

Препараты для лечения ишемической болезни сердца

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

**Пока есть
болезнь,
будет
не только
страх,
но и
надежда**

**БАТЛЕР
Самюэл**



Эпидемиология

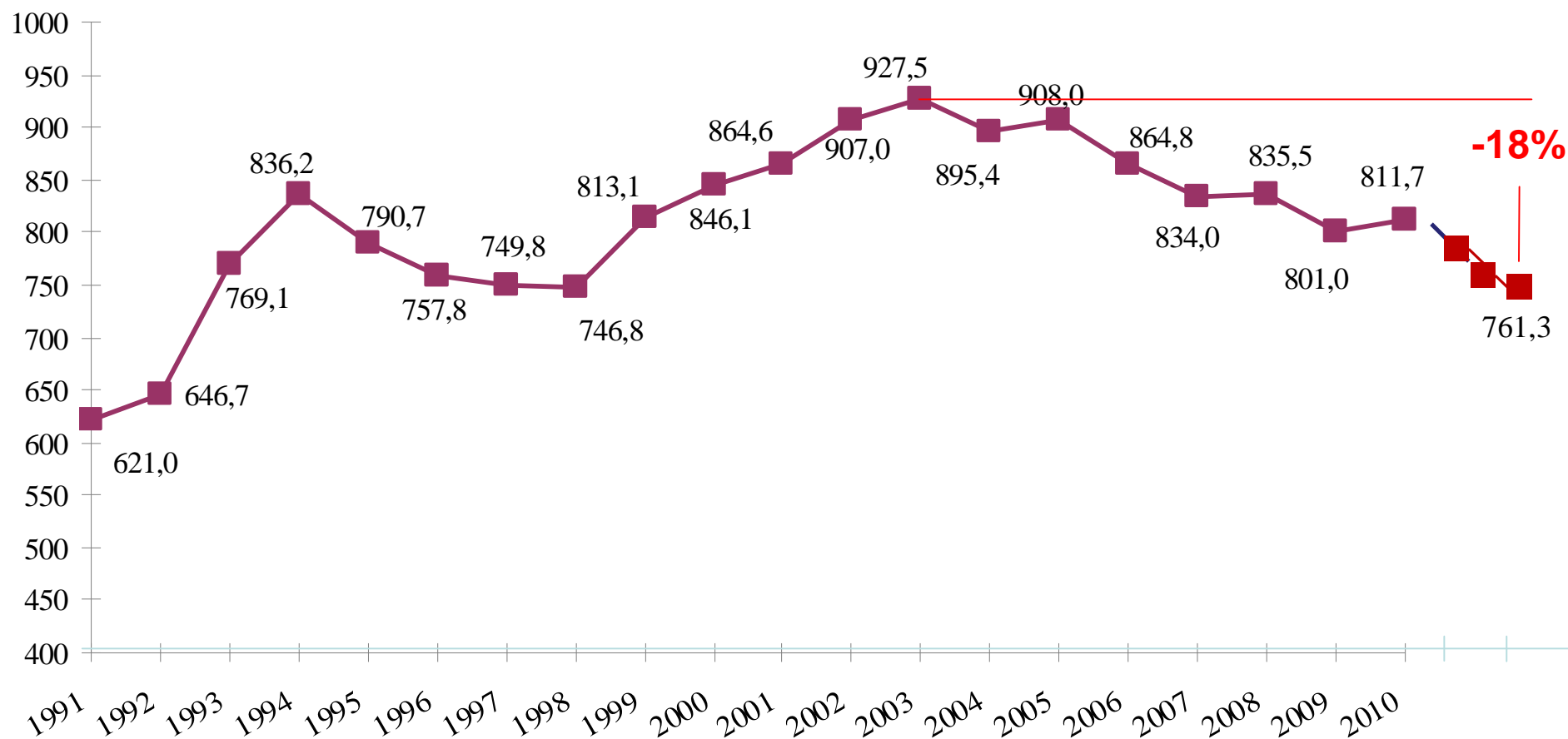
Ø1900 г. – Сердечно-сосудистая смертность составила менее 10% от всех смертей в мире;

Ø2000 г. – Сердечно-сосудистая смертность стала причиной 50% смертей в развитых странах и 25% смертей - в развивающихся;

Ø2020 г. - Ожидается до 25 млн. смертей от ССЗ ежегодно;

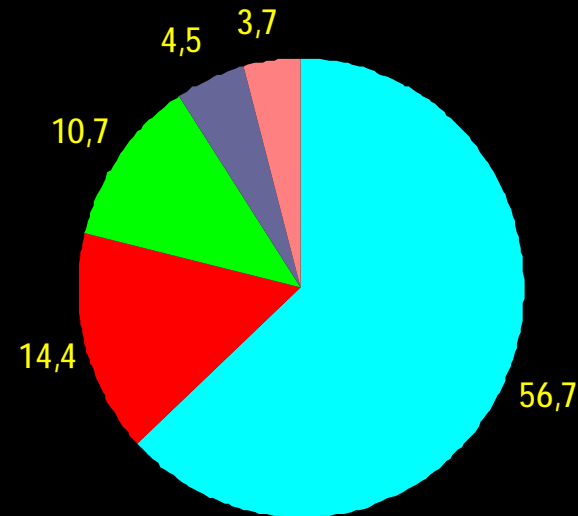
ØССЗ превратятся в ведущую причину смерти, обойдя инфекционные болезни и каждая третья смерть будет от ССЗ.

Динамика коэффициента смертности населения РФ от болезней системы кровообращения (число умерших на 100 тысяч населения)



Хронические неинфекционные заболевания обуславливают 75% всех смертей в Российской Федерации

Структура причин смерти
в Российской Федерации
(Росстат, 2012)



■ БСК
■ Новообразования
■ Внешние причины
■ Болезни органов дыхания
■ Болезни органов пищеварения

∅ на лиц, не достигших возраста в 60 лет, в Российской Федерации приходится

39,7% всех смертей

∅ Суммарный экономический ущерб только от болезней системы кровообращения составляет около 1 трлн. руб. в год (около 3% от ВВП)

Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в России

- Ø Ежегодно в России от ССЗ умирает более 1 млн. человек
- Ø В РФ ХСН I-IV составила 7% (7,9 млн. человек)
- Ø 56.8% пациентов с ХСН с нормальной сократимостью миокарда

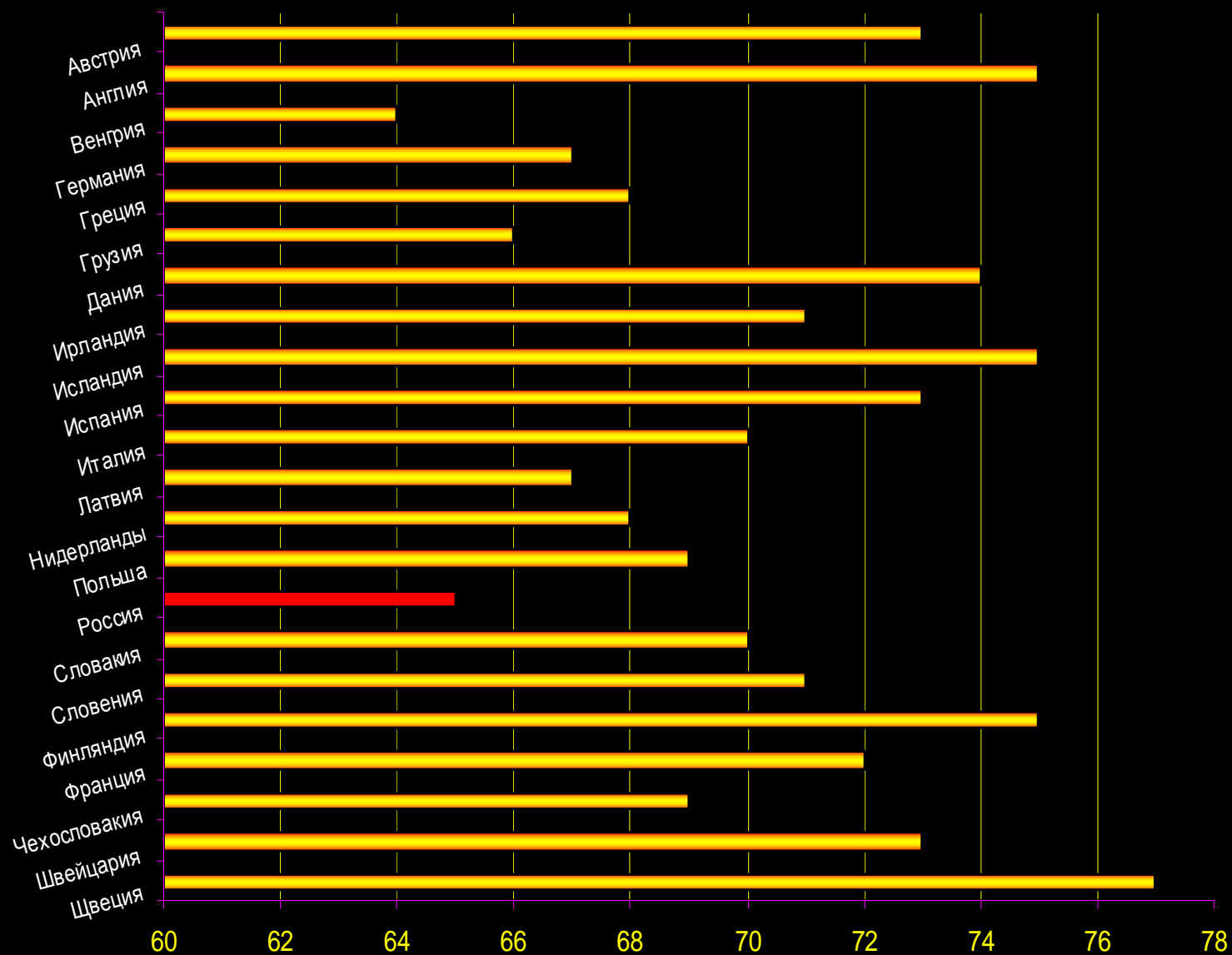


Рекомендации ВНОК

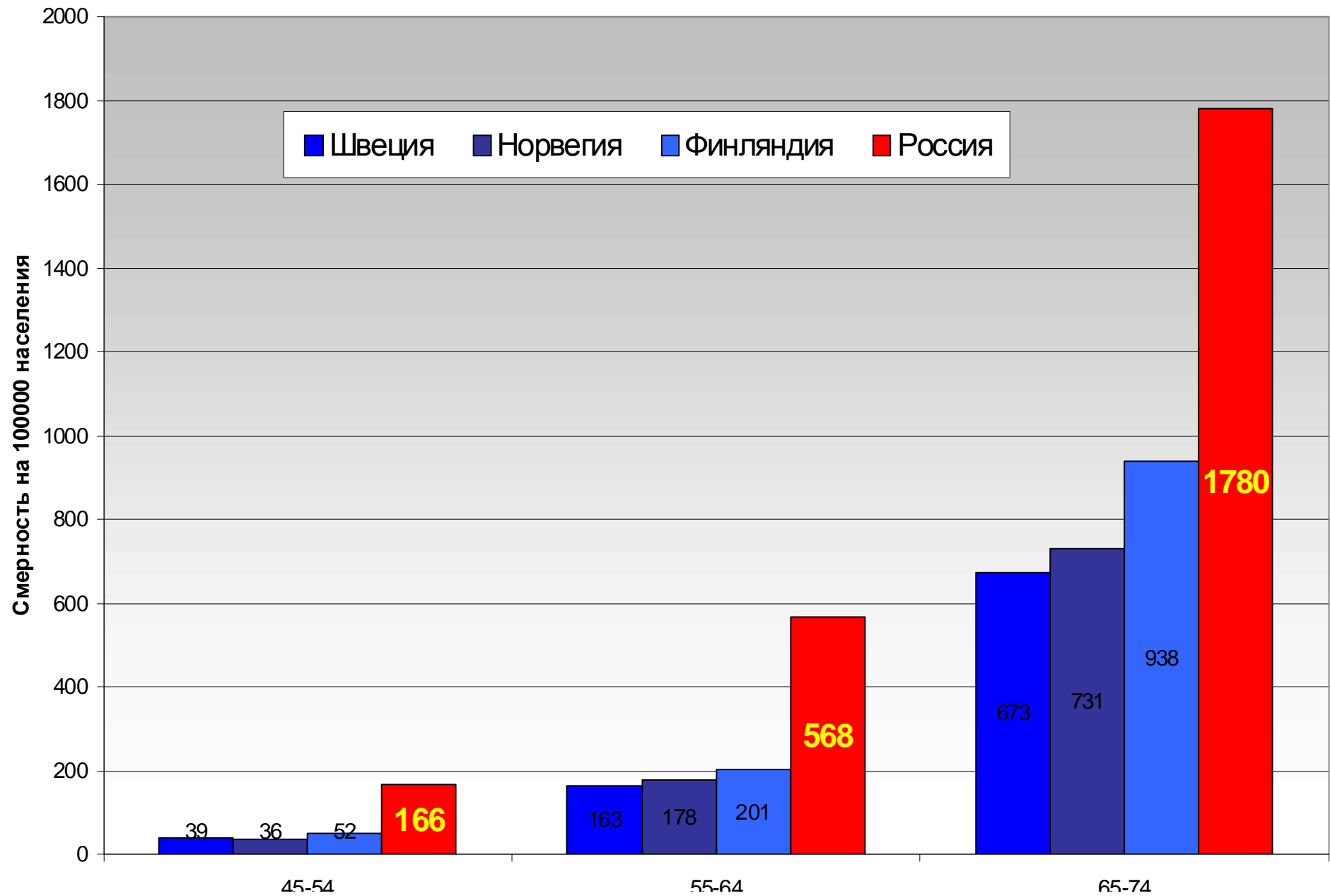
«Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза» - 2009 г.

Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН -2010

Средний возраст «кардиологических больных» в странах Европы



Смертность от ССЗ (женщины)



Клинические проявления ИБС

∅ Под термином *ишемическая болезнь сердца* понимают состояния, связанные с недостаточностью коронарного кровотока.

∅ Клиническая симптоматика определяется распространением атеросклеротических поражений, тяжестью стенозов КА, кислородной потребностью миокарда и остротой развития ишемии.

