

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА.

Средства, применяемые
при стенокардии и ИБС



Антиангинальные средства в соответствии с их преимущественным действием можно подразделить на следующие группы (классификация):

- I. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода;
- II. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде;
- III. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду.

I. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие доставку кислорода:

1. Органические нитраты (нитровазодилататоры):

- а) препараты нитроглицерина;
- б) органические нитраты длительного действия.

2. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК)

1. Органические нитраты

Нитроглицерин - бесцветная маслообразная жидкость, плохо растворимая в воде и хорошо растворимая в спирте, эфире, хлороформе, является взрывоопасной.

Однако, препараты нитроглицерина, применяемые в медицинской практике, не обладают этим свойством.



- Для применения в медицинской практике нитроглицерин выпускают в виде готовых лекарственных форм, среди которых есть препараты для **купирования** и для **профилактики** приступов стенокардии.
- Для *купирования приступов стенокардии* применяют препараты, которые вводят *субингвально* (обеспечивают бы



Препараты нитроглицерина

- 1) Капсулы с 1% масляным раствором нитроглицерина в дозе 0,0005 и 0,001 г;
- 2) Таблетки нитроглицерина по 0,0005 г;
- 3) **Аэрозоль** для сублингвального применения (1 доза - 0,0004 г нитроглицерина): Нитроспрей-ICN, Нитролингвал-спрей, Нитроминт;
- 4) 1% спиртовой раствор нитроглицерина (применяют по 1-2 капли на сахар).



- При сублингвальном применении нитроглицерин быстро всасывается через слизистую оболочку ротовой полости, при этом его действие развивается через 1-2 мин., продолжается около 30 мин.
- При этом пути введения нитроглицерин попадает в системный кровоток, минуя печень, и поэтому *не подвергается метаболизму* при первом прохождении через печень.
- Принимать следует в положении сидя.
- Кроме того, выпускают растворы нитроглицерина в ампулах для *внутривенного капельного введения*.

□ Для предупреждения приступов стенокардии используют микрокапсулированные таблетки пролонгированного действия для приема внутрь - **Нитрогранулонг, Нитронг, Сустак форте.**



- Принимают натошак за час до приема пищи и запивают небольшим количеством воды. После приема этих препаратов действие нитроглицерина начинается через 10-20 мин и продолжается порядка 6 ч.
- Поскольку при приеме внутрь нитроглицерин подвергается интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень, эти таблетки содержат более высокие дозы нитроглицерина, чем препараты для сублингвального введения (не менее 0,005 г).

- Применяют также Трансдермальную терапевтическую систему (ТДС) - **Нитроперкутен ТТС, Депонит** - специальный пластырь, который наклеивают на здоровый участок кожи на 10-12 ч (1 см² пластыря выделяет в сутки 0,0005 г нитроглицерина). Нитроглицерин всасывается через кожу и начинает действовать в среднем через 30 мин.
- Применяют также дозированную 2% **мазь** нитроглицерина (**Нитро мазь, Нитробид** и др.). Эффект наступает через 30-40 мин и продолжается до 5 ч.



- Для купирования и профилактики приступов стенокардии используют **буккальные** пролонгированные формы, которые представляют собой пленки для наклеивания на десну, содержащие 0,001 и 0,002 г нитроглицерина (**Тринитролонг**).
- Нитроглицерин быстро всасывается через слизистую оболочку (действие начинается через 2 мин и продолжается около 4 ч).



- Механизм антиангинального действия нитроглицерина определяется несколькими факторами. Нитроглицерин расширяет периферические сосуды (преимущественно вены).
- Расширяя вены, нитроглицерин уменьшает венозный возврат к сердцу (снижает преднагрузку на сердце) и диастолическое давление.
- Расширяя артериальные сосуды, нитроглицерин уменьшает общее периферическое сопротивление и артериальное давление (снижает постнагрузку на сердце).
- Снижение пред- и постнагрузки на сердце приводит к уменьшению работы сердца и, следовательно, его потребности в кислороде.

□ **Сосудорасширяющее действие** нитроглицерина связано с действием на гладкомышечные клетки сосудов оксида азота (NO), который высвобождается из молекулы нитроглицерина в процессе его метаболизма.



