

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Хабаровск, 2016

Ишемическая болезнь сердца

В настоящее время, сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения развитых стран. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - одно из наиболее часто встречающихся заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), на долю которого приходится около 50% всех случаев смерти больных кардиологического профиля.

ИБС - заболевание сердечной мышцы, обусловленное нарушением равновесия между потребностью миокарда в кислороде и ограниченными возможностями его доставки системой кровоснабжения. Основная причина развития ИБС - атеросклероз коронарных артерий, который выявляется у 80% больных.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), или стенокардия, это заболевание сердца, основным симптомом которого являются приступы сильной боли в области сердца и/или в левой лопатке и руке. От латинского названия болезни *Angina pectoris* - грудная жаба, произошло название группы кардиальных препаратов, используемых для лечения стенокардии.

Ишемическая болезнь сердца

Особенностью миокарда является то, что, получая всего лишь 4% крови дечного выброса, миокард в норме потребляет 11% всего кислорода, поступающего с кровью в органы. При этом кровоснабжение его обеспечивается преимущественно во время диастолы.

ответственно, учащение работы сердца (при физических нагрузках) приводит к укорочению диастолы и к ухудшению кровоснабжения. Таким образом, миокард уже в физиологических условиях относительно его потребностей является одним из наиболее плохо кровоснабжаемых тканей организма.

Кроме того, миокард имеет небольшой гемодинамический резерв, поскольку в покое потребляет практически весь объем кислорода, поступающего к нему с кровью, тогда как другие органы — не более половины.

Всего этого, подобное сочетание факторов определяет высокую частоту проявлений ишемических нарушений миокарда относительно других органов. Прямой причиной приступов стенокардии является нарушение кровоснабжения миокарда по коронарным артериям.

Ишемическая болезнь сердца

ухудшению кровоснабжения миокарда у больных ИБС приводят:

стеноз коронарных артерий вплоть до полной окклюзии (сужение просвета атеротромботическими бляшками, обструкция тромбом или эмболом, интимальное кровоизлияние);

патология крупных коронарных артерий (как атеросклеротически измененные и внешне интактных);

микроваскулярная дисфункция (коронарный синдром X).

Степень проявлений и осложнений ИБС определяется не только состоянием просвета коронарных артерий, но и:

развитием сети коллатерального кровообращения в миокарде;

«липидностью» атеросклеротических бляшек (риск разрыва или кровоизлияния);

состоянием активации системного гемостаза (повышение свертываемости крови, усиление агрегации тромбоцитов, снижение синтеза простагландина).

Ишемическая болезнь сердца

Основными этиологическими факторами нарушения коронарного кровоснабжения миокарда являются **атеросклеротическая окклюзия коронарных сосудов** (подавляющее большинство случаев) и **спазм коронарных сосудов**. Системный атеросклероз, приводит к закупорке коронарных артерий и в результате этого - к нарушению коронарного кровообращения.

В этом методах рентгеновской ангиографии установлено, что закупорка просвета коронарных сосудов на 50% не отражается на кровоснабжении миокарда, что свидетельствует о существовании мощной ауторегуляторной компенсирующей системы. При закупорке коронарного сосуда на 75% возникает стенокардия напряжения, а при 90% и выше - возникает стенокардия покоя. Приступ стенокардии, как правило, возникает при повышенной сердечной деятельности при стрессе или физической нагрузке (стенокардия напряжения), однако в более тяжелых случаях может произойти и в покое (стенокардия покоя).

В большинстве случаев приступы стенокардии не сопровождаются необратимыми изменениями миокарда (т.е. инфарктом миокарда), но вероятность развития инфаркта у подобных больных очень высока.

Ишемическая болезнь сердца

Ишемия может носить **транзиторный характер**, в случае кратковременного повышения потребности миокарда в кислороде (гипертоническая гипертония напряжения) или локального вазоспазма (вариантная гипертония Принцметала), приобретать острое течение в результате развивающегося тромбоза коронарной артерии (нестабильная гипертония, инфаркт миокарда) или **присутствовать постоянно** при тяжелом стенозирующем поражении коронарных артерий (гипертоническая гипертония, ишемическая кардиомиопатия).

Наиболее опасными последствиями коронарной недостаточности являются нарушения ритма и проводимости, нарушения локальной и глобальной сократимости ишемизированного миокарда и очаговый некроз сердечной мышцы - **инфаркт миокарда**. Эти нарушения могут приводить к внезапной смерти (желудочковые аритмии), развитию острой и или хронической сердечной недостаточности.

Формы ИБС

внезапная смерть.

стенокардия (стабильная и нестабильная):

стенокардия напряжения (I-IV функциональный класс - ФК);

вариантная стенокардия Принцметала.

инфаркт миокарда:

с формированием зубца Q на ЭКГ (Q-инфаркт);

с формированием зубца Q на ЭКГ (не-Q-инфаркт).

постинфарктный кардиосклероз.

нарушения сердечного ритма и проводимости.

сердечная недостаточность.

другие формы ИБС

левожелудочковая ишемия миокарда (I и II типы).

микроваскулярная стенокардия («синдром X»).

Поскольку нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ) имеют общий генез, связанный с внутрикоронарным тромбозом, их часто объединяют понятием «коронарный синдром».

Факторы риска развития ИБС

Гиперхолестеринемия и другие дислипидемии.

Артериальная гипертензия.

Сахарный диабет.

Курение.

Ожирение, особенно абдоминальное.

Гиподинамия.

Немодифицируемые факторы: наследственность, пожилой возраст, мужской пол.

Дополнительные факторы: гипергомоцистеинемия, гипертриглицеридемия и пр.

С учетом этиологии, факторов риска и патогенеза заболевания фармакотерапия ИБС должна решать следующие задачи:

увеличение доставки кислорода к миокарду.

снижение потребности миокарда в кислороде.

улучшение метаболических процессов в ишемизированных кардиомиоцитах.

снижение свертывающей активности крови.

профилактику жизнеопасных аритмий.

профилактику развития сердечной недостаточности.

нормализацию липидного обмена.

коррекцию других факторов риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета).

Неизменяемыми компонентами в лечении ИБС должны быть изменение образа жизни пациентов: отказ от курения, борьба с ожирением, диетические рекомендации, физические нагрузки, для чего необходима специальная образовательная программа.

Антиангинальные препараты

Основным патофизиологическим следствием нарушения коронарного кровообращения и непосредственной причиной развития приступа стенокардии является **несоответствие количества необходимого миокарду кислорода тому количеству кислорода, которое поступает с кровью по коронарным артериям**, что обычно бывает при повышенной потребности миокарда в кислороде. Факторами, повышающими потребность миокарда в кислороде, являются повышение силы и/или частоты сердечных сокращений, повышение артериального давления, что обычно сопровождается стрессом или физической нагрузкой.

