

**Міністерство охорони здоров'я України  
Вищий державний навчальний заклад  
«Українська медична стоматологічна академія»**

«Затверджено»

на засіданні кафедри експериментальної  
та клінічної фармакології з клінічною  
імунологією та алергологією

**Завідувач кафедри**

Професор \_\_\_\_\_ Дев'яткіна Т.О.

« \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2017 р. Пр. № \_\_\_\_

**Методичні вказівки  
для самостійної роботи студентів  
під час підготовки до практичного заняття**

Навчальна дисципліна	Клінічна фармакологія
Тема заняття 2	<b>Клінічна фармакологія антиангінальних та антиішемічних лікарських засобів. Клініко-фармакологічна характеристика антигіпертензивних лікарських засобів.</b>
Курс	5-й
Факультет	Медичний №1, медичний №2, ф-т підготовки іноземних студентів

**1. Актуальність теми:** Серцево-судинна смертність займає провідне місце серед причин смертності в усьому світі. В Україні цей показник складає близько 63 %. Основним завданням антиангінальної терапії є зменшення частоти стенокардитичних нападів до мінімуму і збільшення толерантності до фізичного навантаження. Антиангінальні засоби – препарати, які знижують потребу міокарда в кисні, покращують вільний кровообіг, підвищують постачання кардіоміоцитів киснем, оптимізують енергетичний обмін в клітинах міокарда. Забезпечення роботи серця при ішемічній хворобі серця (ІХС) є одним з найважливіших завдань. Антиангінальні препарати створюють сприятливіші гемодинамічні умови роботи серця завдяки дилатації вен і артерій, зменшенню загального периферичного опору і перед – і після навантаження. В сучасній медичній практиці використовується велика кількість антиангінальних засобів: нітрати, молсидомін, антагоністи кальцію, активатори калієвих каналів, анаболічні засоби та інші.

## **2. Конкретні цілі:**

1. оволодіти навичками ефективної і безпечної фармакотерапії антиангінальними засобами;
2. оволодіти умінням індивідуального вибору антиангінальних препаратів у хворих з ішемічною хворобою серця;
3. уміти проводити за необхідністю корекцію фармакотерапії у разі виникнення передозування антиангінальних засобів.

## **3. Базові знання, уміння, навички необхідні для вивчення теми (міждисциплінарна інтеграція).**

Дисципліна	Знати
Анатомія	Будову і функції серцево-судинної, дихальної системи, ШКТ, ЦНС
Фармакологія	Фармакодинаміку, фармакокінетику, спосіб застосування, показання, протипоказання, побічні ефекти антиангінальних препаратів
Патофізіологія	Класифікацію, фармакокінетику, фармакодинаміку, побічні ефекти антиангінальних препаратів
Внутрішні хвороби	Патогенез і лікування невідкладних станів в клініці внутрішніх хвороб
Нервові хвороби	Патогенез і лікування при невідкладних станах в клініці нервових хвороб
Інфекційні хвороби	Патогенез і лікування при невідкладних станах в клініці інфекційних хвороб
Хірургічні хвороби	Патогенез і лікування при невідкладних станах в клініці хірургічних хвороб

## **4. Завдання для самостійно праці під час підготовки до заняття.**

### **4.1. Перелік основних термінів, параметрів, характеристик, які повинен засвоїти студент при підготовці до заняття:**

Термін	Визначення
Антиангінальні засоби	препарати, які знижують потребу міокарда в кисні, покращують вільний кровообіг, підвищують постачання кардіоміоцитів киснем, оптимізують енергетичний обмін в клітинах міокарда.
Дійсна толерантність	специфічний для терапії нітратами стан, для реалізації механізмів якого потрібно зазвичай не менше двох-трьох діб

Псевдотолерантність	неспецифічна реакція організму, яка може розвиватися на прийом будь-якого препарату по механізму зворотного зв'язку в перші 24 ч лікування.
---------------------	---

#### **4.2. Питання для самоконтролю:**

1. Визначити класифікацію антиангінальних препаратів, їх механізми дії, фармакодинаміку, фармакокінетику, побічні ефекти.
2. Визначити основні принципи фармакотерапії антиангінальними препаратами у хворих ІХС.
3. Назвати препарати, які використовуються при купіруванні нападу стенокардії.
4. Викласти класифікацію антиангінальних препаратів, їх механізми дії, фармакодинаміку, фармакокінетику, побічні ефекти.
5. Скласти план фармакотерапії у хворих при різних класах стенокардії напруги у хворих ІХС.
6. Скласти план фармакотерапії у хворих гострим інфарктом міокарда.
7. Розробити план фармакотерапії при нестабільній стенокардії.
8. Скласти план фармакотерапії у хворих з діагнозом спонтанна стенокардія.

#### **4.3. Практичні завдання які виконуються на занятті:**

1. Скласти план фармакотерапії у хворих з різними функціональними класами стенокардії напруги ІХС.
2. Оволодіти навиками ефективності і безпеки застосування антиангінальними засобами.
3. Оволодіти навиками корекції фармакотерапії у разі виникнення побічних ефектів після застосування антиангінальних препаратів.

