисление ЛПНП, мощный антиоксидант

Кардиопротекторные препараты

МИЛДРОНАТ, ТРИМЕТАЗИДИН, РАНОЛАЗИН

Ингибирование 3-кето-ацетилКоА тиолазы

Нарушение β -окисления жирных кислот

Ацетил КоА

Участие в окислении глюкозы

АТФ

Нормализация функции ионных каналов

Нормализация энергетического обмена миокарда в области ишемии

Повышение устойчивости миокарда к ишемии

ГЛЮКОЗА

**СВОБОДНЫЕ
ЖИРНЫЕ
КИСЛОТЫ**

ПРЕДУКТАЛ

ГЛИКОЛИЗ

**МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ
ЗАЩИТА КЛЕТКИ**

+

-

**ЗАЩИТА
МЕМБРАН**

**ОКИСЛИТЕЛЬНОЕ
ДЕКАРБОКСИЛИРОВАНИЕ**

АЦЕТИЛ Ко-А

БЕТА-ОКИЛЕНИЕ

МИТОХОНДРИЯ

**СОХРАНЕНИЕ
СОКРАТИТЕЛЬНЫХ СВОЙСТВ**

АТФ

ЦИТОЗОЛЬ

Предуктал (триметазидин)

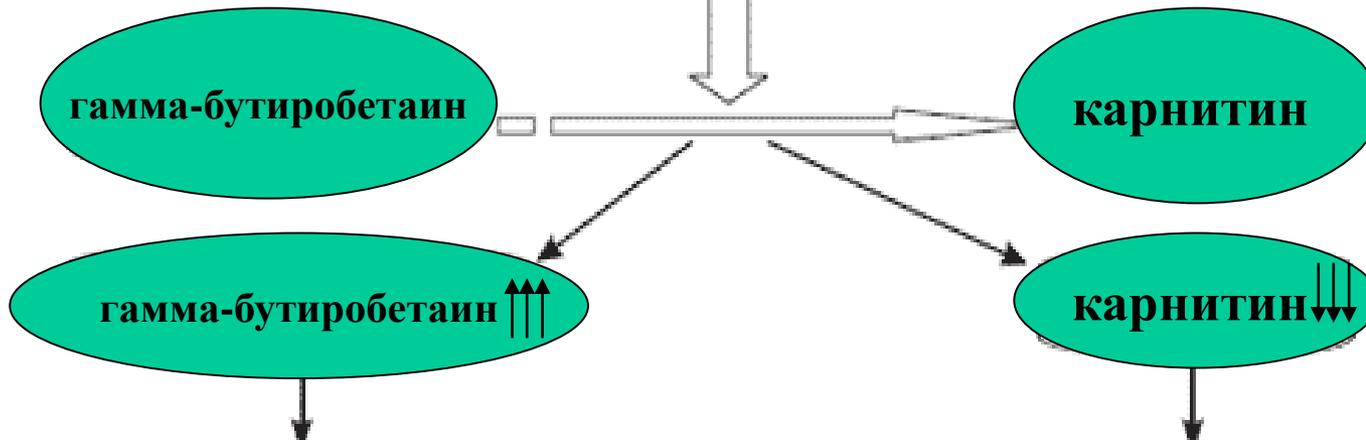
Обладает кардиопротекторным действием

1. Предупреждает снижение АТФ в кардиомиоцитах;
2. Обеспечивает нормальное функционирование ионных каналов;
3. Замедляет окисление жирных кислот и активирует окисление глюкозы;

МИЛДРОНАТ

МИЛДРОНАТ

Блокада



Повышается биосинтез NO

- нормализуется тонус кровеносных сосудов
- уменьшается агрегация тромбоцитов
- уменьшается периферическое сопротивление сосудов

Ограничивается транспорт активированных форм жирных кислот в клетке

- предупреждаются повреждения клеточных мембран
- восстанавливается транспорт АТФ в клетке
- активируется гликолиз
- увеличивается использование химически связанного кислорода

Преимущества и недостатки метаболических цитопротекторов

триметазидин		милдронат	
+	-	+	-
Тормозит окисление СЖК и активирует окисление глюкозы, таким образом снижает потребность миокарда в кислороде	Является прямым и обратимым ингибитором процесса окисления ЖК внутри митохондрий, и после его отмены окисление ЖК восстанавливается	Снижает расход кислорода во всем организме	Эффект от применения проявляется медленно
Не оказывает влияния на гемодинамику и может быть совмещен со стандартной антиангинальной терапией	При высоких концентрациях СЖК действие прекращается, поэтому его применение в критических ситуациях не улучшает состояние	За счет накопленных в клетках ферментов в период отмены препарата цитопротективное действие Милдроната сохраняется существенно дольше, чем от других цитопротекторов, и не зависит от концентрации СЖК	

АГ

СТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

НЕСТАБИЛЬНАЯ СТЕНОКАРДИЯ

ИМ

ПОСЛЕ ИМ

- ✓ ДИУРЕТИКИ
- ✓ β -АДРЕНО-БЛОКАТОРЫ
- ✓ АНТАГОНИСТЫ Ca^{2+}
- ✓ ИНГИБИТОРЫ АПФ
- ✓ БЛОКАТОРЫ АII РЕЦ-ОВ
- ✓ α -АДРЕНО-БЛОКАТОРЫ

- ✓ β -АДРЕНО-БЛОКАТОРЫ
- ✓ АНТАГОНИСТЫ Ca^{2+}
- ✓ НИТРАТЫ
- ✓ ВАЗОДИЛЯТОРЫ

- ✓ β -АДРЕНО-БЛОКАТОРЫ
- ✓ НИТРАТЫ
- ✓ АНТАГОНИСТЫ Ca^{2+}
- ✓ АНТИАГРЕГАНТЫ
- ✓ СТАТИНЫ

- ✓ ТРОМБОЛИТИКИ
- ✓ АНТИАГРЕГАНТЫ
- ✓ НИТРАТЫ
- ✓ β -АДРЕНО-БЛОКАТОРЫ
- ✓ ИНГИБИТОРЫ АПФ

- ✓ АНТИАГРЕГАНТЫ
- ✓ СТАТИНЫ
- ✓ β -АДРЕНО-БЛОКАТОРЫ
- ✓ ИНГИБИТОРЫ АПФ

Средства, применяемые при инфаркте миокарда

- 1. Анальгетики группы опиоидов (особенно при шоке).
Нейролептаналгезия.**
- 2. Противоаритмические средства (при необходимости).**
- 3. Сердечные гликозиды.**
- 4. Антикоагулянты.**
- 5. Антиагреганты.**
- 6. Фибринолитики (при наличии тромба).**
- 7. Симптоматические средства по состоянию пациента.**

Новые методики лечения ИБС

- ❖ введение фактора роста гранулоцитов непосредственно в коронарную артерию
- ❖ применение антикомплементарного препарата *пекселизумаба*
- ❖ применение ингибиторов АПФ
- ❖ увеличение экспрессии NO-синтетазы и простациклинсинтетазы

Спасибо за внимание!!!