

Карева Е.Н.

Кафедра молекулярной
фармакологии МБФ
РГМУ

ИБС

- Стенокардия возникает при недостаточности O_2 для потребностей миокарда (часто атеросклероз)

Принципы фармакологического вмешательства:

- снижение работы сердца адекватно количеству O_2
- повышение коронарного кровотока

Снижение работы сердца:

- Сн. преднагрузки
- Сн. постнагрузки
- Сн. адренэргической имп.
- блок Ca^{++} -каналов
- влияние на метаболизм миокарда

Повышение коронарного кровотока:

- блок Ca^{++} -каналов
- накопление вазоактивных веществ (аденозин)-
дипиридамол (+ антиар.,
тромболитики)

Антиангинальные средства

I. понижающие потребность миокарда в O₂ и улучшающие его кровоснабжение.

I. понижающие потребность миокарда в O₂

(основные представители —

β -блокаторы: **анаприлин, метопролол**).

I. повышающие доставку O₂ к миокарду

1. ЛВ, снижающие потребность миокарда в O_2 и повышают его доставку

органические нитраты (на артериальные сосуды)	<ul style="list-style-type: none">• Пр. нитроглицерина• Пр. нитросорбида
блокаторы Ca^{++} каналов	<ul style="list-style-type: none">• фенигидин (нифедипин)• верапамил,• дилтиазем
различные средства	<ul style="list-style-type: none">• амиодарон
активаторы K^+ -каналов	<ul style="list-style-type: none">• пипацидил• никорандил

ЛВ, повышающие доставку O_2 к миокарду

Коронаро-расширяющие ср. миотропного действия	<ul style="list-style-type: none">• дипирадамол (курантил)
Ср. рефлекторного дей., устраняющие коронароспазмы	<ul style="list-style-type: none">• валидол
Брадикардические пр.	<ul style="list-style-type: none">• алинидин• фалипамил

средства, препятствующие тромбообразованию

антиагреганты	ацетилсалицилов ая кислота ТИКЛОПИДИН абциксимаб энтифибатид
антикоагулянты	гепарины

Гиполипид- емические средства	статины
Кардио-протек- торные средства	триметазидин (предуктал)

тромболитики

- **стрептокиназа** **восстановление кровотока по инфарктсвязанной коронарной артерии в 50-60% случаев.**
- **антитромбиновое действие (не исп. с гепаринами), антигенные свойства, влияние на кининовые системы**

ТКАНЕВЫЕ АКТИВАТОРЫ

ПЛАЗМИНОГЕНА

ФИБРИНОСПЕЦИФИЧНОСТЬ

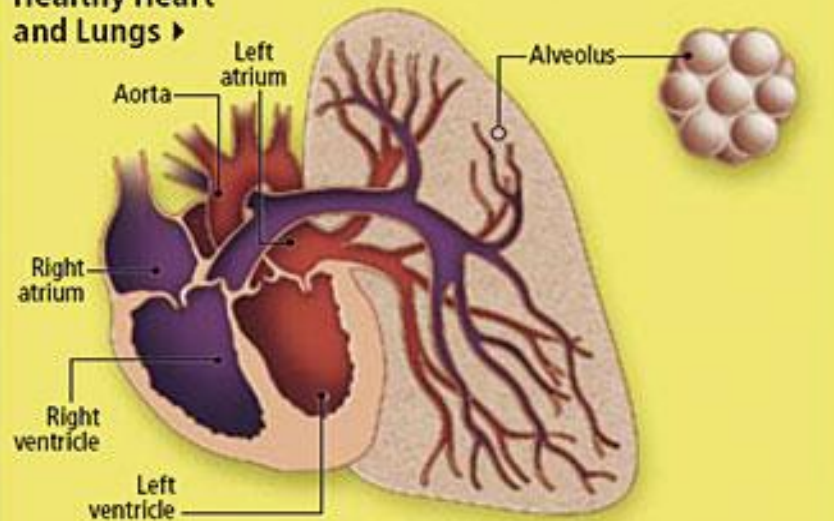
- АЛЬТЕПЛАЗА

- РЕТЕПЛАЗА

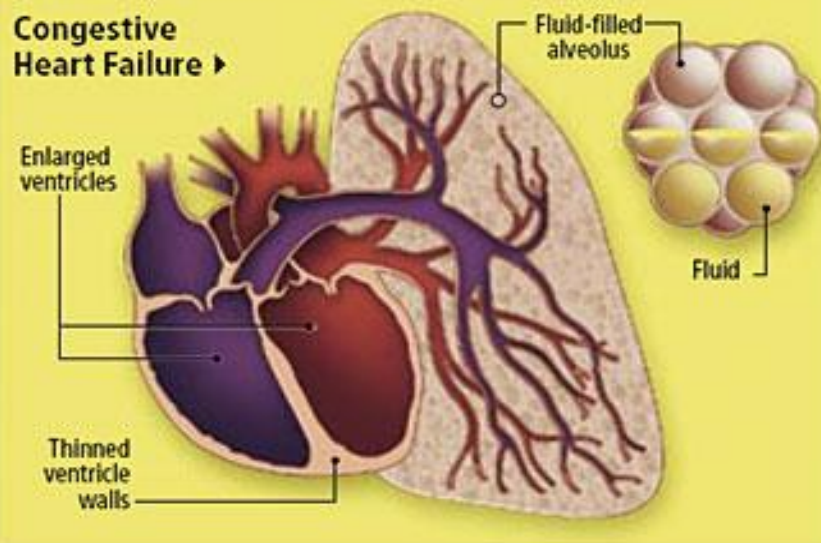
HOW BIDIL TREATS HEART FAILURE

Unlike a healthy person's heart, a failing heart gets larger as it struggles to pump blood and causes fluid to accumulate in the lungs' alveoli. BiDil is thought to slow the progress of the disorder by dilating narrow blood vessels, which can ease the burden on the heart.