#### **Тези змісту теми**

*Антиангінальні засоби* - препарати, які знижують потребу міокарда в кисні, покращують вільцевий кровообіг, підвищують постачання кардіоміоцитів киснем, оптимізують енергетичний обмін в клітинах міокарда. Забезпечення роботи серця при ішемічній хворобі серця (ІХС) – стенокардії і інфаркті міокарда залежить, перш за все, від стану вільцевого кровотоку. Тому об'єктом фармакологічної дії при ІХС, в першу чергу, є механізм регуляції тону великих і малих судин серця (особливо артеріол), зниження потреби міокарда в кисні, нормалізація метаболізму в міокарді, рівня фібріногену, протромбіну в плазмі крові і внутрішньосудинної агрегації тромбоцитів.

Основними антиангінальними засобами є нітрати, молсидомін, антагоністи кальцію,  $\beta$ -адреноблокатори, предуктал, триметазидин, мілдронат.

#### **Класифікація антиангінальних засобів.**

1. Нітрати: нітрогліцерин, тринітролонг, нітробид, нітросат, 1% розчин нітрогліцерину для ін'єкцій, перлінганит, сустак, нітронг, нітросорбід, изосорбіда-5-мононітрат, нітромак, динітросорбитолонг, нітро-мазь, нітродерм TTS-10;
2. Вазодилататори нітратоподібної дії: молсидомін, бикамалін;
3. Антагоністи кальцію: верапаміл (ізоптин), нифедипін (корінфар), дилтіазем (кардил), нікардипін, нісолдипін, амлодипін (стамло), лацидипін (лаципіль);
4.  $\beta$ -адреноблокатори: анаприлін, обзідан, тразікор, атенолол, талінолол (корданум), надолол (коргард), сектраль (ацебуталол), піндолол (віскен), есмолол;
5. "Гібридні" ( $\alpha+\beta$ )-адреноблокатори: лабетолол (трандат);
6. Активатори калієвих каналів: пінацидил, нікорандил;
7. Препарати метаболічної дії на міокард (гліосиз, мілринон, триметазидин (предуктал), ранолазин, АТФ, фосфаден, коензим Q<sub>10</sub>, рибоксин, ретаболіль).
8. Засоби, які мають  $\beta$ -адреноблокуючу активність і подовжують потенціал дії:

аміодарон і соталол.

9. Антикоагулянтні засоби: гепарин, вафарин, фенілін.

Окрім цих засобів, які складають основу сучасної терапії, широко використовують психоседативні препарати, антикоагулянти, тромболітики, вітаміни, антитисклеротичні засоби, які підвищують стійкість міокарда до гіпоксії і ішемії (антиоксиданти, анаболічні засоби, АТФ, аскорбінова кислота).

#### **Механізм дії нітратів**

**Нітровасоділататори** зв'язуються з SH-групами ендогенних нітратних рецепторів усередині гладком'язових клітин, метаболізуються у окисел азоту (NO) і S-нітрозотиоли, що викликає активацію аденілатциклази і накопичення внутріклітинного цГМФ, який гальмує струм іонів кальцію всередину клітин і одночасно прискорює вихід з них цих іонів (нітрогліцерин, нітрогліцерин ретард, гліцерол тринітрат, ізосорбід динітрат, ізосорбід мононітрат, пентаеритритил тетранітрат).

**Нітрогліцерин** також стимулює утворення судинорозширювальних простагліцинів в стінці судин, рефлекторно стимулює виділення катехоламінів, які збільшують струм гальмівних імпульсів до судиннорухового центру (клофеліноподібний механізм).

Антиангінальний механізм *моксидоміну* подібний нітрогліцерину, але для реалізації антиангінального ефекту не потребується взаємодії з SH-групами білків. Належить до пролікарських засобів: у організмі перетворюється на NO, що і зумовлює антиангінальний ефект.

**Блокатори повільних кальцієвих каналів** зменшують трансмембранний кальцієвий потік всередину кардіоміоцитів, клітин гладкої мускулатури судин і пейсмейкерних клітин в результаті зменшення кількості функціонуючих каналів і скорочення терміну перебування кальцієвого каналу у відкритому стані. Механізм дії антагоністів кальцію є значно ширшим, ніж блокада кальцієвих каналів: безпосередній вплив на кальмодулін, пригнічення активності фосфодіестерази, вивільнення кальцію з внутріклітинних депо і агрегації тромбоцитів.

**Аміодарон (кордарон)** неконкурентно блокує  $\beta$ -дренорецептори, кальцієві і натрієві канали.

**$\beta$ -адреноблокатори** блокують  $\beta$ -адренорецептори міокарда, це усуває симпатико-адреналовий вплив на міокард, що зумовлює зменшення роботи серця: зниження сили і частоти скорочень серця і зменшення потреби міокарда в кисні.

**Дипіридамо**л пригніблює фермент аденозиндезаміназу, сприяє накопиченню аденозину в міокарді, що призводить до розширення невеликих коронарних судин.

**Тріметазідін** забезпечує трансмембранний перенесення натрію, калію, підтримує гомеостаз в кардіоміоцитах.

**Фармакодинаміка.** Всі перелічені препарати мають антиангінальний ефект. Однак кожна група антиангінальних засобів має свої особливості фармакодинаміки. Так, **нітровасоділататори** викликають розширення вен і артерій; зменшення перед- і післянавантаження на міокард; зменшення тиску, діастолі, і напруга стінки шлуночку, поліпшення перфузії міокарда (особливо зон ішемії). Нітровасоділататори покращують кровообіг в субендокардіальних відділах і колатеральний кровообіг, зменшення центральних вазоспастичних рефлексів. Нітровасоділататори зменшують АТ, агрегацію тромбоцитів, викликають рефлекторну тахікардію.