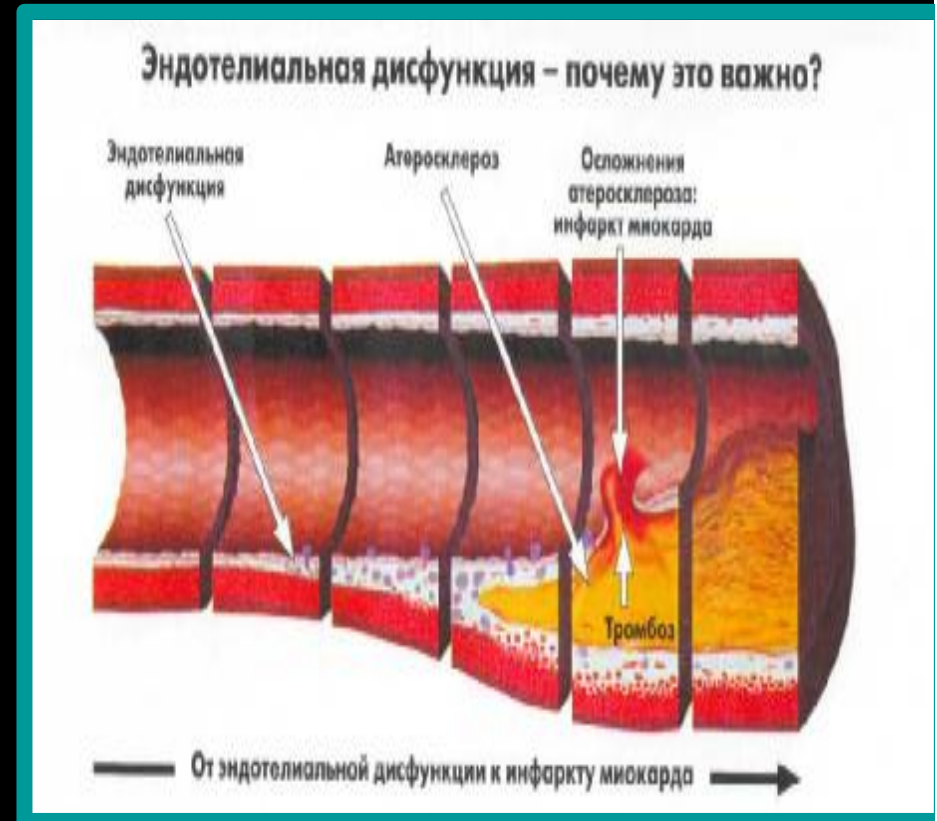
Наиболее часто ИБС проявляется в виде:

∅ Стенокардии

∅ Инфаркта миокарда

Стенокардия

∅ Стенокардия возникает при недостаточности O_2 для потребностей миокарда (такая ситуация часто возникает при атеросклерозе).



Стенокардия

Ø Особенности жалоб больных:

- § **Сильные, давящие боли за грудиной, которые провоцируются физической нагрузкой и прекращаются в покое;**
- § **Боли часто иррадиируют в левое плечо, лопатку, шею, нижнюю челюсть.**

Стенокардия

- Ø *Стабильная стенокардия* - болевой синдром, возникающий при нагрузке и исчезающий в покое или после приема нитратов.
- Ø *Нестабильная стенокардия* - болевой синдром, возникающий в покое или болевые атаки, нарастающие по частоте, продолжительности и тяжести.
- Ø *Безболевая ишемия миокарда* - наличие по ЭКГ данных об ишемии миокарда без каких-либо клинических проявлений.

Стабильная стенокардия напряжения

- ∅ 1 ФК - приступы возникают при больших физических нагрузках.
- ∅ 2 ФК - приступы возникают при ходьбе более 500 м или на 2 этаж.
- ∅ 3 ФК - приступы возникают при ходьбе менее 500 м или на 1 этаж.
- ∅ 4 ФК - приступы возникают при ходьбе менее 100 м или в покое.

Стабильное течение

Обострение

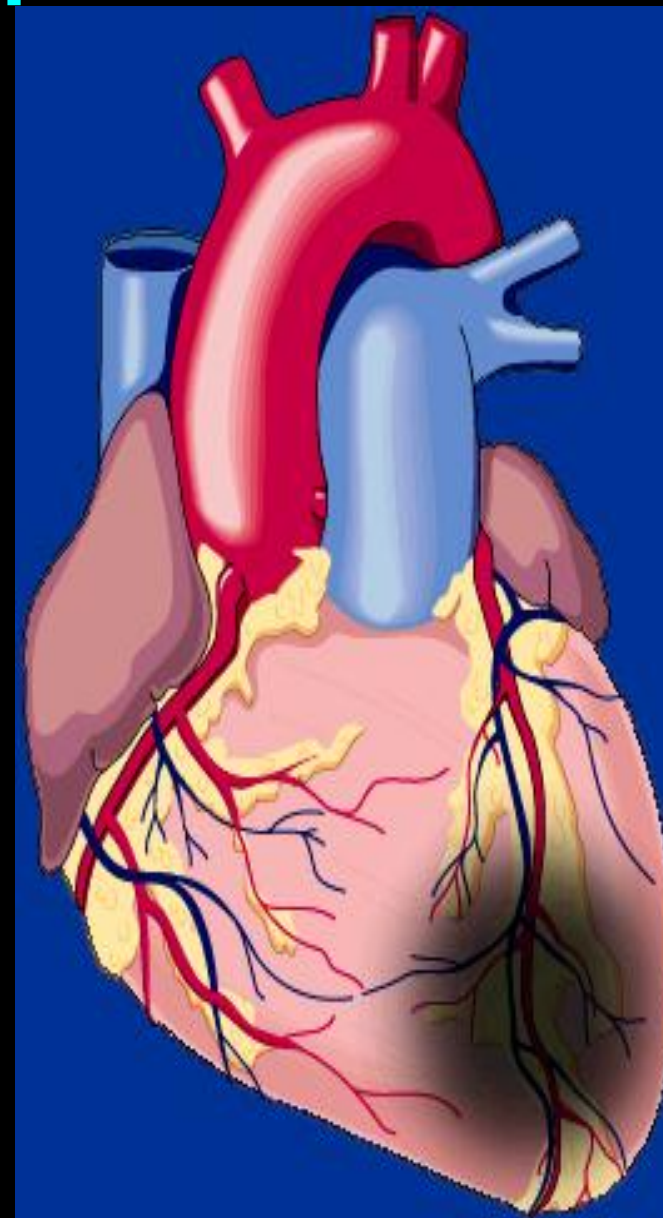
Нестабильная стенокардия -
ИМ без - ST
ИМ с - ST

Стабильное течение

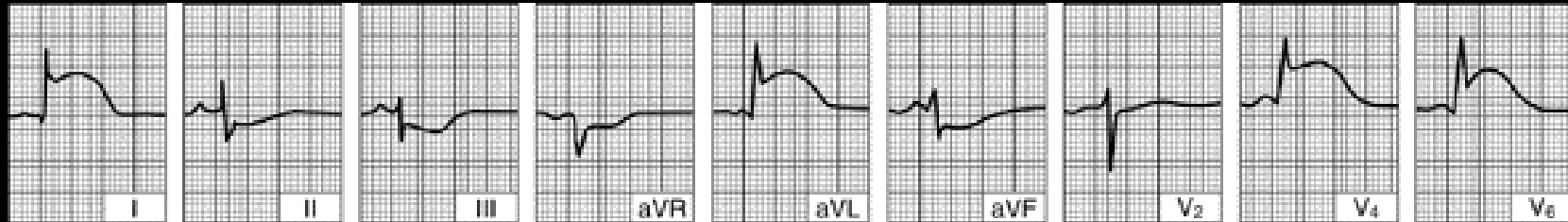


Инфаркт миокарда

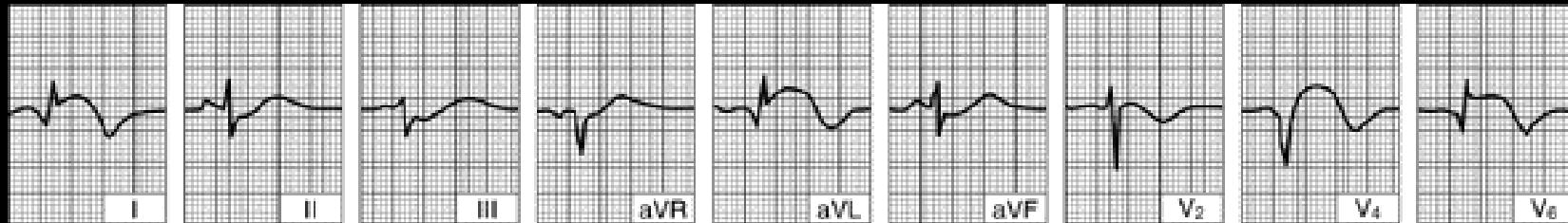
- ∅ Является результатом длительной ишемии миокарда и сопровождается необратимыми повреждениями миоцитов
- ∅ Основные клинические проявления ИМ:
 - Боли за грудиной, одышка и потливость.
 - Болевой синдром продолжительный и не снимается приемом нитроглицерина.
 - ИМ сопровождается повышением СК, ЛДГ, подъемом сегмента ST, инверсией зубца T и со временем - появлением зубца Q.



Передний инфаркт миокарда



Первые часы болезни



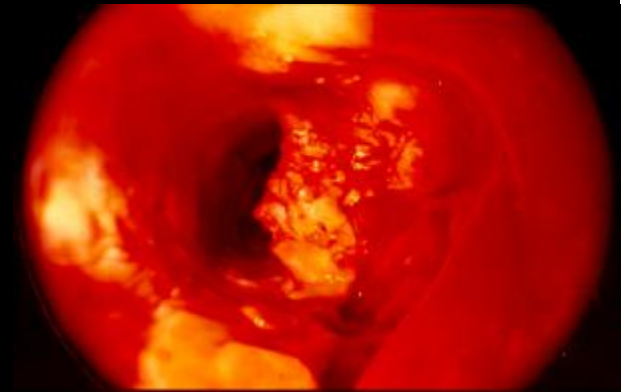
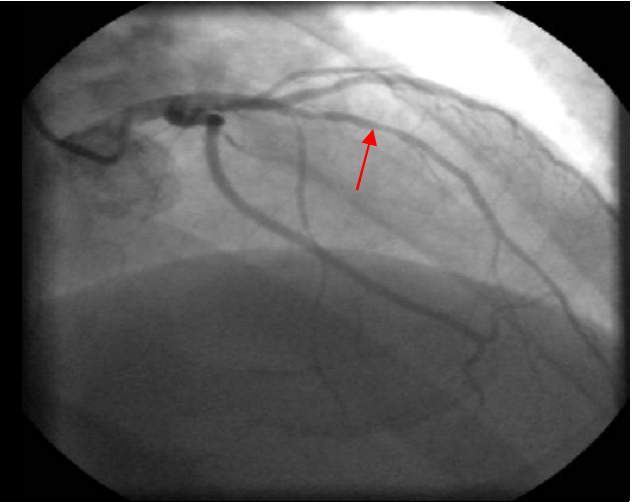
Через 24 часа



Через несколько суток

Цели лечения

- ∅ улучшить прогноз и предупредить возникновение ОИМ или ВС, и, соответственно, увеличить продолжительность жизни
- ∅ уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии для улучшения КЖ



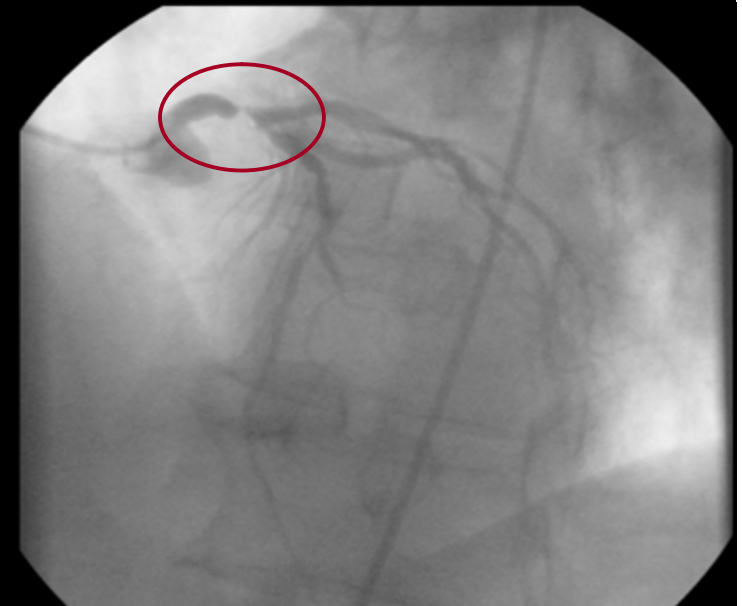
Тактические задачи терапии

- Ø устранение боли;
- Ø предупреждение острого инфаркта миокарда;
- Ø предупреждение внезапной коронарной смерти.

Выбор метода лечения

- ∅ Немедикаментозное лечение
- ∅ Фармакотерапия
- ∅ Реваскуляризация миокарда
(коронарное шунтирование,
коронарная ангиопластика)

Тяжелая стенокардия при
поражении ствола ЛКА



Немедикаментозное лечение

- ∅ Информирование и обучение пациента.
- ∅ Индивидуальные рекомендации по допустимой физической активности.
- ∅ Индивидуальные рекомендации по питанию.
- ∅ Рекомендации курильщикам отказаться от курения; при необходимости назначение специального лечения



Ишемическая болезнь сердца

Ø При медикаментозном лечении стабильной стенокардии предусматривается несколько обязательных элементов, которые американская ассоциация кардиологов называет -

«Азбукой лечения стенокардии»:

«Азбука лечения стенокардии»:

- ∅ **А** - Аспирин и антиангинальные препараты: (*Aspirin and antianginal*).
- ∅ **В** - β-адреноблокаторы и контроль артериального давления: (*Beta-blockers and blood pressure*).
- ∅ **С** - Нормализация уровня холестерина и отказ от курения: (*Cholesterol and cigarettes*).
- ∅ **D** - Диета и лечение сахарного диабета: (*Diet and diabetes*).
- ∅ **Е** - Обучение и физические тренировки: (*Education and exercise*).