Healthy Heart and Lungs ▶

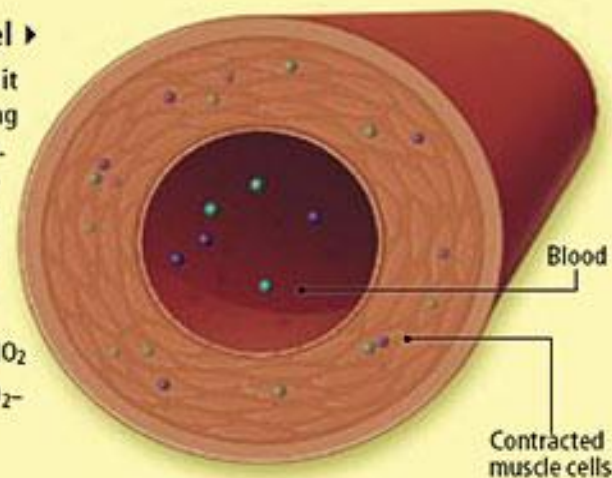


Congestive Heart Failure ▶



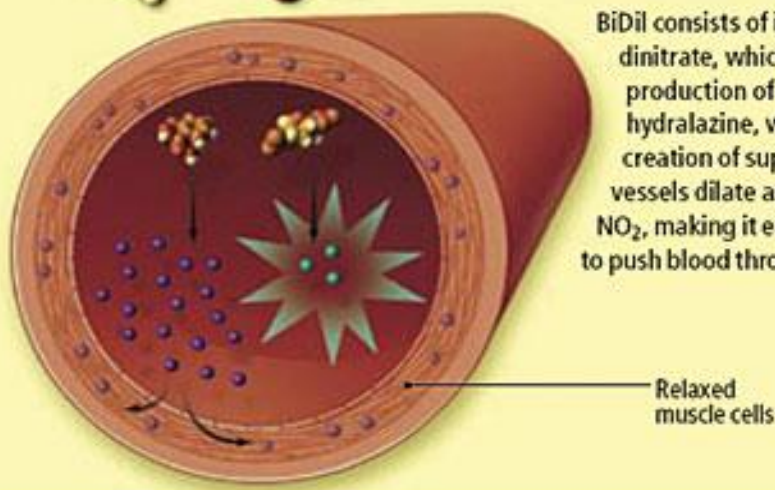
Constricted Blood Vessel ▶

Narrow arteries and veins make it harder to pump blood, putting additional strain on the heart. Nitric oxide (NO_2) can relax the vessels, but free radicals such as superoxide (O_2^-) counteract its beneficial influence.



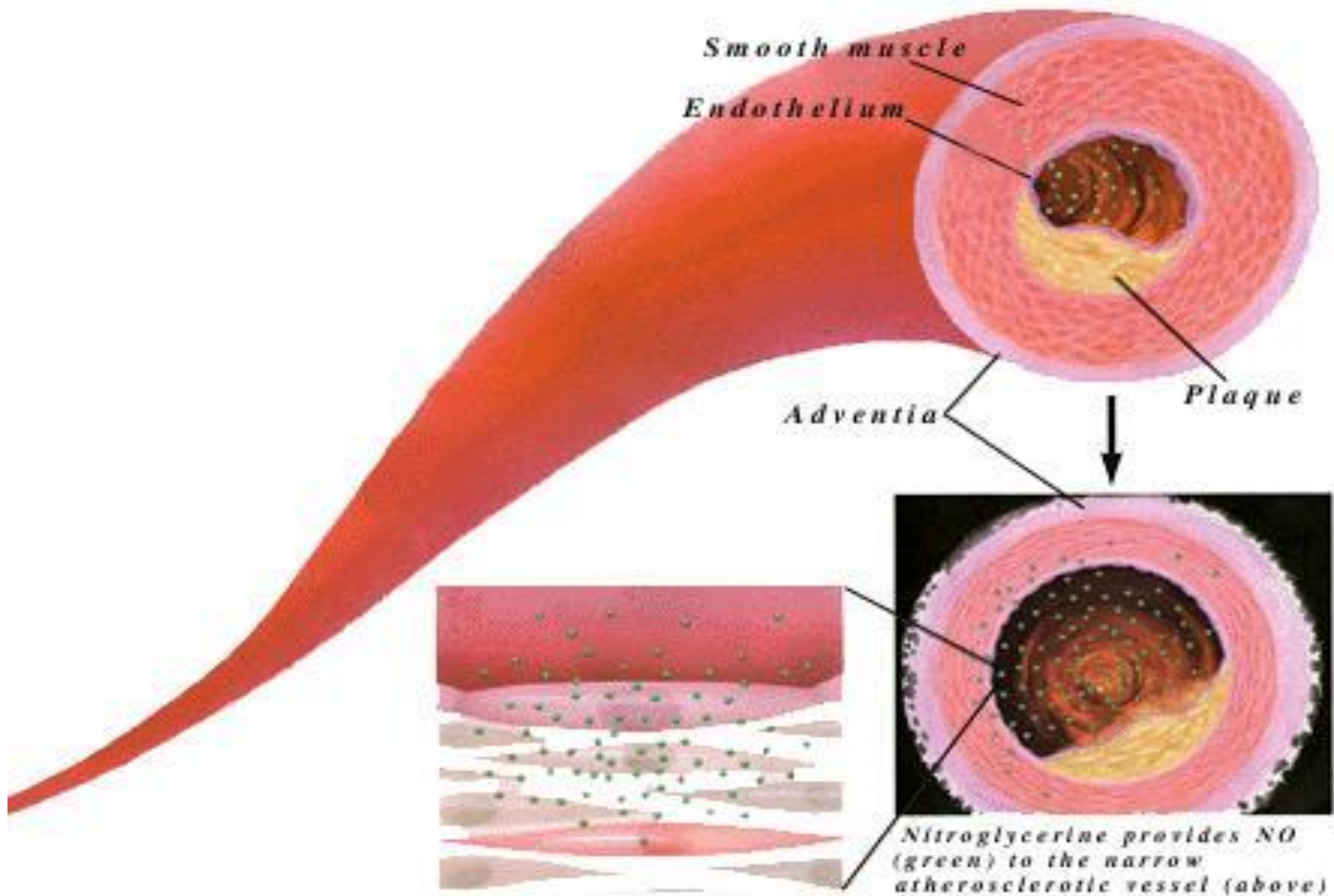
◀ Theorized Mechanism of BiDil

BiDil consists of isosorbide dinitrate, which enhances the production of NO_2 , and hydralazine, which inhibits the creation of superoxide. Blood vessels dilate as they get more NO_2 , making it easier for the heart to push blood through them.



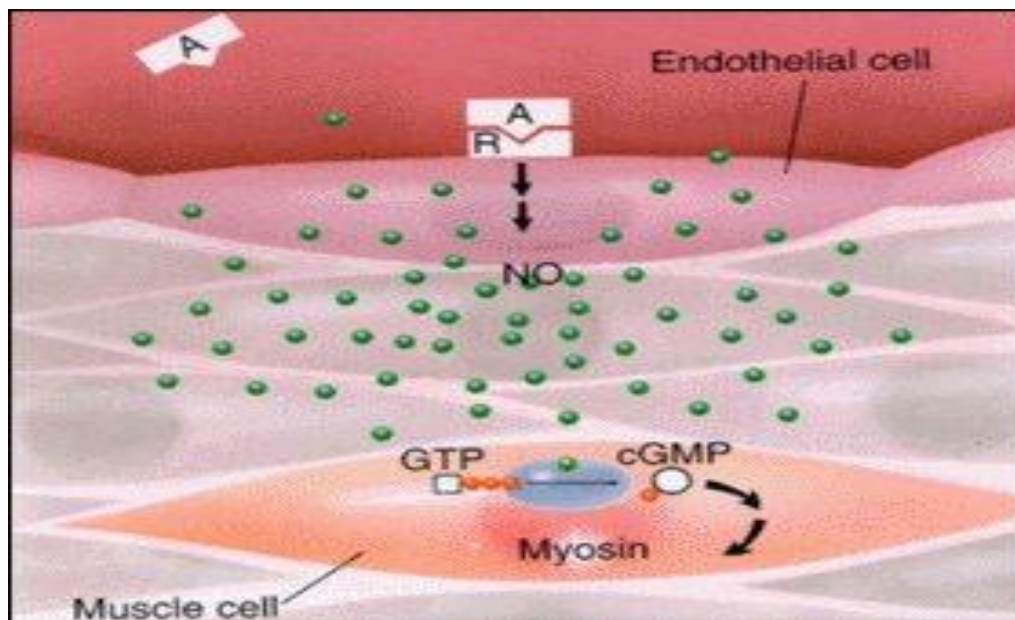
Nitroglycerine, a 100 year old explosive and heart medicine

