

**Министерство здравоохранения Украины  
Высшее государственное учебное заведение  
«Украинская медицинская стоматологическая академия»**

«Утверждено»

на заседании кафедры экспериментальной  
и клинической фармакологии с  
клинической иммунологией и  
аллергологией

**Заведующий кафедрой**

Профессор \_\_\_\_\_ Девяткина Т.А.

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

**Методические указания  
для самостоятельной работы студентов  
во время подготовки практического занятия**

Учебная дисциплина	Клиническая фармакология
Тема занятия <b>2</b>	<b>Клиническая фармакология антиангинальных и антиишемических лекарственных средств. Клинико-фармакологическая характеристика антигипертензивных лекарственных средств.</b>
Курс	5-й
Факультет	подготовки иностранных студентов, медицинский

**Полтава 2017**

### 1. Актуальность темы:

Сердечно-сосудистая смертность занимает ведущее место среди причин смертности во всем мире. В Украине этот показатель составляет около 63%. Основным заданием антиангинальной терапии является уменьшение частоты стенокардических приступов к минимуму и увеличению толерантности к физической нагрузке. Антиангинальные средства – препараты, которые снижают потребность миокарда в кислороде, улучшают коронарное кровообращение, повышают снабжение кардиомиоцитов кислородом, оптимизируют энергетический обмен в клетках миокарда. Обеспечение работы сердца при ишемической болезни сердца (ИБС) является одним из важнейших задач. Антиангинальные препараты создают более благоприятные гемодинамические условия работы сердца благодаря дилатации вен и артерий, уменьшению общего периферического сопротивления и перед- и после нагрузки. В современной медицинской практике используется большое количество антиангинальных средств: нитраты, молсидомин, антагонисты кальция, активаторы калиевых каналов, анаболические средства и другие.

### 2. Учебные цели:

1. Овладеть навыками эффективной и безопасной фармакотерапии антиангинальными средствами;
2. Овладеть умением индивидуального выбора антиангинальных препаратов у больных с ишемической болезнью сердца;
3. Уметь проводить, за необходимость, коррекцию фармакотерапии в случае возникновения передозирования антиангинальных средств.

### 3. Базовые знания, умения, навыки необходимые для изучения темы (междисциплинарная интеграция)

Название предыдущих дисциплин	Полученные навыки
Латинский язык	Раздел "Фармакологическая терминология и медицина". Владеть умением верного написания названия препаратов латинским языком, согласно грамматики. Владеть знаниями об окончании в родительном падеже существительных и прилагательных разных отмен при выписывании препарата: в рецептах
Нормальная физиология	Раздел "Физиология сердечно-сосудистой системы" - применить знание из этого раздела
Биологическая химия	Определить роль некоторых ферментов (аденозиндезаминазы, фосфодиэстеразы, гуанилатциклазы, др.) в работе сердечно-сосудистой системы. Применить знание из этого раздела при рассмотрении механизмов действия отдельных препаратов
Фармакология	Раздел «Фармакология препаратов, которые влияют на функцию сердечно-сосудистой системы». Применять знание этого раздела при рассмотрении фармакодинамики и фармакокинетики отдельных препаратов

### 4. Задание для самостоятельной работы во время подготовки к занятию.

4.1. Перечень основных сроков, параметров, характеристик, которые должен усвоить студент при подготовке к занятию:

Термин	Определение
Антиангинальные средства	препараты, которые снижают потребность миокарда в кислороде, улучшают венозное кровообращение, повышают снабжение кардиомиоцитов кислородом, улучшают

	энергетический обмен в клетках миокарда.
Настоящая толерантность	специфическое для терапии нитратами состояние, для реализации механизмов которого требуется обычно не менее двух-трех суток
Псевдотолерантность	неспецифическая реакция организма, которая может развиваться на прием любого препарата по механизму обратной связи в первые 24 ч лечения

#### **4.2. Теоретические вопросы к занятию:**

1. Определить классификацию антиангинальных препаратов, их механизмы действия, фармакодинамику, фармакокинетику, побочные эффекты.
2. Определить основные принципы фармакотерапии антиангинальными препаратами у больных ИБС.
3. Назвать препараты, которые используются при купировании приступа стенокардии.
4. Выложить классификацию антиангинальных препаратов, их механизмы действия, фармакодинамику, фармакокинетику, побочные эффекты.
5. Составить план фармакотерапии у больных при разных классах стенокардии напряжения у больных ИБС.
6. Составить план фармакотерапии у больных острым инфарктом миокарда.
7. Разработать план фармакотерапии при нестабильной стенокардии.
8. Составить план фармакотерапии у больных с диагнозом «спонтанная стенокардия».

#### **4.3. Практические задания, которые выполняются на занятии:**

1. Составить план фармакотерапии у больных с разными функциональными классами стенокардии напряжения ИБС.
2. Овладеть навыками эффективности и безопасности применения антиангинальными средствами.
3. Овладеть навыками коррекции фармакотерапии в случае возникновения побочных эффектов после применения антиангинальных препаратов.