Принципы лекарственной терапии стенокардии

- ∅ Уменьшение потребности миокарда в кислороде;
- ∅ Улучшение доставки кислорода к сердцу;
- ∅ Увеличение переносимости миокардом гипоксии.



Классификация антиишемических препаратов:

ЛП, снижающие потребность миокарда в O ₂ и повышающие его доставку	Органические нитраты	<ul style="list-style-type: none"> • Препараты нитроглицерина • Препараты изосорбида динитрата
	Блокаторы Ca каналов	<ul style="list-style-type: none"> • Амлодипин • Верапамил, дилтиазем
	Различные средства	<ul style="list-style-type: none"> • Амiodарон
ЛП, снижающие потребность миокарда в O ₂	β-адреноблокаторы	<ul style="list-style-type: none"> • Пропранолол, атенолол, метопролол, бисопролол
Препараты, препятствующие тромбообразованию	Антиагреганты	<ul style="list-style-type: none"> • Ацетилсалициловая кислота • Тиклопидин • Абциксимаб
	Антикоагулянты	<ul style="list-style-type: none"> • Гепарины
Гиполипидемические препараты	Статины, фибраты, секвестранты ЖК	<ul style="list-style-type: none"> • Симвастатин • Аторвастатин
Кардиопротекторы		<ul style="list-style-type: none"> • Триметазидин (предуктал)

Классификация антиангинальных препаратов

Классификационный признак	Группа	Препараты
По клиническому применению	Препараты, применяемые для купирования приступа	<ul style="list-style-type: none">∅ Нитроглицерин∅ Аэрозольные формы изосорбида динитрата∅ Молсидомин∅ Пропранолол
	Препараты, применяемые для профилактики приступа и осложнений ИБС	<ul style="list-style-type: none">∅ β-адреноблокаторы∅ Органические нитраты∅ Молсидомин∅ БМКК∅ Ингибиторы АПФ∅ Амиодарон∅ Миокардиальные цитопротекторы∅ Антиагреганты

Лекарственные препараты, используемые для лечения стенокардии

∅ Антитромбоцитарные препараты

∅ Бета-адреноблокаторы

∅ Нитраты

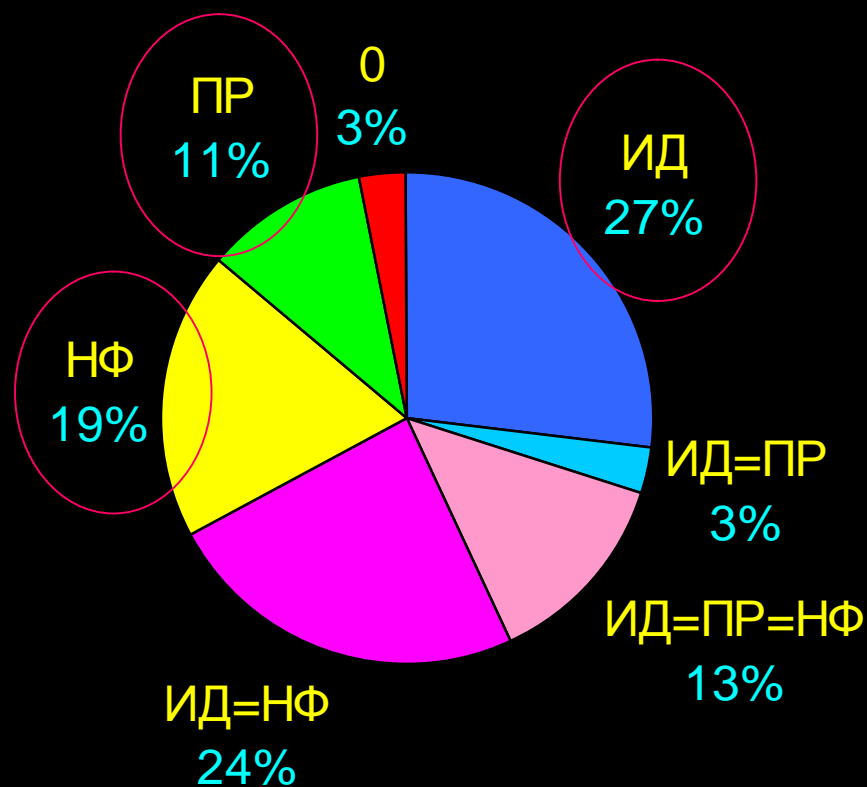
∅ БМКК

∅ Миокардиальные цитопротекторы

∅ Гиполипидемические препараты

∅ Ингибиторы АПФ

Результаты скрининга наиболее эффективного антиангинального препарата при разовом приеме



ИД - изосорбида динитрат,
НФ - нифедипин, ПР -
пропранолол

**Самые эффективные ЛП
монотерапии:**

Нитроглицерин – у 27% больных;

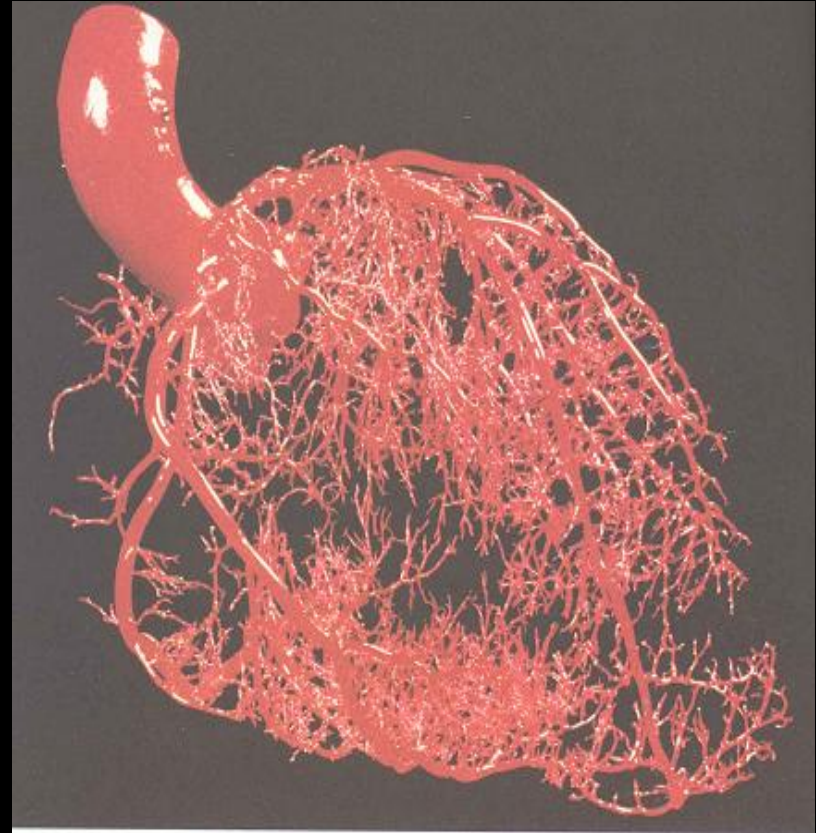
**Антагонисты кальция –
у 19% больных;**

**Бета-блокаторы – у 11%
больных.**

Данные программы КИАП

Ишемическая болезнь сердца

∅ *Антиангинальные ЛП*
– препараты,
способные уменьшать
конфликт между
кислородным
запросом миокарда и
возможностью его
обеспечения.



История нитроглицерина

- Ø В 1846 году итальянец *Асканио Собреро* (A. Sobrero, 1812-1888) синтезировал *нитроглицерин*.
- Ø 70-е года XIX века- *Альфред Нобель* начал энергично строить свою промышленную «империю динамита» и... сам того не подозревая, поставил крупномасштабный фармакологический эксперимент.
- Ø В 1867 году барон *Томас Лодер Брентон* (T. Lauder Brunton, 1844-1916), будущий «отец современной фармакологии», а пока молодой врач-шотландец, сообщил, что *амилнитрит снимает боль при стенокардии*.

История нитроглицерина

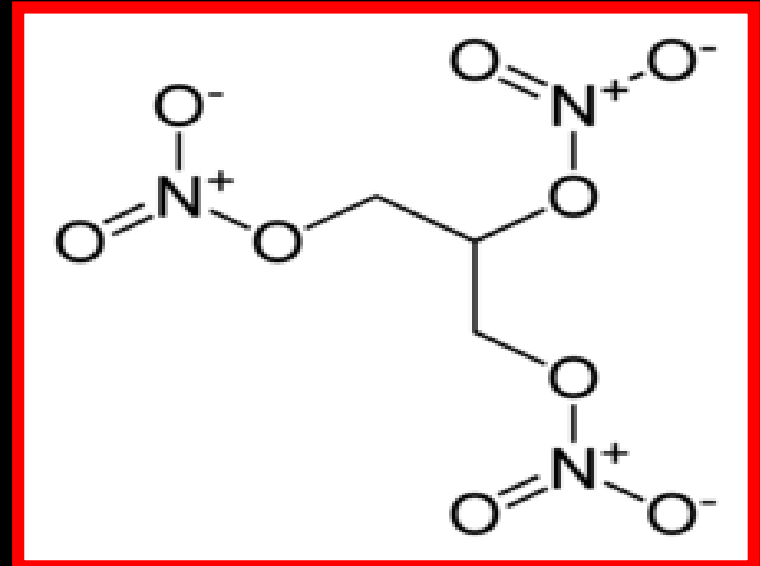
- ∅ *Впервые нитроглицерин был использован для лечения стенокардии в 1876 году британским ученым Уильямом Меррелом, а в 1879 г. Он же правильно определил его дозу и опубликовал статью, после которой началась лавинообразная интеграция нитроглицерина в медицинскую практику.*
- ∅ *Через год фармацевт Уильям Мартиндейл придумал как вводить нитроглицерин в шоколад. В результате получилась более удобная для применения твердая форма.*
- ∅ *В 1882 году нитроглицерин стала производить в США известная фирма Parke, Davis & Co. – сразу в пяти дозировках.*
- ∅ *По злой воле рока жертвой предубеждения пал и сам А. Нобель, которого в 1896 году настигла стенокардия, 25 октября он сообщил Р. Сольману, что отказался от лечения тринитрином: «Разве не ирония судьбы, что врачи прописали мне нитроглицерин для приема внутрь!».*

История нитроглицерина

- ∅ Механизм действия нитроглицерина был окончательно раскрыт только через 200 лет после начала его применения, когда в 1977 году Ферид Мурад объяснил как оксид азота высвобождается из нитроглицерина и взаимодействует с внутренней выстилкой сосудов (эндотелием).
- ∅ Также свой вклад в раскрытие механизмов действия оксида азота и его роли в релаксации сосудов внесли Роберт Ферчготт и Луис Игнаро, которые вместе с Феридом Мурадом в 1988 году получили за свои открытия Нобелевскую премию по медицине.

ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ

Ø Органические нитраты являются полиольными эфирами азотной кислоты ($R-O-NO_2$).



Классификация нитратов

По химическому строению



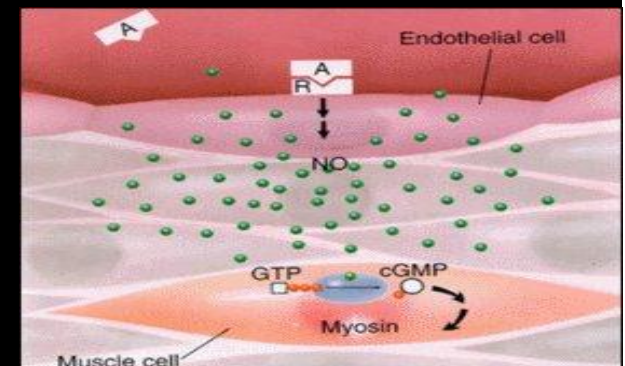
- Ø Нитроглицерин и его депо-формы (сустак, нитронг);
- Ø Препараты изосорбида динитрата (нитросорбид, изо-кет, изо-мак, кардикет);
- Ø Препараты изосорбид-5-мононитрата (моночинкве)
- Ø Производные нитрозопептона (эринит).

По длительности действия

- Ø Препараты короткого действия (нитроглицерин);
- Ø Препараты пролонгированного действия (сустак, нитронг, нитро-мак, тринитролонг, нитросорбид, кардикет).

Фармакодинамика нитратов

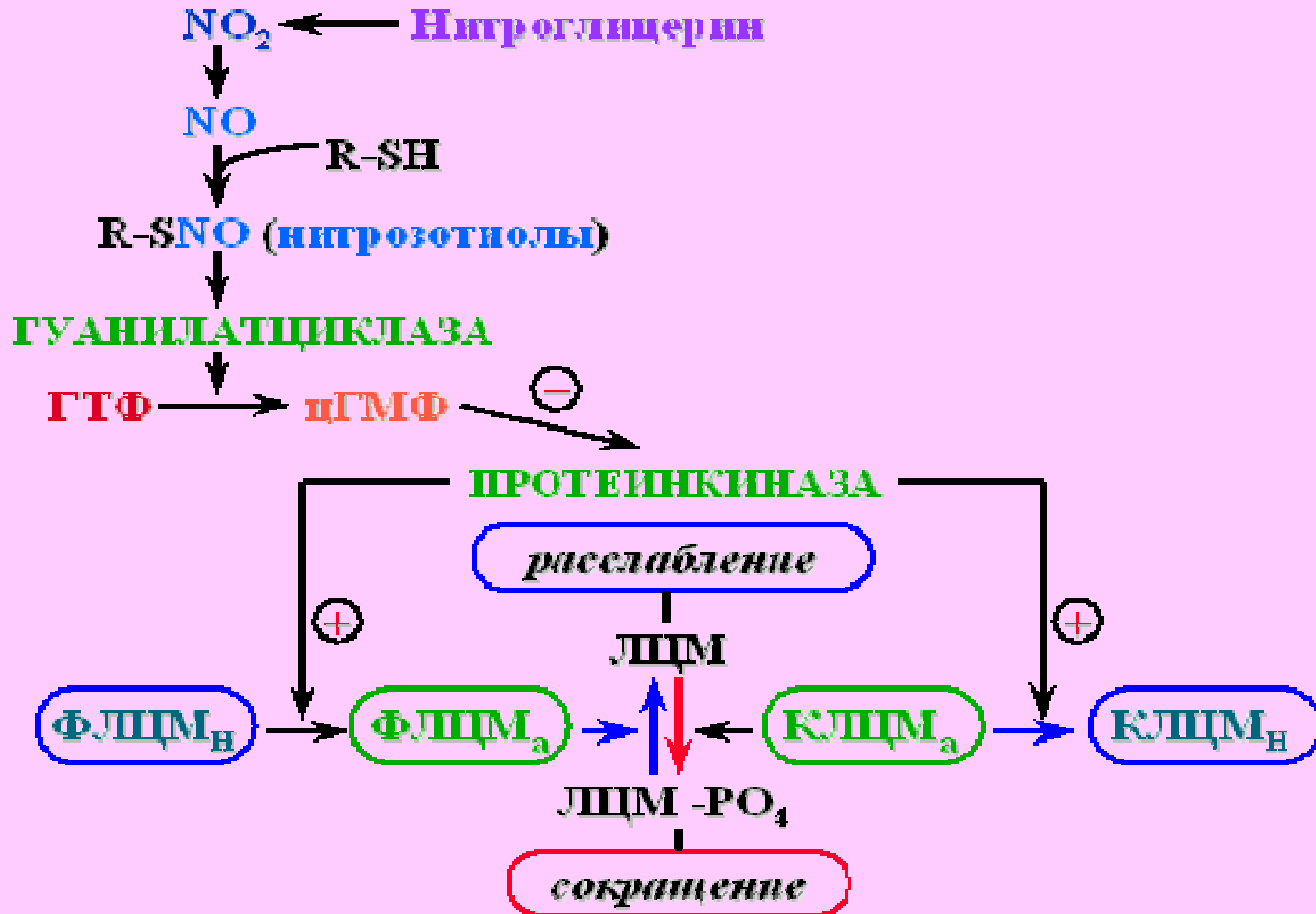
- ∅ Внутри гладкомышечной клетки сосуда, нитраты взаимодействуют с SH-группами (нитратными рецепторами), образуя нитрозоцистеин (нитрозотиол) который превращается в оксид азота (NO), структурно соответствующий физиологическому эндотелиальному расслабляющему (релаксирующему) фактору, образуемому из аминокислоты L-аргинина в неповрежденном эндотелии сосудов.