**Нітрогліцерин (нітрогліцерин-ретард)** знижує тонус переважно венозних судин міокарда, мозку, внутрішніх органів, сітківки, бронхів.

**Блокатори кальцієвих каналів** зменшують силу і частоту скорочень серця; розширюють периферичні судини і коронарні артерії, зменшують післянавантаження на міокард; мають антигіпертензивний і антиаритмічний ефекти. Мають кардіопротекторну дію і здатність запобігати некрозу міокарда. Вони сприяють раціональному розподілу кисню поєднанні з тривалим розширенням вільцевих артерій.

**Аміодарон (кордарон)** має антиангінальний ефект, зменшує ЧСС. В результаті дії

аміодарону зменшується потреба міокарда в кисні. Препарат також зменшує опір коронарних артерій, що зумовлює поліпшення кровотоку у вінцевих судинах. Окрім цього, аміодарон сприяє підвищенню енергетичних резервів міокарда.

*β-адреноблокатори* зменшують силу і частоту серцевих скорочень (антиангінальний ефект), уповільнюють проведення імпульсу в автономній системі серця (антиаритмічний ефект), зменшують серцевий викид, адренергічну стимуляцію периферичних судин і вивільнення реніну нирками (антигіпертензивний ефект).

Крім того, *пропранолол* має седативний, бронхоспастичний, гіпоглікемічний ефекти.

***Дипіридамо***л збільшує колатеральний кровообіг і надходження кисню до міокарда.

***Тріметазидин*** (*предуктал*) нормалізує метаболічні процеси в зоні ішемії міокарда, зменшує пошкодження мембран клітин (викликане вільними радикалами), має антитромбоцитарну дію. Принциповою особливістю дії препарату оптимізація використання кисню, який поступає в міокард при розвитку його ішемію. Тріметазидин є першим засобом метаболічної дії. Ефективність терапії цим препаратом може бути порівняна з антиангінальним дією β-адреноблокаторів, антагоністів кальцію і нітратів.

#### ***Показання до застосування і взаємозамінюваність нітратів***

1. Купірування (сублінгвально - нітрогліцерин, ізосорбиду динітрат, молсидомін ) і профілактика нападів стабільної і нестабільної стенокардії (нітровоазодилатори, аміодарон).

2. Гострий інфаркт міокарда (внутрішньовенне введення - нітрогліцерин, гліцерил тринітрат, ізосорбид динітрат), відновлювальне лікування після гострого інфаркту міокарда (гліцеролу тринітрат, ізосорбиду динітрат, ізосорбиду мононітрат).

3. Комплексна терапія гострої і хронічної серцевої недостатності (всі нітровоазодилатори).

4. Ішемічна хвороба серця (β-адреноблокатори, блокатори повільних кальцієвих каналів, нифедипін - тільки пролонговані форми).

5. Гіпертонічна хвороба (нифедипін, амлодипін (норваск), атенолол, ісрадипін, нікардипін), гіпертонічний криз (нифедипін).

6. Надшлуночкові тахіаритмії (атенолол, верапаміл, галопаміл, дилтіазем), хронічна серцева недостатність (без тахікардії) і порушення периферичного кровообігу (нифедипін, амлодипін (норваск), ісрадипін, нікардипін).

7. Судинні ураження головного мозку (ісрадипін, нікардипін).

8. Стенокардія напруги і тахіаритмії, гіпертонічна хвороба, інфаркт міокарда у відновний період β-адреноблокатори, триметазидин, рибоксин).

9. Профілактика головного болю судинного генезу – атенолол, метопролол, пропранолол.

10. Профілактика нападів стенокардії напруги (нітрогліцерин ретард, атенолол, карбокромен, дипіридамо

л).

11. Профілактика синдрому, гіперкоагуляції (дипіридамо

л).

***Побічна дія нітратів.*** Вже через 9 років після відкриття антиангінального ефекту нітрогліцерину D.D. Stewart вперше описав феномен, який згодом отримав назву «**толерантність до нітратів**». Автором було виявлено зниження антигіпертензивного ефекту нітрогліцерину при його постійному прийомі впродовж 6 місяців, що не відновлюється навіть при підвищенні дози препарату в 160 разів. Сьогодні виділяють дійсну толерантність, псевдотолерантність, тахіфілаксію та перехресну толерантність до нітратів. Під дійсною толерантністю розуміють зниження ефективності лікарського засобу при тривалому його застосуванні, яке вимагає підвищення первинної дози препарату для підтримки початкового рівня його антиангінальної, антиішемічної, гемодинамічної, антиагрегантної дій. Дійсна толерантність - специфічний для терапії нітратами стан, для реалізації механізмів якого потрібно зазвичай не менш двох-трьох діб, тоді як

псевдотолерантність - неспецифічна реакція організму, яка може розвиватися на прийом будь-якого препарату по механізму зворотного зв'язку в перші 24 ч лікування. Таксіфілаксією прийнято рахувати толерантність, що розвивається блискавично після застосування однієї або декількох доз нітратів. Перехресна толерантність - це толерантність до різних лікарських форм препарату однієї групи.

Необхідно відзначити, що терміни розвитку толерантності до нітратів, а також ступінь її вираженості залежать від безлічі чинників, включаючи початковий структурно-функціональний стан серця і судин хворого, індивідуальні особливості метаболізму, дози і способи введення цих препаратів. Так, рядом авторів показано, що тривале застосування трансдермальних нітратів (від тижня до трьох місяців) не призводить до зниження їх ефективності у 20-26% пацієнтів.

