**Лекция №** **3**

**Тема** «Антиангинальные средства».

**План лекции:**

1) Понятие «антиангинальные средства».

2) Этиология и патогенез ишемической болезни сердца.

3) Классификация антиангинальных средств.

4) Характеристика и механизмы действия препаратов по подгруппам.

Это лекарственные средства, способные корректировать разницу между кислородным запросом миокарда и возможностью его обеспечения, в следствии чего, купируется приступ стенокардии и облегчается течение ИБС. Стенокардией именуют наиболее часто встречающуюся форму ИБС. Так как данная патология сопровождается весьма специфическими симптомами, она получила название «грудной жабы», от латинского словосочетания angina pectoris. **ИБС** в начальной стадии проявляется как чувство дискомфорта в области сердца, несильных болей, которые самостоятельно проходят или легко снимаются корвалолом и валидолом. На такой стадии профилактика и лечение наиболее успешны, но больные обычно не обращаются к врачу. **П**ри прогресировании ИБС усиливается боль за грудиной, отдающая в левое плече, под лопатку, возникает ощущение страха смерти! Такой приступ обязательно надо купировать, (нитроглиценрин под язык) иначе может развиться инфаркт миокарда, кардиогенный шок, Нельзя терпеть боль в сердце! Выделяют основные проявления ИБС: 1)стенокардия(грудная жаба) – резкая боль в области сердца в результате спазма коронарных сосудов; 2) инфаркт миокарда это разрыв ишимизированной ткани сердца, возникает в результате нарушения циркуляции крови в артериях или образования тромба на измененной атеросклерозом стенке артерии, является последствием стенокордии; 3) кардиосклероз – в сердечной мышце развивается соединительная рубцовая ткань, в результате атеросклероза, протекает скрыто.Основными антиангинальными средствами являются блокаторы кальциевых каналов, нитраты, бета-адреноблокаторы. Эти препараты составляют основу современной терапии ИБС. Их главным достоинством при лечении ИБС является способность уменьшать работу сердца и уменьшать потребность миокарда в О2; они оказывают коронарорасширяющее действие и улучшают доставку О2 к миокарду.

**Классификация:**

1. **Нитраты: Нитроглицерин**  «Нитро Мак», «Сустонит» таблетки, «Нитроминт» спрей, 1% спиртовый и масляный растворы в капсулах, «Перлинганит» 0.1%-10 мл раствор в ампулах и таблетки.

Препараты Нитроглицерина, пролонгированного действия: «Тринитролонг», пленки буккальные, «Нитрогранулонг», «Сустак-форте», «Сустак-мите», «Нитронг», «Нитро Мак- ретард» таблетки. Мазь нитроглицерина «Нитрол», «Нитро» 2% наносят на область сердца, предплечья, накрывают пергаментной бумагой и закрепляют повязкой, эффект наблюдается через 30-40 минут, длится 2-5 часов (отмеряют прилагающейся линейкой). Пластырь нитроглицерина «Нитродерм», «Нитродиск» обеспечивает длительное поступление нитроглицерина в кровь до 24 часов.

**Изосорбида динитрат** таблетки и капсулы «Нитросорбид», «Кардикет», «Изомак», «Изокет»; в форме аэрозолей «Аэросонит», «Изомак спрей»; препараты-пролонгаты «Кардикет-ретард», «Изомак ретард», «Изокет ретард».

**Изосорбида мононитрат** в таблетках «МоноМак», «Эфокс», «Пектрол», «Оликард», «Моночинкове», препараты-прлонгаты в таблетках «Эфокс-лонг», «Моночинкове-ретард», «Оликард- ретард»

**Нитропентон**  «Эринит»

**Молсидомин** «Сиднофарм», «Корватон».

1. **Блокаторы кальциевых каналов:** Верапамил «Изоптин», «Финоптин»

Дилтиазем «Кардил»

Нифедипин «Коринфар», «Кордафен». «Кордипин», «Фенигидин», «Адалат»

Никардипин «Карден»

Нисолдипин «Сискор»

1. **В-Адреноблокаторы:**

**Неселективные:** Анаприлин «Пропранолол», «Обзидан»

Пиндолол «Вискен»

Надолол «Коргард»

**Кардиоселективные:**Метопролол«Спесикор»,«Эгилок»,«Беталок-зок», Атенолол»Тенормин»

Ацебуталол «Сектраль»

Бисопроло «Конкор»

Бетаксолол «Локрен»

Нитраты применяются при стенокардии для профилактики и купирования приступов, при остром инфаркте миокарда, отеке легких, хронической сердечной недостаточности (например, нитроглицерин, изосорбида динитрат, молсидомин). Нитироглицерин был предложен в 1876 г. и в настоящее время является надежным антиангинальным средством. Он оказывает прямое миотропное действие на гладкие мышцы сосудов и полых органов.