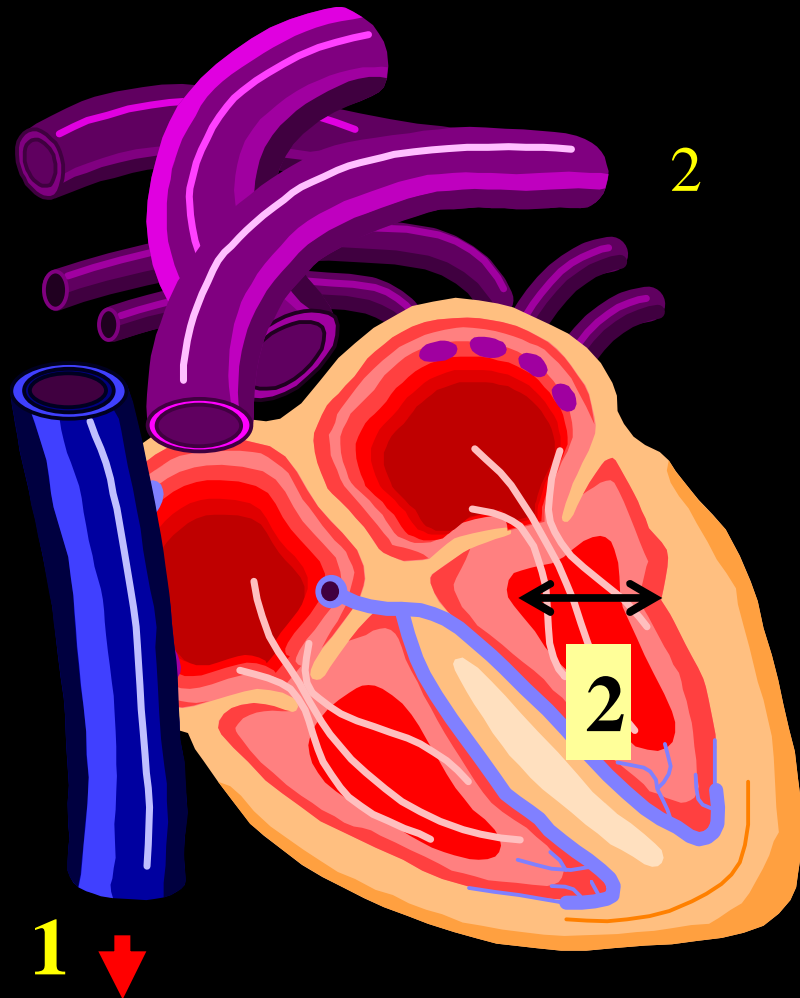
Фармакодинамика нитратов

∅ Под влиянием оксида азота повышается активность гуанилатциклазы, что ведет к увеличению в гладкомышечной клетке цГМФ, что приводит к снижению содержания кальция в цитозоле гладкомышечных клеток и активации протеинкиназы G. В гладкомышечных клетках протеинкиназа G вызывает дефосфорилирование лёгких цепей миозина, что уменьшает количество активных соединений актина и миозина и снижает силу сокращения гладких мышц. Это приводит к уменьшению сосудистого тонуса т.е. вазодилатации.

Механизм действия нитроглицерина



Нитрозовазодилататоры - гемодинамические эффекты

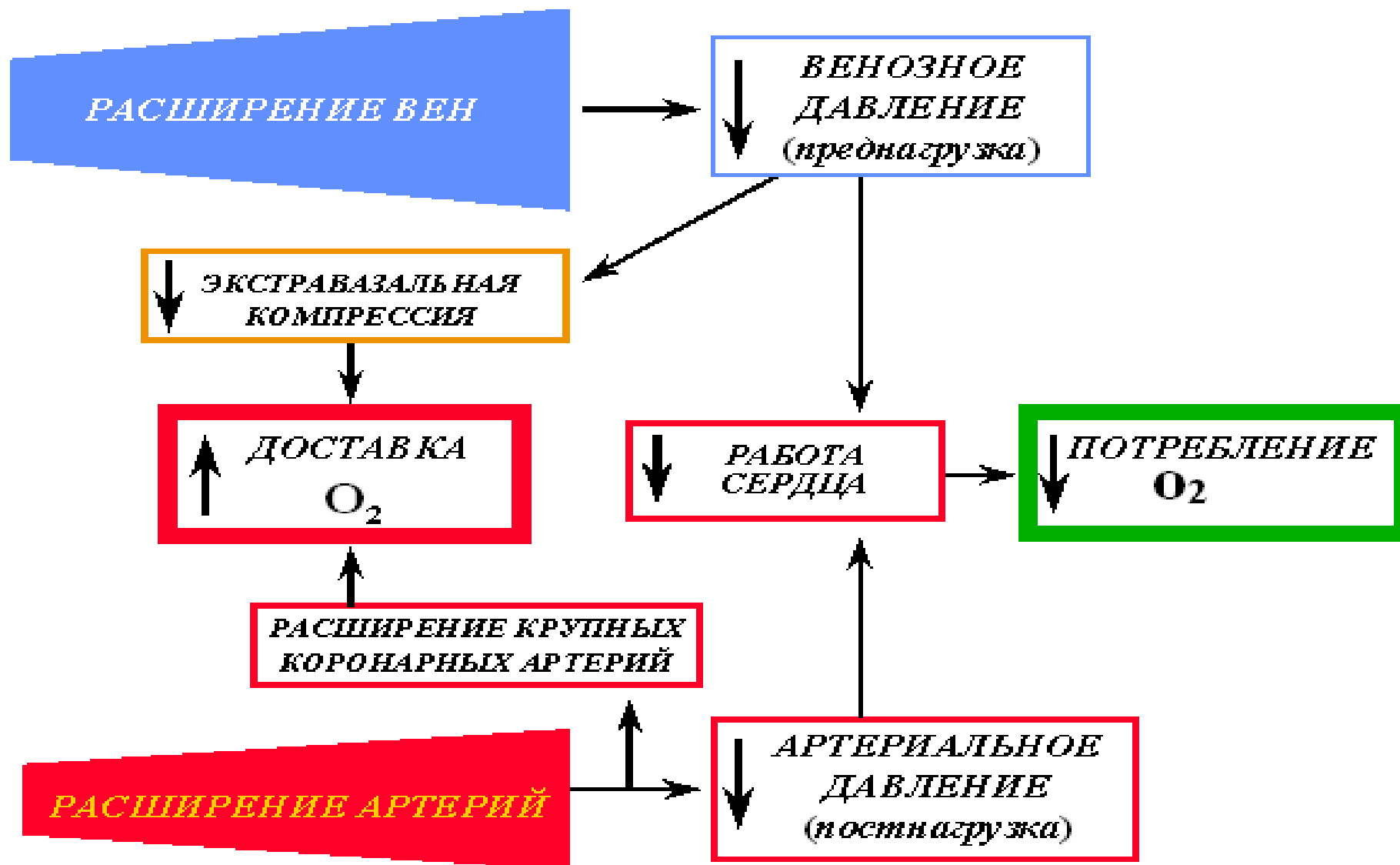


Ø1. Венодилатация, в результате чего уменьшается венозный возврат к сердцу, снижается преднагрузка и потребность миокарда в кислороде (расширение периферических вен и уменьшение притока крови к правому предсердию) .

Ø2. Умеренно расширяют артериолы в большом и малом кругах кровообращения, что снижает постнагрузку на оба желудочка сердца.

Ø **Итогом выше описанных процессов является снижение потребности в O_2 сердцем.**

Фармакологические эффекты нитратов



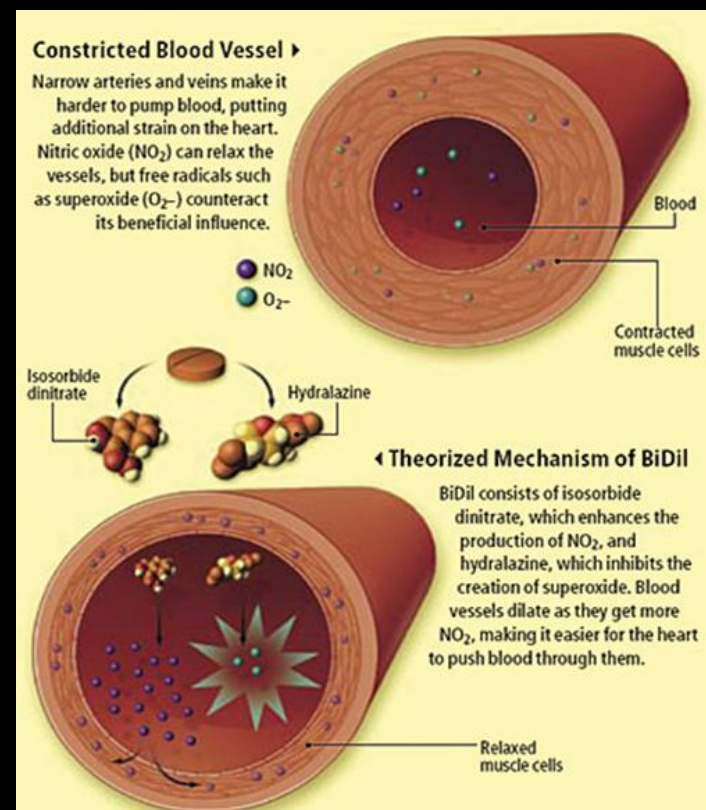
Фармакологические эффекты нитратов

- ∅ Способствует перераспределению коронарного кровотока в ишемизированные субэндокардиальные области миокарда.
- ∅ Снижают диастолическое напряжение стенок желудочков;
- ∅ Угнетают центральные звенья коронаросуживающего рефлекса;
- ∅ Снижают экстравазальное напряжение субэндокардиального слоя.
- ∅ Кроме того в эндотелии под влиянием нитратов:
 - увеличивается выработка простациклинов;
 - снижается синтез тромбоксана A₂ (за счёт увеличения цГМФ);
 - фибринолитическое действие за счет высвобождения тканевого активатора плазминогена из сосудистой стенки.
- ∅ *Это уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов и улучшает микроциркуляцию.*

Ишемическая болезнь сердца

Жизненно важными для кардиологических больных являются три органических нитрата:

- **Нитроглицерин;**
- **Изосорбида динитрат;**
- **Изосорбида 5-мононитрат.**



Препараты группы нитратов

Группа	Препараты	Характеристика
Нитроглицерина	Нитроглицерин	<p>∅ При приеме 0,5 мг под язык препарат определяется в крови через 15 с, концентрация пика достигается через 5 мин. Время действия – до 20 мин.</p> <p>∅ Для купирования приступа стенокардии следует принимать достаточное его количество: от 1–2 таб. до 6–8 таб. для достижения эффекта.</p> <p>∅ Максимальная разовая доза составляет 13 мг, суточная – 39 мг.</p>
	Препараты депо-нитроглицерина: сустак, нитронг, нитро-мак.	∅ В настоящее время не рекомендуются к использованию



Препараты группы нитратов

Группа	Препараты	Характеристика
Нитроглицирина	Трансбуккальные (защечные) формы: тринитролонг, сустабукал, нитрогард	<ul style="list-style-type: none">∅ Можно использовать как для профилактики приступа стенокардии, так и для купирования.∅ Действие начинается через 2–3 мин. и продолжается 3–5 ч в зависимости от скорости рассасывания пленки.
	Трансдремальные формы: мази – нитродерм; пластыри – трансдерм-нитро	<ul style="list-style-type: none">∅ Можно использовать для поддержания достаточно устойчивой концентрации нитроглицирина в крови.∅ Их преимуществом является возможность в любой момент прекратить действие препарата.
	Нитроглицерин для внутривенного введения: перлинганит	<ul style="list-style-type: none">∅ Используется при прогрессировании стенокардии, инфаркте миокарда, гипертоническом кризе.

