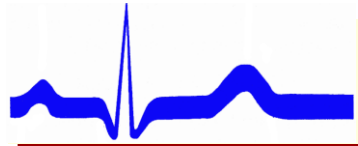


ОДЕСКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГІЇ та ФАРМАКОГНОЗІЇ

Антиангінальні засоби.

Комплексна терапія

інфаркту міокарду.



АНТИАНГІНАЛЬНІ ЗАСОБИ

препарати, здатні тим чи іншим шляхом ліквідувати конфлікт між забезпеченням міокарду O_2 та його споживанням

етіопатогенез ІБС:

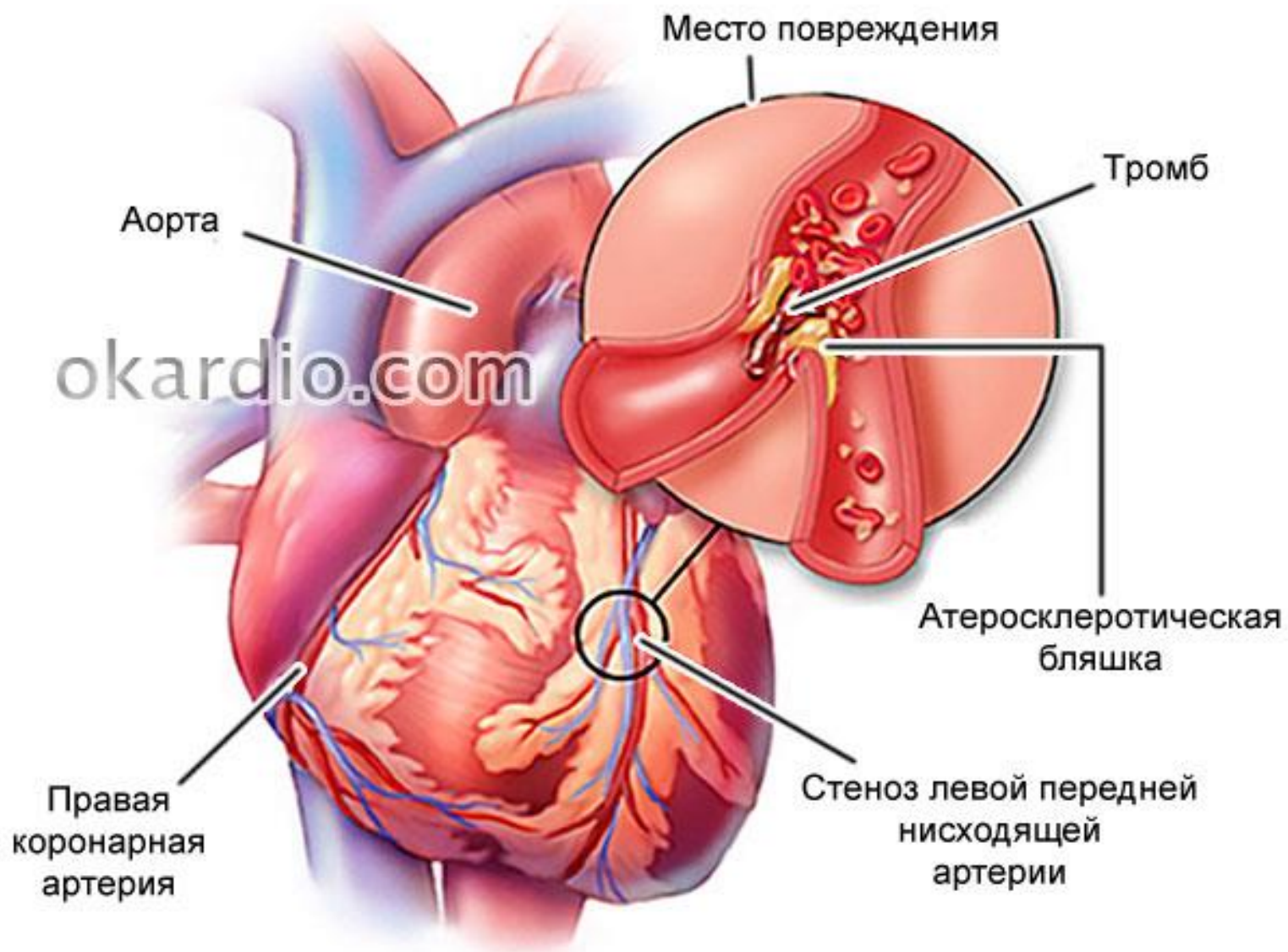
- метаболічний фактор – стрес, навантаження, інтоксикація
- судинний фактор – атеросклероз та ін.
- нервово-спастичний фактор – «занози в вегетативній нервовій системі» (холецистит, віразкова хвороба, остеохондроз та ін.)
- міокардиальний та гемодинамічний – осередкові та дифузні ураження міокарду
- кров'яній – погіршення реології крові