#### **Содержание темы:**

**Антиангинальные средства** - препараты, которые снижают потребность миокарда в кислороде, улучшают коронарное кровообращение, повышают снабжение кардиомиоцитов кислородом, оптимизируют энергетический обмен в клетках миокарда. Обеспечение работы сердца при ишемической болезни сердца (ИБС) – стенокардии и инфаркте миокарда зависит, прежде всего, от состояния коронарного кровотока. Поэтому объектом фармакологического действия при ИБС, в первую очередь, является механизм регуляции тонуса больших и малых сосудов сердца (особенно артериол), снижение потребности миокарда в кислороде, нормализация метаболизма в миокарде, уровня фибриногена, протромбина в плазме крови и внутрисосудистой агрегации тромбоцитов.

Основными антиангинальными средствами являются нитраты, молсидомин, антагонисты кальция,  $\beta$ -адреноблокаторы, предуктал, триметазидин, милдронат.

#### **Классификация антиангинальных средств:**

1. Нитраты: нитроглицерин, тринитролонг, нитробид, нитростат, 1% раствор нитроглицерина для инъекций, перлинганит, сустак, нитронг, нитросорбид, изосорбида-5-мононитрат, нитромак, динитросорбитолонг, нитро-мазь, нитродерм TTS-10;
2. Вазодилататоры нитратоподобного действия: молсидомин, бикамалин;
3. Антагонисты кальция: верапамил (изоптин), нифедипин (коринфар), дилтиазем (кардил), никардипин, нисолдипин, амлодипин (стамло), лацидипин (лаципил);
4.  $\beta$ -адреноблокаторы: анаприлин, обзидан, тразикор, атенолол, талинолол

(корданум), надолол (коргард), сектраль (ацебуталол), пиндолол (вискен), есмолол;

5. "Гибридные" ( $\alpha+\beta$ )-адреноблокаторы: лабетолол (трандат);

6. Активаторы калиевых каналов: пинацидил, никорандил;

7. Препараты метаболического действия на миокард (глиосиз, милринон, триметазидин (предуктал), ранолазин, АТФ, фосфаден, коензим Q10, рибоксин, ретаболил).

8. Средства, которые имеют  $\beta$ -адреноблокирующую активность и продлевают потенциал действия: амиодарон и соталол.

9. Антикоагулянтные средства: гепарин, варфарин, фенилин.

Кроме этих средств, которые составляют основу современной терапии, широко используют психоседативные препараты, антикоагулянты, тромболитики, витамины, антисклеротические средства, которые повышают стойкость миокарда к гипоксии и ишемии (антиоксиданты, анаболические средства, АТФ, аскорбиновая кислота).

#### **Механизм действия нитратов**

**Нитровазодилататоры** связываются с SH-группами эндогенных нитратных рецепторов внутри гладкомышечных клеток, метаболизируются в окись азота (NO) и S-нитрозотиолы, что вызывает активацию аденилатциклазы и накопление внутриклеточного цГМФ, который тормозит поток ионов кальция внутрь клеток и одновременно ускоряет выход с них этих ионов (нитроглицерин, нитроглицерин ретард, глицерол тринитрат, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат, пентаэритритила тетранитрат).

**Нитроглицерин** также стимулирует образование сосудорасширяющих простагланцинов в стенке сосудов, рефлекторно стимулирует выделение катехоламинов, которые увеличивают поток тормозящих импульсов к сосудодвигательному центру (клофелиноподобный механизм).

Антиангинальный механизм *молсидомина* подобный нитроглицерина, но для реализации антиангинального эффекта не нужно взаимодействия с SH-группами белков. Принадлежит к пролекарственным средствам: в организме превращается на NO, что и предопределяет антиангинальный эффект.

**Блокаторы медленных кальциевых каналов** уменьшают трансмембранный кальциевый поток внутрь кардиомиоцитов, клеток гладкой мускулатуры сосудов и пейсмейкерных клеток в результате уменьшения количества функционирующих каналов и сокращения срока пребывания кальциевого канала в открытом состоянии. Механизм действия антагонистов кальция является значительно шире, чем блокада кальциевых каналов: непосредственное влияние на кальмодулин, угнетение активности фосфодиэстеразы, высвобождение кальция из внутриклеточных депо и агрегации тромбоцитов.

**Амиодарон (кордарон)** неконкурентно блокирует  $\beta$ -адренорецепторы, кальциевые и натриевые каналы.

**$\beta$ -адреноблокаторы** блокируют  $\beta$ -адренорецепторы миокарда, это устраняет симпатико-адреналовое влияние на миокард, который предопределяет уменьшение работы сердца: снижение силы и частоты сокращений сердца и уменьшение потребности миокарда в кислороде.

**Дипиридамол** угнетает фермент аденозиндезаминазу, способствует накоплению аденозина в миокарде, что приводит к расширению небольших коронарных сосудов.