Відомі різні варіанти первинної реакції на нітрати. Так, у пацієнтів з ІХС описано чотири типи реакції мікроциркуляторного русла на сублінгвальний прийом нітрогліцерину.

*Нормальний тип.* Характеризується розширенням венул і артеріол, збільшенням артеріоло-венулярного співвідношення, кількості функціонуючих капілярів і зменшенням ступеня агрегації еритроцитів.

*Парадоксальний тип,* при якому у відповідь на прийом препарату розвивається спазм мікросудин, зменшується артеріоло-венулярне співвідношення і кількість функціонуючих капілярів, збільшується ступінь агрегації еритроцитів.

*Ареактивний тип,* при якому реакція мікроциркуляторного русла на нітрогліцерин відсутня.

*Діатонічний тип* - з ознаками судинної дистонії (симптом «чіткий») без змін артеріоло-венулярного співвідношення, кількості функціонуючих капілярів і ступеня агрегації еритроцитів.

У хворих з нестабільною стенокардією первинна ареактивність мікроциркуляторного русла до сублінгвального нітрогліцерину був помітним в 5,9%, а парадоксальна реакція - в 23,5% випадків, тобто практично у 30% хворих з нестабільною стенокардією (у кожного третього!) ефект нітратів може відрізнитися від очікуваного вже при першому їх прийомі.

**Клінічними ознаками розвинутої толерантності є:** підвищення разової і добової потреби в короткодійних і пролонгованих нітратах, зменшення проявів побічних ефектів (головному болю і т. ін.), повернення артеріального тиску (ПЕКЛО) і частоти серцевих скорочень (ЧСС) до початкових показників, зниження толерантності до фізичного навантаження, відновлення позитивного ефекту при підвищенні дози.

Розвиток толерантності до нітратів може бути підтверджений на підставі динаміки:

- даних ехокардіографії (толерантність до гемодинамічної дії препарату);
- результатів тестування навантаження за даними вело-ергометрії та тредмілл-тесту (толерантність до гемодинамічної та антиішемічної дії препарату);
- показників агрегаційної здатності тромбоцитів (толерантність до антиагрегантної дії нітратів).

Найчастіше для **подолання толерантності** до нітратів використовують так званий «**прагматичний**» метод, який передбачає або підвищення дози або відміну препарату на 3-5 днів (концентрична схема), або забезпечення 10-12-годинного «безнітратного» періоду, або спорадичний прийом препарату при необхідності (ексцентрична схема). Саме такий підхід профілактики толерантності до нітратів запропонований в діючих рекомендаціях Європейського і Українського суспільств кардіологів по діагностиці та лікуванню хворих з хронічними формами ІХС і гострим коронарним синдромом (2002-2004 рр.). Проте необхідно враховувати, що при дотриманні ексцентричних схем лікування зниження концентрації нітрату в крові на тлі фізичної активності, що продовжується, може привести до розвитку нападу ангінного болю (так званий «синдром ранньої негативної післядії») або рецидиву ангінного болю в «безнітратний» період,

зазвичай вночі (ефект «зеро»-часу). Тому для подолання зниження ефективності нітратів рекомендують також їх чергування з блокаторами повільних кальцієвих каналів і сиднонімінами.

При прийомі *нітрогліцерину* можлива ортостатична гіпотонія, при прийомі останнього у вертикальному положенні - тахікардія, головний біль в результаті підвищення внутрішньочерепного тиску. У великих дозах (більше, ніж терапевтичні) підвищується внутрішньоочний тиск і виникає метгемоглобінемія.

Важливий побічний ефект *нітратів* — синдром "відміни". Він виявляється погіршенням клінічного ходу стенокардії і навіть смертю хворих через 1-2 доби після різкого припинення прийому препаратів. При застосуванні мазі або пластиру можливі алергічні реакції, подразненні шкіри.

При застосуванні *молсидому* можливий головний біль і невелике зниження артеріального тиску.

Побічні ефекти *блокаторів повільних кальцієвих каналів* (окрім амлодипіну (норваску) виражаються різкою артеріальною гіпотензією, брадикардією, слабкістю. При тривалому застосуванні можуть виникати закріпи атонічного характеру.

При тривалому прийомі великих доз *аміодарону* можливо виникнення атаксії, тремору, м'язової слабкості, нудоти, запору, гепатиту, резистентної до холінолітиків синусової брадикардії, гіпотензії, серцевої недостатності, можливо розвиток гіпо- і гіпертиреозидизму, фотосенсибілізації, алергічних реакцій і зниження статевої активності. У випадках тривалого застосування *аміодарону* у хворих спостерігаються відкладання в епітелії рогівки очей ліпофусцину, виникає порушення функції щитовидної залози.

При застосуванні  $\beta$ -адреноблокаторів - у разі прийому неселективних препаратів - синусова брадикардія, артеріальна гіпотензія, серцева недостатність, бронхоспазм, виявлення ангіоспазму. Після швидкої відміни ( $\beta$ -адреноблокаторів протягом декількох діб може розвиватися синдром "відміни".

При застосуванні *дипіридамолу* можливі алергічні реакції, гіпотонія, синдром "обкрадання" (тобто зменшується кровопостачання ішемічних ділянок).