□ Нитроглицерин обладает **антиагрегантной активностью** (понижает агрегацию тромбоцитов). Оказывая спазмолитическое действие на гладкие мышцы внутренних органов, нитроглицерин снижает тонус бронхов, желчевыводящих путей, кишечника, мочеточников.

□ *Нитроглицерин рассматривается в настоящее время как эталонный препарат в группе нитратов и применяется для купирования и для профилактики приступов стенокардии.*

□ Нитроглицерин также применяют (вводят внутривенно) при остром инфаркте миокарда и острой сердечной недостаточности.

□ Обладая липофильностью, нитроглицерин практически полностью всасывается через слизистые оболочки ротовой полости и при сублингвальном или буккальном введении быстро поступает в системный кровоток.

□ При приеме внутрь нитроглицерин хорошо всасывается, но в значительной степени метаболизируется в печени («эффект первого прохождения» через печень), с белками плазмы крови нитроглицерин связывается на 60%.

Побочные эффекты нитроглицерина

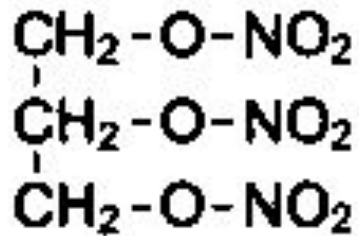
- Сильная головная боль,
- гипотензия (ортостатический коллапс),
- рефлексорная тахикардия,
- головокружение,
- возможны покраснение лица
- ощущение жара.



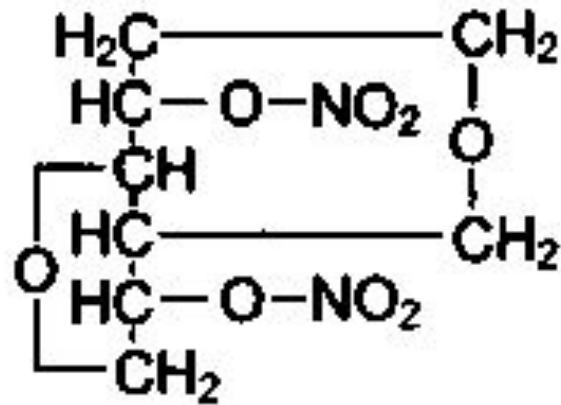
- При длительном непрерывном приеме нитроглицерина к нему развивается **толерантность (привыкание)**, выражающееся в уменьшении продолжительности и выраженности лечебного эффекта.
- Уменьшаются также побочные эффекты (в первую очередь головная боль). Полагают, что развитие толерантности связано с истощением тиоловых соединений, которые участвуют в метаболизме нитроглицерина.
- Для восстановления чувствительности необходим 10-12-часовой интервал на протяжении суток, свободный от приема нитроглицерина (**«безнитратные окна»**).
- **При резком прекращении** приема нитроглицерина возможно развитие **синдрома отмены**, который может проявляться приступами стенокардии.

Органические нитраты длительного действия

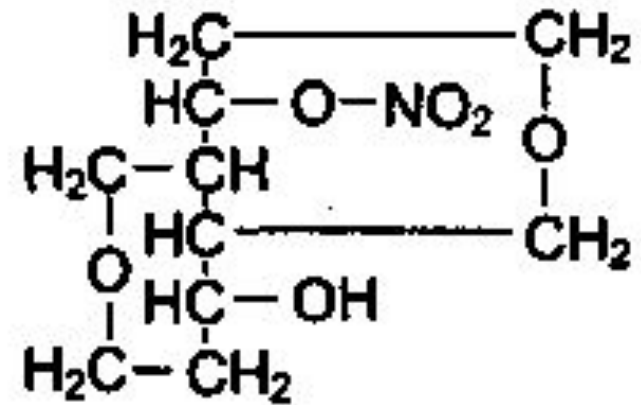
- Изосорбида динитрат;
- Изосорбида мононитрат



Нитроглицерин



Изосорбида динитрат



Изосорбида мононитрат

Изосорбида динитрат (Нитросорбид, Изокет)

- По строению и действию сходен с нитроглицерином.
- Изосорбида динитрат быстро всасывается при сублингвальном введении, действие развивается через 2-5 мин, при введении внутрь - через 15-40 мин.
- Биодоступность препарата составляет 60% при сублингвальном приеме и 20% - при приеме внутрь. Интенсивно метаболизируется в печени с образованием фармакологически активного **метаболита изосорбида-5-мононитрата**