Основные эффекты  **нитратов:**1)Преимущественное расширение емкостных сосудов (вен), при этом увеличивается депонирование крови в них, то есть уменьшается венозный возврат к сердцу, уменьшается объем крови в сосудах малого круга кровообращения, снижается давление наполнения левого желудочка и т.о уменьшается остаточное количество крови в нем во время диастолы. Этот эффект составляет основное лечебное действие при ИБС. 2)Уменьшение тонуса артериол, т.о. уменьшается ОПС в т.ч. при выходе крови из сердца - из левого желудочка в фазу систолы, уменьшается напряжение всего миокарда, уменьшается нагрузка на левый желудочек и уменьшает его потребность в кислороде, кислородное голодание, улучшается коронарный кровоток. Устраняется конфликт между запросом миокарда в кислороде и возможностью его обеспечения.

**Механизм действия**: Нитраты содержат в своем строение оксида азота, который высвобождаясь в организме активирует гуанилатциклазу, которая катализирует образование цГМФ (циклогуанезинмонофосфат) в гладкомышечных клетках, который через цГМФ-зависимую протеинкиназу вмешивается в процессы сокращения. Происходит дефосфолирирование легких цепей миозина и гладкие мышцы расслабляются. Нтраты вызывают расширениеи расслабление многих гладкомышечных органов: бронхов, желчногопузыря, желчных протоков, сфинктера Одди, мочеточников, ЖКТ. Но на сосуды оказывают более выраженные действие.

Это обусловлено тем, что нитраты идентичны по своим биохимическим свойствам ЭРФ (Эндотелиальному релаксирующему фактору), который предположительно и является оксидом азота.

**Показания:** лечение ИБС, стенокардии, купирование и профилактика приступов стенокардии, лечение инфаркта миокарда в острой фазе, (нитроглецирин, изосорбида динитрата растворы в ампулах и во флаконах), в комплексной терапии сердечной недостаточности.

**Побочные эффекты: о**ртостатическая гипотония, рефлекторная тахикардия, повышение внутричерепного давления, головные боли из-за расширения мозговых сосудов, расширение сосудов глаз (но внутриглазное давление не повышается). При резкой отмене нитратов после длительного курса терапии вызывают синдром отдачи (усиление болей грудной клетке, учащение приступов стенокардии, очень редко инфаркт миокарда, внезапная смерть).

Нитраты выпускаются в разных лекарственных формах: таблетках, спиртовых растворах, аэрозолей для сублингвального применения («**Нитроминт»)**, полимерных пленках буккальных (‘**Тринитролонг’).** Нитраты хорошо всасываются через слизистые и кожу, поэтому их можно применять накожно в форме мазей («**Нитромазь»),** пластырей (**‘Нитродерм’).**

**Для купирования приступов стенокардии используют:**

Нитроглецирин под язык (таблетки, капсулы, аэрозоль)- действие развивается через 1-2 минуты и длится 10-30 минут;

Тринитролонг буккально (пленки) -действие наступает через 2-3мин., длится 3-5 часов;

Изосорбида динитрат под язык (таблетки, аэрозоль), действие наступает через 1-2 мин., длится 1час;

Молсидомин под язык (таблетки), действие наступает через 5-10мин., длится 5-7часов;

Все препараты нитратов применяются для профилактики приступов стенокардии внутрь, сублингвально, трансдермально.

**Изосорбида мононитрат «Пектрол», «Моно-мак», «Моночинкове», «Оликард», «Эфокс»,** принимают по 1 таблетке 3-4 раза в день, за 1 час до еды.Пролонгаты **«Эфокс лонг», «Оликард ретард»** принимают по 1 капсуле 2 раза в сутки.Мононитрат является основным метаболитом Изосорбида динитрата, обладает более высокой биодоступностью и имеет более продолжительный Т0.5-6 часов после приема внутрь и в/в введения. Толерантность к нему развивается несколько медленнее и реже, чем к динитрату. Принимают внутрь 2-3 раза в день за 1 час до еды. **Изосорбида динитрат «Кардикет», «Нитросорбид»** таблетки сублингвально купируют приступ стенокардии, но медленнее чем нитроглицерин, через 3-5 минут. Принимают внутрь для лечения ИБС, профилактики приступов стенокардии по 1 таблетке 3-4 раза в день, за 1 час до еды.