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



- Нитроглицерин в значительно большей степени действует на венозные сосуды, чем на артериальные.

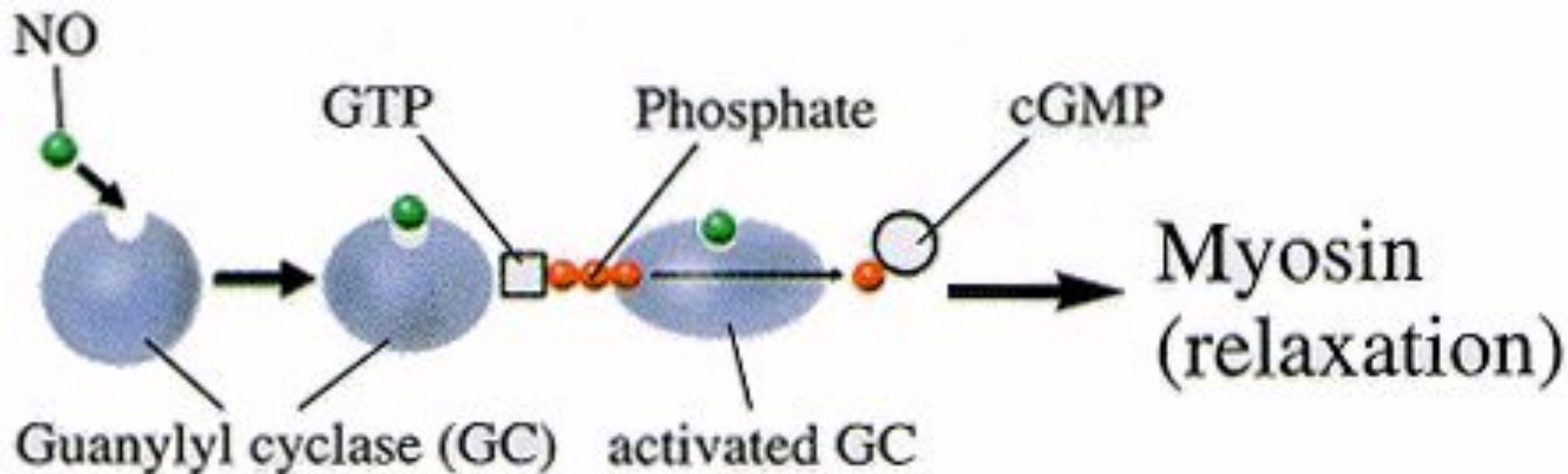
Вызывая расширение вен, он тем самым способствует уменьшению преднагрузки на сердце.



- В ТД Нитроглицерин вызывает расширение преим. крупных коронарных сосудов,

-

перераспределение коронарного кровотока в пользу ишемизированных участков миокарда.



Нитраты взаимодействуют с сульфгидрильными группами нитратных рецепторов, расположенных на ГМК сосудов, проникают внутрь клетки, где превращаются в S-нитрозотиолы.

Нитрозотиолы активируют ГЦ

1. цГМФ активирует фермент цГМФ-зависимую протеинкиназу. В свою очередь ПК-G путем фосфорилирования ингибирует киназу легких цепей миозина (КЛЦМ).

КЛЦМ, как известно, в свою очередь фосфорилирует легкие цепи миозина и тем самым провоцирует мышечное сокращение.

Следовательно, цГМФ опосредованно ингибирует КЛЦМ, в результате происходит расслабление гладкомышечных клеток сосудов.

2. цГМФ (очевидно через активацию цГМФ-зависимой протеинкиназы) подавляет активность адренергически зависимых Ca^{++} -каналов, что приводит к уменьшению поступления в клетки ионов Ca^{++} и расслаблению сосудов.

3. ↓ ФИ-цикл → ↓ Ca в/кл.

Эффекты НГ:

- снижают потребность в O₂ (пред- и постнагрузку)
- повышают доставку O₂
- расширяют крупные коронарные сосуды
- повышают коллатеральное кровообращения в сердце (субэндокардиальном слое)
- Угнетают коронаросуживающий рефлекс
- улучшают кровоснажение ишемизированных участков

в первые часы для огр. зоны некроза.

Препараты нитроглицерина:

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

Показания:

для купирования приступов стенокардии

- нитроглицерины (сублингв., эффект 30 мин)
- раствор нитроглицерина (для в\в инфузии)

для профилактики приступов стенокардии

ПЭ НГ

1. Связанные с системным сосудорасширяющим действием

(при уменьшении АД более чем на 10 мм)

а) уменьшение коронарной перфузии

б) рефлекторная тахикардия

в) нарушения мозгового кровообращения -->
головные боли типа мигреней

2. Развитие нитратной зависимости - чаще
не у больных, а на производстве
нитроглицерина

3. Развитие толерантности к нитратам

- Как было показано в исследованиях MDPIT и MSMI регулярное потребление пролонгированных нитратов не только не улучшает, но может даже несколько ухудшить прогноз

БАБ

Пропранолол, метопролол.

- Уменьш. потребность миокарда в O₂.
- «-» ино-, хроно- эффекты,
- уменьш. АД.
- Центр. антиадренергическое дей.,
- Антирениновое действие -
уменьшает ОПСС.
- Противоаритмическое действие.

Антиишемические препараты - (снижая ЧСС, АД, сократимость ЛЖ) уменьшают потребление O₂ миокардом или вызывают вазодилатацию

β-блокаторы - Следует применять практически у всех больных при отсутствии противопоказаний. У больных с сохраняющимися приступами стенокардии покоя и/или ЭКГ-признаками ишемии миокарда начинать применение β-блокаторов следует с в/в введения. Для начальной терапии предпочтительны наиболее изученные при ОИМ пропранолол, метопролол или атенолол. Общий принцип дозирования препаратов - постепенное повышение дозы (титрование) до устранения симптомов или достижения целевой частоты сердечных сокращений 50-60 в мин.