Антиангинальные препараты устраняют это несоответствие посредством двух основных механизмов действия:

1. **Повышения доставки кислорода вследствие интенсификации коронарного кровообращения за счет расширения коронарных сосудов;**

2. **Снижения потребности миокарда в кислороде вследствие снижения работы сердца за счет расширения периферических сосудов и/или прямого действия на миокард.**

Патогенез ИБС.

существует 2 патогенетические группы развития ИБС:

увеличение потребности сердца в кислороде. Формируется при:
резмерной и частой стимуляции симпато-адреналовой системы;
резмерной и неэкономической работе сердца (при пороках клапанов);
перетренированности (гипертрофии) миокарда;
воспалении миокарда (миокардитах).

уменьшение доставки крови (кислорода) к сердцу. Формируется при:
уживлении коронарных сосудов (атеросклеротические отложения);
воспалении;
гипоксии (гипоксической, циркуляторной, гистотоксической);
хронической недостаточности сердца (нарушении насосной функции сердца);
гипотензии.

Классификация препаратов для лечения ИБС

Антиангинальные препараты.

Антитромботические препараты.

Гиполипидемические препараты.

Препараты, улучшающие метаболизм сердечной мышцы.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ).

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

большого числа антиангинальных препаратов доказали свою высокую эффективность в клинической практике три основные группы: нитраты, β -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов.

классификация антиангинальных препаратов

средства, снижающие кислородный запрос миокарда:

нитраты.

иднониминны.

адреноблокаторы.

локаторы кальциевых каналов (производные фенилалкиламина, изотиазепина).

елективные If-ингибиторы.

средства, улучшающие доставку кислорода к миокарду:

локаторы кальциевых каналов (производные дигидропиридина, изотиазепина).

отенциаторы аденозина.

Нитраты

Нитроглицерин и его депо-препараты:

Нитроглицерин.

Изосорбида динитрат (Нитросорбид, Изо-Мак).

Изосорбида мононитрат (Монизол, Моно-Мак).

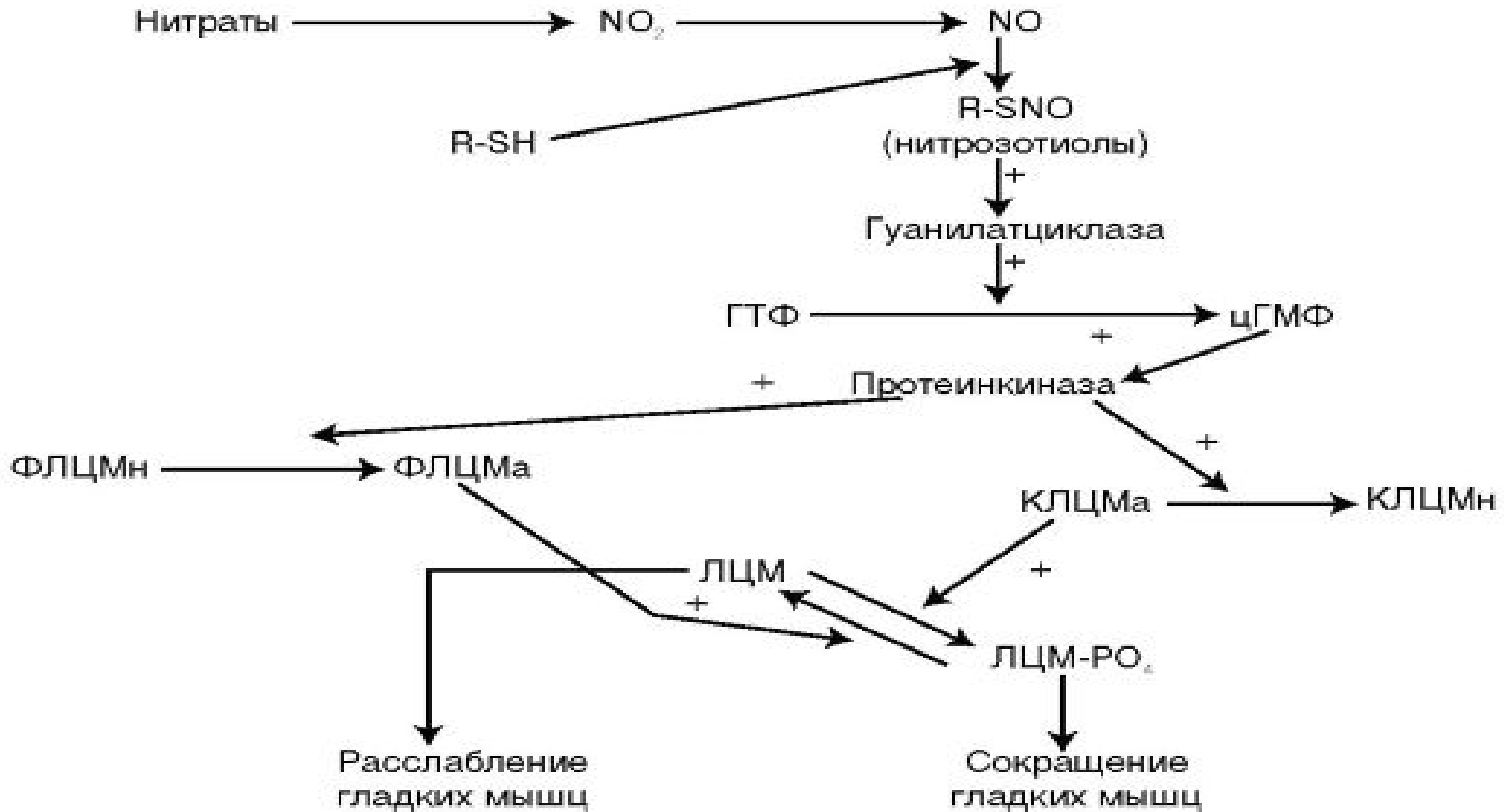
Эндотелии сосудов образуется высокоактивное сосудорасширяющее вещество - эндотелиальный релаксирующий фактор (ЭРФ). По химической структуре ЭРФ аналогичен оксиду азота (NO). Считается, что

эндотелиальная дисфункция, сопровождающая патологию коронарных артерий и сосудов, может быть обусловлена недостаточным синтезом ЭРФ.

Нитраты в процессе метаболизма высвобождают NO, который активирует гуанилатциклазу и повышает содержание циклического гуанилмонофосфата (цГМФ) в гладкомышечных клетках сосудов.

цГМФ способствует дефосфорилированию фосфорилированных цепей миозина, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры и расширению сосудов.

Механизм антиангинального действия нитратов на клеточном уровне



Механизм действия нитратов на системном уровне



Нитраты

Периферическое действие нитратов:

Основным в механизме их антиангинального действия является снижение потребности сердца и, соответственно, кислородного запроса миокарда за счет уменьшения пред- и постнагрузки.

Кроме того, редуцируются явления эндотелиальной дисфункции, уменьшается агрегация тромбоцитов. Нитраты увеличивают выработку в эндотелии сосудов простациклина и уменьшают выработку тромбоксана. Простациклин уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию и способствует так же расширению сосудов.