#### ***Протипоказання до призначення нітрогліцерину.***

*Нітрогліцерин* і інші органічні нітрати забороняється приймати хворим глаукомою, епілепсією, церебральними формами гіпертонічної хвороби, при крововиливі в мозок.

Застосування *молсидому* протипоказано при кардіогенному шоку і важкій гіпотензії.

Абсолютними протипоказаннями до застосування *блокаторів кальцієвих каналів* є кардіогенний шок, важка застійна серцева недостатність, виражена артеріальна гіпотензія, печінкова та ниркова недостатності, вагітність і лактація.

Протипоказаннями до прийому *аміодарону* є слабкість синусного вузла, гіпокаліємія, вагітність і лактація.

*В-адреноблокатори* не можна використовувати при застійній серцевій недостатності, бронхоспазмі, важких депресіях, під час ісулінотерапії.

*Дипіридамол* не можна приймати при поширеному атеросклерозі вінцевих артерій.

*Препарати нітратів* не потрібно призначати одночасно з вазоділататорами, блокаторами кальцієвих каналів, трициклічними антидепресантами.

При застосуванні *нітрогліцерину* і інших *органічних нітратів* слід враховувати, що безперервне тривале їх застосування призводить до толерантності, коли для досягнення ефекту потрібне збільшення дози, а іноді і частоти прийому. Це обумовлено дефіцитом сульфгідрильних груп, зниженням активності ферментів, які беруть участь в перетворенні нітратів.

*Нітрати* доцільно призначати з донаторами сульфгідрильних груп, антиоксидантами, комбінувати з  $\beta$ -адреноблокаторами.

Потрібно призначати з обережністю *нітрогліцерин* у хворих з важким атеросклерозом судин головного мозку. Побічні явища можна зменшити комбінуванням

нітрогліцерину з ментолом, ацетилсаліциловою кислотою,  $\beta$ -адренолокаторами.

*Амлодіпін (норваск) і філодитин* є антагоністами кальцієвих каналів, які слід безпечно застосовувати при супутній вираженій серцевій недостатності (дослідження PRAISE).

*Верапаміл, галопаміл* не рекомендується комбінувати з  $\beta$ -адреноблокаторами, антиаритмічними засобами, інгаляційними анестетиками, серцевими глікозидами.

Протипоказаним є проводити комбіновану терапію *дилтіаземом* і лікарськими засобами, які викликають брадикардію, наприклад, з  $\beta$ -адреноблокаторами.

Всі *антагоністи кальцію* зв'язуються з білками плазми крові, тому у разі їх призначення з хінідином, серцевими глікозидами, антикоагулянтами, які здатні витіснятися з комплексів з білком, можливе підвищення їх концентрації.

*Атенолол* надає тривалішу дію в порівнянні з іншими  $\beta$ -адреноблокаторами.

*Талінолол* не викликає розвитку ортостатичної гіпотензії.

*Пропранолол, окспренолол, піндолол* викликають бронхоспазм і порушення периферичного кровообігу.

$\beta$ -адреноблокаторами не з'єднуються з наркотичними анальгетиками, інгібіторами холінестерази, трициклічними антидепресантами, препаратами ріжків.

Взаємодія  $\beta$ -адреноблокаторів з лікарськими препаратами, які мають негативну іотропну і хронотропну дію, може призвести до важких побічних явищ. Натщесерце приймають аміодарон (кордарон). Після їжі приймають метопролол, галопаміл.

### ***Порівняльна характеристика препаратів***

#### ***Вазоділататори***

Нітросполуки є складними ефірами азотної кислоти. *Нітрогліцерин* є еталонним препаратом нітратів та антиангінальних засобів.

Нітрогліцерин викликає міотропну дію на м'язи судин, переважно розширює судини, зокрема коронарні артерії, а також вени з подальшим збільшенням в них об'єму депонованої крові. За рахунок цього зменшується венозне повернення крові до серця і зменшується тиск в судинах малого круга. Виникає гемодинамічне розвантаження міокарда.

Нітрогліцерин через систему простагландинів А, Е сприяє звільненню простагліну (викликає вазоділятацію) з судинної стінки і пригнічує продукцію тромбосану (чинника агрегації), тому під впливом нітрогліцерину зникає синдром внутрішньосудинної коагуляції, характерної для ІХС.

При сублінгвальному шляху введення нітрогліцерину ефект настає через 30 секунд і зберігається 15-30 хвилин.

Форми нітрогліцерину продовженої дії (Сустанк, Нітро-мак, Нітронг) одержують шляхом мікрокапсулювання нітрогліцерину на сорбентах. Нітродерм - пластр, є трансдермальною системою і забезпечує продовжену дію нітрогліцерину (близько 24 годин). Пролонгована дія має і *нітрогліцерин ретард*, який використовується для попередження нападів стенокардії при ІХС і ХСН.

*Гліцеролу тринітрат* складається з фракцій нітрогліцерину, які всмоктуються швидко і поволі. Дія першою починається через 10 - 15 хвилин, а другий триває 8-10 годин. Застосовують для профілактики нападів стенокардії.

*Ізосорбиду динітрат* є одним з основних антиангінальних препаратів для перорального застосування. Загальна тривалість дії препарату 4-5 годин і більше.

*Ізосорбиду моонітрат* за характером дії близький до ізосорбиду динітрату, має вищу біодоступність і триваліший період напіввиведення.