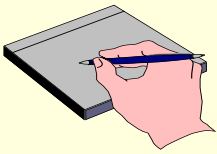
в результаті :

- ➡ збільшення потреби міокарду у O_2
- ➡ зменшення його доставки до міокарду

ПРИЧИНЫ ИБС

Инфаркт миокарда





КЛАСИФІКАЦІЯ АНТИАНГІНАЛЬНИХ ЗАСОБІВ

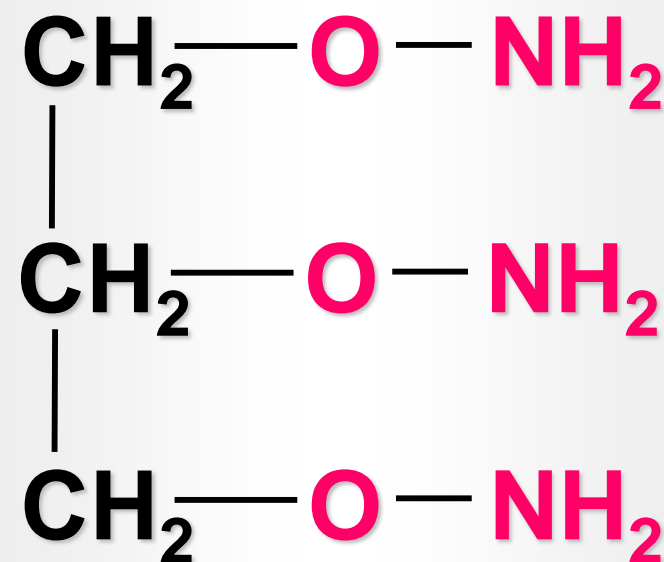
- ⇒ зменшують потребу міокарду у O_2 і поліпшують його кровопостачання:
 - **нітровоазодилататори:** нітрати (нітрогліцерин та його пролонговані форми) та сидноніміни (молсидомін)
 - **блокатори Ca^{2+} -каналів:** верапаміл
 - **активатори (нікоранділ) та блокатори (аміодарон) K^+ -каналів**
- ⇒ зменшують потребу міокарду у O_2 : **β -адреноблокатори** (пропранолол, атенолол)
- ⇒ поліпшують доставку O_2 до міокарду (**коронаролітики**): міотропної (діпірідамол, папаверин та ін.) та рефлекторної дії (валідол)
- ⇒ підвищують резистентність міокарду до гіпоксії : **антигіпоксанти, антиоксиданти, анаболічні та ін.**

НІТРАТИ

- **нітрогліцерин та його пролонговані форми:** сустак-міте (форте), нітродерм, тринітролонг, нітро-мак та ін.
- **ізосорбіда динітрат (ізо-мак, ізокет, нітросорбід та ін.)**
- **ізосорбіда мононітрат (ізомонат, олікард та ін.)**

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

- прості ефіри азотної кислоти, що містять $\text{O}-\text{NO}_2$
- добре розчиняються в спирті, ефірі, хлороформі
- таблетки нітрогліцерина нестабільні (1-2 мес) \Rightarrow зберігання в щільно закритій скляній упаковці(!)