Центральное действие нитратов

Нитраты подавляют адренергическую импульсацию к сердцу и сосудам, что тоже способствует их расширению.

Нитраты расслабляют больше мускулатуру вен, чем артерий.

Фармакодинамические эффекты

динамическая разгрузка сердца.

ширение вен ведет к уменьшению венозного возврата крови к сердцу (снижается преднагрузка).

ширение артерий ведет к облегчению эвакуации крови из сердца (снижается постнагрузка).

о ведет к снижению напряжения стенки миокарда, уменьшению его потребности в энергии и кислороде, к улучшению метаболизма в сердечной мышце.

ширение коронарных сосудов (коронародилатация) за счет уменьшения конечного диастолического давления, прямого действия на коронарные сосуды и центрального блокирующего действия (в высоких дозах).

ширение мозговых сосудов и сосудов малого круга кровообращения

Фармакокинетика препаратов органических нитратов

Показатель	Нитроглицерин (изосорбида тринитрат)	Изосорбида ди- нитрат	Изосорбида мононитрат
Биодоступность	Перорально 0–10% (сублингвально 36–50%)	Перорально 20–30% (сублин- гвально 59%)	Перорально до 100%
Эффект перво- го прохождения	+	+	–
Активные мета- болиты	+	+	–
Период полу- выведения	2–4 мин	30–40 (до 90) мин	240–360 мин
Плазменный клиренс, л/мин	50–70	4	0,11
Объем распре- деления, л/кг	3	4	0,6
Действие	Короткое (сублингвально 20–30 мин)	Средней длитель- ности (сублин- гвально 30–60 мин, перорально 180–360 мин)	Длительное (перораль- но 300–360 мин)

Нитроглицерин. Фармакокинетика.

сублингвального применения выпускается в таблетках, капсулах, флакопиртовым раствором, спрей. Нельзя проглатывать, так как он разрушается в первом прохождении через печень (пресистемная элиминация). Для вильного перераспределения крови принимать нитроглицерин надо сид поднятыми ногами, чтобы предотвратить отток крови к нижним еčnostям и органам брюшной полости, так как это приведет к снижению рефлекторной тахикардии. Стоя к нитратному коллапсу. Лежа – к выраженной боли.

парат всасывается из ротовой полости в систему верхней полой вены и уя печень попадает в системный кровоток, биодоступность 90%. Максимальная концентрация в крови развивается через 2-3 минуты, через 7 минут снижается на 50%, через 20 минут в крови обнаруживаются следы нитроглицерина. Эффект сохраняется 20 минут так как метаболит нитроглицерина динитроглицерин является активным.

торный прием нитроглицерина допустим через 5 мин (если нет эффекта максимальное количество 3 таблетки. Если эффекта получить не удалось, все всего, это инфаркт миокарда или несердечная боль.

Нитроглицерин. Фармакокинетика.

Летированный нитроглицерин хранят в герметически закрытых флаконах, так как он разрушается на свету и в присутствии воздуха окисляется. За 3-4 дня он полностью теряет свою активность. С течением времени его активность снижается. Рекомендуется менять таблетки каждый месяц.

Биотрансформация нитроглицерина происходит в печени и в меньшей степени в стенках кровеносных сосудов. Динитратглицерина, который образуется при биотрансформации в 10 раз менее активен, чем нитроглицерин. Второй метаболит мононитратглицерина неактивен. Выведение осуществляется почками и легкими (около 25%).

Интравенный нитроглицерин – буферный водный раствор, содержащий специальные стабилизаторы (пропиленгликоль) – перлинганит, метаболит. Вводят в/в в течение 10-15 минут под контролем АД (5-10 мм рт.ст./мин). Максимальные дозы 50-100 мкг/мин вводят в течение 8-12 часов в/в капельно.

Нитраты

Препарат	Способ введения	Обычная доза	Длительность действия
Нитроглицерин (изосорбида тринитрат)	Таблетка сублингвально	0,3–0,6 мг, до 1,5 мг	1,5–7 мин (до 30 мин)
	Аэрозоль (спрей)	0,4 мг; по потребности	Аналогично сублингвальным таблеткам
	Мазь 2%	От 1/2 (7,5 мг) до 2 дюймов (30 мг) вкладывается на площадь 36 дм ² (6×6 дюймов или 15×15 см)	До 7 ч. Применение 2 раза в день в течение 3 нед. приводит к толерантности
	Чрескожные терапевтические системы	0,2–0,8 мг/ч каждые 12 ч	8–12 ч при прерывистом лечении. Быстрое развитие толерантности в течение 24 ч после первого применения
	Таблетки с замедленным высвобождением (внутри)	2,5–13 мг	4–8 ч. Быстрое развитие толерантности
	Для наклеивания на слизистую оболочку щеки или десну	1–3 мг 3 раза в сутки	3–5 ч
	Внутривенно	5–200 мкг/мин в течение 24–48 ч, иногда до 1000 мкг/мин	Нестабильная стенокардия: титрование дозы в сторону увеличения каждые 10–15 мин, пока сохраняется боль в груди или АД не станет менее 90 мм рт. ст. или не появятся побочные эффекты; затем дозу уменьшают. ИМ: контроль по среднему АД – 10% снижение для пациентов без гипертензии и 30% для больных с АД, но не менее 80 мм рт. ст. Толерантность через 7–8 ч

Нитроглицерин (изосорбида тринитрат)

Показания к назначению нитроглицерина

острый приступ стенокардии (сублингвально).

устойчивая стенокардия (сублингвально, внутривенно).

острый период инфаркта миокарда (как правило, внутривенно).

спазм коронарных артерий при коронароангиографии (внутривенно)

Эффект при сублингвальном приеме наступает через 1-3 мин, продолжается 20-30 мин.

Критерии достаточности дозы препаратов нитроглицерина при пероральном (сублингвальном) приеме

снижение артериального давления (АД) на 10-15 мм рт. ст.

увеличение ЧСС на 10-15 уд./мин.

удлинение времени нагрузки на парной велоэргометрии 2 мин и более (цикл тест до приема, один на максимуме действия препарата).

Нитроглицерин (изосорбида тринитрат)

Для профилактики приступов стенокардии и продления ангинозного действия нитроглицерина имеются трансдермальные формы нитроглицерина (накожный пластырь, наклеиваемый 2-3 раза в сутки; нитродиск, применяемый 1 раз в сутки; 2% нитроглицериновая мазь, наносимая на кожу каждые 3-6 ч), в настоящее время они практически не применяются, что обусловлено очень быстрым развитием резистентности к ним.

Для уменьшения резистентности рекомендуется пластырь оставлять на 8-12 часов и делать 12 часов перерыв.

Изосорбида динитрат

и нитроглицерин, изосорбида динитрат оказывает антиангинальное действие за счет «гемодинамической разгрузки» миокарда в результате уменьшения (на 40%) снижения венозного тонуса. При сублингвальном приеме (после разжевывания таблетки) эффект развивается через 3-5 мин и сохраняется до 60 мин. При приеме внутрь скорость и длительность действия препарата составляют соответственно 30 мин и 2-4 часа.

