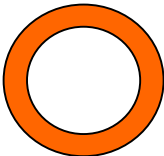
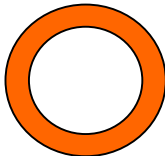




# Антиангинальные средства

Медико-биологический факультет

# Патогенез ИБС

|                               | Норма                                                                             |                                                                                    | Атеросклероз                                                                        |                                                                                     |
|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|                               | Покой                                                                             | Нагрузка                                                                           | Покой                                                                               | Нагрузка                                                                            |
| Крупные коронарные артерии    |  |  |  |  |
| Коронарные артериолы          |  |   |  |  |
| Потребность в O <sub>2</sub>  | +                                                                                 | ++++                                                                               | +                                                                                   | ++++                                                                                |
| Уровень коронарного кровотока | +                                                                                 | ++++                                                                               | +                                                                                   | +                                                                                   |

# **Фармакологические подходы к лечению ИБС**

- **Снижение потребности миокарда в кислороде**
- **Увеличение доставки кислорода миокарду**
- **Повышение резистентности миокарда к недостатку кислорода**

# **Основные факторы, определяющие потребность миокарда в кислороде**

- **Диастолическое давление (преднагрузка, нагрузка объемом)**
- **Систолическое давление (постнагрузка, нагрузка давлением)**
- **Напряжение стенки миокарда**
- **Объем и внутрижелудочковое диастолическое давление крови**
- **ЧСС и сократимость**



# **Основные факторы, определяющие доставку кислорода к сердцу**

- **Коронарный кровоток**
- **Эпикардially-эндокардиальный кровоток**
- **Коронарное коллатеральное кровообращение**

# **Классификация антиангинальных средств**

**I. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и повышающие его доставку:**

**1) Органические нитраты:**

- Нитроглицерин и препараты его содержащие  
Сустак, Тринитролонг, Нитронг
- Изосорбида динитрат (Нитросорбид),  
Изосорбида 5-мононитрат