**Триметазидин** обеспечивает трансмембранный перенос натрия, калия, поддерживает гомеостаз в кардиомиоцитах.

**Фармакодинамика.** Все перечисленные препараты имеют антиангинальный эффект. Но каждая группа антиангинальных средств имеет свои особенности фармакодинамики. **Нитровазодилататоры** вызывают расширение вен и артерий; уменьшение перед- и посленагрузки на миокард; уменьшение давления, диастолы, и напряжение стенки желудочка, улучшение перфузии миокарда (особенно зон ишемии). Нитровазодилататоры улучшают кровообращение в субэндокардиальных отделах и

коллатеральное кровообращение, уменьшение центральных вазоспастических рефлексов. Нитровазодилататоры уменьшают АД, агрегацию тромбоцитов, вызывают рефлекторную тахикардию.

*Нитроглицерин (нитроглицерин-ретард)* снижает тонус преимущественно венозных сосудов миокарде, мозга, внутренних органов, сетчатки, бронхов.

*Блокаторы кальциевых каналов* уменьшают силу и частоту сокращений сердца; расширяют периферические сосуды и коронарные артерии, уменьшают посленагрузки на миокард; имеют антигипертензивный и антиаритмический эффекты. Имеют кардиопротекторное действие и способность предотвращать некроз миокарда. Они способствуют рациональному делению кислорода в сочетании с длительным расширением коронарных артерий.

*Амиодарон (кордарон)* имеет антиангинальный эффект, уменьшает ЧСС. В результате действия амиодарона уменьшается потребность миокарда в кислороде. Препарат также уменьшает сопротивление коронарных артерий, которое предопределяет улучшение кровотока в коронарных сосудах. Кроме этого, амиодарон способствует повышению энергетических резервов миокарда.

*$\beta$ -адреноблокаторы* уменьшают силу и частоту сердечных сокращений (антиангинальный эффект), замедляют проведения импульса в автономной системе сердца (антиаритмический эффект), уменьшают сердечный выброс, адренергическую стимуляцию периферических сосудов и высвобождение ренина почками (антигипертензивный эффект).

Кроме того, *пропранолол* имеет седативный, бронхоспастический, гипогликемический эффекты.

*Дипиридамол* увеличивает коллатеральное кровообращение и поступление кислорода к миокарду.

*Триметазидин (предуктал)* нормализует метаболические процессы в зоне ишемии миокарда, уменьшает повреждение мембран клеток (вызванное свободными радикалами), имеет антитромбоцитарное действие. Принципиальной особенностью действия препарата оптимизация использования кислорода, какой поступает в миокард при развитии его ишемии, Триметазидин является первым средством метаболического действия. Эффективность терапии этим препаратом может быть сравнена с антиангинальным действием  $\beta$ -адреноблокаторов, антагонистов кальция и нитратов.

#### ***Показания к применению и взаимозаменяемость нитратов***

1. Купирование (сублингвально - нитроглицерин, изосорбида динитрат, молсидомин) и профилактика приступов стабильной и нестабильной стенокардии (нитровазодилататоры, амиодарон).

2. Острый инфаркт миокарда (внутривенное введение - нитроглицерин, глицерил тринитрат, изосорбида динитрат), восстановительное лечение после острого инфаркта миокарда (глицерола тринитрат, изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат).

3. Комплексная терапия острой и хронической сердечной недостаточности (все нитровазодилататоры).

4. Ишемическая болезнь сердца ( $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, нифедипин - только пролонгированные формы).

5. Гипертоническая болезнь (нифедипин, амлодипин (норваск), атенолол, исрадипин, никардипин), гипертонический криз (нифедипин).

6. Наджелудочковые тахикардии (атенолол, верапамил, галопамил, дилтиазем), хроническая сердечная недостаточность (без тахикардии) и нарушения периферического кровообращения (нифедипин, амлодипин (норваск), исрадипин, никардипин).

7. Сосудистые поражения головного мозга (исрадипин, никардипин).

8. Стенокардия напряжения и тахикардии, гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда в восстановительный период  $\beta$ -адреноблокаторы, триметазидин, рибоксин).

9. Профилактика головной боли сосудистого генезиса – атенолол, метопролол,

пропранолол.

10. Профилактика приступов стенокардии напряжения (нитроглицерин ретард, атенолол, карбокромен, дипиридамо́л).

11. Профилактика синдрома, гиперкоагуляции (дипиридамо́л).

12. Миокардиодистрофия (рибоксин, АТФ).

**Побочное действие нитратов.** Уже через 9 лет после открытия антиангинального эффекта нитроглицерина D.D. Stewart впервые описал феномен, который впоследствии назван **«толерантность к нитратам»**. Автором было обнаружено снижение антигипертензивного эффекта нитроглицерина при его постоянном приеме на протяжении 6 месяцев, что не восстанавливается даже при повышении дозы препарата в 160 раз. Сегодня выделяют действительную толерантность, псевдотолерантность, тахифилаксию и перекрестную толерантность к нитратам. Под действительной толерантностью понимают снижение эффективности лекарственного средства при длительном его применении, которое требует повышения первичной дозы препарата для поддержки исходного уровня его антиангинального, антиишемического, гемодинамического, антиагрегантного действия. Действительная толерантность - специфическое для терапии нитратами состояние, для реализации механизмов которого нужно не менее 2-3 суток, тогда как псевдотолерантность - неспецифическая реакция организма, которая может развиваться на прием любого препарата по механизму обратной связи в первых 24 ч лечения. Тахифилаксией принято считать толерантность, которая развивается молниеносно после применения одной или нескольких доз нитратов. Перекрестная толерантность - это толерантность к разным лекарственным формам препарата одной группы.