Полонгированные формы изосорбида динитрата (Изомак-ретард) назначаются 2-3 раза в сутки. Изокет-ретард и Кардикет-ретард - препараты более длительного действия - могут назначаться 1-2 раза в сутки.

Препарат может использоваться и для лечения ИБС, и для купирования приступа стенокардии. **Вводится:** внутривенно капельно, ингаляционно в нос (не вдыхать), сублингвально, внутрь до еды (биодоступность 25%, так как подвергается пресистемной элиминации).

Изосорбида мононитрат

Активное вещество – изосорбит-5-мононитрат является активным таболитом изосорбита динитрата. Он далее метаболизируется до разования оксида азота. Значительно отличается от других нитратов по им фармакокинетическим показателям.

Ассывается полностью и независимо от рН желудочного сока. Биодоступн о составляет 90%; кроме того, у препарата отсутствует эффект первого охождения, а период полувыведения составляет 4-6 ч, что позволяет значать его 2 или 3 раза в сутки, обычные, не пролонгированные формы етаболизируется и выводится почками. Эффект через 30-45 минут прием одолжается 8-12 часов.

епарат используется для лечения ИБС, начиная со стенокардии II нкционального класса.

одится внутрь. Таблетки не разжевывая, после еды.

олонгированные препараты назначаются 1 раз в сутки утром или на н очисимости от возникновения болей у пациента, имеют продолжительность -24 часа. Эффект развивается через 60-90 минут.

Нитраты

Изосорбида динитрат	Сублингвально	2,5–15 мг	Среднее время купирования приступа 3–4 мин. Длительность до 60 мин
	Для приема внутрь	5–80 мг, 1 раз в сутки	До 8 ч. В дозе 30 мг 3 раза в день антиангинальный эффект снижается с каждой последующей дозой в течение дня
	Аэрозоль (спрей)	1,25 мг/сут	2–3 мин
	Для разжевывания	5 мг	2–2,5 ч
	С замедленным высвобождением (перорально)	40 мг 1 раз в сут	До 8 ч. При применении 2 раза в день во время длительной терапии не превосходит плацебо
	Внутривенно	1,25–5 мг/час	Толерантность через 7–8 ч
	Мазь	100 мг за 24 ч	Неэффективна
Изосорбида мононитрат	Перорально	20 мг 2 раза в сутки	12–24 ч
	С замедленным высвобождением (перорально)	40 мг 1 раз в сутки (60–240 мг 1 раз в сутки)	19 ч. Реже развивается толерантность, длительное сохранение антиангинального эффекта

Побочные эффекты нитратов

ортостатическая гипотензия, рефлекторная тахикардия. Расширение вен и артерий, приводящее к понижению АД, лежит в основе терапевтического действия нитратов при ИБС, но если снижение АД превышает «терапевтические границы» более, чем на 10 мм рт. ст., может возникнуть коллаптоидная реакция.

головная боль (давящая, обручеобразная, пульсирующая). Чаще через 1-2 часа после лечения исчезает. Она связана с большим расширением поверхностных сосудов, чем глубоких, что приводит к обкрадыванию, гипоксии мозга и повышению внутричерепного давления. Для устранения рекомендуется принимать совместно с препаратами, содержащими ментол. Так как ментол суживает сосуды наружной ветви сонной артерии, с ним рекомендуется принимать аспирин или парацетамол.

толерантность (привыкание) к нитратам, развивающаяся при длительном, регулярном, частом применении препаратов (особенно в высоких дозах) или несоблюдении безнитратного периода.

Побочные эффекты нитратов

номен обкрадывания участков миокарда, снабжающихся кровью сосуда
наросклерозом. Для устранения применяю эуфиллин.

жога. За счет расслабления мышц кардиального сфинктера пищевода и
дания кислого содержимого желудка в пищевод.

вышение внутричерепного и внутриглазного давления. Противопоказан
лаукоме, ВЧД, нарушениях мозгового кровообращения.

и длительном применении развивается зависимость коронарных сосудов
атов. Существует феномен отмены (отдачи), при внезапном прекращении
ма препаратов после длительной терапии отмечается значительное
чение течения заболевания (учащаются приступы стенокардии, усилива
вой синдром). Отменять - снижать дозу на 1 таблетку каждые 7 дней.

еньшение тонуса гладких мышц внутренних органов (ЖКТ, бронхов,
выводящих путей).

Механизмы развития толерантности:

уменьшение активности гуанилатциклазы и уровня цГМФ.

уменьшение содержания SH-групп, обеспечивающих превращение нитратов в оксид азота и S-нитроотиолы.

активация симпатoadреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

уменьшение продукции гипероксидов.

уменьшение биотрансформации нитратов.

меры профилактики по профилактике толерантности к нитратам:

уменьшение дозы препарата. Однако в большинстве случаев этот метод дает временный эффект, так как к большей дозе также развивается привыкание.

прерывистый способ назначения нитратов. Он основан на восстановлении чувствительности к препаратам в «безнитратный период», продолжительность которого в течение суток должна составлять не менее 8-12 ч. В это время можно использовать антиангинальные препараты других групп.

сочетание нитратов с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) - лизинаприлом, периндоприлом, зофеноприлом - для восстановления содержания SH-групп и снижения активности РААС

сочетание нитратов с β -адреноблокаторами, блокаторами кальциевых каналов, или оксидантными витаминами.

Противопоказания к применению нитропрепаратов

- АД ниже 100/60 мм рт. ст.
- Кардиогенный шок.
- Внутричерепные кровоизлияния.
- Гиповолемия.
- Токсический отек легких.
- Констриктивный перикардит.
- Повышенная чувствительность к нитропрепаратам.

Сиднонимины

единственным используемым препаратом этой группы является молсидомин (Сиднофарм, Корватон).

Механизм его действия на клеточном и системном уровнях близок к таковому нитратов, но в отличие от последних, молсидомин увеличивает образование цГМФ, не образуя нитрозотиолы. Поэтому к нему практически не развивается толерантность.

Является пролекарством, превращается в активный метаболит, который может произойти (без ферментов в отличие от нитратов, а эти ферменты со временем истощаются) трансформируется в следующий метаболит с образованием оксида азота.

Обладает более избирательным периферическим вазодилатирующим действием, уменьшает адгезию и агрегацию тромбоцитов, обладает большим анальгетическим эффектом (по хим. структуре похож на нитроглицерин).