**2) Блокаторы кальциевых каналов**

Верапамил, Дилтиазем, Нифедипин

**3) Активаторы калиевых каналов**

Пинацидил, Никорандил

**4) Разные средства**

Амиодарон, Молсидомин

# **Классификация антиангинальных средств**

**II. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде:**

**1)  $\beta$ -адреноблокаторы**

**Анаприлин, Метопролол, Атенолол**

**2) Брадикардические средства**

**Фалипамил, Алинидин**

**III. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду:**

**1) Средства миотропного действия**

**Дипиридамол (Курантил)**

**2) Средства рефлекторного действия**

**Валидол**

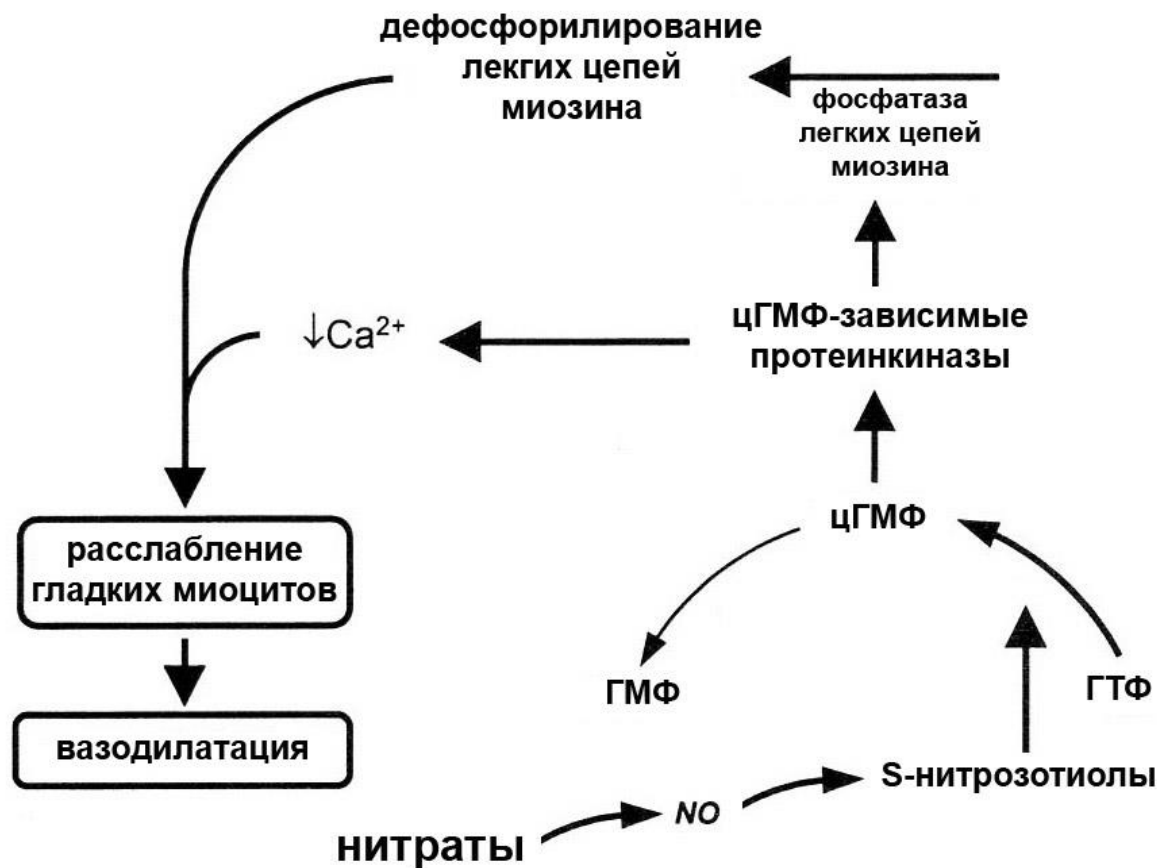
# **Классификация антиангинальных средств**

## **IV. Кардиопротекторы (препараты метаболического действия)**

**Триметазидин (Предуктал)**

**Фосфокреатин (Неотон)**

# Молекулярный механизм действия органических нитратов



# **Гемодинамический механизм действия органических нитратов**

- 1) Расширяет периферические вены и венулы, что приводит к депонированию в них части циркулирующей крови, уменьшению венозного возврата к сердцу (преднагрузка) и снижению работы сердца**
- 2) Уменьшение венозного возврата также приводит к снижению конечного диастолического давления крови в желудочках сердца, и, соответственно, уменьшению степени компрессии субэндокардиальных отделов коронарных сосудов**

# **Гемодинамический механизм действия органических нитратов**

- 3) Дилатация артерий и артериол приводит к снижению ОПСС (постнагрузка) и так же уменьшает работу сердца**
- 4) Снижение работы сердца за счет уменьшения пред- и постнагрузки приводит к понижению напряжения стенок желудочков, что также улучшает субэндокардиальный кровоток**
- 5) Расширение крупных коронарных артерий и коллатералей приводит к улучшению коронарного кровотока**

# Сравнительная характеристика препаратов нитроглицерина

|                           | Начало действия | Длительность действия |
|---------------------------|-----------------|-----------------------|
| Сублингвальные таблетки   | 1-3 мин         | 30-60 мин             |
| Сублингвальный спрей      | 1-2 мин         | 30-60 мин             |
| Буккальные формы          | 1-2 мин         | 3-5 часов             |
| Пролонгированные таблетки | 20-45 мин       | 3-8 часов             |
| Мазь                      | 30-60 мин       | 2-12 часов            |
| Трансдермальный пластырь  | 30-60 мин       | 18-24 часа            |