Необходимо отметить, что время развития толерантности к нитратам, а также степень ее выраженности зависят от множества факторов, включая начальное структурно-функциональное состояние сердца и сосудов больного, индивидуальные особенности метаболизма, дозы и способы введения этих препаратов. Так, ряд авторов показали, что длительное применение трансдермальных нитратов (от недели до трех месяцев) не приводит к снижению их эффективности в 20-26% пациентов.

Известны разные варианты первичной реакции на нитраты. Так, у пациентов с ИБС описаны четыре типа реакции микроциркуляторного русла на сублингвальный прием нитроглицерина.

*Нормальный тип.* Характеризуется расширением венул и артериол, увеличением артериоло-венулярного соотношения, количества функционирующих капилляров и уменьшением степени агрегации эритроцитов.

*Парадоксальный тип,* при котором в ответ на прием препарата развивается спазм микрососудов, уменьшается артериоло-венулярное соотношение и количество функционирующих капилляров, увеличивается степень агрегации эритроцитов.

*Ареактивный тип,* при котором реакция микроциркуляторного русла на нитроглицерин отсутствует.

*Диатонический тип* - с признаками сосудистой дистонии (симптом «четок») без изменений артериоло-венулярного соотношения, количества функционирующих капилляров и степени агрегации эритроцитов.

У больных с нестабильной стенокардией первичная ареактивность микроциркуляторного русла до сублингвального нитроглицерина был заметным в 5,9%, а парадоксальная реакция - в 23,5% случаев, то есть практически у 30% больных с нестабильной стенокардией (у каждого третьего!) эффект нитратов может отличаться от ожидаемого уже при первом их приеме.

**Клиническими признаками** развитой **толерантности** является: повышение разовой и суточной потребности в быстродействующих и пролонгированных нитратах, уменьшение проявлений побочных эффектов (головной боли и т. п.), возврат артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) к исходным показателям, снижение толерантности к физической нагрузке, восстановление

положительного эффекта при повышении дозы.

Развитие толерантности к нитратам может быть подтверждено на основании динамики:

- данных эхокардиографии (толерантность к гемодинамическому действию препарата);
- результатов тестирования нагрузки по данным вело-эргометрии и тредмилл-теста (толерантность к гемодинамическому и антиишемическому действию препарата);
- показателей агрегационной способности тромбоцитов (толерантность к антиагрегантному действию нитратов).

Чаще всего для **преодоления толерантности** к нитратам используют так называемый «**прагматический**» метод, который предусматривает или повышение дозы или отмену препарата на 3-5 дней (концентрическая схема), или обеспечения 10-12-часового «безнитратного» периода, или спорадический прием препарата при необходимости (эксцентрическая схема). Но необходимо учитывать, что при соблюдении эксцентрических схем лечения снижения концентрации нитрата в крови на фоне физической активности, что продолжается, может привести к развитию приступа ангинальной боли (так называемый «синдром раннего негативного последствия») или рецидива ангинальной боли в «безнитратный» период, чаще ночью. Поэтому для преодоления снижения эффективности нитратов рекомендуют также их чередование с блокаторами медленных кальциевых каналов и сиднонимами.

При приеме *нитроглицерина* возможна ортостатическая гипотония, при приеме последнего в вертикальном положении - тахикардия, головная боль в результате повышения внутричерепного давления. В больших дозах (больше, чем терапевтические) повышается внутриглазное давление и возникает метгемоглобинемия.

Важный побочный эффект *нитратов* — синдром "отмены". Он проявляется ухудшением клинического течения стенокардии и даже смертью больных через 1-2 сут. после резкого прекращения приема препаратов. При применении мази или пластыря возможны аллергические реакции, раздражения кожи.

При применении *молсидомина* возможна головная боль и небольшое снижение артериального давления.

Побочные эффекты *блокаторов медленных кальциевых каналов* (кроме амлодипина (норваска) выражаются резкой артериальной гипотензией, брадикардией, слабостью. При длительном применении могут возникать запоры атонического характера.

При длительном приеме больших доз *амиодарона* возможно возникновение атаксии, тремора, мышечной слабости, тошноты, запора, гепатита, резистентной к холинолитикам синусной брадикардии, гипотензии, сердечной недостаточности, возможно развитие гипо- и гипертиреозидизма, фотосенсибилизации, аллергических реакций и снижения половой активности. В случаях длительного применения амиодарона у больных наблюдаются откладывание в эпителии роговицы глаз липофусцина, возникает нарушение функции щитовидной железы.