Пентаерітріліу тетранітрат при прийомі *per os* повільно всмоктується в кишечнику, викликаючи м'яку і тривалу (5 годин) антиангінальна дія (табл. 1).



Таблиця 1. Порівняльна характеристика нітروвазодилаторів

Препарат, лікарська форма	Спосіб введення	Почало дії (хв)	Максимальний ефект через	Тривалість дії	Показання	
					Купірування нападу	Профілактика нападу
Нітрогліцерин (таблетки) касули, розчин)	Сублінгвально (під язик)	1-2	2-5 хв	10-30 хв	+	
Тринітролонг (плівки)	Буккально (за щоку)	2-3	30-60 хв	3-5 годину	+	+
Нітромазь	Трансдермально	15-60	1-2 години	3-8 годину	-	+
Нітродерм (пластир)	Трансдермально	60-120	2-10 годин	до 24 годину	-	+
Сустак форте (таблетки)	Всередину	20-30	45-120хв	4-6 годину	-	+
Ізосорбід динітрат (табл.)	Сублінгвально Всередину	30- 20-50	20-40 хв 1,5-3 годину	1-2 годину 3-6 годину	+-	++
Ізосорбід мононітрат табл.	Всередину	20-50	2-3 годину	10-12 годину	-	+
Пентаерітріл тетранітрат	Всередину	10-50	2-3 годину	10 годину	-	+
Молсидомін	Всередину	20	30-60 хв	4-6 годину	-	+

***Похідні сидноніміну***

*Молсидомін* збільшує місткість венозної системи, зменшує ударний об'єм, покращує колатеральний кровообіг, зменшує агрегацію тромбоцитів. Застосовують для профілактики нападів стенокардії. Виявляє антиангінальний ефект через 2-10 хв, тривалість його дії складає близько 5 годин. Значно менше розвивається толерантність після прийому молсидомін.

***Блокатори кальцієвих каналів***

*Антагоністи кальцію* розділяють на наступні препарати:

Першого покоління: верапаміл, нифедипін, дилтіазем.

Другого покоління: з повільним вивільненням діючої речовини.

Третього покоління: препарати нової хімічної структури: амлодипін (норваск), фелодипін, лацидипін.

Антагоністи кальцію мають кардіопротекторну дію і здатні запобігати розвитку некрозу міокарда, тому вони мають перевагу перед іншими судинорозширювальними засобами при ІХС.

*Верапаміл* сприяє оптимальному розподілу кисню в поєднанні з тривалим розширенням вінцевих артерій.

*Ніфедипін* на відміну від верапамілу має більш виражену судинорозширювальну дію і не має пригнічуючого впливу на провідну систему серця (слабка антиаритмічна активність). Антиангінальний ефект головним чином забезпечується за рахунок розширення вінцевих судин. Препарат приймають *per os* і сублінгвально для профілактики нападів стенокардії. Його дія починається через 30-60 хв, триває 4-6 годину, іноді до 24 години.

*Амлодипін (норваск)* - препарат довготривалої дії. Ефект препарату спостерігається до 50 годин. Норваск розширює периферичні артерії і таким чином знижує

периферійний опір (післявантаження), зменшуючи роботу серця. Оскільки ЧСС при цьому практично не змінюється, те зниження післявантаження на серця, призводить до зменшення споживання енергії і потреби міокарда в кисні. Препарат не викликає рефлекторної тахікардії, що робить його ефективнішим при лікуванні ішемії міокарда. Його можна використовувати як самостійно, так і в комбінації з іншими антиангінальними засобами у хворих із стенокардією, резистентною до лікування нітратами, і адекватними дозами  $\beta$ -адреноблокаторів. У зв'язку з повільним розвитком ефекту препарат краще переноситься, ніж дигідропіридинові похідні короткої дії.

*Ісрадипін* не має пригнічуючого впливу на скоротність міокарда, викликає менше побічних ефектів, пов'язаних з вазодилатацією.

*Никардипін* застосовують при стенокардії напруги і спокою.

*Галопаміл* - новий препарат пролонгованої дії (випускається в пігулках фільму і таблеток-ретард). Тривалість дії препарату – 6 годин.

*Ділтiazем* по дії є близьким до верапамилу, але дещо сильніше впливає на гладенькі м'язи судин і провідну систему серця.

Порівняльна оцінка блокаторів кальцієвих каналів приведена в таблиці 2.

Таблиця 2. *Порівняння блокаторів кальцієвих каналів*

Препарат	ТІ/2 час.	Активність			Вплив на функції міокарда	
		антигіпер-тензивна	антиангі-нальна	проти-аритмічна	Скорочення	ЧСС
Ділтiazем	3-4	++	+++	++	vv	v
Верапаміл	6	++	+++	+++	vvv	vv
Ніфедипін	4	+++	+++	+	v	^
Никардипін	2-4	+++	+++	-	0	^
Амлодіпін	35-50	+++	+++	+	0	—

#### *Блокатори $\beta$ -адренорецепторів*

*Атенолол* не наділений внутрішньою симпатоміметичною активністю. В порівнянні з метопрололом має тривалішу дію. Атенолол не порушує сон, емоційну сферу. Ефективний при вторинній профілактиці у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, і хворих стенокардією. Зменшує прогресування некрозу міокарда у хворих з травмами голови.

*Метопролол* - селективний  $\beta_1$ -адреноблокатор, пригнічує стимулюючий ефект катехоламінів при фізичному і психоемоційному навантаженні, особливо у хворих з бронхіальною астмою і цукровим діабетом.