Фармакодинамические эффекты

уменьшение преднагрузки за счет вазодилатации

увеличение коронарного кровотока

уменьшение давления в легочной артерии, уменьшение наполнения левого желудочка и напряжения стенки миокарда

улучшение коллатерального кровотока за счет уменьшения адгезии и агрегации тромбоцитов

Нитратоподобные соединения Молсидомин. Фармакокинетика

одят парентерально, сублингвально, внутрь. Хорошо всасывается. Биодоступность 60%, так как является пролекарством. Эффект через 20-30 минут внутрь, через 10-20 минут – при парентеральном введении, через 5 минут - под язык. Продолжительность 6-8 часов. Назначается 2-4 раза в день. Биотрансформируется печенью. Выводится печенью и почками. Также используются ретардные формы препарата, содержащие по 8 мг активного вещества. Такие формы молсидомина удобно применять в «безнитратный период», так как препарат не дает перекрестной зависимости с нитратами.

Молсидомин. Показания к применению

лечение приступа стенокардии – сублингвально

профилактика приступов стенокардии – внутрь

И в комбинации с другими препаратами

гипертония малого круга кровообращения

Нежелательные эффекты

значительная гипотония редко с тахикардией

головная боль реже

чувствительность медленнее

эпизоды обкрадывания редко

β -адреноблокаторы и смешанные адреноблокаторы

Неселективные (β_1, β_2) без внутренней симпатомиметической активности
пропранолол (Анаприлин).

Селективные (β_1) без внутренней симпатомиметической активности
исопролол (Конкор).

бетаксолола тартрат (Эгилок).

бетаксолола сулфат (Беталок ЗОК).

карведилол (Тенормин).

лосексол (Локрен).

Селективные (β_1) с вазодилатирующим действием

карведилол (Небилет).

Смешанные адреноблокаторы

карведилол (Трандат) (β, α_1).

карведилол (Дилатренд) (β, α_1).

ФАРМАКОДИНАМИКА

адреноблокаторы (БАБ) - одна из основных групп лекарственных средств, применяемых для лечения ИБС. Это пока единственные препараты, которые снижают вероятность внезапной смерти у больных с ИБС. Кроме того, они уменьшают летальность в остром периоде инфаркта миокарда и частоту повторного инфаркта миокарда.

Основной механизм действия БАБ - обратимое связывание с β -адренорецепторами и конкурентная блокада адренергических влияний на различные органы и ткани. Именно блокада симпатических влияний лежит в основе главного благоприятного эффекта препаратов этой группы, а именно способности снижать смертность от сердечно-сосудистых причин.

Механизм антиангинального действия β -адреноблокаторов заключается в блокаде β_1 -адренорецепторов сердца, приводящей к уменьшению частоты сердечных сокращений, а соответственно, работы сердца и кислородного спроса миокарда. Кроме того, БАБ перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированных субэндокардиальных слоев миокарда.

ФАРМАКОДИНАМИКА

Влияние β -адреноблокаторов на центральную гемодинамику характеризуется уменьшением сердечного выброса (как за счет уменьшения ЧСС, так и за счет кардиодепрессии), закономерным снижением АД.

Системный кровоток ухудшается из-за относительного роста периферического сосудистого сопротивления (при длительном приеме выраженность этого эффекта меньше).

Кровоток в поперечно-полосатых мышцах ухудшается, мозговой кровоток изменяется, а почечный зависит от используемого β -адреноблокатора: при лечении неселективным пропранололом - ухудшается, при лечении селективным атенололом - увеличивается и т. д.

Снижение бронхиальной проходимости под действием β -адреноблокаторов может приводить к тяжелым расстройствам дыхания у пациентов с обструктивными болезнями легких.

Гемодинамические эффекты β -адреноблокаторов

Показатель		Выраженность эффекта
ЧСС		↓↓
АД		↓
АВ-проводение		↓↓
Сократимость миокарда		↓↓
Общее периферическое сопротивление сосудов	Неселективные препараты	↑
	Селективные (β_1) препараты	0↑
	Препараты с дополнительным вазодилатирующим эффектом	↓
	Смешанные адреноблокаторы	↓↓
Почечный кровоток	Неселективные препараты	↓
	Селективные (β_1) препараты	0↓
	Препараты с дополнительным вазодилатирующим эффектом	0
	Смешанные адреноблокаторы	0↑

ФАРМАКОДИНАМИКА

основе фармакологической классификации БАБ лежит несколько специфических характеристик, таких как кардиоселективность - способность препаратов в терапевтических дозах избирательно блокировать β_1 -адренорецепторы сердца. Кардиоселективные препараты дают меньше побочных эффектов, связанных с блокадой β -адренорецепторов (бронхоспазм, спазм периферических сосудов, повышение сократительной активности миомерия). Иногда β_1 -адреноблокаторы называют «кардиоселективными», но, к сожалению, кардиоселективность снижается или полностью исчезает с увеличением дозы, поэтому безопасность этих средств, например, при лечении пациентов с обструктивными заболеваниями легких относительно.

ольшое клиническое значение имеют такие свойства β -адреноблокаторов, как липо- и гидрофильность. На основании этого показателя БАБ разделяют на три группы: липофильные, гидрофильные и амфифильные.

Препарат	Липофильность	ВСМА	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Выведение, %	
					печенью	почками
Липофильные						
Бетаксолол	+ 3	–	80–90	14–22	85	15
Препарат	Липофильность	ВСМА	Биодоступность, %	Период полувыведения, ч	Выведение, %	
					печенью	почками
Метопролол	+ 3	–	50	3–4	100	0
Небиволол	+ 2	–	12–96	10–44	60	40
Оксипролол	+ 3	+	30–60	2–3	100	0
Пинцолол	+ 2	++	90–95	3–4	60	40
Пропранолол	+ 3	–	30	2–5	100	0
Тимолол	+ 3	–	70	4–5	80	20
Гидрофильные						
Атенолол	–1	–	40–60	6–9	10	90
Надолол	–1	–	30	14–24	0	100
Эсмолол	–2	–	100 (внутривенно)	0,15	0	100
Амфифильные						
Бисопролол	+ 2	–	85–90	10–12	50	50
Ацебутолол	+ 2	+	20–60	3–4	60	40
Целипролол	+ 1	+	30–70	5–6	40	60

Липофильные β -адреноблокаторы

(метаксалол, метопролол, пропранолол и др.) быстро и достаточно хорошо (до 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), метаболизируются в печени (80-100%), хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), что обуславливает развитие центральных побочных эффектов.

Доза данных препаратов должна быть скорректирована у больных с заболеваниями печени, а также при одновременном назначении с лекарственными средствами - ингибиторами микросомального окисления.

Риск кумуляции липофильных β -адреноблокаторов возникает при снижении кровотока через печень (пожилые пациенты, цирроз печени, венозный застой).

Гидрофильные β -адреноблокаторы

енолол, надолол и др.) не полностью (30-70%) и неравномерно всасываются в ЖКТ. Обычно они в незначительной степени метаболизируются в печени и экскретируются почками либо в неизменном виде (40-70%), либо в виде метаболитов. Вследствие этого при их назначении следует учитывать функцию почек, и у пациентов с низкой клубочковой фильтрацией (30- 50 мл в мин) дозу препаратов необходимо уменьшать.

Гидрофильные β -адреноблокаторы проникают через гематоэнцефалический барьер хуже, чем липофильные, поэтому при этом следует отметить, что они реже вызывают побочные эффекты со стороны ЦНС.