**Молсидомин «Сиднофарм», «Корватон»**

По химическому строению имеет сходство с психотропными препаратами «Сиднокарб» и «Сиднофен», но не обладает психотропной активностью.

По механизму действия близок к нитратам, оказывает активное перефирическое вазодилатирующее действие, снижает потребность миокарда в кислороде.

**Нитропентон** «**Эринит» это** синтетический препарат из группы нитратов. Выпускается в виде таблеток, его действие сходно с [нитроглицерином](http://lekarstvennik.ru/spravochnik-lekarstv/nitroglitserin). Однако медленно всасывается в желудочно-кишечном тракте и оказывает медленное, менее сильное, но более продолжительное действие. Умеренно снижает давление. При приеме внутрь эффект наступает через 30 — 45 минут, при приеме под язык — через 15 — 20 минут. Продолжительность действия 4-6 часов. Применяют для предупреждения приступов стенокардии при хронической недостаточности сосудов сердца (коронарной недостаточности).

**2. Блокаторы «медленных» кальциевых каналов**

Применяются при стенокардии и ИБС, для профилактики приступов, для лечения гипертензии, болезни Рейно, при хронической сердечной недостаточности и для купирования гипертонического криза, а Верапамил и Дилтиазем еще и для лечения аритмий.

А так же они занимают важное место в систематическом лечении ИБС. Особенно группа Нифедипина (производные дигидропиридина 1-го поколения). Все препараты помимо антиангинального действия, оказывают гипотензивный эффект, расширяют коронарные сосуды, увеличивают коронарный кровоток, снижают ОПС и тонус периферических артерий, уменьшают постнагрузку сердца. БКК группы Нифедипина практически не оказывают влияние на сократимость и проводимость миокарда, но могут вызывать рефлекторную тахикардию.

Верапамил и Дилтиазем уменьшают сократимость, проводимость, автоматизм миокарда и ЧСС, поэтому применяются при тахиаритмиях и других формах формах аритмий, а так же при стенокардии и гипертензии. Верапамил в/в применяют при острых приступах стенокардии, для купирования гипертонического криза.

В настоящее время созданы производные дигидропиразина 2-го поколения: Нисолдипин, Никардипин, Исрадипин «Ломир», Амлодипин «Калчек», Фелодипин «Плендил». Из них Нислодипин оказывает наиболее избирательное действие на коронарные сосуды.

Основным показанием для БКК является систематическая терапия ИБС, а так же лечение гипертензии, Нифедипин сублингвально применяется для купировния гипертонического криза и приступов стенокардии.

**Побочные эффекты:** головная боль, тошнота, рвота, слабость, отеки нижних конечностей, в области лодыжек, атонические запоры при длительной терапии.

**3.Бета-адреноблокаторы п**рименяются при ИБС, стенокардии, для профилактики приступов, для лечения гипертензии, аритмии, для профилактики мигрени (например, анаприлин, метопролол).Они не оказывают коронарорасширяющее действие, но при стенокардии и ИБС полезен их эффект защиты сердца в стрессовых ситуациях от симпатических влияний. Понижают работу сердца ( ЧСС, силу сердечных сокращений, МОК), снижают потребность миокарда в кислороде.Кроме того, длительный прием б-адреноблокаторов (годами) в 2 раза и более снижает частоту внезапной смерти больных ИБС и после перенесенного инфаркта, повышает переносимость физических нагрузок, сокращает частоту и тяжесть приступов стенокардии. Они способны распределять кровоток в ишемизированную зону.При ИБС предпочтительнее кардиоселективныебета-адреноблокаторы, т.к. они меньше снижают кровообращение в сердце и конечностях, не вызывают бронхоспазма. Они показаны людям с бронхиальной астмой и нарушением периферического кровообращения в анамнезе.