- Продолжительность действия Изосорбида динитрата при приеме обычных таблеток внутрь – 4-6 ч, пролонгированных таблеток – 8-12 ч, при сублингвальной приеме - 1-2 ч и при приеме таблеток для разжевывания - от 15 мин до 2 ч.
- Выпускаются препараты Изосорбида динитрата для внутривенного введения и кожного применения (ТТС «**Нисоперкутен**»).
- *Пролонгированные таблетированные формы - **Изокет ретард, Кардике***



Изосорбида мононитрат

- Изосорбида-5-мононитрат является основным метаболитом изосорбида динитрата, обладает более высокой биодоступностью и имеет более продолжительный период полуэлиминации. Антиангинальный эффект после приема препарата внутрь продолжается до 12 ч и более.
- Органические нитраты длительного действия применяются в основном **для профилактики приступов стенокардии**. Назначают их также для купирования приступов стенокардии, а также при лечении хронической сердечной недостаточности (ХСН).
- *Побочные эффекты* этих препаратов (головная боль, гипотензия, рефлекторная тахикардия, головокружение) выражены в меньшей степени, чем у нитроглицерина.

Препараты изосорбида мононитрата



2. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК) - фенилалкиламины, бензотиазепины

□ К **БМКК**, которые понижают потребность миокарда в кислороде и повышают доставку кислорода, относятся **Верапамил** (производное фенилалкиламина) и **Дилтиазем** (производное бензотиазепина). Эти вещества уменьшают сердечный выброс и расширяют коронарные сосуды.

□ **Нифедипин** и другие производные 1,4-дигидропиридина сердечный выброс не уменьшают; эти вещества расширяют коронарные сосуды и относятся к средствам, повышающим доставку кислорода к миокарду.

□ ЛФ: таблетки и капсулы 5 мг, 10 мг, 20 мг, 30 мг.

Верапамил (Изоптин)

- Блокируя «медленные» кальциевые каналы кардиомиоцитов, уменьшает поступление ионов кальция в кардиомиоциты и снижает их концентрацию.
- В результате он угнетает ЧСС и оказывает отрицательное инотропное действие, что приводит к уменьшению работы сердца и потребности миокарда в кислороде.
- Препарат расширяет артериальные сосуды (блокирует кальциевые каналы гладкомышечных клеток сосудов) и снижает постнагрузку, что также приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. Кроме того, препарат расширяет коронарные сосуды и увеличивает доставку кислорода к миокарду.

- ДФ: таблетки и драже по 40, 80 и 120 мг, таблетки-ретард 240 мг.
- Действие препарата после приема таблеток внутрь начинается через 1 ч, достигает максимума через 2 ч и продолжается 8-10 ч. Продолжительность действия препаратов с замедленным высвобождением вещества - 24 ч



- Более чем 90% принятой дозы ЛП всасывается из ЖКТ в кровь, но биодоступность составляет всего 20-35% за счет метаболизма при первом прохождении через печень.
- *Применяют* при вазоспастической стенокардии, стенокардии напряжения, а также при наджелудочковых аритмиях.

Дилтиазем (Алдизем, Кардил)

- Дилтиазем хорошо всасывается из ЖКТ в кровь, но биодоступность его при введении внутрь составляет 20-35% вследствие метаболизма при первом прохождении через печень. Показания к применению аналогичны таковым для Верапамила.
- ДФ: таблетки 30, 60, 90, 120 мг; капсулы 120, 180, 240 мг.



- Расширяет периферические артерии, понижает АД (снижает постнагрузку на сердце) и оказывает некоторый отрицательный инотропный эффект (меньший, чем у Верапамила) - в результате снижается потребность миокарда в кислороде.
- Препарат расширяет коронарные сосуды и увеличивает доставку кислорода к сердцу.

II. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде

Эту группу антиангинальных средств в основном составляют β -адреноблокаторы, к которым относятся как неселективные (**Пропранолол**), так и кардиоселективные (**Метопролол, Атенолол, Талинолол, Бисопролол**) препараты.

β -адреноблокаторы вызывают блокаду β_1 -адренорецепторов сердца, что приводит к снижению силы и частоты сердечных сокращений (уменьшению работы сердца) и понижают артериальное давление, что способствует гемодинамической разгрузке сердца.