Амфотфильные β -адреноблокаторы

(цебутолол, целипролол, бисопролол), растворяющиеся как в липидах и в воде, имеют два основных пути элиминации из организма - печеночный метаболизм (40-60%) и почечную экскрецию (в измененном виде).

-видимому, лишь липофильные β -адреноблокаторы (метопролол, опранолол, тимолол) и амфотфильный бисопролол оказывают кардиопротекторное действие независимо от наличия или отсутствия их селективности. Эти препараты при длительном применении после инфаркта миокарда снижают смертность на 20-50%.

β-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами

ебиволола, который представляет собой рацемат, β-адреноблокирующее действие реализуется за счет D-изомера (SRRR) расширение сосудов, опосредуемое увеличением содержания ЭР эндотелии сосудов, развивается за счет антагонизма Г-изомера (RSSS) - монометил-Г-аргинином (Г-NMMA) - конкурентным ингибитором ПНТАЗЫ.

Показания к применению β -адреноблокаторов при ИБС

лечение стабильной стенокардии, начиная со II функционального класса стабильная стенокардия.

инфаркт миокарда (острый период).

постинфарктный период (1-3 года после инфаркта миокарда).

желудочковые аритмии у больных ИБС.

предпочтительнее назначать β -адреноблокаторы больным, страдающим с сопутствующими заболеваниями: артериальной гипертензией, пароксизмальными тахикардиями, желудочковыми экстрасистолиями, учитывая, что стабильность антиангинального эффекта β -адреноблокаторов определяется не столько силой воздействия на β_1 -адренорецепторы, сколько равномерностью нейрогуморальной блокады и надежного подавления приступов стенокардии предпочтительны препараты с длительным периодом полувыведения.

Показания к применению β -адреноблокаторов при ИБС

Пациентам с ИБС, перенесшим инфаркт миокарда, более целесообразно назначение липофильных β -адреноблокаторов, для которых доказана возможность снижения летальности в отдаленные сроки после ИМ, - это пролол, тимолол, пропранолол и смешанного БАБ карведилол. При этом метопролол и тимолол являются препаратами выбора у пациентов с неизменной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ), карведилол и метопролола сукцинат - у больных со сниженной ФВ. Терапию β -блокаторами начинают с минимальных суточных доз с последующим их увеличением через 4-5 сут. до необходимого эффекта. Критерием достаточности дозы принято считать снижение ЧСС до 55-60 уд./мин в покое.

Побочные эффекты β -адреноблокаторов

связанные с блокадой β_1 -адренорецепторов сердца (кардиальные

брадикардия;

периовентрикулярная блокада;

снижение силы сердечных сокращений - кардиодепрессия;

гипотензия.

связанные с блокадой β_2 -адренорецепторов гладкой мускулатуры (кардиальные):

бронхоспазм;

спазм периферических сосудов;

повышение сократительной активности миометрия.

В наибольшей степени внекардиальные ПЭ вызывают селективные β_1 -адреноблокаторы.

Побочные эффекты β -адреноблокаторов

адреноблокаторы нарушают толерантность к глюкозе, подавляя механизмы, противодействующие гипогликемии при сахарном диабете: у лиц с сахарным диабетом 1-го типа эти препараты могут вызвать гипогликемию. Кроме того, они маскируют некоторые симптомы гипогликемии (тремор, тахикардия), оставляя при этом на характерную потливость.

Они оказывают проатерогенное действие, повышая уровень триглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности и снижая содержание липопротеидов высокой плотности. В наибольшей степени эти эффекты выражены в первые недели терапии (особенно при одновременном назначении тиазидных диуретиков), а в последующем они несколько ослабевают.

Можно отметить развитие эректильной дисфункции у мужчин. Селективные β_1 -адреноблокаторы данные побочные эффекты вызывают в меньшей степени. Гидрофильные β -адреноблокаторы могут вызывать ПЭ со стороны ЦНС (усталость, апатия, сонливость, кошмарные сновидения, депрессия).

Побочные эффекты β -адреноблокаторов

АБ вызывают феномен «отдачи», который может развиваться уже через 3 дня (обычно 3 мес.) регулярного приема; он связан с повышением чувствительности и плотности β -адренорецепторов (иррегуляция).

Клинические проявления синдрома отдачи включают: развитие брадикардии или рецидив тахикардии, появление, учащение или усиление стенокардии, развитие инфаркта миокарда, мерцательная аритмия, дрожь, беспокойство.

Первые признаки возникают на 3-5-е сутки после прекращения приема β -адреноблокаторов и сохраняются иногда на протяжении недели и более (от 1 до 21 дней), синдром «отмены».

Для профилактики этого осложнения препараты следует отменять в течение 2 недель, постепенно снижая дозу.

Селективные I_f -ингибиторы

Ибрадин (Кораксан).

В последние годы интенсивно проводится изучение селективных I_f -ингибиторов (специфических блокаторов входящего ионного тока поперечными Na^+/K^+ каналам, активируемым в момент гиперполяризации) ионный ток I_f играет важную роль в пейсмекерной активности, поскольку ответствен за возникновение фазы спонтанной медленной диастолической гиперполяризации в клетках синусного узла, и следовательно, определяет частоту сердечных сокращений.

В результате блокады I_f -каналов в синоатриальном узле за счет уменьшения ЧСС снижается потребность миокарда в кислороде без соответствующего снижения силы сердечных сокращений (эффект дозозависимый).

Ивабрадин (Кораксан)

значается по 5-10 мг 2 раза в сутки.

При применении обычной рекомендованной дозы (7,5 мг 2 раза в сутки) отмечается снижение ЧСС приблизительно на 10 уд./мин в состоянии покоя и при нагрузке. Это уменьшает работу сердца и снижает потребление кислорода миокардом.

Препарат сопоставим по антиангинальной активности с атенололом, в отличие от β -адреноблокаторов, не вызывает бронхоспазма, АВ-блокад и эректильной дисфункции.

Контрапоказан ивабрадин при брадикардии (ЧСС меньше 50 уд./мин), АВ-блокаде II-III ст., синдроме слабости синусного узла.

Ивабрадин (Кораксан)

- **Побочные эффекты** преимущественно обусловлены влиянием препарата на родственные f-каналам h-каналы сетчатки, что является причиной зрительных симптомов различной степени выраженности у 10-15% пациентов (фотопсии, усиленная яркость в визуальном поле, размытое видение).
- Эти симптомы, как правило, возникают в первые 2 месяца терапии, умеренно выражены, обратимы и не требуют специального лечения.

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) - это препараты, блокирующие потенциалзависимые кальциевые каналы мембран и препятствующие входу кальция в клетку.

Кальциевые каналы подразделяются на 6 основных типов. Функцией кальциевых каналов L-типа в сердце является автоматизм клеток синусового узла, проведение импульса через атриовентрикулярный узел, сокращение мышечных волокон кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов.