ФАРМАКОКІНЕТИКА НІТРАТІВ

Введення: нітрогліцерин – сублінгвальне (только сидя!), його пролонговані форми – трансдермальне, трансбуккальне (≈ 8 г), ізосорбіда моно- и динітрат – пероральне

Біодоступність: у нітрогліцерина при пероральному застосуванні – 10-20 % (поріг першого проходження - інактивація за допомогою нітратредуктази)

Пік концентрації: нітрогліцерину – 2 хв, сліди через 15-20 хв; $T_{1/2}$ пролонгованих форм та ізосорбіду моно- и динітрату – 1-3-8 г

Біотрансформація: в печінці, кон'югують з глюкуроною кислотою, нітрогліцерин → динітрат → мононітрати (активні метаболіти)

Виведення: нирками, переважно у формі глюкуронідів денітрованих метаболітів

ФАРМАКОДИНАМІКА НІТРАТІВ

Гемодинамічні ефекти нитратів аналогічні дії ендотеліального судинорозширювального фактору – окиси азоту (NO)

Фізіологічна роль NO:

- взаємодіє з гуанілатциклазою, гемоглобіном, викликає деструкцію ДНК, блокує синтез нуклеїнових кислот і АТФ, інактивує ферменти дихального ланцюга мітохондрії і ін.
- ↓ АД, покращує кровопостачання органів
- ↓ агрегацію тромбоцитів
- покращує кровопостачання органів (↓ тонусу судів, регуляція моторики та секреції ШКТ), у ЦНС (процеси довготривалої пам'яті, впізнавання та ін.)
- NO макрофагів токсично діє на бактерії, віруси, пухлинні клітини, ↓ проліферацію лімфоцитів і ін.

МЕХАНІЗМ ДІЇ НІТРАТІВ

НІТРАТИ

при відновленні в нітрити за участю SH-груп глутатиону

також:

- ↑ продукцію простагліцину
- ↓ суд.-дв.центр (клофеліновий механізм)

В результаті:

- ✓ судинорозширювальна
- ✓ розслаблення бронхів, шлунково-кишкового тракту, матки, сеч. системи
- ✓ антиагрегантна дію

ендотеліальні клітини



НІТРАТИ

расширення
периферич.
артерій
(↓ **постнарузки**)

↓ загального
периферич.
опору

↓ ударного
обсягу лів.
шлуночку

↓ АД

↓ опору току
крові

расширення
периферич. вен
(↓ **переднарузки**)

↓ венозного
повернення до
серця

↓ V крові і кінц.
діастоліче. P в
лівому шлуночку

↓ розміру серця і
напруги стінки
міокарду

↓ роботи серця

↓ потреби
миокарду в O₂

розширення
великих
коронарних
артерій

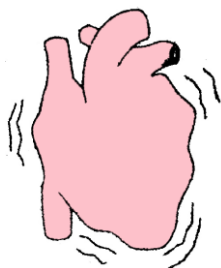
↓ Центр.
коронарозву
ж.рефлексів

↓ диастоліч.
напруження
стінки

↑ коронар.
кровотоку

↑ кровопостачання
ішеміз. ділянок

антиангінальний ефект



АНТИАНГІНАЛЬНА ДІЯ НІТРАТІВ

- розширення вен великого кола кровообігу \Rightarrow депонування крові у венозних судинах і \downarrow венозного тиску (\downarrow переднагрузки), а також \downarrow опору коронарних судин з \uparrow в них кровотоку під час діастолі \Rightarrow \downarrow потреба міокарду у O_2 + покращення коронарного кровотоку
- розширення артерій великого кола кровообігу і \downarrow АД (\downarrow постнавантаження) \Rightarrow \downarrow роботи серця і потреба міокарду у O_2
- розширення великих коронарних артерій \Rightarrow перерозподіл кровотоку до ішемізованих ділянок міокарду

ПОКАЗАННЯ ДО ПРИЗНАЧЕННЯ НІТРАТІВ

- ІБС: стенокардія (*гострий приступ* – 1-2 табл. по 0,0005 г нітрогліцерину; *с ціллю профілактики* – пролонговані форми, ізосорбїду моно- і динїтрат), ОІМ
- хронїчна серцева недостатнїсть