Фармакокинетические различия основных групп нитратов

Препарат, лекарственные формы, способ применения	Разовая доза, мг	Начало действия, мин	Продол- житель- ность эффекта	Для помощи при неот- ложных со- стояниях	Для долговре- менной терапии
Нитроглицерин:					
таблетки под язык	0,3-0,8	0,5-5	10-30 мин	+	-
аэрозоль для нанесения на слизистую оболочку рта	0,4-0,8	0,5-5	10-30 мин	+	-
для наклеивания на десну	1-2	0,5-5	2-6 ч	+	+
депо-таблетки внутрь	6,5-19,5	20-45	2-6 ч	-	+
2% мазь (крем)	7,5-30	15-60	3-8 ч	-	+
пластыри, пленки, диски	5-20	30-60	до 24 ч	-	+
внутривенно инфузионно	10-200 мгк/мин	-	-	+	-

Препараты группы нитратов

Группа	Препараты	Характеристика
Изосорбида динитрата	Изосорбида динитрат: нитросорбид, изокет (в/в), изомак ретард, кардикет, изоМак Спрей, изомак ТД спрей, динитросорбилонг (трансбукальная форма).	<ul style="list-style-type: none">∅ Изосорбид динитрат можно принимать сублингвально, внутрь, трансдермально, в виде ингаляций, внутривенно или путем инфузии в коронарное русло.∅ После приема под язык максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2–5 мин; после приема внутрь - через 1 час.∅ Длительность его действия 4-6 ч; ретардных форм - 12-24 часа, сублингвальных 1-2 часа; после приема таблеток для разжевывания - до 2 часов.∅ Препараты для ингаляционного введения (Изо-Мак Спрей) действуют так же быстро, как и нитроглицерин при сублингвальном приеме, однако эффект длится в пять раз дольше.∅ Динитросорбилонг - препарат буккального применения; его аппликация на слизистую оболочку десны вызывает антиангинальный эффект через 15 мин. и продолжительностью 6-10 часов.∅ Изомак ТД спрей наносится в виде аэрозоля на кожу, создавая депо в ее глубоких слоях

Фармакокинетические различия основных групп нитратов

Препарат, лекарственные формы, способ применения	Разовая доза, мг	Начало действия, мин	Продол- житель- ность эффекта	Для помощи при неот- ложных со- стояниях	Для долговре- менной терапии
Изосорбида динитрат:					
таблетки под язык	2,5-10	5-20	45-120 мин	-	+
аэрозоль	1,25-2,5	1-2	45- 120 мин	+	+
для наклеивания на десну	20-40	5-20	2-6 ч	-	+
депо-таблетки внутрь	10-60	15^15	2-6 ч	-	+
ретард-таблетка (капсула)	20-120	60-90	12-24 ч	-	+
аэрозоль на кожу	30-120	30-60	12-24 ч	-	+
мазь	30-120	30-60	12-24 ч	-	+
пластыри, пленки, пакеты	30-120	30-60	12-24 ч	-	+
внутривенно инфузионно	2-10 мг/ч	-	-	+	-

Препараты группы нитратов

Группа	Препараты	Характеристика
Изосорбида 5-мононитрата	Изосорбид-5-мононитрат: моночинкве, моночинкве-ретард, мономак, мономак-депо, моносан, оликард ретард, пектрол	<p>Ø Для изосорбида 5-мононитрата, единственного из всех нитропрепаратов, характерна линейная зависимость «доза – эффект».</p> <p>Ø Его препараты применяют только для предупреждения приступов стенокардии.</p> <p>Ø Для уменьшения риска развития гипотензии их рекомендуется принимать не до еды, как это принято для других нитратов, а после приема пищи.</p> <p>Ø Действие изосорбид 5-мононитрата не снижается при печеночной недостаточности</p>

Фармакокинетические различия основных групп нитратов

Препарат, лекарственные формы, способ применения	Разовая доза, мг	Начало действия, мин	Продол- житель- ность эффекта	Для помощи при неот- ложных со- стояниях	Для долговре- менной терапии
Изосорбида 5- мононитрат					
обычная таблетка	20-40	30-60	3-6 ч	-	+
ретард-таблетка (капсула)	30-100	60-90	12-24 ч	-	+
Молсидомин:					
обычная таблетка	2-4	20	2-3 ч	+	+
ретард-таблетка	4-8	20	4-6 ч		+

Фармакокинетические различия основных групп нитратов

Показатели	Нитроглицерин	Изосорбида динитрат	Изосорбида-5- моонитрат
Пресистемная элиминация	выражена	выражена	отсутствует
Биодоступность (%) при приеме под язык внутри	50 5-15	50-60 20-25	- около 100
Метаболизм в печени (активация препарата)	выражена	выражена	незначительна

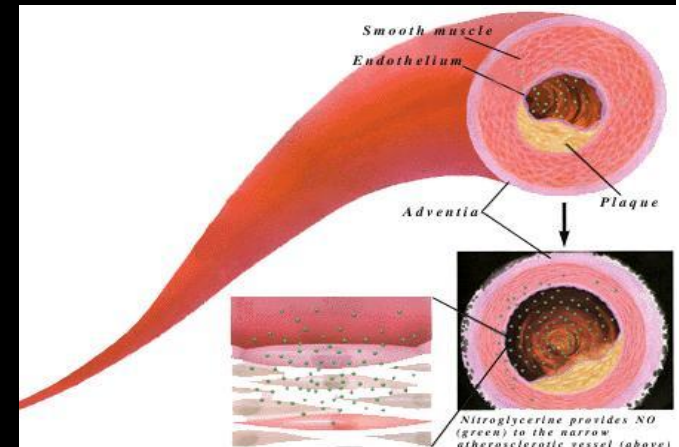
Нитровазодилататоры

Действующее вещество	Препарат	Обычная дозировка
Нитроглицерин (глицерил тринитрат)	Нитроминт, Нитрокор, Нитронг форте	0,3-1,5 мг п/я при приступах 6,5-13мг*2-4/сутки
Изосорбида динитрат	Изокет-спрей Кардикет, Изо-мак, Нитросорбид	1,25-3,75 мг п/я 20-120 мг/сут
Изосорбида моонитрат	Моночинкве, Оликард ретард, Пектрол	40-240 мг/сут
Молсидомин	Диласидом, Диласидом-ретард	2-8мг* 2-3 / сутки

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Артериальная гипотония

- ∅ Более, чем на 10-15 мм рт. ст.
- ∅ При этом ухудшается перфузия органов, в том числе сердца.
- ∅ Нарастает компенсаторная рефлекторная тахикардия.
- ∅ Этанол увеличивает опасность развития артериальной гипотонии, ортостатического коллапса.



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Головная боль

- ∅ **Возникновение головной боли после приема нитроглицерина связано с его действием на *сосуды мозга и твердой мозговой оболочки.***
- ∅ **Болевых рецепторов в ткани мозга нет, есть в сосудах твердой мозговой оболочки.**
- ∅ **Развивается *паретическая вазодилатация.* Пациент ощущает пульсацию вследствие избыточно расширенных сосудов мозга и твердой мозговой оболочки. Затем - пульсация прекращается, так как мозг стремится избежать этого состояния и включаются артерио-венозные шунты - происходит перераспределение кровотока.**
- ∅ **Вследствие паретической вазодилатации развивается *асептическое воспаление сосуда.***

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Повышение внутричерепного давления.

Чувство жара, гиперемия лица.

∅ **Возникает вследствие паретической вазодилатации поверхностных сосудов.**

Изжога.

∅ **Результат расслабления мышц кардиального сфинктера пищевода и попадания кислого содержимого желудка в пищевод.**

Синдром отмены.

∅ **усиление болей в грудной клетке;**

∅ **учащение приступов стенокардии;**

∅ **инфаркты миокарда.**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Толерантность

∅Толерантность – уменьшение продолжительности и выраженности эффекта препарата **при регулярном применении** или **потребность в применении всё большей и большей дозы для достижения того же эффекта.**



Механизм развития толерантности к нитратам:

- ∅ **Постоянно высокий уровень нитратов в крови ведет к насыщению их рецепторов, расположенных в гладкой мускулатуре сосудов, истощению запасов SH-групп, обеспечивающих превращение молекул нитратов в NO; вследствие этого теряется реактивность сосудов и ослабляется вазодилатирующий эффект нитратов;**
- ∅ **При приеме нитратов на 20% снижается почечный кровоток (что поддерживает высокую концентрацию нитратов в крови) и повышается продукция контррегулирующих нейрогуморальных факторов для поддержания адекватного кровотока в почках (ренин-ангиотензиновая система), что в свою очередь затрудняет вазодилатирующее действие нитратов;**
- ∅ **Уменьшается активность гуанилатциклазы и содержание цГМФ.**

Мероприятия по предупреждению и преодолению толерантности к нитратам:

- ∅ Следует обеспечить прерывистый прием нитратов внутрь в течение суток таким образом, чтобы свободный период времени с момента поступления их в кровь составлял 10-12 ч.
- ∅ Надо учитывать, что существует циркадный ритм ишемии миокарда.
- ∅ У большинства пациентов наибольшее количество эпизодов ишемии миокарда наблюдается рано утром, плавно снижаясь к середине дня.
- ∅ Второй пик ишемии приходится на послеобеденное время, наименьшее число случаев ишемии миокарда наблюдается в ночное время.
- ∅ Поэтому целесообразно принимать нитраты утром и днем и не принимать препараты на ночь; в случае появления приступа стенокардии в вечернее или ночное время следует принять нитроглицерин сублингвально.

Мероприятия по предупреждению и преодолению толерантности к нитратам:

- ∅ Если у больного существует другой суточный ритм ишемии миокарда, что можно уточнить с помощью суточного ЭКГ-мониторирования, следует изменить режим применения нитратов в течение суток, стараясь обеспечить 10-12 часовый промежуток времени, свободный от их приема;

Мероприятия по предупреждению и преодолению толерантности к нитратам:

- ∅ Толерантность к нитратам развивается гораздо реже при лечении малыми дозами препаратов, поэтому можно попытаться индивидуально подобрать дозу и принимать ее с интервалом 8-12 ч.
- ∅ Если такая доза неэффективна, то можно попытаться сочетать эту дозу препарата с другими антиангинальными средствами (β -адреноблокаторами); можно сочетать прием органических нитратов с ингибиторами АПФ, содержащими SH-группу, например, каптоприлом. Эти препараты потенцируют антиангинальный и антиишемический эффекты изосорбида динитрата и других нитратов;
- ∅ При развитии толерантности к нитратам необходимо отменить их на 3-5 дней, а на это время назначить другое антиангинальное средство (например, молсидомин, к которому толерантность не развивается); в дальнейшем антиангинальный эффект нитратов восстанавливается;
- ∅ Можно провести лечение унитиолом (он является донатором SH-групп) внутримышечно по 5 мл 5% раствора 2 раза в день в течение 5-7 дней, однако метод не получил широкого распространения, так как считается малоэффективным.

Показания к применению нитроглицерина

Препараты короткого действия:

- Ø Купирование приступов стенокардии
- Ø Гипертензия малого круга кровообращения, инфаркт миокарда (нитроглицерин внутривенно).
- Ø Принимают препарат лёжа или сидя с приподнятыми ногами, чтобы предотвратить отток крови к нижним конечностям –возможен коллапс.
- Ø При купировании приступа стенокардии повторный приём возможен через 5 мину.
- Ø Спиртовой раствор капают на сахар (не на хлеб).

Показания к применению нитроглицерина

Препараты пролонгированного действия:

- Ø Профилактика приступов стенокардии;
- Ø Лечение застойной сердечной недостаточности;
- Ø Лечение больных в постинфарктном состоянии;
- Ø Тринитролонг в виде плёнок – для устранения приступа стенокардии и профилактики.
- Ø Нитродерм ТТС (трансдермальная терапевтическая система) апплицируется на кожу грудной клетки. Он покрывает 10 см² поверхности кожи и содержит 25 мг нитроглицерина. Начало эффекта через 1,5 часа. Длительность действия – сутки.

Показания для внутривенного введения нитроглицерина:

- ∅ **Нестабильная стенокардия, особенно быстро прогрессирующая;**
- ∅ **Инфаркт миокарда (острый период);**
- ∅ **Вазоспастическая форма стенокардии;**
- ∅ **Острая левожелудочковая недостаточность, тяжелое течение хронической недостаточности кровообращения.**



Показания к применению изосорбида динитрата

Препараты короткого действия

∅ **Купирование приступа стенокардии.**

Препараты пролонгированного действия

∅ **Предупреждение приступов стенокардии;**

∅ **Лечение больных, перенесших инфаркт миокарда;**

∅ **Препараты изосорбида динитрата переносятся лучше.**

∅ **Препараты для орошения полости рта не вдыхать, в момент введения аэрозоля задержать дыхание и не глотать. Струю аэрозоля направлять на внутреннюю поверхность щеки.**

∅ **Таблетки для жевания – одну таблетку разжевать, подержать в полости рта не менее 2 минут, затем проглотить.**

Показания к применению изосорбида – 5 - мононитрат

*Препараты пролонгированного
действия*

∅ Предупреждение приступов
стенокардии;

∅ Лечение больных, перенесших инфаркт
миокарда.

∅ Препараты хорошо переносятся.

Противопоказания к назначению нитроглицерина:

- ∅ Кровоизлияние в мозг;
- ∅ Повышенное внутричерепное давление;
- ∅ Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 100 мм. рт. ст., диастолическое АД ниже 60 мм рт. ст.);
- ∅ Гиповолемия (ЦВД ниже 4-5 мм рт. ст.);
- ∅ Аллергическая реакция на нитраты;
- ∅ Закрытоугольная форма глаукомы с высоким внутриглазным давлением (при открытоугольной форме глаукомы нитроглицерин не противопоказан).

Противопоказания для внутривенного введения нитроглицерина:

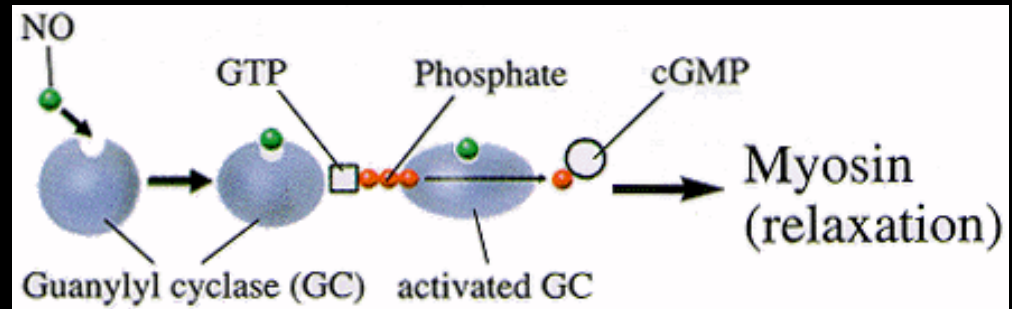
- ∅ Аллергические реакции и гиперчувствительность к нитроглицерину;
- ∅ Артериальная гипотензия;
- ∅ Не корригируемая гиповолемия, низкое ЦВД;
- ∅ Нарушение мозгового кровообращения.