*Талінолол* - селективний ( $\beta_1$ -адреноблокатор). Застосування препарату у хворих інфарктом міокарда сприяє обмеженню зони інфаркту і зменшує ризик розвитку аритмій. Діє антигіпертензивно без ортостатичної гіпотензії.

*Ацебутолол* має також антиаритмічну дію.

*Пропранолол* добре всмоктується слизистою оболонкою ШКТ, проникає крізь плацентарний бар'єр. Його застосовують при неефективності інших препаратів, для лікування стенокардії спокою, але особливо стенокардії напруги, за наявності супутніх ІХС аритмій і артеріальної гіпертонії. Припиняють застосування препарату при ІХС поступово.

*Оксипренолол* в порівнянні з пропранололом має менш виражений вплив на силу і частоту серцевих скорочень, тому що має внутрішню симпатоміметичну активність. Пригнічує скоротливу активність міокарда.

*Піндолол* по гіпотензивній дії є менш активним, чим пропранолол.

### ***Засоби, які збільшують надходження кисню до міокарда***

*Дипіридамо*л є похідним піримідину. Дипіридамо

л знижує опір дрібних коронарних артерій, сприяє утворенню колатералей судин міокарда, підвищує кровопостачання міокарда, має антиагрегантну дія за рахунок посилення синтезу простагліцину і пригнічення тромбосану, покращує мікроциркуляцію міокарда.

*Папаверин* викликає помірне розширення коронарних судин, пригнічує фосфодіестеразу, підвищує рівень цАМФ, знижує вміст кальцію в кардіоміоцитах.

*Дротаверин (но-шпа)* за хімічною будові близький до папаверину, але дія дротаверину є більш вираженою і тривалішою.

*Валідол* — розчин ментолу в ментоловому ефірі ізовалеріанової кислоти, рефлекторно викликає розширення коронарних судин.

### ***Засоби, які підвищують стійкість міокарда до гіпоксії***

*Триметазидин* нормалізує енергетичний обмін і електролітний баланс при ішемії. На фоні лікування препаратом значно зменшується споживання нітратів.

*Рибоксин* підвищує енергетичний баланс міокарда, позитивно діє на процеси обміну в міокарді. Покращує в'нцевий кровообіг.

*Аденозинтрифосфорна кислота* бере участь в багатьох процесах обміну речовин. Підсилює мозковий і в'нцевий кровообіг.

### **Матеріали для самоконтролю**

#### **А. Тести і завдання для самоконтролю.**

1. Препарати з групи нітратів пролонгованої дії.
2. Селективний ( $\beta$ -адреноблокатор) з внутрішньою симпатоміметичною активністю.
3. Антагоніст кальцію, який має тропність до периферичних судин.
4. Антагоніст кальцію, який має переважно антиаритмічний ефект.
5. Антагоністи кальцію тривалої дії, які призначаються тільки один раз в добу.
6. Лікарські засоби, які зменшують чутливість міокарда до гіпоксії
7. Препарат, який має  $\beta$ -адреноблокуючу активність і продовжує потенціал дії міокарда.
8. Препарат, який ослабляє адренергічний вплив на міокард, ефективний при стенокардії напруги.
9.  $\beta$ -адреноблокатор пролонгованої дії.
10. Назвіть антиангінальні препарати для лікування ІХС: Стенокардії напруги у хворих немолодого і старечого віку
11. Які з антиангінальних засобів можна включати в комплекс терапії хворих з обструктивними хворобами легенів?
12. Яка швидкість інфузії нітрогліцерину?  
А) 50 мкг/мин  
Б) 10 мкг/мин  
В) 150-200 мкг/мин
13. Які антиангінальні засоби можна призначати для лікування хронічної серцевої недостатності за відсутності ІХС: Стенокардії напруги.  
А) Нітронг таблетки 6,5 міліграм  
Б) Сустанк-форте таблетки 6,4 міліграм  
В) Тринітролонг пластинки 4 міліграм  
Г) Ізомак спрей (аерозоль)  
Д) Молсидомін (сиднофарм) таблетки 2 міліграм  
З) Ізосорбід динітрат (нітросорбід) таблетки 10 міліграм  
Ж) Пропранолол таблетки 40 міліграм  
И) Нітрогліцерин 1% спиртовий розчин. Ампули по 1 мл.

## **Б. СИТУАЦІЙНІ ЗАВДАННЯ:**

1. Хворий М. Діагноз: ІХС. Стабільна стенокардія напруги ІІІ фк. клас. Атеросклеротичний міокардіосклероз з порушенням ритму у формі шлуночкової екstrasistolічної аритмії. Гіпертонічна хвороба ІІ ст. ХНК І ст. Визначте особливості тактики антиангінальної терапії в даній ситуації.

2. Хворий Р. Діагноз: ІХС: Стенокардія напруги ІІ ф. клас. Атеросклеротичний міокардіосклероз. Гіпертонічна хвороба ІІ ст. ХНК І ст. Хворому призначена наступна терапія: кристепін по 1 драже 3 рази на день, нітросорбід по 20 міліграм 4 рази на день, рибоксин по 0,2 г 3 рази на день, аспаркам 0,35 міліграм 3 рази на день. Через 1 тиждень після початку терапії спостерігалось почастишання нападів стенокардії.