Селективными блокаторами кальциевых каналов L-типа являются верапамил, дилтиазем, нифедипин и др.

Кальциевые каналы T-типа ответственны за автоматизм синусового узла, проведение импульса через атриовентрикулярный узел, сокращение гладкомышечных клеток, регуляцию синтеза белка и пролиферацию клеток. Селективными блокаторами являются мибефрадил, циннаризин, флунаризин.

При лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы используются в основном блокаторы кальциевых каналов L-типа.

Классификация БМКК

те: **SR** и **ER** – препарат с медленным высвобождением действующего вещества; **GITS** – гастроинтестинальная терапевтическая система.

I поколение	IIa поколение	IIb поколение	III поколение
	Дигидропиридины (артерии >> миокард)		
ин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин
	Бензотиазепины (артерии = миокард)		
М	Дилтиазем SR	Галлопамил Тиапамил Анипамил Фалипамил	
	Фенилалкиламины (артерии << миокард)		
л	Верапамил SR		

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов различаются по тропности действия на миокард и сосуды.

гидропиридиновые БКК действуют в первую очередь на периферические сосуды. В силу этого обладают выраженными вазодилатирующими свойствами. Именно поэтому они обладают способностью снижать артериальное давление и используются в качестве гипотензивных препаратов. Наличием вазодилатирующих свойств в первую очередь объясняется и их антиишемическое действие. В терапевтических дозах гидропиридиновые БКК не влияют на сократимость миокарда. Они не действуют на проводящую систему сердца и поэтому не обладают антиаритмическими свойствами.

Производные фенилалкиламинов действуют, в первую очередь, на типичные и атипичные кардиомиоциты. Производные бензотиазепинов оказывают примерно одинаковое действие на гладкие мышцы сосудов и сердце. Периферические вазодилатирующие свойства недигидропиридиновых БКК выражены существенно меньше, чем у дигидропиридиновых. Эти препараты обладают отчетливым отрицательным инотропным действием, а также способностью подавлять активность синусового узла и замедлять атриовентрикулярную проводимость. Это их действие определяет антиаритмическую активность и ряд противопоказаний к их назначению.

Фенилпиперазины (циннаризин) и нимодипин (дигидропиридин, группа IIб) оказывают преобладающее воздействие на мозговые сосуды.

Гемодинамические эффекты блокаторов кальциевых каналов

Точка приложения/эффект	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Синусовый узел	↓	↓	0
Атриовентрикулярный узел	↓↓	↓	0
Частота сердечных сокращений	↓	↓	0↑
Артериальное давление	↓↓↓	↓↓	↓↓↓↓
Сократимость миокарда	↓↓	↓	0
Коронарный кровоток	↑	↑↑	↑↑
Общее периферическое сопротивление сосудов	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓

Блокаторы кальциевых каналов

Блокаторы кальциевых каналов различаются по поколениям.

Первому поколению относят таблетки обычной продолжительности действия, которые для поддержания постоянного эффекта необходимо назначать 3 или даже 4 раза в день.

БКК второго поколения относят как препараты иной химической структуры обладающие более длительным эффектом (например, амлодипин и др.), так и специальные лекарственные формы тех же самых препаратов, обладающие способностью постепенно поступать в организм (лекарственные формы пролонгированного высвобождения). Примером последних служат многочисленные лекарственные формы нифедипина пролонгированного действия.

Одним из существенных преимуществ БКК второго поколения является не только возможность назначать их 1 или 2 раза в день, но и значительно большая безопасность. Последнее обстоятельство объясняется тем, что препараты второго поколения создают более равномерную концентрацию в крови и поэтому реже вызывают побочные действия. Известно, что возникновение побочных эффектов антагонистов кальция зависит не столько от концентрации препарата в крови, сколько от быстроты ее нарастания.

Блокаторы кальциевых каналов

Для лечения ИБС следует использовать только пролонгированные АК (как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые).

Многочисленные клинические исследования показали, что АК (дилтиазем SR, фелодипин, амлодипин и др.) снижают частоту и продолжительность эпизодов ишемии миокарда и приступов стенокардии, увеличивают переносимость физических нагрузок, т.е. вызывают выраженный антиангинальный (антиишемический) эффект.

Блокаторы кальциевых каналов

дигидропиридиновые и недигидропиридиновые БКК оказывают принципиально разное влияние на тонус симпатической нервной системы. Первые за счет вазодилатирующего действия рефлекторно увеличивают симпатическую активность, поэтому все они в той или иной степени увеличивают частоту сердечных сокращений. Это дало повод называть эту группу увеличивающими пульс антагонистами кальция.

Недигидропиридиновые БКК за счет прямого влияния на синусовый узел и проводящую систему сердца, а также на сократимость миокарда обладают способностью уменьшать тонус симпатической нервной системы и за счет этого уменьшать частоту сердечных сокращений. Поэтому их называют уменьшающими пульс антагонистами кальция. Это последнее свойство объединяет эту подгруппу антагонистов кальция с β -адреноблокаторами.

Механизм антиангинального действия

Нитроглицерин связан с уменьшением поступления кальция в ионные кардиомиоциты, клетки синусового узла и проводящей системы сердца. Следовательно, снижаются сила и частота сердечных сокращений, частота сердца и кислородный запрос миокарда.

Антиангинальный эффект производных дигидропиридина преимущественно обусловлен снижением поступления кальция в гладкомышечные клетки как коронарных, так и периферических сосудов, что приводит к их расширению. Результатом этого является улучшение коронарного кровотока, снижение пред- и постнагрузки.

Они обладают отчетливым влиянием на ишемию миокарда и поэтому используются как антиангинальные препараты при лечении стабильной стенокардии напряжения. Они уменьшают выраженность ишемии миокарда во время физической нагрузки и за счет этого препятствуют возникновению приступов стенокардии.

Основные компоненты антиангинального действия блокаторов кальциевых каналов

ямое снижение потребления кислорода миокардом вследствие отрицательной и хронотропного эффектов.

прямое уменьшение потребления кислорода миокардом, благодаря снижению - и постнагрузки.

лучшение доставки кислорода к миокарду вследствие расширения коронарных сосудов. БКК увеличивают коронарный кровоток за счет снижения коронарного сопротивления и устранения спазма коронарных артерий, улучшения коллатерального тока.

личие антиагрегантного эффекта. БКК, блокируя кальциевые каналы тромбоцитов, уменьшают их агрегацию.

прямое антиатерогенное действие. БКК стабилизируют клеточные мембраны, препятствуя проникновению свободного холестерина в стенку сосуда. Антиатерогенное действие этой группы препаратов обеспечивается также их антипролиферативными свойствами (уменьшают пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток, снижают экспрессию факторов роста и синтез коллагена) и антиоксидантными свойствами (уменьшают продукцию супероксида и перекисное окисление липидов).

улучшают диастолическую функцию миокарда у больных ИБС и АГ как за счет уменьшения зон дискинезии (из-за антиишемического действия), так и за счет уменьшения постнагрузки (из-за снижения АД).