**Производные сиднониминов
(нитратоподобные соединения)
Молсидомин (корватон, сиднофарм).**

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- ∅ Молсидомин, как и нитраты приводит к образованию оксида азота. Однако образование оксида азота тиолонезависимо.**
- ∅ Молсидомин (SIN-10), превращается в активный метаболит SIN-1, последний самопроизвольно (без ферментов тиолов, которые со временем истощаются) трансформируют в метаболит SIN-1A, с высвобождением оксида азота.**

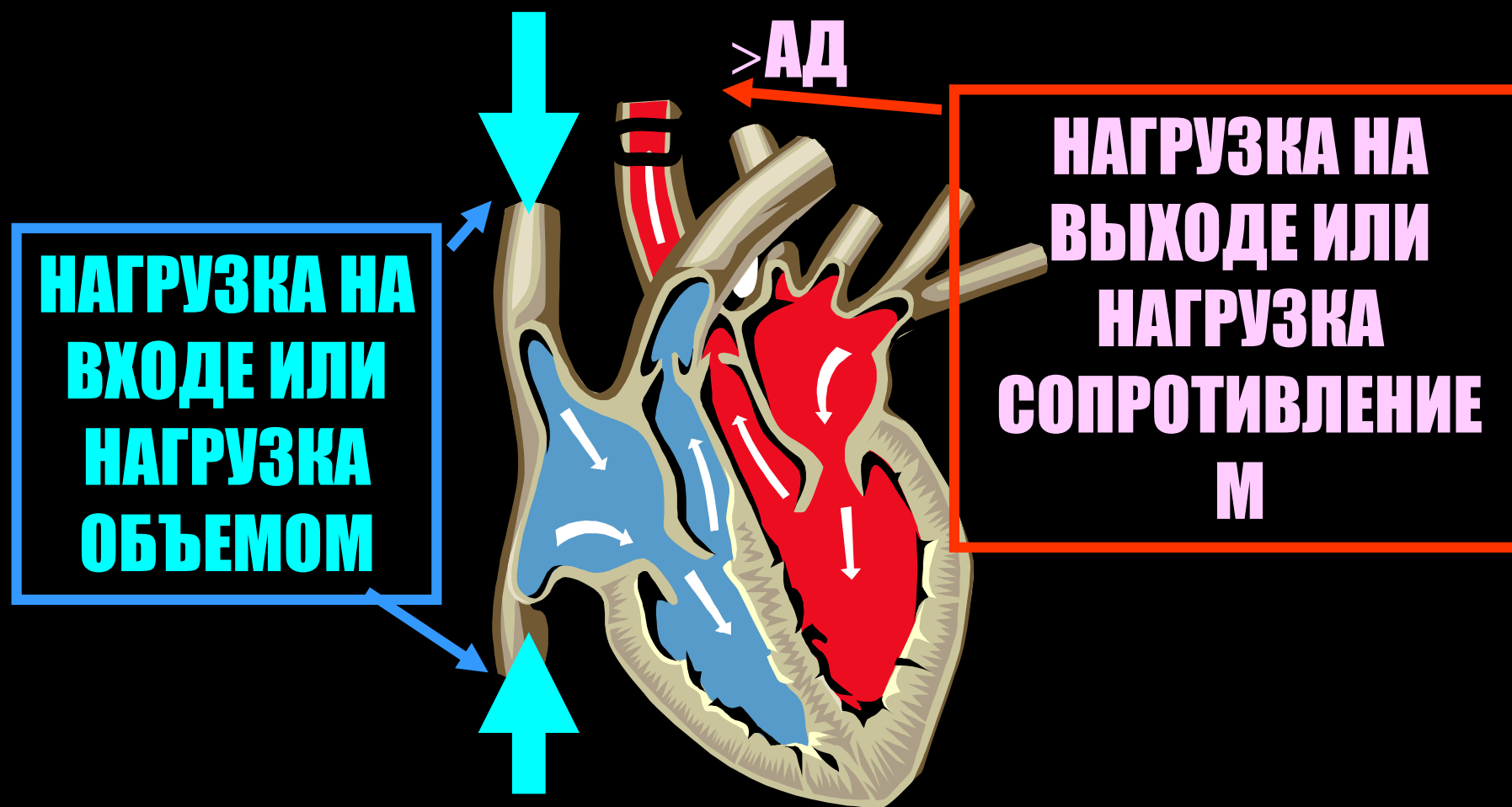
Производные нитроглицерина (нитратоподобные соединения) Молсидомин (корватон, сиднофарм).



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- Ø Оксид азота активизирует гуанилатциклазу, увеличивает образование цГМФ, активизирует фермент цГМФ-зависимую протеинкиназу. В свою очередь протеинкиназа G путем фосфорилирования ингибирует киназу легких цепей миозина (КЛЦМ), а также снижает внутриклеточную концентрацию кальция – и расслабляются венозные сосуды.
- Ø В результате уменьшается преднагрузка, снижается напряжение стенок левого желудочка, уменьшается потребность сердца в кислороде.

Производные сиднониминов
(нитратоподобные соединения)
Молсидомин (корватон, сиднофарм).



ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ∅ Уменьшение преднагрузки за счёт венодилатации. Более избирательное, чем для нитратов, периферическое венодилатирующее действие.
- ∅ Повышение коронарного кровотока.
- ∅ Улучшение коллатерального кровотока, т.к. уменьшает агрегацию и адгезию тромбоцитов (подавляет синтез тромбоксана A_2).
- ∅ Увеличивает эластичность крупных артерий, что уменьшает нагрузку сопротивления на левый желудочек во время систолы.

**Производные сиднониминов
(нитратоподобные соединения)
Молсидомин (корватон, сиднофарм).**

Фармакокинетика.

- ∅ Хорошо всасывается в кишечнике и значительно меньше, чем нитроглицерин, подвержен эффекту первого прохождения через печень.**
- ∅ При приеме внутрь биодоступность препарата 60-70%.**
- ∅ При приеме внутрь начало действия через 20 мин, продолжительность от 4-6 ч (обычные таблетки) до 12ч (ретардные формы).**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

Побочные эффекты наблюдаются реже, чем при лечении нитратами, и проявляются в виде:

- ∅ Артериальная гипотония.
- ∅ Головная боль (реже, чем от нитратов).
- ∅ Толерантность развивается медленно.
- ∅ Феномен «обкрадывания» очень редко.

ПРИМЕНЕНИЕ

Ø Препараты короткого действия:

- купирование приступа стенокардии.

Ø Препараты пролонгированного действия:

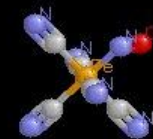
- предупреждение приступов стенокардии.

НИТРОПРУССИД НАТРИЯ

Фармакологическое действие.

- Ø Периферическое вазодилатирующее действие обусловлено действием нитрогруппы (NO).
- Ø нитропруссид = донатор NO → S- нитрозотиол - (Fe) в гемовой группе ГЦ → повышение активности ГЦ → повышение концентрации цГМФ → снижение свободного Ca^{2+} → расслабление гладкомышечных клеток.
- Ø Оказывает артериодилатирующее, венодилатирующее и гипотензивное действие.
- Ø Уменьшает пред- и постнагрузку и потребность миокарда в кислороде.
- Ø Гипотензивный эффект после в/в введения развивается в первые 2-5 мин, а через 5-15 мин после окончания введения АД возвращается к исходному уровню.

НИТРОПРУССИД НАТРИЯ



Фармакокинетика.

- ∅ $T_{1/2}$ - 4 ч.
- ∅ В организме нитропруссид натрия метаболизируется ферментами эритроцитов в цианиды, которые при участии ронидазы печени превращаются в тиоцианат.
- ∅ Выводится почками (20% в неизмененном виде), с желчью.

Показания.

- ∅ Гипертонический криз;
- ∅ Сосудистые спазмы, вызванные отравлением спорыньей;
- ∅ Управляемая гипотензия;
- ∅ Сердечная недостаточность IIБ-III стадии, резистентная к лечению диуретиками, сердечными гликозидами.

НИТРОПРУССИД НАТРИЯ

Противопоказания.

- ∅ гиперчувствительность,
- ∅ острое нарушение мозгового кровообращения,
- ∅ черепно-мозговая гипертензия,
- ∅ гипотиреоз,
- ∅ аортальный стеноз,
- ∅ артериовенозный шунт,
- ∅ коарктация аорты,
- ∅ атрофия зрительного нерва,
- ∅ глаукома,
- ∅ печеночная и/или почечная недостаточность,
- ∅ беременность,
- ∅ период лактации,
- ∅ дефицит витамина В12.

НИТРОПРУССИД НАТРИЯ

Побочные эффекты.

- ∅ Снижение АД,
- ∅ синдром "рикошета" при быстром прекращении инфузии,
- ∅ головокружение,
- ∅ головная боль,
- ∅ тахикардия.

Передозировка (обусловлена как передозировкой препарата, так и накоплением в крови цианидов).

- ∅ Симптомы (чаще развиваются при введении в течение более 48 ч): снижение АД, тахикардия, атаксия, нечеткость зрительного восприятия, потеря сознания, делириозный психоз, судороги, дизартрия, тошнота, рвота.
- ∅ Лечение: прекращение инфузии, в/в - раствор оксикобаламина в дозе, равной двойной суммарной дозе натрия нитропруссиде (в течение 15 мин). Затем раствор натрия тиосульфата (12.5 г в 50 мл 5% раствора глюкозы в течение 10 мин).

Рефлекторного действия (Валидол)

25 % раствор ментола в метиловом эфире
изовалериановой кислоты

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- ∅ Действующее начало – ментол.
- ∅ При попадании на слизистые оболочки вызывает ощущение холода, связанное с избирательным возбуждением холодовых рецепторов.
- ∅ При этом возникает рефлекторное сужение сосудов в месте нанесения.
- ∅ Однако тонус сосудов и гладких мышц органов, расположенных глубоко, может рефлекторно понижаться.
- ∅ Этот эффект используется для снятия спазма коронарных сосудов.

ОСНОВНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ∅ Раздражающее действие.

Рефлекторного действия (Валидол)

ПРИМЕНЕНИЕ

- ∅ Снятие спазма коронарных сосудов при нетяжёлых приступах стенокардии (путь введения)???
- ∅ Профилактика головной боли при использовании нитратов.
- ∅ При ринитах для уменьшения воспаления и облегчения носового дыхания.
- ∅ При кожных заболеваниях, сопровождающихся зудом.
- ∅ Для растираний при невралгиях.
- ∅ При мигрени (втирают в область висков).

Препараты уменьшающие потребность в кислороде

β -адреноблокаторы

Механизм действия.

- Ø Оказывают прямое блокирующее действие на β_1 – адренорецепторы, локализованные в миокардиоцитах и проводящей системы сердца – отрицательный инотропный, хронотропный, батмотропный и дромотропный эффекты.
- Ø β -адреноблокаторы способны уменьшать адренергическое влияние на сердце, благодаря чему снижаются ЧСС, САД, реакция сердечно-сосудистой системы на ФН и эмоциональный стресс.
- Ø β -адреноблокаторы снижают потребление кислорода миокардом и устраняет дисбаланс между его потребностью и доставкой к ишемизированной зоне миокарда
- Ø всем больным после перенесенного ОИМ рекомендуется назначение β -адреноблокаторов

Классификация β - адреноблокаторов

Характеристика группы	Отдельные препараты и их особенности
I поколение: неселективные β-блокаторы I а. Без собственной симпатомиметической активности	–пропранолол (индерал, анаприлин, обзидан) – эталонный препарат; вследствие неравнозначного объема пресистемной элиминации (у разных людей она колеблется от 60 до 90%) требуется титрование первой дозы; –надолол (коргард) – обладает длительным действием, улучшает функциональное состояние почек;
I б.С собственной симпатомиметической активностью	–пиндолол (вискен) – вследствие выраженной симпатомиметической активности не повышает выживаемости больных; –окспренолол (тразикор);

Классификация β - адреноблокаторов

Характеристика группы	Отдельные препараты и их особенности
<p>II поколение: селективные β-блокаторы $\beta_1 / \beta_2 > 10$</p> <p>II а. Без собственной симпатомиметической активности</p>	<p>–Атенолол (тенормин, бетакард, тенолол) – эталонный препарат для лечения гипертонии, обладает длительным действием;</p> <p>–метопролол (корвитол, эгилок, беталок, вазокардин) – наиболее часто используется для лечения сердечной недостаточности, обладает быстрым гипотензивным действием (в течение 15 минут), эталон для селективных β-блокаторов;</p> <p>–бисопролол (конкор) – обладает длительным действием;</p> <p>–бетаксолол (локрен, бетак) - наиболее длительно действующий препарат.</p>
<p>II б.С собственной симпатомиметической активностью</p>	<p>–ацебутолол (сектраль, ацекор)</p>

Классификация β - адреноблокаторов

III поколение:
 β -блокаторы с
вазодилатирующей
активностью

III а. Без
собственной
симпатомимети-
ческой
активности

III б. С
собственной
симпатомимети-
ческой
активностью

–лабеталол (трандат, альбетол) – неселективный β -блокатор, вазодилатирующий эффект связан с блокадой α -адренорецепторов; эффективность препарата невелика;