При применении  $\beta$ -адреноблокаторов - в случае приема неселективных препаратов - синусная брадикардия, артериальная гипотензия, сердечная недостаточность, бронхоспазм, выявление ангиоспазма. После быстрой отмены  $\beta$ -адреноблокаторов на протяжении нескольких суток может развиваться синдром "отмены".

При применении *дипиридамола* возможны аллергические реакции, гипотония, синдром "обкрадывания" (уменьшается кровоснабжение ишемических участков).

#### ***Противопоказания к назначению нитроглицерина.***

*Нитроглицерин* и другие органические нитраты запрещается принимать больным глаукомой, эпилепсией, церебральными формами гипертонической болезни, при кровоизлиянии в мозг.

Применение *молсидомина* противопоказано при кардиогенном шоке и тяжелой гипотензии.

Абсолютными противопоказаниями к *применению блокаторов кальциевых каналов* является кардиогенный шок, тяжелая застойная сердечная недостаточность, выраженная артериальная гипотензия, печеночная и почечная недостаточности, беременность и лактация.

Противопоказаниями до принятия *амиодарона*, является слабость синусного узла, гипокалиемия, беременность и лактация.

*β-адреноблокаторы* нельзя использовать при застойной сердечной недостаточности, бронхоспазме, тяжелых депрессиях, во время инсулинотерапии.

*Дипиридамол* нельзя принимать при распространенном атеросклерозе венечных артерий.

*Препараты нитратов* не нужно назначать одновременно с вазодилататорами, блокаторами кальциевых каналов, трициклическими антидепрессантами.

При применении *нитроглицерина* и других *органических нитратов* следует учитывать, что непрерывное длительное их применение приводит к толерантности, когда для достижения эффекта нужно увеличение дозы, а иногда и частоты приема. Это обусловлено дефицитом сульфгидрильных групп, снижением активности ферментов, которые принимают участие в превращении нитратов.

*Нитраты* целесообразно назначать с донаторами сульфгидрильных групп, антиоксидантами, комбинировать с β-адреноблокаторами.

Нужно назначать с осторожностью *нитроглицерин* у больных с тяжелым атеросклерозом сосудов головного мозга. Побочные явления можно уменьшить комбинированием нитроглицерина с ментолом, ацетилсалициловой кислотой, β-адреноблокаторами.

*Амлодипин (норваск)* и *филлодипин* являются антагонистами кальциевых каналов, какие нужно безопасно применять при сопутствующей выраженной сердечной недостаточности (исследование PRAISE).

*Верапамил, галопамил* не рекомендуется комбинировать с β-адреноблокаторами, антиаритмическими средствами, ингаляционными анестетиками, сердечными гликозидами.

Противопоказанием является проводить комбинированную терапию *дилтиаземом* и лекарственными средствами, которые вызывают брадикардию, например, с β-адреноблокаторами.

Все *антагонисты кальция* связываются с белками плазмы крови, поэтому в случае их назначения с хинидином, сердечными гликозидами, антикоагулянтами, которые способны вытесняться из комплексов с белком, возможно повышение их концентрации.

*Атенолол* обладает более длительным действием по сравнению с другими β-адреноблокаторами.

*Талинолол* не вызывает развития ортостатической гипотензии.

*Пропранолол, окспренолол, пиндолол* вызывает бронхоспазм и нарушение периферического кровообращения.

β-адреноблокаторы не соединяются с наркотическими анальгетиками, ингибиторами холинэстеразы, трициклическими антидепрессантами.

Взаимодействие β-адреноблокаторов с лекарственными препаратами, которые имеют отрицательное инотропное и хронотропное действие, может привести к тяжелым побочным явлениям. Натощак принимают амиодарон (кордарон). После еды принимают метопролол, галопамил.

### ***Сравнительная характеристика препаратов***

#### ***Вазодилататоры***

Нитросоединения, являются сложными эфирами азотной кислоты. *Нитроглицерин* является эталонным препаратом нитратов и антиангинальных средств.

Нитроглицерин вызывает миотропное действие на мышцы сосудов, преимущественно расширяет сосуды, в том числе большие коронарные артерии, а также

вены со следующим увеличением в них объема депонируемой крови. За счет этого уменьшается венозный возврат крови к сердцу и уменьшается давление в сосудах малого круга. Возникает гемодинамическая разгрузка миокарда.

Нитроглицерин через систему простагландинов А, Е способствует освобождению простаглицлина (вызывая вазодилатацию) из сосудистой стенки и угнетает продукцию тромбоксана (фактора агрегации), поэтому под воздействием нитроглицерина исчезает синдром внутрисосудистой коагуляции, характерной для ИБС.

При сублингвальном пути введения нитроглицерина эффект наступает через 30 секунд и сохраняется 15-30 минут.

Формы нитроглицерина пролонгированного действия (Сустак, Нитро-мак, Нитронг) получают путем микрокапсулирования нитроглицерина на сорбентах. Нитродерм - пластырь, является трансдермальной системой и обеспечивает пролонгированное действие нитроглицерина (около 24 часов). Пролонгированное действие имеет и *нитроглицерин ретард*, который используется для предупреждения приступов стенокардии при ИБС и ХСН.