Пропранолол. Начальная доза внутривенно 0,5-1,0 мг. Уже через час можно начать прием внутрь в дозе 40-80 мг каждые 4 ч, при необходимости доза может быть увеличена до 360-400 мг/сут.

Метопролол. Начальная доза внутривенно 5 мг за 1-2 мин, с повторением каждые 5 мин до общей дозы 15 мг, через 15 мин после последнего в/в введения (если он хорошо переносится) начать приём внутрь, 50 мг каждые 6 ч в течение 48 ч, затем интервалы между приемами могут быть увеличены. Обычная поддерживающая доза 100 мг 2-3 раза в сут., однако возможно использование и более высоких дозировок в зависимости от динамики симптомов и частоты сердечных сокращений.

Атенолол. Начальная доза в/в 5 мг, через 5 мин еще 5 мг в/в, затем через 1-2 ч после последнего в/в введения 50-100 мг, 1-2 раза в день. При необходимости возможно увеличение дозы до 400 мг/сут и выше.

ПЭ БАБ:

1. Бронхоспазм, нарушение периферической микроциркуляции, гипогликемия

2. Связанные с миокардом:

--> СН, нарушения АВ-проводимости (АВ- блокады)

Адренергические смешанного типа действия

Амиодарон

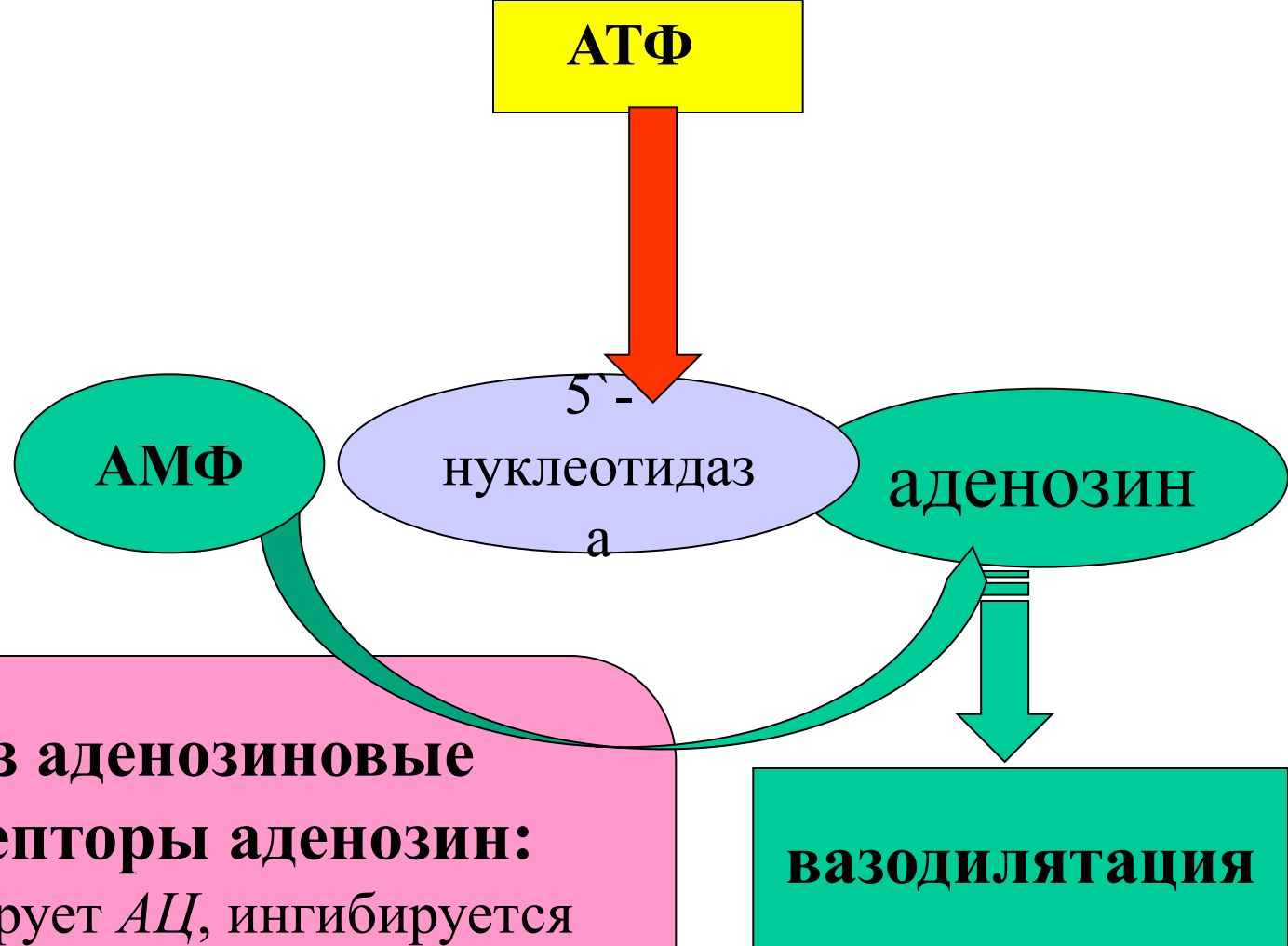
Блокада

- 1) бета-АР сердца (слабое отрицательное ино-, хроно- дей.),
- 2) бета-АР сосудов,
- 3) рецепторов к глюкагону (улучшает депонирование углеводов)

**“Коронарорасширяющие средства
миотропного действия”.**

**• дилпиридамоЛ и
интенсаин –**

**препараты аденозинОВОГО
механизма действия**



Через аденозиновые

A₂ рецепторы аденозин:

1) активирует АЦ, ингибируется КЛЦМ и расслабляются сосуды

2) ингибирует электрогенное вхождение Ca⁺⁺ в миоциты коронарных сосудов

ДипиридамоЛ

усиливает коронарорасширяющее действие аденозина приблизительно в 100 раз, за счет :

- ингибирования аденозиндезаминазы (аденозин \rightarrow инозин)
- угнетения обратного захвата аденозина
- не влияет на исходы,
- Доза 200 мг/сут., зачастую плохо переносится в связи с наличием у препарата второго эффекта – вазодилатации

папаверин и нош-па.

Пр-е изохолина. Папаверин - алкалоид опия
умеренное расширение коронарных сосудов
за счет угнетения фермента ФДЭ.

цАМФ способствует расслаблению сосудов
(ингибирование КЛЦМ).

Кроме того, в небольшой степени
папаверин может угнетать обратный
захват аденозина.

Коронарорасширяющее действие **ношпы**
несколько более выражено и длительно,
чем у папаверина.

активатор АТФ–зависимых К⁺ каналов

- **Никорандил** – подобно донорам NO -вено-, так и артерио-дилатирующая акт-ть.
- К настоящему моменту есть данные только одного КИ ЮНА , более 5000 чел., - применение никорандила может улучшать прогноз у пациентов с ИБС.