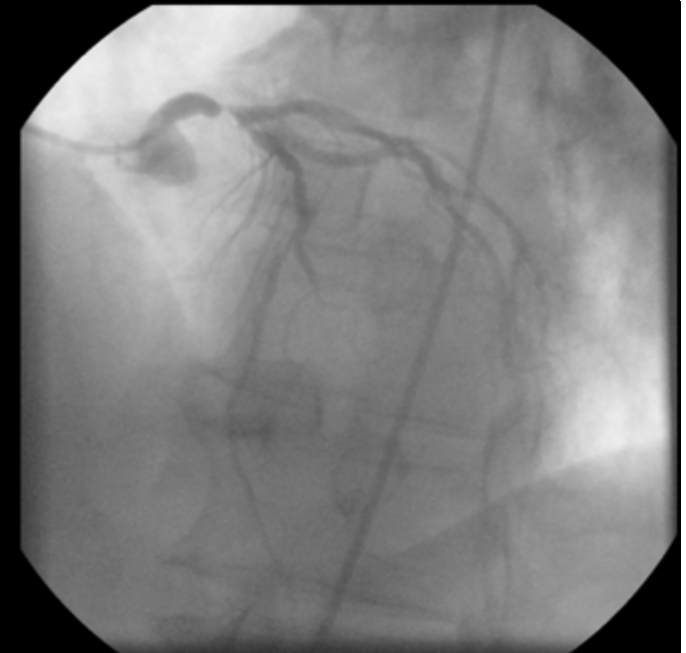
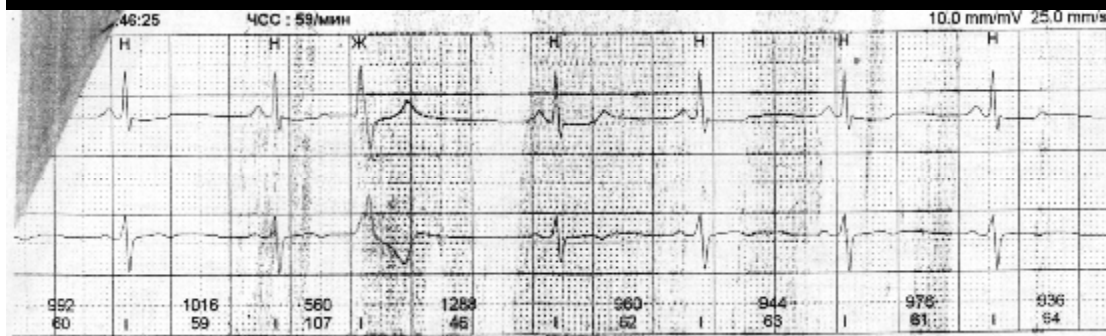
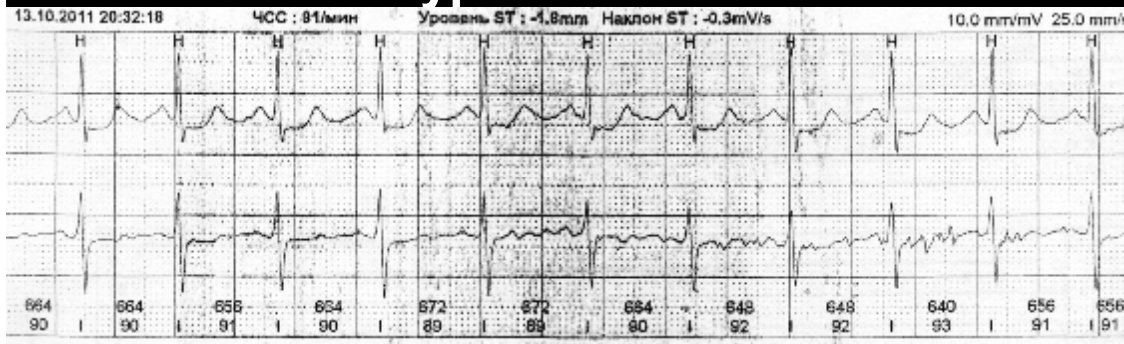
–карведилол (дилатренд, кредекс)- неселективный β -блокатор, вазодилатирующий эффект связан с блокадой α_1 -адренорецепторов;

–небиволол (небилет) – обладает наиболее высокой селективностью ($b_1 / b_2=288$) и прямым вазодилатирующим действием, связанным с активацией выработки эндотелием сосудов оксида азота; обладает длительным эффектом и наибольшей безопасностью среди β -блокаторов, в отличие от других препаратов данного класса не вызывает отрицательного инотропного эффекта и не снижает толерантности к физическим нагрузкам;

–целипролол (селектол) – кардиоселективный β -блокатор, вазодилатирующий эффект связан с активацией b_2 -адренорецепторов

β-адреноблокаторы

- ∅ **Предпочтение при лечении больных ИБС следует отдавать селективным β₁-адреноблокаторам, не имеющим собственной симпатомиметической активности, обладающим значительным периодом полувыведения**
- ∅ **Назначать в дозах, дающих явный эффект β₁-блокады.**
- ∅ **Критерием блокады β₁-адренорецепторов служит отчетливое урежение ЧСС в покое**



β-адреноблокаторы

- ∅ **При лечении β₁-селективными блокаторами вазоконстрикторная реакция на катехоламины выражена слабее, чем при лечении неселективными препаратами.**
- ∅ **Эта вазоконстрикторная реакция на катехоламины, иногда проявляющаяся резким подъемом артериального давления (АД), наблюдается при психоэмоциональном стрессе, курении сигарет, поступлении кофеина (с кофе или чаем), гипогликемии у больных сахарным диабетом, а также после внезапной отмены клонидина и других агонистов центральных α₂-адренорецепторов.**
- ∅ **Таким образом, среди доступных β-адреноблокаторов для длительной терапии ИБС и ГБ наиболее подходят β₁-селективные препараты, которые особенно показаны больным с хроническими обструктивными заболеваниями легких, сахарным диабетом, выраженными нарушениями периферического кровообращения (перемежающаяся хромота, синдром Рейно), атерогенной дислипидемией, а также злостным курильщикам.**

β-адреноблокаторы

ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность)

- ∅ Внутренней симпатомиметической активностью обладают – *пиндолол, окспренолол, алпренолол*, в меньшей степени – *ацебуталол и талинолол*.
- ∅ Их особенностью является то, что наличие амино- или гидроксильных групп в боковой цепи ароматического кольца позволяет им наряду с блокирующим эффектом взаимодействовать с активным центром адренорецепторов, стимулируя его до физиологического уровня.
- ∅ Благодаря этому частота сокращения и сократимость миокарда в покое не меняется, а бета-блокирующая активность проявляется при физических и эмоциональных нагрузках, когда повышается уровень катехоламинов.
- ∅ ЧСС в покое не меняется!!!

β-адреноблокаторы

ВСА (внутренняя симпатомиметическая активность)

- ∅ Внутренней симпатомиметической активностью обладают – *пиндолол, окспренолол, алпренолол*, в меньшей степени – *ацебуталол и талинолол*.
- ∅ Между тем опыт применения β-адреноблокаторов ВСА (окспренолола и пиндолола) у больных, перенесших острый инфаркт миокарда, заставляет усомниться в наличии у них кардиопротективных свойств.
- ∅ В настоящее время единственным обоснованным показанием для назначения **окспренолола и пиндолола** является лечение артериальной гипертензии в период беременности.

β-адреноблокаторы

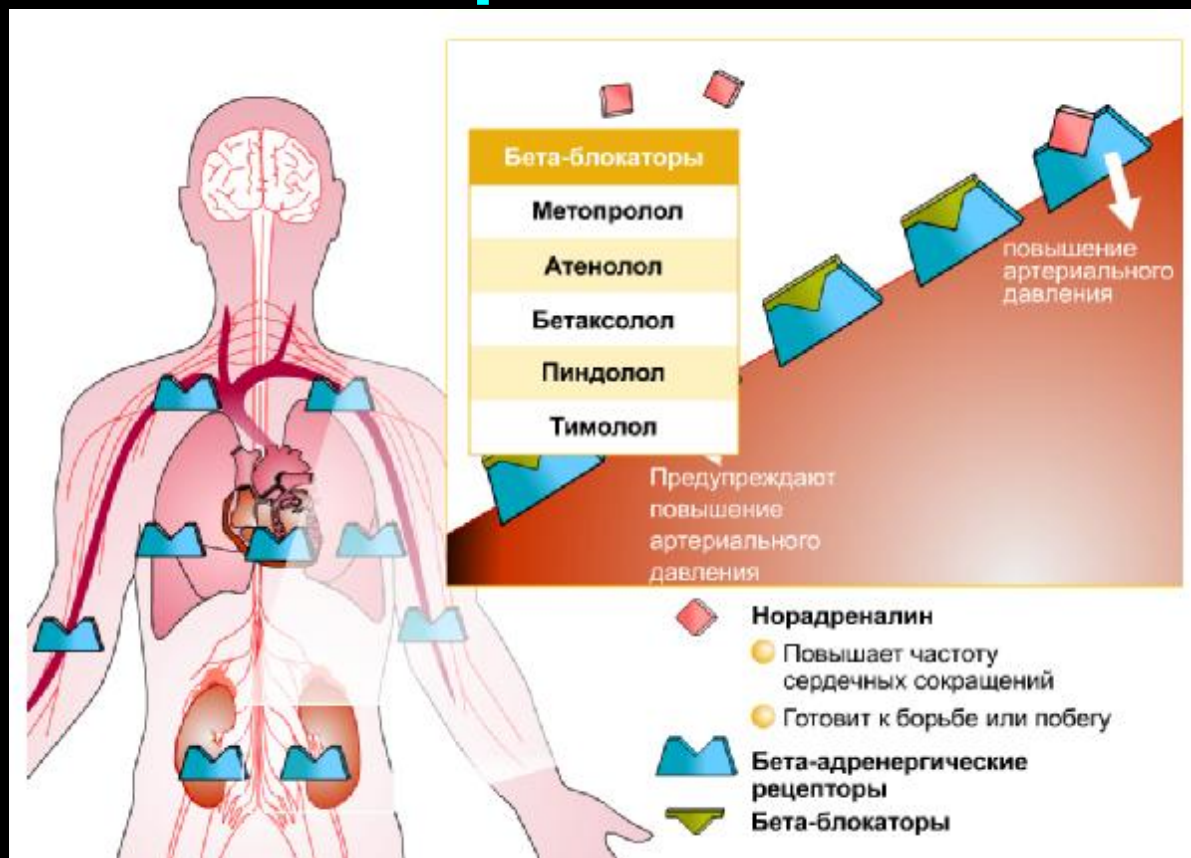
- ∅ Абсолютным противопоказанием к назначению β-адреноблокаторов является бронхиальная астма.**
- ∅ ХОБЛ служат относительным противопоказанием; в этих случаях можно с осторожностью использовать высокоселективные β₁-адреноблокаторы**
- ∅ СД 2 типа не является противопоказанием к назначению β₁-адреноблокаторов**
- ∅ при СД 1 типа β₁-адреноблокаторы следует назначать с осторожностью**

β-адреноблокаторы

МНН	Препарат	Обычная дозировка
Метопролол	Беталок-3ОК, Эгилок	50-200 мг* 2 / сутки
Атенолол	Тенормин, Атенолол	50-200 мг*1-2 / сутки
Бисопролол	Конкор, Конкор Кор	10 мг/сут
Бетаксолол	Локрен, Бетоптик	10-20 мг/сут
Небиволол	Небилет	2,5-5 мг/сут
Карведилол	Дилатренд, Акридилол	25-50 мг *2 / сутки

Показания к использованию β - адреноблокаторов

- Инфаркт;
- Стенокардия;
- ХСН;
- Артериальная гипертензия;
- Аритмии.



Побочные эффекты β -блокаторов

Обусловленные
блокадой β_2 -
рецепторов

– бронхоспазм,
– повышение тонуса периферических
сосудов,
– гипогликемия,
– повышение уровня холестерина в
крови

Обусловленные
блокадой β_1 -
рецепторов

– атрио-вентрикулярная блокада,
– сердечная недостаточность

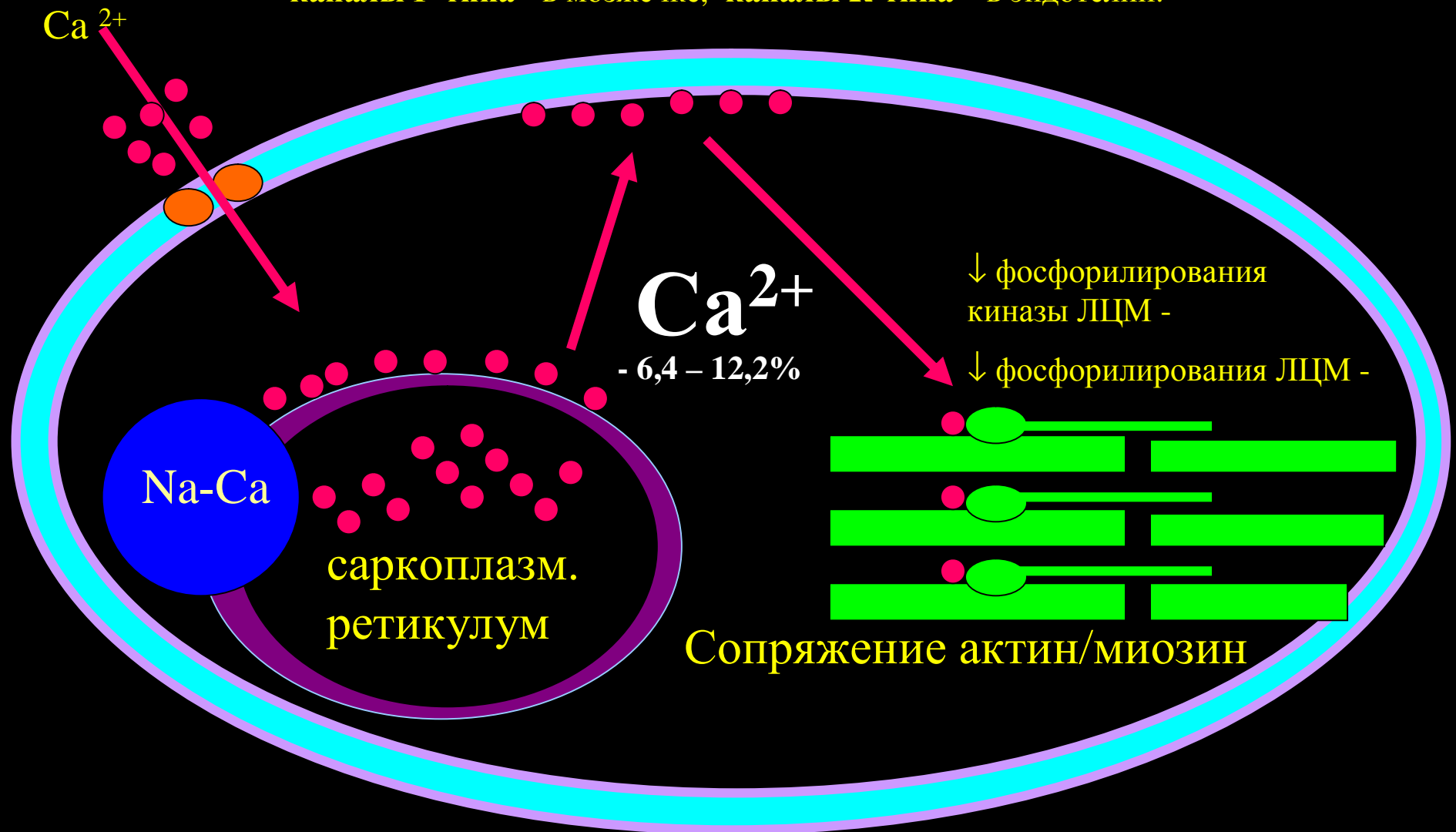
Обусловленные
блокадой β_1 и β_2
рецепторов

– влияние на ЦНС (только у
липидорастворимых препаратов):
нарушения сна, депрессия,
– постуральная гипотензия,
– импотенция (кроме небиволола),
– синдром отмены (кроме локрена)

Блокаторы медленных кальциевых каналов L - типа

Блокаторы медленных кальциевых каналов L - типа

5 типов потенциал-зависимых кальциевых каналов: каналы L-типа (миокард, мышцы сосудов) открываются на длительное время; каналы T-типа открываются на короткое время; каналы N-типа - в нейронах ЦНС и ПНС; каналы P-типа - в мозжечке, каналы R-типа - в эндотелии.