*Глицерола тринитрат* состоит из фракций нитроглицерина, которые всасываются быстро и медленно. Действие первой начинается через 10-15 минут, а второй длится 8-10 часов. Применяют для профилактики приступов стенокардии.

*Изосорбида динитрат* является одним из основных антиангинальных препаратов для перорального применения. Общая длительность действия препарата 4-5 часов и больше.

*Изосорбида мононитрат* за характером действия близок к изосорбиду динитрату, имеет высшую биодоступность и более длительный период полувыведения.

Пентаэритритила тетранитрат при приеме *per os* медленно всасывается в кишечнике, вызывая мягкое и длительное (5 часов) антиангинальное действие (табл. 1).

Таблица 1.

***Сравнительная характеристика нитрогазодилататоров***

Препарат, лекарственная форма	Способ введения	Начало действия (мин)	Макс. эффект	Длит. действия	Показания	
					Купир. приступа	Проф-ка приступа
Нитроглицерин (таблетки, капсулы, р-р)	Сублингвально (под язык)	1-2	2-5 мин	10-30 мин	+	
Тринитролонг (пленки)	Букально (за щеку)	2-3	30-60 мин	3-5 час	+	+
Нитромазь	Трансдермально	15-60	1-2 часа	3-8 час	-	+
Нитродерм (пластырь)	Трансдермально	60-120	2-10 час.	до 24 час	-	+
Сустак форте (таблетки)	Внутрь	20-30	45- 120хв	4-6 час	-	+
Изосорбида динитрат (табл.)	Сублингвально Внутрь	30- 20-50	20-40 мин 1,5-3 час	1-2 час 3-6 час	+-	++
Изосорбида мононитрат табл.	Внутрь	20-50	2-3 час	10-12 час	-	+
Пентаэритритил тетранитрат	Внутрь	10-50	2-3 час	10 час	-	+
Молсидомин	Внутрь	20	30-60 хв	4-6 час	-	+

***Производные сиднонимина***

*Молсидомин* увеличивает емкость венозной системы, уменьшает ударный объем, улучшает коллатеральное кровообращение, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Применяют для профилактики приступов стенокардии. Выявляет антиангинальный эффект через 2-10 мин, длительность его действия составляет около 5 часов. Гораздо меньше развивается толерантность после приема молсидомина.

#### **Блокаторы кальциевых каналов**

*Антагонисты кальция* разделяют на следующие препараты:

Первого поколения: верапамил, нифедипин, дилтиазем.

Второго поколения: с медленным высвобождением действующего вещества.

Третьего поколения: препараты новой химической структуры: амлодипин (норваск), фелодипин, лацидипин.

Антагонисты кальция имеют кардиопротекторное действие и способны предотвращать развитие некроза миокарда, поэтому они имеют преимущество перед другими сосудорасширяющими средствами при ИБС.

*Верапамил* способствует оптимальному делению кислорода в сочетании с длительным расширением коронарных артерий.

*Нифедипин* в отличие от верапамила имеет более выраженное сосудорасширяющее действие и не имеет подавляющего влияния на ведущую систему сердца (слабая антиаритмическая активность). Антиангинальный эффект главным образом обеспечивается за счет расширения коронарных сосудов. Препарат принимают per os и сублингвально для профилактики приступов стенокардии. Его действие начинается через 30-60 мин, длится 4-6 часов, иногда до 24 часа.

*Амлодипин (норваск)* - препарат длительного действия. Эффект препарата наблюдается до 50 часов. Норваск расширяет периферические артериолы и таким образом снижает периферическое сопротивление (после нагрузки), уменьшая работу сердца. Поскольку ЧСС при этом практически не изменяется, то снижение посленагрузки на сердце, приводит к уменьшению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде. Препарат не вызывает рефлекторной тахикардии, что делает его более эффективным при лечении ишемии миокарда. Его можно использовать как самостоятельно, так и в комбинации с другими антиангинальными средствами у больных из стенокардией, резистентной к лечению нитратами, и адекватными дозами  $\beta$ -адреноблокаторов. В связи с медленным развитием эффекта препарат лучше переносится, чем дигидропиридиновые производные короткого действия.

*Исрадипин* не имеет подавляющего влияния на сократимость миокарда, вызывает меньше побочных эффектов, связанных с вазодилатацией.

*Никардипин* применяют при стенокардии напряжения и покоя.

*Галопамил* - новый препарат пролонгированного действия (выпускается в таблетках и таблетках-ретард). Длительность действия препарата – 6 часов.

*Дилтиазем* по действию является близким к верапамилу, но кое-что сильнее влияет на гладкие мышцы сосудов и проводящую систему сердца.

Сравнительная оценка блокаторов кальциевых каналов приведена в таблице 2.

Таблица 2.