Неселективные бета-адреноблокаторы, проявляющие «внутреннюю симпатомиметическую активность» (Пиндолол «Вискен»), не вызывают нарушений периферического кровообращения конечностей и в тоже время блокируют симпатоадреналовые влияния на сердце, меньше снижают сократимость миокарда и назначаются больным с сердечной недостаточностью и комбинируются с сердечными гликозидами.

Новым антиангинальным средством, с иным механизмом действия является **Триметазидин «Предуктал».** Метаболический препарат, улучшает энергетический обмен в клетках миокарда, что полезно при гипоксии и ишемии, нормализует функцию мембранных ионных каналов, оказывает антигипоксическое действие (повышает устойчивость миокарда к гипоксии), антиоксидантное и цитопротекторное действие на кардиомиоциты. При ИБС триметазидин снижает частоту и продолжительность приступов, позволяет уменьшить потребление нитратов. Применяют в комплексном лечении ИБС, для профилактики приступов стенокардии при ИБС, при головокружении на фоне нарушений мозгового кровообращения, б. Меньера, шуме в ушах. Назначают по 2-3 таблетки в сутки, во время еды. Побочные эффекты редки, возможны аллергические реакции.

**«Валидол»** раствор ментола в метиловом эфире изовалериановой кислоты, выпускается в таблетках, капсулах, каплях (на кусочек сахара). Применяют сублингвально при несильных болях в сердце. Оказывает умеренное коронарорасширяющее действие, которое проявляется в результате раздражения ментолом холодовых рецепторов полости рта, что ведет к рефлекторному расширению коронарных сосудов.

Ментол входит в состав ряда комбинированных препаратов «Корвалол», «Валокардин», «Валосердин», «Валокорми», капли Зеленина, это седативные препараты, которые применяют для лечения неврозов с болями в сердце (кардионеврозы). Применение валидола при типичных приступах стенокардии малоэффективно и даже нежелательно, т.к. ишемия усугубляется, труднее купируется нитратами.

**Контрольные вопросы для закрепления:**

1.Чем характеризуется заболевание ишемическая болезнь сердца? Объяснить патогенез данного заболевания.

2.Какие препараты нитроглицерина применяют сублингвально для купирования приступа стенокардии? Какие меры предосторожности при этом необходимо соблюдать и почему?

3.Как дозируют «Нитро» мазь?

4.Какие препараты, блокаторы кальциевых каналов, применяют сублингвально для купирования приступа стенокардии? Какие меры предосторожности при этом необходимо соблюдать и почему?

**Рекомендуемая литература:**

**Обязательная:**

1. [Фармакология с рецептурой : учебник для медицинских и фармацевтических училищ и колледжей / под ред. В. М. Виноградова. - 5-е изд., испр. - СПб. : СпецЛит, 2009. - 864 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785299004021.html)

2. [Фармакология с общей рецептурой : учеб. / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 240 с. : 26 ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970414378.html)

3. [Фармакология с общей рецептурой : учебник / Д. А. Харкевич. - 3-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 464 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970416662.html)

**Дополнительная:**

**1**. Машковский М.Д. Лекарственные средства.-16-е изд., перераб., испр. И доп.-М.: Новая волна: Издатель Умеренков, 2010.-1216с.

**2**. [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970425183.html)

**3.** [Фармакология / Под ред. проф. Р.Н. Аляутдина. - 4-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 832 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970407103.html)

**4**. [Фармакология: учебное пособие. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. - 400 с.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN5970402605.html)

**5.** [Фармакология : учебник. - 10-е изд., испр., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 752 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408506.html)

**6.** [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учебное пособие / Д. А. Харкевич, Е. Ю. Лемина, В. П. Фисенко, О. Н. Чичен ков, В. В. Чурюканов, В. А. Шорр ; под ред. Д. А. Харкевича. - 5-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 488 с.: ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970412824.html)

**7**. [Фармакология : руководство к лабораторным занятиям : учеб. пособие / Р.Н. Аляутдин, Т.А. Зацепилова, Б.К. Романов, В.Н. Чубарев. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 400 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970410561.html)

**8.** [Основы фармакологии : учебник. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 720 с. : ил.](http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970408964.html)

**Интернет-ресурсы:**

1.Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс) URL: [http://www.rlsnet.ru/book Pharmacology.htm](http://www.rlsnet.ru/book%20Pharmacology.htm)

**Электронные ресурсы:**

1.Электронная библиотека по дисциплине. Лекция по теме: «Антиангинальные средства».