Препарат	шляхи введення	Начало (хв)	тривалість	застосування при ІБС	
				приступ	курс
нітрогліцерин (табл., капс., р-р)	під язик	1-2	10-30 хв	+	-
нітродерм (пластир)	на шкіру	15-30	до 24 г	-	+
ізосорбїда динїтрат	під язик, всередину	3-10 20-60	1-12 г	+-	+
ізосорбїда мононїтрат	всередину	30 хв - 2 г	4-14 г	-	+

НІТРАТИ

критерії ефективності:

- ➔ легкий головний біль, ↑ ЧСС на 7-10 у хв, ↓ САД на 10-15 %, ↓
- ➔ кількість приступів, ↑ толерантності до фізнагрузки, зникнення ішемії на ЕКГ

небажані ефекти:

- ортостатична гіпотонія
- рефлекторна тахікардія (попередження β-адреноблокаторами)
- пульсуючі головні болі (розширення вен мозкових оболонок), ↑ внутрішньочерепного тиску, почервоніння обличчя і шиї
- розвиток толерантності (хвороба «понеділка»)
- синдроми «ранньої негативної післядії» (разова доза) та «віддача»
- місцевоподразнювальна дія
- рідко метгемоглобінемія (частіше нітриту), ↑ внутрішньоочного тиску

ТОЛЕРАНТНІСТЬ ДО НІТРАТІВ

причини:

- ▶ порушення відновлення нітратів внаслідок виснаження ресурсів глутатіону в ендотелії судин
- ▶ прискорена інактивації цГМФ фосфодіестеразою
- ▶ рефлекторна активація симпатичної нервової системи
- ▶ погіршення ниркового кровотоку з ростом V циркулюючої крові

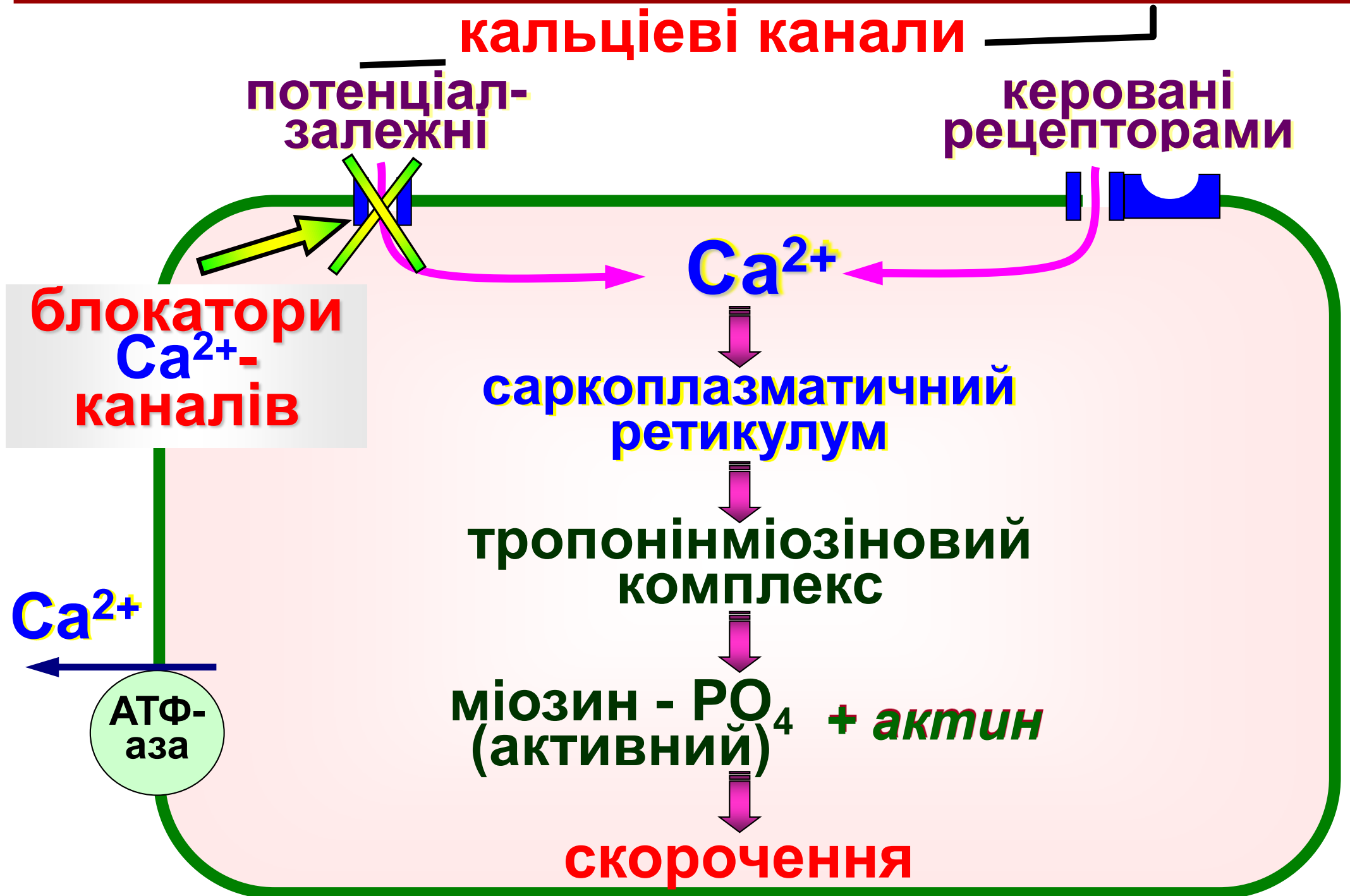
методи попередження:

- ↑ дози препаратів (тимчасовий ефект)
- назначають нітрати середньої тривалості перед очікуваною фізнагрузкою з інтервалом 10-12 г
- чергують з блокаторами кальцієвих каналів
- коректори – донатори SH-груп (унітиол, АЦЦ), інгібітори АКФ (каптоприл), діуретики

БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

- ❖ **I тип** (кардіотропні) – похідні фенілалкіламіну: верапаміл та ін.
- ❖ **II тип** (вазотропні) – похідні дігідропіридину:
 - ✓ **I генерації** – ніфедипін (фенігідин, кордафен, коринфар)
 - ✓ **II генерації** – амлодипін, німодипін, ісрадипін, нікардипін та ін.
- ❖ **III тип** (змішані) – похідні бензотіазину: ділтіазем

МІОКАРД



БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

клітини міокарду

гладком'язові клітини судин

↓ активізації Са-АТФ-ази

↓ сила скорочень

↓ роботи серця і постанвантаженн
я

↓ потреби міокарда в O_2

↓ загального периферичного опору

↓ АКД

↓ опору току крові

↓ опору коронарних судин

↑ швидкості кровотоку і функції колатералей

↑ доставки O_2 до міокарду

антиангінальний ефект

ФАРМАКОДИНАМІКА БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

- **серце (верапаміл, ділтіазем) :**
 - «-» іно- та хронотропний ефекти,
↓ серцевого викиду
 - ↓ потреби міокарда в кисні
 - ↓ автоматизму в СА-вузлі, автоматизму та провідимості в AV –вузлі
 - кардіозахисна дія
- **гладка мускулатура: розслаблення ⇒**
 - ↓ АКД (артерії > вени)
 - ↓ спазм коронарних артерій
 - ↓ мозкової вазоспазм і наслідки інсульту (німодипін, циннаризін)
 - ↓ бронхоспазм, тонус ШКТ, матки та ін.
- **кров: антиагрегація, ↓ холестерин**

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА БЛОКАТОРІВ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

<i>Показники</i>	Верапаміл	Ніфедипін
Коронарний кровоток	↑	↑↑
АКД	↓	↓↓
ЧСС	↓	↑
AV-провідність	↓	-

БЛОКАТОРИ КАЛЬЦІЄВИХ КАНАЛІВ

показання до призначення:

- ІБС
- надшлуночкові екстрасистолії і тахіаритмії (верапаміл, ділтіазем)
- артеріальні гіпертензії
- порушення мозкового кровообігу, мігрень (німодипін, циннаризін)
- порушення периферичного кровообігу, хвороба Рейно (амлодипін)

небажані ефекти:

- верапаміл, ділтіазем: аритмогенність (брадіаритмії, АВ-блок і ін.), серцева недостатність, набряки на гомілках і щиколотках
- вазотропні: гіпотензія; тахікардія (ніфедипін), при вираженому атеросклерозі - «синдром коронарного обкрадання»
- почервоніння обличчя, запаморочення, головний біль, порушення зору, гіперплазія ясен, порушення ШКТ, печінки, кашель,

АКТИВАТОРИ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ

Нікоранділ (нікотинаміду нітрат)

відкриття K^+ -каналів

вихід K^+ з клітки

гіперполяризація

потенціалзалежні Ca^{2+} -канали
не відкриваються

↓ надходження Ca^{2+} у клітину

↓ тонусу гладких м'язів

✓ розширення коронарних судин
✓ розширення периферичних артерій і вен з ↓ АКД, перед- та постнавантаженням

+ кардіозахисна, антиагрегантна дія

АКТИВАТОРИ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ

показання до призначення:

- **ІБС: вазоспастична і стабільна стенокардії (нікоранділ)**
- **артеріальні гіпертензії, стійкі до лікування іншими ЛЗ (інші представники цієї групи – міноксиділ, діазоксид)**

небажані ефекти:

- **погіршення перебігу аритмій, викликаних круговою хвилею збудження (reentry)**
- **як у нітратів - головний біль, запаморочення, ортостатична гіпотензія, помірна рефлекторна тахікардія**
- **диспепсія**

БЛОКАТОРИ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ (аміодарон, соталол)

- ✓ блокада K^+ -каналів
- ✓ блокада Na^+ - и Ca^{2+} -каналів
- ✓ β - и α -адренолітична дія (без повної блокади)



- «-» хроно-, дромо-, батмотропні ефекти
- збереження енергетичних ресурсів міокарда (↑ креатинінсульфату, аденозину та глікогену)
- ↓ потреба міокарда в O_2
- ↓ периферичного судинного опору і АКД (помірне)
- розширення коронарних судин

БЛОКАТОРИ КАЛІЄВИХ КАНАЛІВ (аміодарон)

показання до призначення:

- ➡ ІБС: стенокардії, інфаркт міокарду
- ➡ тахіаритмії

небажані ефекти:

- аритмогенна дія (порушення AV-провідності, ↓ ЧСС та ін.), гіпотензія
- при тривалому прийомі (кумуляує, T_{1/2} до 100 днів!):
 - ✓ тремор, атаксія, парестезії
 - ✓ гіпо-, гіперфункції щитовидної залози
 - ✓ фіброзні зміни у легенях
 - ✓ порушення функції печінки, обстипація
 - ✓ жовтувато-коричневі відкладення в рогівці ока, порушення зору
 - ✓ фотодерматит (сіро-блакитний колір), фотосенсибілізація та ін.

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ при ІБС

- ❖ **неселективні ($\beta_1 + \beta_2$):** пропранолол (анаприлін), надолол, тімолол
- ❖ **селективні (β_1):** атенолол, метопролол, бісопролол, ацебутолол, целіпролол
- ❖ **з внутрішньою симпатоміметичною активністю:** окспренолол, піндолол

I. антиангінальна дія – ↓ потреби міокарду в кисні:

- ↓ симпатичний вплив - ↓ ЧСС, сили скорочення та АД
- ↑ тривалість діастолічної перфузії
- покращує перфузію субендокардіального шару і міокарда у цілому
- перерозподіл кровотоку к ішемізованим ділянками міокарду, колатеральний кровообіг
- обмеження мікросудинного ураження міокарда

БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРИ при ІБС

II. кардіопротективна дія:

- ↓ ліполізу з обмеженням часу окислення СЖК ⇒ стабілізація клітинних і лізосомальних мембран
- антиоксидантні властивості
- полегшує дисоціацію оксигемоглобіну
- звільняє простагліциклін з ендотелію судин ⇒ антиагрегантна дія