# Сравнительная характеристика препаратов других органических нитратов

|                                | Начало<br>действия | Длительность<br>действия |
|--------------------------------|--------------------|--------------------------|
| <b>Изосорбида динитрат</b>     |                    |                          |
| <b>Сублингвальные таблетки</b> | <b>2-5 мин</b>     | <b>1-3 часа</b>          |
| <b>Пероральные таблетки</b>    | <b>20-40 мин</b>   | <b>4-6 часов</b>         |
| <b>Пролонгированные формы</b>  | <b>60 мин</b>      | <b>6-8 часов</b>         |
| <b>Изосорбида мононитрат</b>   |                    |                          |
| <b>Пероральные формы</b>       | <b>30 мин</b>      | <b>1-6 часов</b>         |
| <b>Пролонгированные формы</b>  | <b>60 мин</b>      | <b>6-15 часов</b>        |

# Нежелательные эффекты органических нитратов

- **Выраженная головная боль**
- **Тахикардия**
- **Тяжелая гипотония вплоть до коллапса**
- **Толерантность:**
  - при длительном регулярном приеме нитратов (характерна для пролонгированных форм нитратов)
  - носит перекрестный характер
  - для преодоления необходимо обеспечить прерывистый прием нитратов в течении суток либо чередовать нитраты и антиангинальные препараты из других групп

# Классификация блокаторов кальциевых каналов L-типа

## ■ Фенилалкиламины:

1 поколения – Верапамил, Галипамил

2 поколения – пролонгированные формы верапамила – Верапамил SR

## ■ Бензотиазепины:

1 поколения – Дилтиазем, Клинтиазем

2 поколения – пролонгированные формы дилтиазема – Дилтиазем SR

## ■ Дигидропиридины:

1 поколения – Нифедипин

2 поколения – пролонгированные формы нифедипина – Нифедипин SR, а так же Фелодипин, Исрадипин, Никардипин, Нитрендипин

3 поколения – Амлодипин, Лацидипин

# Сравнительная характеристика блокаторов кальциевых каналов

## ■ Фенилалкиламины

Имеют большую тропность к кальциевым каналам L-типа кардиомиоцитов

артерии << миокард

## ■ Бензотиазепины

Имеют одинаковую тропность к кальциевым каналам

L-типа кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов

артерии = миокард

## ■ Дигидропиридины

Имеют большую тропность к кальциевым каналам L-типа гладкомышечных клеток сосудов

артерии >> миокард

# Кардиоваскулярные эффекты блокаторов кальциевых каналов

|                                    | ЧСС | Автоматизм и проводимость | ОПСС     | Сократимость миокарда | Коронарный кровоток |
|------------------------------------|-----|---------------------------|----------|-----------------------|---------------------|
| <b>Фенилалкиламины</b>             | ↓   | ↓                         | ↓        | ↓ ↓ ↓                 | ↑                   |
| <b>Бензотиазепины</b>              | ↓   | ↓                         | ↓ ↓      | ↓ ↓                   | ↑                   |
| <b>Дигидропиридины 1 поколения</b> | ↑   | -                         | ↓ ↓<br>↓ | ↓                     | ↑ ↑                 |
| <b>Дигидропиридины 2 поколения</b> | ↓   | -                         | ↓ ↓<br>↓ | -                     | ↑ ↑                 |
| <b>Дигидропиридины 3 поколения</b> | -   | -                         | ↓ ↓<br>↓ | -                     | ↑ ↑                 |

# Классификация $\beta$ -адреноблокаторов

- Неселективные ( $\beta_1, \beta_2$ ) адреноблокаторы
  - Без внутренней симпатомиметической активности
    - Пропранолол, Надолол, Тимолол
  - С внутренней симпатомиметической активностью
    - без вазодилатирующей активности
      - Бопиндолол, Окспренолол
    - с вазодилатирующей активностью
      - Пиндолол