Фармакокинетические особенности

имеют высокую липофильность, хорошо всасываются при приеме внутрь и начинают действовать через 30-60 минут. При внутривенном введении эффект верапамила проявляется через 1-2 мин. Ретардные формы антагонистов кальция медленно всасываются, и их действие более длительно.

Биодоступность связана с наличием эффекта первого прохождения через печень. Невысокая биодоступность характерна для верапамила, исрадипина, нифедипина, нимодипина, нисолдипина. Наибольшую биодоступность имеют амлодипин (60-90%).

Липофильные препараты в значительной степени связываются с белками плазмы крови (70-90%). Метаболизируются в печени и стенке кишечника при участии ферментов цитохрома P450 CYP3A4 – цитохрома 3A4. Выделяются через почки и кишечник.

Период полувыведения у БКК первого поколения составляет 2-7 ч, второго поколения 7-15 ч, амлодипина – 35-60 ч. Выведение препарата замедляется при циррозе печени, тяжелой почечной недостаточности и в пожилом возрасте.

Показания к применению блокаторов кальциевых каналов

стабильная стенокардия, начиная со II функционального класса.

вариантная стенокардия (Принцметала).

неэффективный нифедипин не используется для систематического лечения ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии, так как при длительном применении препарата увеличивается смертность больных с этими заболеваниями (из-за реактивной симпатикотонии). Это заключение не распространяется на ретардные формы препарата.

В настоящее время БКК считаются препаратами второго ряда у больных с стенокардией напряжения (после β -адреноблокаторов). При монотерапии ангинальные БКК оказывают антиангинальный эффект, сопоставимый с β -адреноблокаторами. Однако важнейшим преимуществом β -адреноблокаторов, которое ставит именно эту группу препаратов на первое место при стабильной стенокардии напряжения, является их способность улучшать прогноз пациентов, снижая смертность, особенно у больных с перенесенным инфарктом миокарда.

Показания к применению блокаторов кальциевых каналов

К следует назначать больным со стабильной стенокардией напряжения в случаях, когда β -адреноблокаторы противопоказаны (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), заболевания периферических артерий – облитерирующий эндартериит, перемежающаяся хромота, синдром Рейно). В этой ситуации наиболее рациональным будет применение пролонгированными недигидропиридиновыми БКК.

В наличии у больного АВ-блокады II–III степени, синдрома слабости синусового узла для лечения стенокардии рационально использовать пролонгированные дигидропиридиновые БКК. Они имеют преимущества в ситуациях, когда есть противопоказания к β -адреноблокаторам: при синусовой брадикардии (ЧСС < 60 в мин.), синдроме слабости синусового узла (СССУ), АВ-блокадах II–III степени.

Пролонгированные АК применяются у больных ИБС (стабильной стенокардией) для профилактики ангинозных приступов, при вазоспастической стенокардией, болевой ишемии миокарда как в виде монотерапии (обычно при противопоказаниях к БАБ), так и в комбинации с БАБ.

Показания к применению блокаторов кальциевых каналов

в рекомендациях Американской ассоциации кардиологов при обсуждении вопроса о том, какие именно антиангинальные препараты добавлять к стандартной терапии β -адреноблокаторами – нитраты или дигидропиридиновые БКК – рекомендуется отдавать предпочтение последним, так как они в отличие от нитратов способны обеспечить профилактику приступов стенокардии в течение всех 24 ч. Недигидропиридиновые БКК – верапамил и дилтиазем – могут в определенной степени заменить β -адреноблокаторы в тех случаях, когда последние противопоказаны.

Дигидропиридиновые БКК можно назначить при бронхиальной астме, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, периферических вазоспастических нарушениях периферического кровотока, сахарном диабете типа 2, тогда когда противопоказан или нежелателен прием β -адреноблокаторов.

Вместо того, есть состояния, когда невозможен прием не только β -адреноблокаторов, но и недигидропиридиновых БКК, но возможен прием дигидропиридиновых БКК: выраженная синусовая брадикардия (менее 50 в/мин), синдром слабости синусового узла, выраженная степень атриовентрикулярной блокады (2-я и более).

В частности часто дигидропиридиновые БКК являются препаратами выбора, поскольку прием других препаратов просто невозможен.

Побочные эффекты

более характерные для производных фенилалкиламина:

брадикардия;

атриовентрикулярная блокада;

снижение силы сердечных сокращений;

гипотензия.

Выраженные ино-, хроно- и дромотропные эффекты, присущие верапамилу и в меньшей степени дилтиазему, из-за которых их применение противопоказано при выраженной систолической дисфункции левого желудочка (фракция выброса менее 30%), синдроме слабости синусового узла и атриовентрикулярной блокаде II-III ст.;

Желудочно-кишечные расстройства (запор, диарея, тошнота, рвота и др.) встречаются у пожилых больных при лечении верапамил

Побочные эффекты

более характерные для производных дигидропиридина:

компенсаторная тахикардия;

отеки несердечного происхождения;

покраснение лица;

зудящие прыщи.

Эффекты, связанные с вазодилатацией (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, проходящая гипотония) и более характерные для короткодействующих производных дигидропиридина.

метаболические эффекты (например, ухудшение углеводного обмена при лечении нифедипином).

Противопоказания

(дигидропиридиновые):

аритмии;

верапамил/дилтиазем):

овентрикулярная блокада 2-3 степени;

Синдром коронарного обкрадывания, или уменьшение коронарного кровотока в зоне ишемии за счёт увеличения кровотока в неишемизированной области миокарда, развивается при назначении короткодействующих производных дигидропиридина в высоких дозах. Механизм связан с дилатацией резистивных периферических коронарных сосудов. В результате сразу же за местом атеросклеротического стеноза коронарной артерии развивается локальное уменьшение коронарного кровотока ишемизированной области миокарда.

Синдром отмены антагонистов кальция (дигидропиридиновых) может наблюдаться у пациентов с вазоспастической стенокардией – развитие спазма коронарных артерий в ответ на отмену препарата. Развитие синдрома отмены связывают с повышенной чувствительностью артерий к ионам Ca^{2+} и гиперактивностью контррегулирующих гуморальных механизмов (РААС, САС) на фоне периферической вазодилатации.

ВАЛИ-ДОЛ

представляющего собой 25% раствор ментола в ментоловом эфире вазоалериановой кислоты. Считается, что при нанесении под язык валидол, раздражая холодовые рецепторы дна полости рта, рефлекторно расширяет коронарные со-суды и оказывает антиангинальное действие.

Этот рефлекс действительно отмечается у некоторых людей в молодом возрасте, однако после 45-50 лет он исчезает, особенно быстро у людей с атеросклерозом коронарных артерий.

Поэтому следует признать, что валидол кроме дезодорирующего и умеренного психо-терапевтического не имеет никакой доказанной антиангинальной клинической эффективности, и его применение в нашей стране обусловлено привычками определенного контингента пациентов и косностью ряда практикующих врачей.