3. Хворий М. Діагноз: ІХС: Стенокардія напруги ІІ ф. клас. Атеросклеротичний міокардіосклероз з порушенням ритму у формі шлуночкової екstrasistolічної аритмії. ХНК І ст. У анамнезі цукровий діабет, гіпертиреоз. Які з перерахованих препаратів можна призначити – анаприлін, верапаміл, кордарон, нифедипін.

4. Хворому, що страждає ІХС: Стенокардією напруги ІІ ф. клас. Атеросклеротичним міокардіосклерозом призначили кордарон по 200 міліграм 3 рази на день. Через 1 тиждень після початку лікування ангінозні напади зникли, але з'явилися нежить, слюзотечія, гіперсаливація. Чим пояснюється лікувальна дія аміодарону (кордарону)? Що могло бути причиною даного ускладнення?

5. Хворий В. Діагноз: ІКС: нестабільна стенокардія. Атеросклеротичний міокардіосклероз. ХНК ІІ-А. Внутрішньовенно був призначений 1% спиртовий розчину нітрогліцерину. Спочатку швидкість введення препарату складала 20-30 мкг/хв, а у подальшому – 50-75 мкг/хвилину. Під час введення препарату виникла гіпотонія (АТ 90/55 мм. рт. ст.). та брадикардія (45-60 серцевих скорочень в хвилину). Ваша тактика подальшої терапії?

## **Література**

### **Базова:**

1. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология / Бертрам Г. Катцунг. – [в 2-х томах]. - М.-СПб.: Бином, 2008. - 1278 с.
2. Вахненко А.В. Эндокринология: критерии диагностики / Вахненко А.В., Шепітько К.В. – Полтава, 2015. – 206 с. (ДУ «ЦМК з ВМО МОЗ України»)
3. Клиническая фармакология: Пособие / Бабак О.Я., Біловол О.М., Чекман І.С.; за ред. О.Я. Бабака. - К.: Медицина, 2008. - 768 с.
4. Клиническая фармакология: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. – [4-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 1056 с.
5. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Учебник / Под ред. В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с.
6. Машковский М.Д. Лекарственные средства / Машковский М.Д. – [15-е изд., перераб. и доп. - в 2 томах] – М.: РИА “Новая волна”, 2008. – 1206 с.
7. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология: Учебник [для студ. мед. вузов] / Михайлов И.Б. - СПб.: «Сотис-Мед», 2013. - 587 с.
8. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология - основа рациональной фармакотерапии: Руководство для врачей / Михайлов И.Б. - СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2013. - 960 с.
9. Фармакология: пособие для студ. стомат. ф-т-ів вищих мед. навч. закладів [2-е вид.] / [Чекман І.С., Бобирьов В.М., Кресюн В.Й. та ін.] - Вінниця: Нова книга, 2014.- 432 с.

#### Допоміжна:

10. Бекетов А.И. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Бекетов А.И. - Симферополь, 2001. - 230 с.
11. Белоусов Ю.Б. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Ю.Б.Белоусов, М.В. Леонова - М.: ОАО Изд-во Бионика, 2002. - 254 с.
12. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии / [Л.В. Деримедведь, И.М. Перцев, Е.В. Шуванова, и др.]; под ред. проф. И.М. Перцева. - Харьков: Изд-во «Мегаполис», 2001. - 784 с.
13. Грзхам-Смит Д.Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии / Д.Г.Грзхам-Смит, Дж.К. Аронсон; пер. с англ. - М.: Медицина, 2000. - 744 с.
14. Клінічна фармакологія; Підручник у 2-х томах / [Біловол О.М., Возіанов О.Ф., Латогуз І.К. та ін.]. - К.: Здоров'я, 2005. - 606 с., Т.2. - 684 с. (Т. 1.)
15. Клінічна фармакологія: підручник [для студентів виш. навч. закл. у 2-х томах] / За ред. І.А. Зупанця, С.В. Нальотова, О.П. Вікторова. - Харків: Вид-во НФАУ: Золоті сторінки, 2007. - 348 [1] с., - 312 [2] с.
16. Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия: руководство для врачей / С.Н. Козлов, Л.С. Страчунский. – [2-е изд., перераб. и доп.]. - М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2009. - 448 с.
17. Мавродий В.М. Неотложная интенсивная терапия / Мавродий В.М. – [3-е изд., доп.]. – Одесса: Фотосинтетика, 2009. - 349 с.
18. Рациональная диагностика и фармакотерапия заболеваний внутренних органов / Под ред. проф. О.Я. Бабака. - 2-е изд., доп. - К.: ООО «Доктор- Медиа», 2011. -618 [1] с., - 454 [2]с.
19. Клінічна фармакологія засобів, які застосовуються у гастроентерології: Навчальний посібник / [Хухліна О.С., Шоріков Є.І., Квасницька О.Б., Воєвідка О.С.]. - Чернівці, 2010. - 273 с.

#### Інформаційні ресурси

[www.studmedlib.ru](http://www.studmedlib.ru)

[www.Med-Tutorial.ru](http://www.Med-Tutorial.ru)

[www.Med-books.by](http://www.Med-books.by)

Міжрегіональне товариство спеціалістів доказової медицини:

<http://www.osdm.org/index.php>

Вісник доказової медицини: <http://www.evidence-update.ru>

Європейське товариство клінічних фармакологів і фармакотерапевтів:

<http://www.eacpt.org>

Ресурс по взаємодії лікарських засобів: <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

Методичні вказівки склала

доц. Власова О.В.