#### **Сравнение блокаторов кальциевых каналов**

Препарат	ТИ/2 время.	Активность			Влияние на функции миокард	
		антигипер- тензивная	антианги- нальная	противо- аритмическ ая	Сокращение	ЧСС
Дилтиазем	3-4	++	+++	++	vv	v
Верапамил	6	++	+++	+++	vvv	vv

Нифедипин	4	+++	+++	+	v	^
Никардипин	2-4	+++	+++	-	0	^
Амлодипин	35-50	+++	+++	+	0	—

### ***Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов***

*Атенолол* не наделен внутренней симпатомиметической активностью. По сравнению с метопрололом имеет более длительное действие. Атенолол не нарушает сон, эмоциональную сферу. Эффективен при вторичной профилактике у больных, которые перенесли инфаркт миокарда, и больных стенокардией. Уменьшает прогресс некроза миокарда у больных с травмами председателя.

*Метопролол* - селективный  $\beta_1$ -адреноблокатор, подавляет стимулирующий эффект катехоламинов при физической и психоэмоциональной нагрузке, особенно у больных с бронхиальной астмой и сахарным диабетом.

*Талинолол* - селективный ( $\beta_1$ -адреноблокатор). Применение препарата у больных инфарктом миокарда способствует ограничению зоны инфаркта и уменьшает риск развития аритмий. Действует антигипертензивно без ортостатической гипотензии.

*Ацебутолол* имеет также антиаритмическое действие.

*Пропранолол* хорошо всасывается слизистой оболочкой ЖКТ, проникает сквозь плацентарный барьер. Его применяют при неэффективности других препаратов, для лечения стенокардии покоя, но особенно стенокардии напряжения, при наличии сопутствующих ИБС аритмий и артериальной гипертензии. Прекращают применение препарату при ИБС постепенно.

*Оксипренолол* по сравнению с пропранололом имеет менее выраженное влияние на силу и частоту сердечных сокращений, поэтому имеет внутреннюю симпатомиметическую активность. Угнетает сокращающую активность миокарда.

*Пиндолол* по гипотензивному действию является менее активным, чем пропранолол.

### ***Средства, которые увеличивают поступление кислорода к миокарду***

*Дипиридамол* является производным пиримидина. Дипиридамол снижает сопротивление мелких коронарных артерий, способствует образованию коллатералей сосудов миокарда, повышает кровоснабжение миокарда, имеет антиагрегантное действие за счет усиления синтеза простагличина и угнетения тромбоксана, улучшает микроциркуляцию миокарда.

*Папаверин* вызывает умеренное расширение коронарных сосудов, угнетает фосфодиэстеразу, повышает уровень цАМФ, снижает содержание кальция в кардиомиоцитах.

*Дротаверин (но-шпа)* за химической структуре близок к папаверину, но действие дротаверина является более выраженным и более длительным.

*Валидол* — раствор ментола в ментоловом эфире изовалериановой кислоты, рефлекторно вызывает расширение коронарных сосудов.

### ***Средства, которые повышают стойкость миокарда к гипоксии***

*Триметазидин* нормализует энергетический обмен и электролитный баланс при ишемии. На фоне лечения препаратом значительно уменьшается употребление нитратов.

*Рибоксин* повышает энергетический баланс миокарда, положительно действует на процессы обмена в миокарде. Улучшает коронарное кровообращение.

*Аденозинтрифосфорная кислота* принимает участие во многих процессах обмена веществ. Усиливает мозговое и коронарное кровообращение.

### **Вопросы для самоконтроля:**

#### **А. Тесты и задачи для самоконтроля**

1. Препараты из группы нитратов пролонгированного действия.

2. Селективный ( $\beta$ -адреноблокатор) с внутренней симпатомиметической активностью.
3. Антагонист кальция, который имеет тропность к периферическим сосудам.
4. Антагонист кальция, который имеет преимущественно антиаритмический эффект.
5. Антагонисты кальция длительного действия, которые назначаются только один раз в сутки.
6. Лекарственные средства, которые уменьшают чувствительность миокарда к гипоксии
7. Препарат, который имеет  $\beta$ -адреноблокирующую активность и удлиняет потенциал действия миокард.
8. Препарат, который угнетает адренергическое влияние на миокард, эффективный при стенокардии напряжения.
9.  $\beta$ -адреноблокатор пролонгированного действия.
10. Назовите антиангинальные препараты для лечения ИБС: Стенокардии напряжения у больных пожилого и старческого возраста
11. Какие из антиангинальных средств можно включать в комплекс терапии больных с обструктивными болезнями легких?
12. Какая скорость инфузии нитроглицерина?
  - А) 50 мкг/мин
  - Б) 10 мкг/мин
  - В) 150-200 мкг/мин
13. Какие антиангинальные средства можно назначать для лечения хронической сердечной недостаточности при отсутствии ИБС: Стенокардии напряжения.
  - А) Нитронг таблетки 6,5 миллиграмм
  - Б) Сустанг-форте таблетки 6,4 миллиграмм
  - В) Тринитролонг пластинки 4 миллиграмм
  - Г) Изомак спрей (аэрозоль)
  - Д) Молсидомин (сиднофарм) таблетки 2 миллиграмм
  - З) Изосорбид динитрат (нитросорбид) таблетки 10 миллиграмм
  - Ж) Пропранолол таблетки 40 миллиграмм
  - И) Нитроглицерин 1% спиртовой раствор. Ампулы по 1 мл.