III. стрес-протективна дія

показання до призначення:

- ІБС при переважно нервово-метаболичному факторі в патогенезі

ПОКРАЩУЮЧИЙ ДОСТАВКУ O₂ ДО МІОКАРДЦ (коронаролітики)

➡ міотропної дії (вазодилататори):

- інгібітори фосфодіестерази (ФДЭ) – *похідні ізохіноліну*: дротаверин (но-шпа), папаверин; *різних хімічних груп*: карбокромон (інтенкордін)
- аденозинергічі та інгібітори ФДЕ – дипіридамол (курантіл), лідофлазин та ін.
- антагоністи аденозинових (пуринових) рецепторів та інгібітори ФДЕ – *похідні пурину (метилксантину)*: теофілін, амінофілін (еуфілін) та ін.*

➡ рефлекторної дії – валідол (25-30 % р-р ментолу в ментиловому ефірі ізовалеріанової кислоти)

* – до метилксантинами відносяться також теобромін, кофеїн, пентоксифілін (трентал) та ін.

КОРОНАРОЛІТИКИ МІОТРОПНОЇ ДІЇ

■ аденозинергічні (дипіридамола):

- інгібітори аденозиндезамінази та зворотнього захвату аденозину ⇒ ↑ рівень аденозину:

- ✓ у міокарді ⇒ **коронаролітична** дія (аденозин виділяється при гіпоксії і розширює коронарні судини)
- ✓ в еритроцитах і ендотеліальних клітин ⇒ **антиагрегантна** (+ ↑ цАМФ за рахунок інгібування фосфодіестерази і потенціювання дії простацикліну)

■ антагоністи аденозинових рецепторів і інгібітори ФДЕ (див. міотропні):

- ↑ рівень внутрішньоклітинної цАМФ ⇒ вазодилататорна дія на коронарні судини та інші численні ефекти, в т.ч. і небажані

КОРОНАРОЛІТИКИ

показання до застосування:

обмежені:

- ✓ склеротичними змінами коронарних артерій
- ✓ «феноменом обкрадання»: розширення дрібних артерій, прекапілярів і поліпшення кровотоку в здорових тканинах, а не в ішемізованих, де резерв їх розширення вже вичерпано (дипіридабол, карбоксимен, ін.)
- ✓ кардіостимуляцією з ↑ потреби міокарду в O_2 (інгібітори фосфодіестерази)

індивідуальні, зокрема:

- стабільна стенокардія легкого ступеня (дипіридабол)
- ІБС, пов'язана з ↓ скорочувальною активністю міокарда та ін. (інгібітори фосфодіестерази)
- для діагностики зон зі зниженою перфузією при коронарографії (дипіридабол)

ПІДВИЩУЮЧА РЕЗИСТЕНТНІСТЬ МІОКАРДУ ДО ГІПОКСІЇ

- ⇒ **антигіпоксанти** – триметазидин / предуктал /, мілдронат, АТФ-лонг, фосфаден, неотон, кокарбоксілаза, рибофлавін, аскорбінова, нікотинова кислота та ін.
- ⇒ **антиоксиданти** – токоферол, дибунол, есенциале та ін.
- ⇒ **анаболічні** – стероїдні (ретаболил, неробол), нестероїдні (рибоксин /інозин/, калію оротат)
- ⇒ **що нормалізують обмін електролітів–панангін /аспаркам/**

ПРИНЦИПИ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ІНФАРКТУ МІОКАРДУ

- усунення больового синдрому – наркотичні аналгетики
- попередження і лікування тромбоутворення – антикоагулянти, фібринолітики, антиагреганти
- усунення страху, емоційного збудження – нейролептики, транквілізатори
- усунення порушень ритму – антиаритмічі
- обмеження некрозу – нітрати
- усунення порушень електролітного балансу і КЩР – гідрокарбонат натрію, панангін та ін.
- відновлення скорочувальної активності міокарда – серцеві глікозиди
- боротьба з гіпотонією – адреноміметики, аналептики, кровозамінники
- попередження блювоти – нейролептики