средства, обладающие β - адреномиметической активностью.

Нонахлазин - стимулирует деятельность сердца и увеличивает коронарный кровоток. Лечебный эффект развивается через 2-5 дней от начала приёма. Возбуждение β -АР коронарных сосудов и сердца.

Оксифедрин (син. ильдамен, миофедрин), аналогично нонахлазину расширяет коронарные сосуды (стимулируя β 2-АР) и менее выражено повышает силу сердечных сокращений (за счет стимуляции β 1-АР).

**“Средства рефлекторного действия,
устраняющие коронарospазмы”.**

Валидол - 25% раствор
ментола в метиловом эфире
изовалериановой кислоты

Брадикардические препараты:

алинидин

фалипамил

- снижают автоматизма СУ
- снижают потребность в O_2 ,
- сократимость не угнетают
- системную гемодинамику не изменяют
- проявляют антиангинальную,
противоаритмическую активность

метаболические цитопротекторы

- повышают энергосберегающую или энергосинтезирующую функцию клеток без изменения коронарной и системной гемодинамики,
- защита кардио- и эндотелиоцитов от повреждающего воздействия свободных радикалов.

- основной задачей медикаментозной терапии ИБС сегодня является уменьшение процессов некроза и апоптоза клеток сердца, а также выведение из «спячки» гибернирующих кардиомиоцитов

Кардиопротекторные препараты

триметазидин (предуктал), ранолазин

- повышает устойчивость миокарда к ишемии
- нормализует энергетический обмен миокарда в области ишемии
- на общую гемодинамику не влияет
- угнетает отдельные звенья окисления жирных кислот и активирует процессы гликолиза (ингибирование 3-кето-ацетилКоА тиазолы)

Ранолазин

Ингибирование Na^+ -тока

+ уменьшение $[\text{Ca}^{++}]$

во время деполяризации желудочков

*В отличие от др. - не вызывает значимых
изменений в ЧСС и АД*

*Увеличивает толерантность к нагрузке,
уменьшает приступы → частоту
применения нитроглицерина.*

Мексикор

(этилметилгидроксипиридина сукцинат),

- отличие от **триметазидина** - прямое повышение энергосинтезирующей функции митохондрий, (увеличение доставки сукцината к ишемизированным клеткам, активация дыхательной цепи, - быстрый ресинтез АТФ)
- Выраженная антиоксидантная активность - существенное уменьшение клинических проявлений окислительного стресса, одного из важнейших патогенетических факторов ИБС.

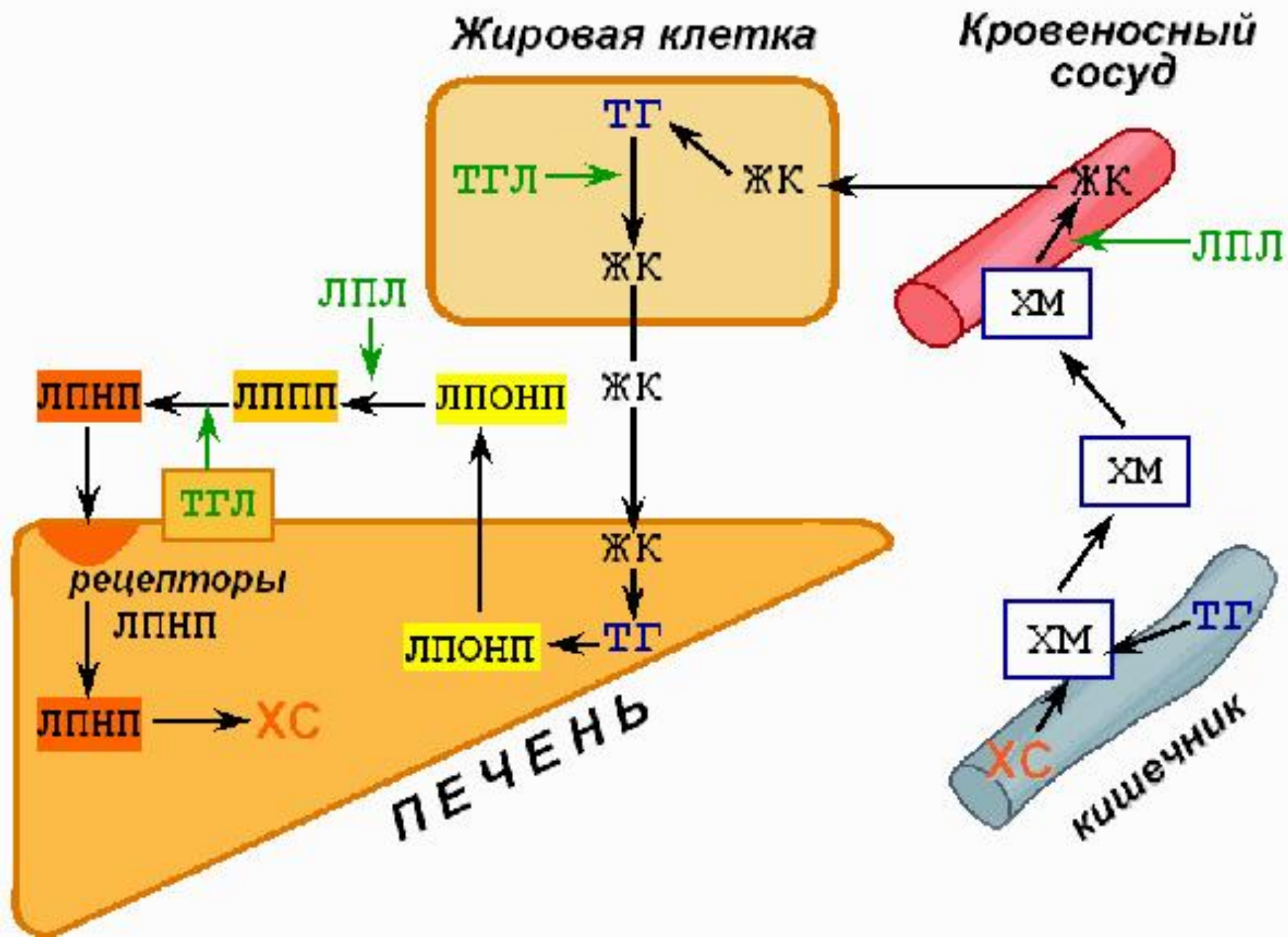
Новые методики лечения ИБС.