# Классификация $\beta$ - адреноблокаторов

- Кардиоселективные ( $\beta_1$ )  
адреноблокаторы
  - Без внутренней симпатомиметической активности
    - без вазодилатирующей активности
      - Атенолол, Бетаксолол, Бисопролол, Метопролол
    - с вазодилатирующей активностью
      - Небиволол, Целипролол
  - С внутренней симпатомиметической активностью
    - Ацебутолол

# Основные различия β-адреноблокаторов

**Неселективные препараты способны провоцировать обострения и ухудшать течение:**

- **бронхиальной астмы, обструктивного бронхита**
- **облитерирующих заболеваний артерий –  
эндартериита, атеросклероза, синдрома Рейно**
- **гипогликемических осложнений при сахарном  
диабете на фоне лечения сахароснижающими  
препаратами**
- **нарушений мозгового кровообращения**
- **атеросклероза и дислипотеинемий**
- **способны вызывать импотенцию**



# Основные различия $\beta$ -адреноблокаторов

## Препараты с внутренней симпатомиметической активностью:

- в меньшей степени снижают сократительную активность миокарда, ЧСС и артериальное давление
- в меньшей степени влияют на липидный и углеводный обмен
- лучше переносятся пациентами с заболеваниями ЦНС

# Основные различия $\beta$ -адреноблокаторов

## Препараты с вазодилатирующей активностью:

- вазодилатирующая активность обусловлена наличием дополнительных механизмов действия:
  - Небиволол –  $\beta$ 1-блокатор и стимулятор синтеза NO
  - Целипролол –  $\beta$ 1-блокатор и  $\beta$ 2-агонист
- более эффективны у больных с артериальной гипертензией
- более безопасны для больных с обструктивными заболеваниями дыхательных путей и облитерирующими заболеваниями артерий
- не вызывают импотенции

# Препараты метаболического действия (кардиопротекторы)

## Триметазидин (Предуктал)

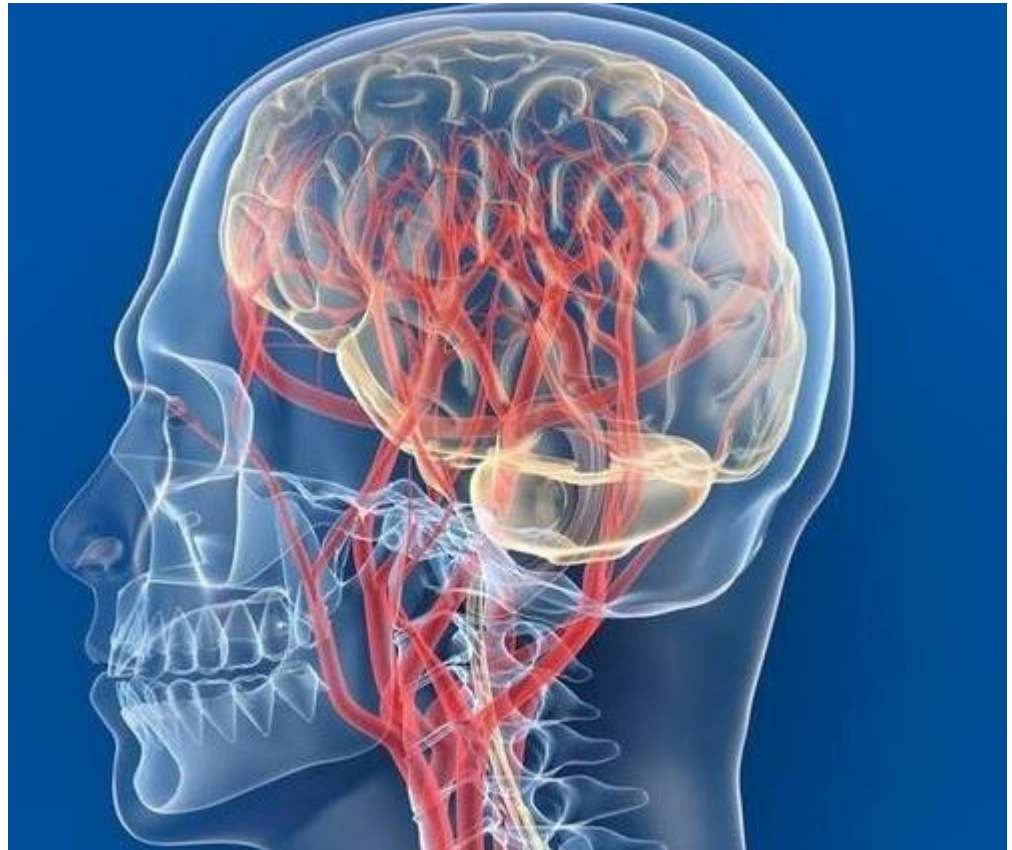
- Блокирует митохондриальный фермент 3-кетоацилкоэнзим А тиолазу, катализирующего последний этап  $\beta$ -окисления свободных жирных кислот
- Подавление окисления жирных кислот способствует повышению активности фермента пируватдегидрогеназы, что приводит к увеличению скорости гликолиза и окислительного декарбоксилирования, то есть миокард переходит на наиболее оптимальный путь утилизации глюкозы