#### **Б. Задачи для самоконтроля:**

1. Больной Г. Диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III ф.к. класс. Атеросклеротический миокардиосклероз с нарушением ритма в форме желудочковой экстрасистолической аритмии. Гипертоническая болезнь II ст. ХНК I ст. Определите особенности тактики антиангинальной терапии в данной ситуации.
2. Больной Г. Диагноз: ИБС: Стенокардия напряжения II ф. класс. Атеросклеротический миокардиосклероз. Гипертоническая болезнь II ст. ХНК I ст. Больному назначена следующая терапия: кристепин по 1 драже 3 раза в день, нитросорбид по 20 миллиграмм 4 раза в день, рибоксин по 0,2 г 3 раза в день, аспаркам 0,35 миллиграмм 3 раза в день. Через 1 неделю после начала терапии наблюдалось учащение приступов стенокардии.
3. Больной Г. Диагноз: ИБС: Стенокардия напряжения II ф. класс. Атеросклеротический миокардиосклероз с нарушением ритма в форме желудочковой экстрасистолической аритмии. ХНК I ст. В анамнезе сахарный диабет, гипертиреоз. Какие из перечисленных препаратов можно назначить – анаприлин, верапамил, кордарон, нифедипин.

4. Больному, который страдает ИБС: Стенокардией напряжения II ф. класс. Атеросклеротическим миокардиосклерозом назначили кордарон по 200 миллиграмм 3 раза в день. Через 1 неделю после начала лечения ангинальные приступы исчезли, но появился насморк, слезотечение, гиперсаливация. Чем объясняется лекарственное действие амиодарона (кордарона)? Что могло быть причиной данного осложнения?

5. Больной В. Диагноз: ИБС: нестабильная стенокардия. Атеросклеротический миокардиосклероз. ХНК II-A. Внутривенно был назначен 1% спиртовой раствор нитроглицерина. Сначала скорость введения препарата составляла 20-30 мкг/мин, а в последующем – 50-75 мкг/минуту. Во время введения препарата возникла гипотония (АД 90/55 мм рт. ст.) и брадикардия (45-60 сердечных сокращений в минуту). Ваша тактика дальнейшей терапии?

#### **Рекомендованная литература:**

##### **Основная:**

1. Фармакология: учебник / Чекман И.С., Бобырев В.М., Кресюн В.Й. и др. - Винница: «Нова книга», 2011. - 432 с.
2. Бертрам Г., Катцунг В. Базисная и клиническая фармакология: в 2 томах – Москва; Санкт-Петербург, Билом - Невский диалект, 2008. – 670 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. – 15-е изд., перераб. и доп. в 2 томах – М.: РИА “Новая волна”, 2008. – 1206 с.
4. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - С.-Пб.: Фолиант, 2002. – 496 с.

##### **Дополнительная:**

1. Андреев А.Н., Белокриницкий В.И. Гипертонические кризы. - М.: Медицинская книга; Н.Новгород: Издательство НГМА, 2001. - 60 с.
2. Петрова М.В., Корняк А.В., Краснова Т.Е. Антибиотикопрофилактика послеоперационных осложнений при хирургическом лечении опухолей легких, трахеи и средостения // Анестезиология и реаниматология. – 2001. - № 5. – С. 58-60.
3. Руководство по диагностике, лечению и профилактике бронхиальной астмы / Под ред. А.Г. Чучалина – М., 2005. – 51 с.
4. Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний. Руководство для врачей под редакцией Чазова Е.И.. – Москва: Медицина, 2000. – С. 415.
5. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Галенко-Ярошевский П.А. Фармакология. Рецептура. Практические занятия. – Киев: ООО «Совет», 2003. – 832 с.
6. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. Изд. 2-ое исправленное и дополненное. – Москва: Универсум паблишинг, 1997.– с. 930.
7. Фармакология / Дроговоз С.М., Зупанец И.А., Бездетко Н.В. и др. - Харьков: Основа, 2005. – 120 с.
8. Руденко А.А., Берестовая Т.Г. Побочные явления, связанные с особенностями действия антибиотиков в организме человека (классификация, терапия, профилактика) и новые перспективы терапевтической тактики // Фармакологічний вісник. – 2000. – С.17-22.

#### **Информационные ресурсы**

1. [www.studmedlib.ru](http://www.studmedlib.ru)
2. [www.Med-Tutorial.ru](http://www.Med-Tutorial.ru)
3. [www.Med-books.bv](http://www.Med-books.bv)
4. <http://www.osdm.org/index.php>
5. <http://www.evidence-update.ru>
6. <http://www.eacpt.org>

7. <http://medicine.iupui.edu/flockart/>

**Методические указания составила**

**доц. Власова Е.В.**