- введение фактора роста гранулоцитов непосредственно в коронарную артерию (обнадеживающие результаты получены в исследовании FIRST – исследование эффективности FGF -2),
- применение антикомплементарного препарата **пекселизумаба** (снижает летальность у больных с ИМ -COMPLY и COMMA),
- применение ингибиторов ММР,
- увеличение экспрессии NO –синтетазы и простаглицлинсинтетазы

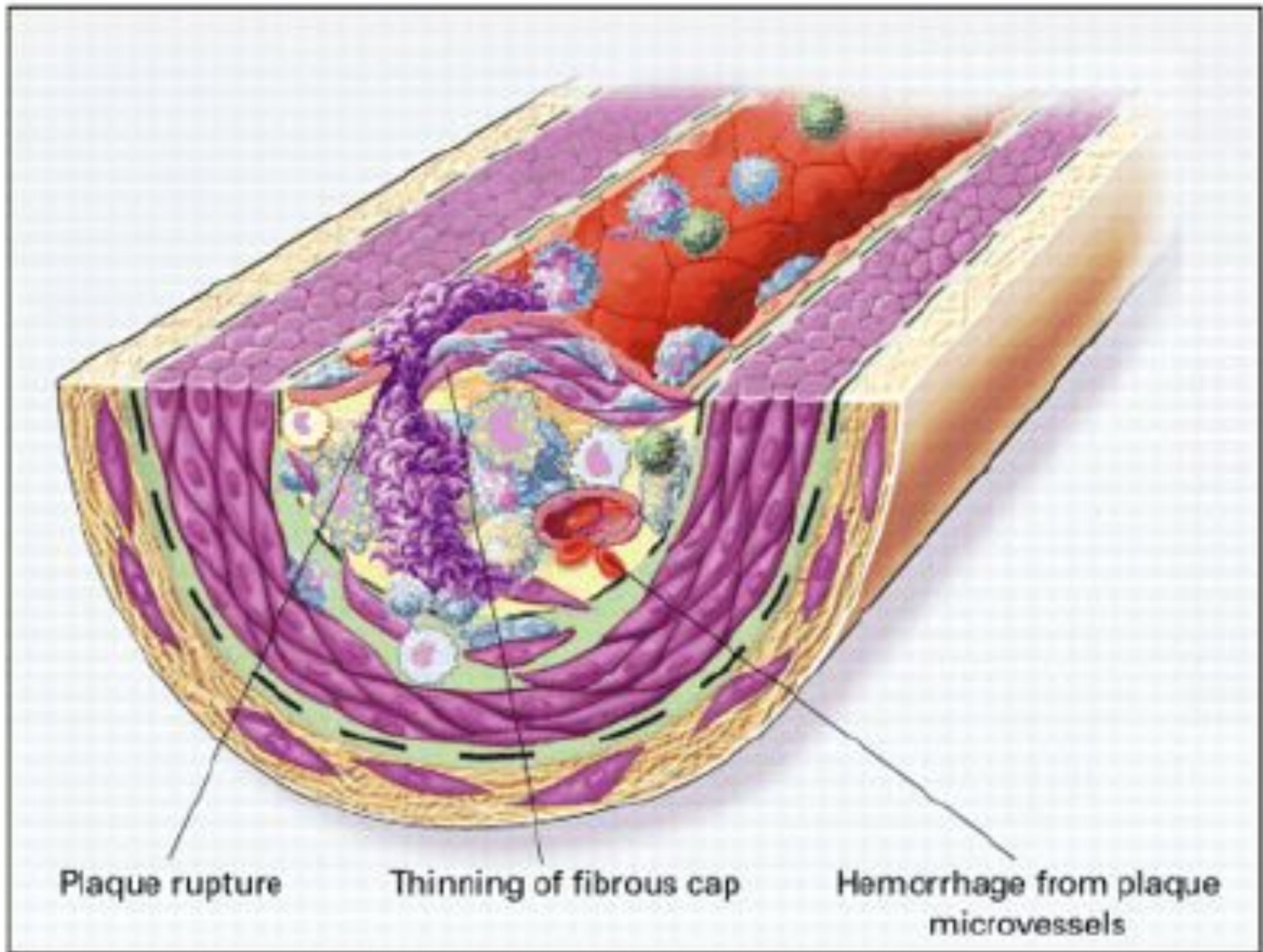
Гиполипидемические средства



Липо- протеины	Диаме- тр (нМ)	Хс (%)	ТГ (%)	Атероге- ность
ХМ	80-50 0	6	90	-
ЛПОНП	30-80	17	55	+
ЛППП	25-35	30	40	+ +
ЛПНП	18-28	55	8	+ + +
ЛПВП	5-12	20	5	Анти- атерогенны



- При повреждении эндотелия сосудов и повышенном уровне в плазме крови ЛПНП, ЛППП или ЛПОНП (гиперлиппротеинемии) эти ЛП задерживаются в интиме сосудов и способствуют развитию атеросклероза.
- При поглощении макрофагами модифицированных (в частности, окисленных) ЛП макрофаги превращаются в «пенистые» клетки, при гибели которых высвобождаются Хс, эфиры холестерина и ТГ, участвующие в образовании атеросклеротической бляшки.



Типы гиперлипидемий

I	- ХМ
IIa	- ЛПНП
IIb	- ЛПНП + ЛПОНП
III	- ЛППП
IV	- ЛПОНП
V	- ХМ + ЛПОНП

Наиболее атерогенны II, III, IV типы гиперлипидемий

Противоатеросклеротические средства :

- средства, снижающие уровень атерогенных ЛП в плазме крови;
- средства, препятствующие повреждению интимы сосудов.

**Средства, снижающие уровень атерогенных
липопротеинов в плазме крови
(*гиполипидемические средства*)**

- **Производные фиброевой кислоты
(фибраты) ↑ ЛПЛ - Клофибрат
Безафибрат Гемфиброзил Фенофибрат**
- **Кислота никотиновая ↓ ТГЛ**
- **Секвестранты желчных кислот
Холестирамин Колестипол**
- **Ингибиторы 3-гидрокси-3-
метилглутарил-СоА редуктазы (статины)
Ловастатин Правастатин Аторвастатин
Симвастатин Флувастатин**

Производные фиброевой кислоты

(фибраты) ↑ ЛПЛ –

Безафибрат, Гемфиброзил, Фенофибрат

- *эффективны при III типе*

гиперлипотеинемии.

Назначаются внутрь.

- **Клофибрат** - в настоящее время не используется – это связано с его недостаточной безопасностью

Основные побочные эффекты:

- тошнота, рвота, диарея;
- холелитиаз;
- мышечные боли;
- сердечные аритмии;
- кожные высыпания;
- импотенция.