# Средства, регулирующие мозговую кровооток



# Автономность мозгового кровообращения

- Собственная **автономная** регуляция кровотока
- **Сосуды** мозга **менее чувствительны** к системным нейрогенным влияниям
- Феномен **внутримозгового перераспределения** крови под влиянием метаболических и местных нейрогенных механизмов
- **Отсутствие зависимости от системного АД** в пределах САД от 70 мм рт. ст. до 160 мм рт. ст.



# Препараты, повышающие мозговой кровоток

- **Блокаторы кальциевых каналов**  
Нимодипин\*, Циннаризин\*, Флунаризин
- **Производные алкалоидов барвинка**  
Винпоцетин\* (Кавинтон)
- **Производные алкалоидов спорыньи**  
Ницерголин\* (Сермион)
- **Производные никотиновой кислоты**  
Ксантинола никотинат
- **ГАМК и ее производные**  
Аминалон\*, Пикамилон\*
- **Производные пурина**  
Пентоксифиллин\*
- **Производные изохинолина**  
Папаверин\*, Дротаверин\* (Но-шпа)

# **Требования, предъявляемые к средствам улучшающим мозговую кровоток**

- **относительная избирательность действия на мозговые сосуды в зоне ишемии;**
- **способность улучшать энергетический обмен мозга (повышать извлечение и использование тканями мозга глюкозы и кислорода, активировать анаэробный и аэробный обмен, снижать образование лактата);**
- **способность улучшать реологические свойства крови, тормозить агрегацию тромбоцитов;**
- **отсутствие феномена "обкрадывания".**

# I. Препараты, в меньшей степени вызывающие феномен обкрадывания

- алкалоиды барвинка малого и их дериваты (девинкан, кавинтон\* (винпоцетин), винканор, винкапан;
- некоторые производные пурина - пентоксифиллин\*, кофеин\*, теобромин;
- некоторые производные никотиновой кислоты и ГАМК - компламин (ксантинола никотинат), пикамилон
- блокаторы кальциевых каналов: нимодипин\* (нимотон), стугерон\* (циннаризин), флунарезин;
- производные алкалоидов Спорыньи - ницерголин\*,
- препараты разных групп - инстенон (гексобендина дигидрохлорид+этамиван+этофиллин)



## II. Спазмолитики широкого профиля -

*эуфиллин\*, дротаверин\*, дибазол\**

лишены избирательного действия на мозговые сосуды, не оказывают положительного действия на метаболизм мозга и реологию крови. При их применении имеет место феномен внутричерепного "обкрадывания".