Классификация блокаторов медленных кальциевых каналов L-типа

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		ПА (продолгованные лекарственные формы)	ПВ (новые химические соединения)	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин ER Исрадипин ER* Нисолдипин ER*	Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин
Бензотиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	Анипамил Галлопамил	
Дифенилпиперазины	Циннаризин		Флунаризин	

Механизм действия блокаторов кальциевых каналов

- ∅ Препараты данной группы блокируют поступление в клетку ионов кальция по медленным каналам L-типа, в результате внутри клетки не создаются высокие концентрации ионов кальция, и вследствие этого не происходит возбуждения рианодинновых рецепторов (*отсутствует «кальциевая искра»*) и как следствие отсутствует выход ионов кальция из саркоплазматического ретикулума;
- ∅ Результатом нарушения этих двух взаимосвязанных процессов будет снижение концентрации ионов кальция внутри клеток.

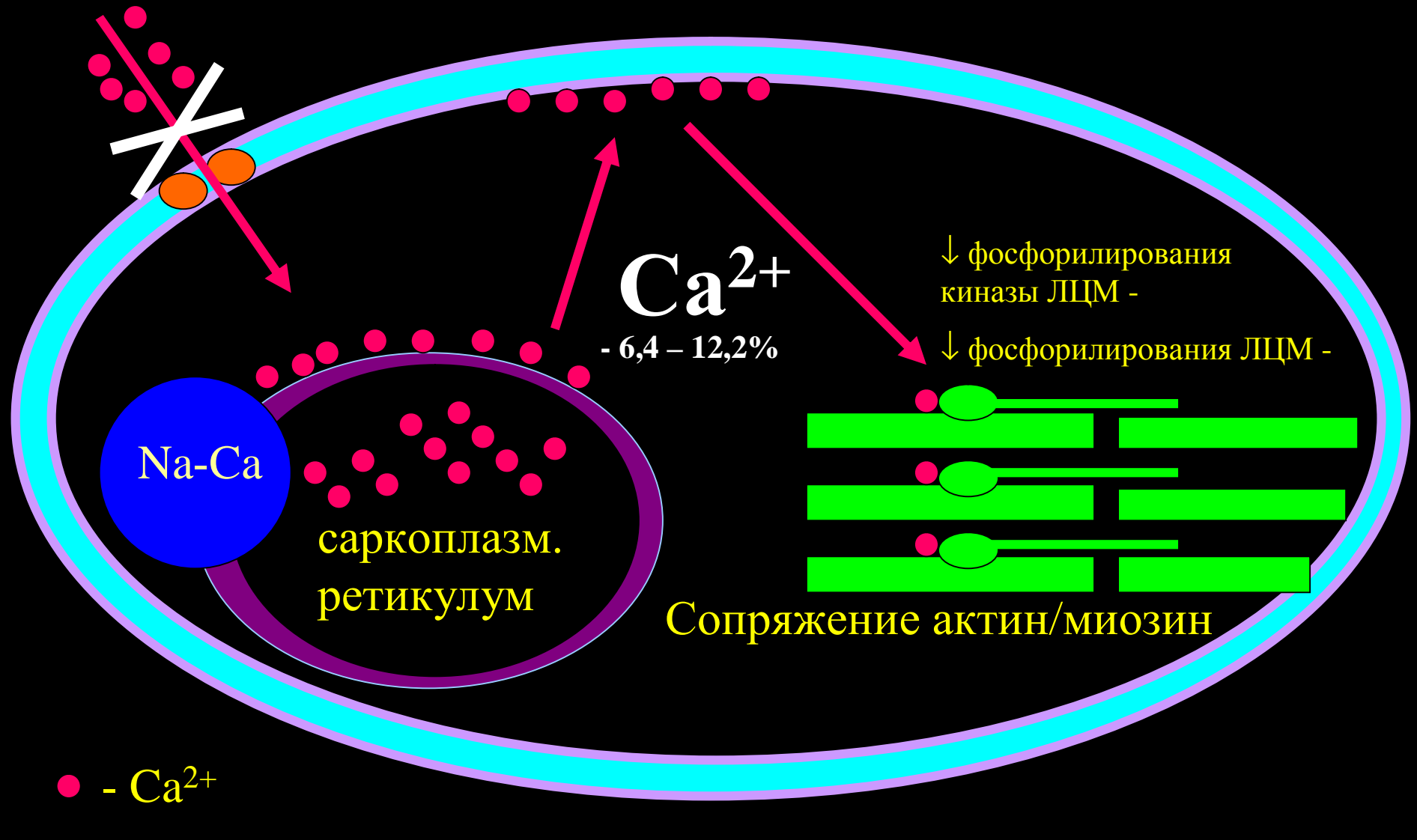
Механизм действия блокаторов кальциевых каналов

- ∅ В миокарде и скелетной мускулатуре кальций не взаимодействует с кальций – связывающим белком тропонином С. Не происходит конформационные изменения миофиламентов, вследствие чего не происходит сокращение мышцы.
- ∅ В гладкой мускулатуре, в том числе и кровеносных сосудов, кальций – не связывается с кальмодулином. Отсутствие соединения кальция с кальмодулином не приводит к образованию комплекса, активирующего киназу легких цепей миозина — фермента, фосфорилирующего легкие цепи миозина, и как следствие не происходит сокращение гладкой мускулатуры.

Блокаторы медленных кальциевых каналов L - типа

5 типов потенциал-зависимых кальциевых каналов: каналы L-типа (миокард, мышцы сосудов) открываются на длительное время; каналы T-типа открываются на короткое время; каналы N-типа - в нейронах ЦНС и ПНС; каналы P-типа - в мозжечке, каналы R-типа – в эндотелии.

БМКК



Органно-тканевые эффекты антагонистов кальция:

- ∅ Снижается сила сердечных сокращений
- ∅ Снижается частота сердечных сокращений
- ∅ Снижается нагрузка на миокард и потребность сердца в кислороде
Эти три действия проявляются не всегда и зависят от кардиоселективности антагонистов кальция
- ∅ снижается тонус периферических сосудов (прежде всего артериол)

Дигидропиридиновые БМКК

- ∅ В фармакодинамике дигидропиридинов преобладает эффект периферической вазодилатации, что повышает симпатический тонус и способствует развитию тахикардии
- ∅ Дигидропиридины не влияют на сократимость миокарда и атриовентрикулярную проводимость, поэтому их можно назначать больным с синдромом слабости синусового узла, нарушенной атриовентрикулярной проводимостью, выраженной синусовой брадикардией.

ФЕНИЛАЛКИЛАМИНОВЫЕ БМКК

- ∅ В фармакодинамике недигидропиридиновых БМКК преобладают отрицательные инотропное и хронотропное эффекты, способность замедлять атриовентрикулярную проводимость. Эти свойства сближают их с β -адреноблокаторами .
- ∅ Недигидропиридиновые препараты обладают антиаритмическими свойствами в отношении наджелудочковых аритмий.

Фармакологические эффекты и показания к применению антагонистов кальция

Химическая группа	Преимущественная блокада Ca - каналов		Применение
	Кардиомиоцитов	сосудов	
Дигидропиридины	-	+	1) ИБС (хрон. формы) 2) ГБ 3) облитерирующие заболевания сосудов нижних конечностей
Фенилалкиламины	+	-	1) ИБС (для длит. лечения) 2) тахикардия 3) ГБ
Бензотиазепины	+	+	см. фенилалкиламины

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Действующее вещество	Препарат	Обычная дозировка
Нифедипин пролонгированный	Адалат SL , Кордафлекс ретард, Осмо-Адалат , Кордипин XL, Нифекард XL	30-100 мг/сут 30-120 мг/сут
Амлодипин	Норваск , Нормодипин, Амловас	5-10 мг/сут 120-320 мг/сут
Дилтиазем	Кардизем , Дилтиазем ТЕВА	120-480 мг/сут
Верапамил	Изоптин , Финоптин, Верапамил	

Блокаторы медленных кальциевых каналов

- Ø БМКК оказывают достаточно выраженный антиангинальный эффект.
- Ø Действие дигидропиридиновых БМКК имеет определенное сходство с эффектом нитратов; их можно использовать тогда, когда нитраты плохо переносятся больными.
- Ø Недигидропиридиновые БМКК часто назначают в тех случаях, когда прием β_1 -адреноблокаторов противопоказан.

Ивабрадин

Фармакологическое действие

- ∅ Селективно и специфически ингибирует If-каналы синусного узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС.
- ∅ Антиангинальный и противоишемический эффекты связаны с дозозависимым снижением ЧСС, а также со значительным уменьшением рабочего произведения (ЧСС × систолическое АД) как в покое, так и при физической нагрузке.
- ∅ В рекомендуемых дозах урежение ЧСС составляет около 10 уд./мин в покое и при физической нагрузке, в результате чего снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде.
- ∅ Не оказывает влияния на время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также сократительную способность миокарда, процессы реполяризации желудочков.
- ∅ Практически не влияет на АД и ОПСС. Не оказывает влияния на углеводный и липидный обмен.

Ивабрадин

Фармакокинетика

- Ø Быстро и практически полностью всасывается из ЖКТ.
- Ø Биодоступность — около 40%, что обусловлено эффектом «первого прохождения» через печень.
- Ø Прием пищи увеличивает время абсорбции приблизительно на 1 ч и концентрацию в плазме крови с 20 до 30%.
- Ø Связывание с белками — 70%.
- Ø Объем распределения — 100 л.
- Ø В значительной степени метаболизируется в печени и кишечнике путем окисления в присутствии изофермента CYP3A4 цитохрома P450.
- Ø Основным активным метаболитом является N-дезметилированное производное (40% дозы исходного соединения).
- Ø Выводится в виде метаболитов и в неизменном виде (в незначительных количествах) с одинаковой скоростью почками (около 4%) и кишечником.

Ивабрадин

Применение.

∅ Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом при непереносимости или противопоказаниях к применению бета-адреноблокаторов.

Ивабрадин

Противопоказания.

- Ø Гиперчувствительность,
- Ø ЧСС в покое ниже 60 уд./мин (до начала лечения),
- Ø кардиогенный шок,
- Ø острый инфаркт миокарда,
- Ø выраженная артериальная гипотензия (САД ниже 90 мм рт. ст. и ДАД ниже 50 мм рт. ст.),
- Ø тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по классификации Чайлд-Пью),
- Ø синдром слабости синусового узла,
- Ø сино-атриальная блокада,
- Ø хроническая сердечная недостаточность III–IV ст. по классификации NYHA (из-за отсутствия достаточного клинического опыта),
- Ø наличие искусственного водителя ритма,
- Ø нестабильная стенокардия,
- Ø AV блокада II–III ст.,
- Ø острое нарушение мозгового кровообращения,
- Ø одновременный прием сильных ингибиторов СYP3A4 (в т.ч. кетоконазол, итраконазол, кларитромицин, эритромицин, джозамицин, телитромицин, нелфинавир, ритонавир, нефазодон),
- Ø непереносимость галактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная недостаточность (для ЛФ, содержащих лактозу),
- Ø беременность,
- Ø период лактации,
- Ø возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Применение при беременности и кормлении грудью.

- Ø В исследованиях на животных были продемонстрированы эмбриотоксические и тератогенные эффекты.
- Ø Ивабрадин выделяется с грудным молоком.

Ивабрадин

Побочные действия.

- ∅ **Очень часто (>1/10):** слабо или умеренно выраженная фотопсия (14,5%). Может взаимодействовать с I_h-каналами сетчатки глаза, сходными с I_f-каналами сердца, участвующими в возникновении временного изменения системы зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы. Частичное ингибирование I_h-каналов ивабрадином вызывает фотопсию (преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля), например при быстрой смене освещенности.
- ∅ **Часто (>1/100 и <1/10):** брадикардия (3,3%), особенно в первые 2–3 мес. терапии, в т.ч. тяжелая с ЧСС 40 уд./мин и ниже (0,5%), АВ блокада I ст., желудочковая экстрасистолия; головная боль, особенно в первый месяц терапии, головокружение (возможно связанное с брадикардией).
- ∅ **Иногда (>1/1000 и <1/100):** одышка, мышечные судороги; гиперурикемия, эозинофилия, гиперкреатининемия.

Ивабрадин

Способ применения и дозы.

- ∅ *Внутрь*, начальная доза — 10 мг/сут. (по 5 мг 2 раза в день).
- ∅ В зависимости от терапевтического эффекта через 3–4 нед. суточная доза может быть увеличена до 15 мг (по 7,5 мг 2 раза в сутки).
- ∅ Если на фоне терапии ЧСС снижается менее 50 уд./мин или возникают симптомы, связанные с брадикардией (головокружение, усталость или снижение АД), необходимо использовать более низкую дозу препарата.
- ∅ У пожилых пациентов лечение следует начинать с дозы 2,5 мг (1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в день, возможно увеличение суточной дозы в зависимости от состояния пациента.