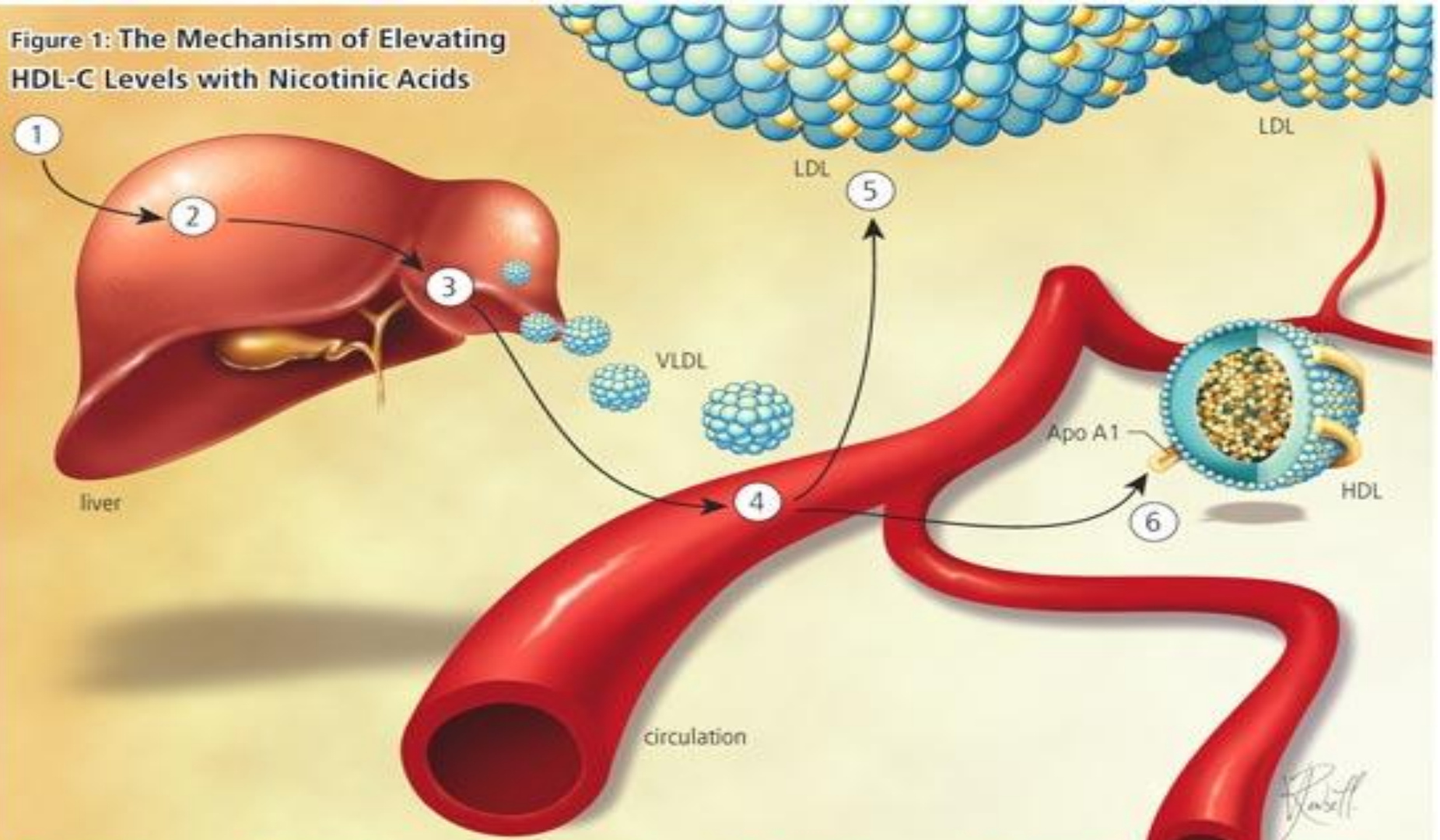
- **Гемфиброзил** более эффективен; несколько повышает уровень ЛШВП; лучше, чем **клофибрат**, переносится больными

Кислота никотиновая (ниацин)

↓ ТГЛ + прямое угнетающее влияние на синтез ЛПОНП и их выход из печени

- 3-6 г. в сутки
- *может быть применена при II-V типах ГЛПЭ. Однако, в связи с ПЭ применяется в основном при IIb типе ГЛПЭ.*
- Основные побочные эффекты:
- - *тошнота;*
- - *покраснение кожи лица, рук;*
- - *кожный зуд;*
- - *сердечные аритмии;*
- - *нарушения функции печени;*
- - *снижение толерантности к глюкозе;*
- - *гиперурикемия.*

Figure 1: The Mechanism of Elevating HDL-C Levels with Nicotinic Acids



1
Nicotinic acid inhibits the peripheral mobilization of free fatty acids.

2
The hepatic synthesis of triglycerides is thus reduced.

3
The production of VLDL and Apo B is reduced.

4
This results in a net reduction of VLDL particles secreted by the liver.

5
With less serum VLDL available, lipolysis to LDL is reduced.

6
There is an increased production of Apo A1 and HDL.

Секвестранты желчных кислот

- **Холестирамин, колестипол** - анионообменная смола. внутрь. Связывает желчные кислоты в кишечнике и препятствует их всасыванию. Увеличивается образование желчных кислот в печени из Хс. Уровень Хс в печени ↓ → в клетках печени ↑ синтез рецепторов ЛПНП → Рецептор-зависимый эндоцитоз ЛПНП приводит к ↓ их уровня в плазме крови. Уровни ЛПНП и ЛПОНП временно повышаются.