Препараты



- Таким образом, возникающее при стенокардии несоответствие между доставкой и потребностью сердца в кислороде устраняется β -адреноблокаторами путем уменьшения работы сердца и соответственно, снижением его потребности в кислороде.
- Кроме того, β -адреноблокаторы перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированных участков миокарда. Этот эффект связан с их способностью суживать просвет неповрежденных атеросклерозом коронарных сосудов, β -адреноблокаторы используются для лечения стенокардии напряжения и противопоказаны при вазоспастической стенокардии.

- Из *побочных эффектов* β -адреноблокаторов , применяемых в качестве антиангинальных средств, следует отметить снижение частоты сердечных сокращений и атриовентрикулярной проводимости, артериальную гипотензию, для неселективных препаратов - бронхоспазм, спазм периферических сосудов.
- При резком прекращении приема β -адреноблокаторов возникает синдром отмены, проявляющийся в учащении и утяжелении приступов стенокардии.

III. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду

- К препаратам этой группы относятся коронарорасширяющие средства, которые могут быть эффективны при вазоспастической стенокардии.
- В основном при вазоспастической стенокардии применяют **блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК)**, так как они оказывают выраженный коронарорасширяющий эффект.
- К блокаторам кальциевых каналов, которые расширяют коронарные сосуды и существенно не влияют на потребность миокарда в кислороде, относятся ***Нифедипин (Адалат, Кордафлекс, Коринфар)*** и другие дигидропиридины.

Нифедипин

- **Антиангинальный** эффект при приеме внутрь короткодействующих препаратов начинается через 15-20 мин и сохраняется в течение 6-8 ч, пролонгированные формы действуют в течение 12 ч.
- Применять следует **внутри натошак** (за 40-60 мин до еды) или **сублингвально**, начиная с дозы по 10 мг 3 раза в день (капсулы и таблетки), при необходимости дозу повышают до 20 мг 6 раз в сутки. Минимальный интервал между приемами - 2ч.



Побочные эффекты

- Головная боль,
- прилив крови к лицу,
- головокружение,
- сонливость,
- тахикардия,
- отеки,
- сыпь,
- гиперплазия десен и др.
- Длительный прием Нифедипина (более 2-3 мес.) сопровождается развитием толерантности.



!!!

- Препараты нифедипина **короткого действия** не рекомендуют для систематического лечения стенокардии, поскольку их применение может сопровождаться непредсказуемыми изменениями артериального давления и другими сердечно-сосудистыми нарушениями.
- К наиболее существенным **осложнениям применения** короткодействующих форм относятся внезапные нарушения сердечного ритма и сократительной активности миокарда, снижение артериального давления вплоть до коллапса.

Амлодипин, Фелодипин

Производными 1,4-дигидропиридина длительного действия, применяемыми при стенокардии, являются **Амлодипин** и **Фелодипин**.



- Антиангинальный эффект у этих препаратов более продолжительный, чем у нифедипина, что позволяет их назначать 1 раз в сутки.
- При приеме внутрь действие препарата наступает через 1-2 ч, при этом постепенное развитие эффекта и пролонгированный характер практически не дают рефлекторного влияния на сердце.
- Назначают 1 раз в сутки, начиная с дозы 2,5 мг (с постепенным увеличением до 10 мг).
- ДФ: таблетки 5 мг, 10 мг.

К коронарорасширяющим средствам
миотропного действия относится про-
изводное пиримидина - **Дипиридамол**
(Курантил)



Дипиридамол применяют только при вазоспастической форме стенокардии.

При атеросклерозе коронарных сосудов препарат может ухудшить кровоснабжение ишемизированных тканей вследствие возникновения «синдрома обкрадывания».

- При этом расширение непораженных атеросклерозом мелких сосудов будет более выраженным, чем в ишемизированном участке, где мелкие коронарные сосуды уже расширены максимально (вследствие реакции на гипоксию).
- Это перераспределяет коронарный кровоток в непораженные участки миокарда и уменьшает поступление O_2 в зону ишемии.
- **Синдром обкрадывания** используется для диагностики скрытых форм коронарной недостаточности. Для этого применяется фармакологическая проба с Дипиридамом, вызывающим при стенокардии напряжения характерные изменения на электрокардиограмме.