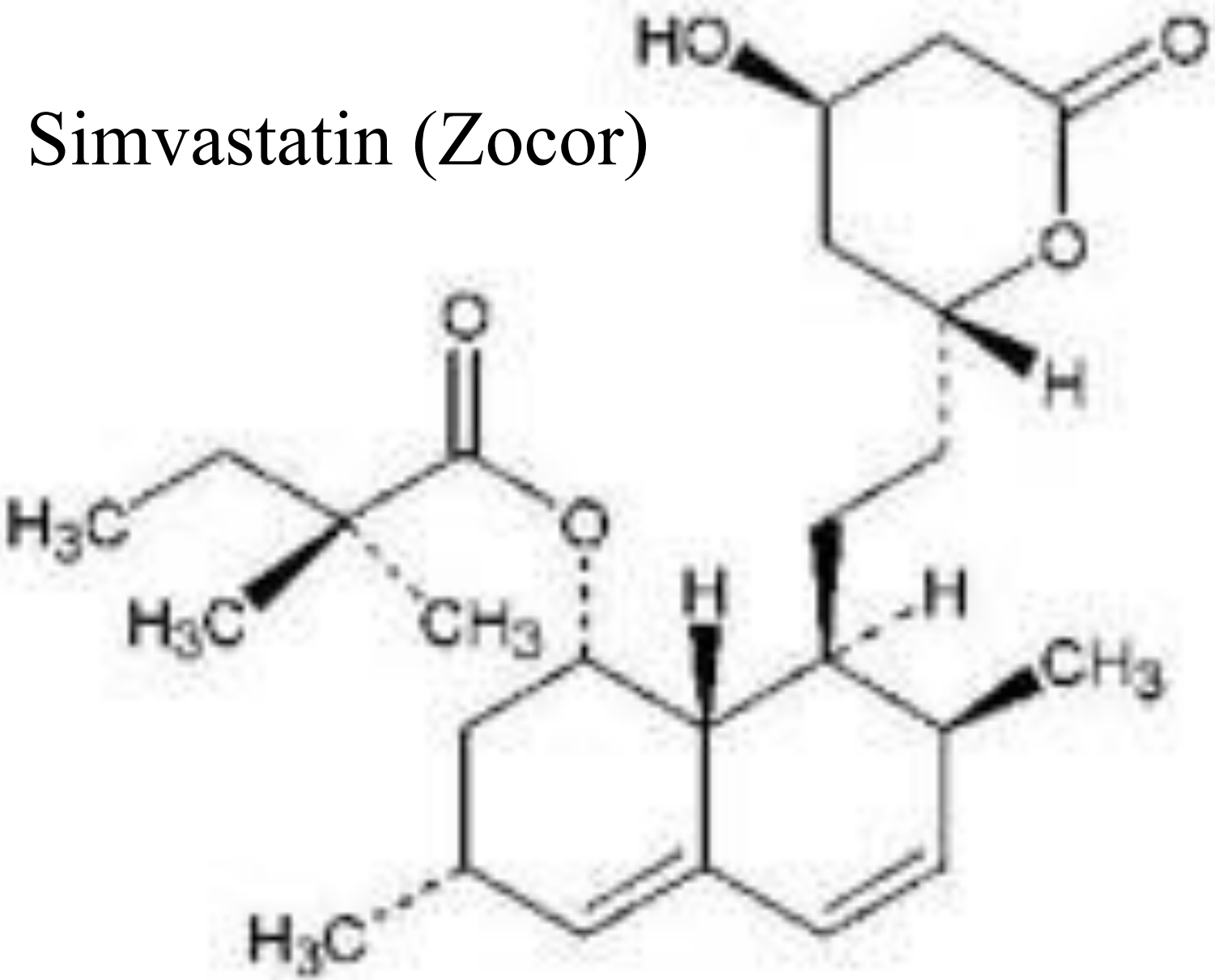
Холестирамин применяют при IIa типе гиперлипопротемии

- **Основные побочные эффекты:**
- *- тошнота;*
- *- констипация;*
- *- нарушение всасывания в кишечнике ЛВ:
(тиазиды, СГ, фенобарбитал и др.) →
другие препараты следует назначать за 1
час до или через 4 часа после
холестирамина.*
- сочетание с другими
холестеринснижающими препаратами

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзима А редуктазы (статины)

- Наиболее эффективно ↓ уровень Хс ЛПНП.
- Нарушают начальный этап синтеза Хс в печени → активизируется синтез рецепторов ЛПНП → уровень ЛПНП в плазме крови ↓.

Simvastatin (Zocor)



Статины – Ловастатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин - применяют в основном при IIa типе гиперлипотеинемии

- **Основные побочные эффекты:**
 - - диспепсические расстройства;
 - головная боль;
 - нарушения функции печени;
 - миалгии;
 - кожные высыпания.

исследование 4 S

- 4444 пациента с ИБС получали **симвастатин** или плацебо в течение более чем пяти лет. Итогом стало снижение смертности от сердечных причин на **42%**.
- *Церивастатин – рабдомиолиз-2001*

EXAMPLE OF PATIENT RESPONSE TO STATIN TREATMENT

Before treatment:
Blood flow constricted by build-up of fatty deposits



After two years of treatment with statins:
Fatty deposit reduced



Pharmacotherapy: Effect on Serum Lipids

Treatment	T Chol	LDL-C	HDL-C	TG
Statins	↓15–60%	↓20–60%	↑3–15%	↓10–30%
Resins	↓20%	↓10–20%	↑3–5%	↑/ Neutral
Niacin	↓25%	↓10–25% / Neutral	↑15–35%	↓20–40%
Fibrates	↓15%	↓0–15% or ↑	↑6–15%	↓20–50%
Fish Oils	↑Neutral	↑Neutral	↑Neutral	↓20–50%

Management of lipid and lipoprotein disorders. In: Gotto Am Jr., Powrall HJ, eds. *Manual of lipid disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992. Rubins HB, et al. *N Engl J Med*. 1999;341:410-418.

Средства, препятствующие повреждению интимы сосудов

- **Пармидин (ангинин)** обладает антибрадикининными и антиагрегантными свойствами.
- Способствует регенерации интимы сосудов

Пармидин применяют в
комплексной терапии
атеросклероза, а также при
ангиопатиях различного генеза

Основные побочные эффекты:

- тошнота;***
- головная боль;***
- кожный зуд;***
- кожные аллергические***
реакции;
- нарушения функции печени.***

- антиоксиданты (токоферол и др.).+

Пробукол -↓ уровень ЛПНП, ЛПВП в плазме крови.

- предупреждает окисление атерогенных ЛП.

- Препарат оказывает некоторый терапевтический эффект при атеросклерозе, связанном с недостаточностью рецепторов ЛПНП.

Однако, **побочные эффекты**, в частности, *аритмогенное действие*, ограничивают применение **пробукола**.

An Overview of the Different Vaccination Strategies That Have Been Applied in Atherosclerosis Research During the Last 10 Years.

CETP = Cholesteryl ester transfer protein, HSP = Heat-shock protein, MDA = Malondialdehyde, ox-LDL = Oxidized-LDL, PC = Phosphorylcholine. ⁴⁸¹CETP = Cholesteryl ester transfer protein, HSP = Heat-shock protein, MDA = Malondialdehyde, ox-LDL = Oxidized-LDL, PC = Phosphorylcholine.

Immunomodulation method	Targets	Pharmaceutical applicability	Patients discomfort	Expected side effects	Ref.
<i>Protein vaccination</i>					
Bioactive molecules	IL-12	-	+	+	[16]
Disease-related proteins	CETP	-	+	+	[18]
	ox-LDL	-	+	±	[30]
	MDA-modified ApoB ₁₀₀	-	+	±	[32,33]
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	+	±	[34]
<i>DNA vaccination</i>	VEGF-receptor 2	±	+	+	[38]
<i>Passive immunization</i>	PC	-	±	-	[40]
	MDA-modified ApoB ₁₀₀	-	±	-	[41]
<i>Tolerance induction</i>	HSP60/65	+	-	-	[44,45,47]
	β2 glycoprotein I	+	-	-	[46]
	HSP60 peptide	+	-	-	[47]

**Weight loss
Exercise training**



Direct effect on innate immune system
↓ production of pro-inflammatory cytokines



Direct effect on adipose tissue
↓ production of pro-inflammatory mediators
↑ production of anti-inflammatory mediators



Indirect effect on the liver
↓ production of fibrinogen, CRP, SAA

↓ **Blood concentrations of inflammatory markers**
↓ **Pro-inflammatory state**

Quit Smoking, Begin Exercise
Eat Healthy!

Plaque in
coronary
artery