- Действие спазмолитиков широкого профиля на мозговой кровоток в каждом конкретном случае трудно предсказуемо

# Алкалоиды Барвинка малого

## Кавинтон\*

- не вызывает феномена «обкрадывания»;
- усиливает кровоснабжение ишемизированных участков мозга
- улучшает деформируемость эритроцитов
- повышает устойчивость мозга к гипоксии

### Показания:

- хроническая недостаточности мозгового кровообращения,
- состояния после инсульта,
- при неврологических и психических нарушениях у больных с цереброваскулярной недостаточностью,
- сосудистые заболеваниях глаз

### Побочное действие:

Гипотензия, тахикардия, тошнота

# Производные никотиновой кислоты и ГАМК

## Ксантинола никотинат

## Пикамилон

- расширяют периферические сосуды и сосуды мозга
- уменьшает явления гипоксии мозга
- снижает агрегацию тромбоцитов

### Показания:

- недостаточности мозгового кровообращения при атеросклерозе

### Побочное действие:

Гипотензия, тахикардия, тошнота

# Производные пуринов - ксантины

## Пентоксифиллин\*

- блокирует аденозиновые рецепторы, ингибирует фосфодиэстеразу ГМК сосудов
- умеренное сосудорасширяющее действие
- уменьшает агрегацию тромбоцитов
- повышает эластичность оболочки эритроцитов, снижает вязкость крови,
- улучшает микроциркуляцию и доставку кислорода к тканям

### Показания:

- ишемические формы нарушения мозгового, коронарного и периферического кровообращения

### Побочное действие:

тошнота, рвота, чувство жара и гиперемия кожи лица, кровотечения из сосудов кожи и слизистых оболочек, снижение АД

# Блокаторы кальциевых каналов

Нимодипин\*

Стугерон\*

- блокируют поступление ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в ГМК сосудов мозга
- Улучшаем мозговое кровоснабжение
- практически не влияет на сократимость миокарда

## Показания:

- профилактики и лечение нарушений мозгового кровообращения

## Побочное действие:

Гипотензия, тахикардия, тошнота, чувство жара и гиперемия лица

# Производные алкалоидов

## Спорыньи

## Ницерголин\*

- сосудорасширяющий эффект ( $\alpha$ -адреноблокирующее и прямое миотропное действие)
- улучшает мозговой, легочный, почечный кровоток и кровоснабжение в конечностях

### Показания:

- нарушениях мозгового кровообращения на фоне атеросклероза и тромбоэмболии
- расстройства периферического кровообращения

### Побочное действие:

головокружение

# Разные

## Инстенон *(гексобендина дигидрохлорид+ этамиван+ этофиллин)*

- Спазмолитическое действие,
- улучшающее мозговое и коронарное кровообращение,
- коронародилатирующее, аналептическое,
- стимулирующее метаболизм мозга и миокарда

### Показания:

- Заболевания головного мозга сосудистого и возрастного характера;
- последствия недостаточности кровоснабжения мозга; постинсультные состояния;
- головокружения, вызванные функциональными расстройствами головного мозга

### Побочное действие:

Гипотензия, тахикардия, головокружение

# Церебропротекторы (нейрометаболические стимуляторы)

- **Производные пирролидона**  
Пирацетам\* (Ноотропил), Анирацетам, Оксирацетам
- **Производные пиридоксина**  
Пиридитол\* (Энцефабол)
- **Производные ГАМК**  
Натрия оксипутират, Аминалон\*, Фенибут\*, Баклофен\*
- **Препараты, влияющие на систему возбуждающих аминокислот**  
Глицин\*
- **Вазоактивные вещества**  
Ницерголин\*, Винпоцетин, Танакан\*, Инстенон, Циннаризин
- **Нейропептиды и их аналоги**  
АКТГ (Семакс\*), Вазопрессин, Окситоцин\*, Церебролизин\*
- **Антиоксиданты**  
Мексидол\*, Эмоксипин\*
- **Разные**  
Этимизол, Оротовая кислота\*, Ксантинола никотинат, Магне В6\*



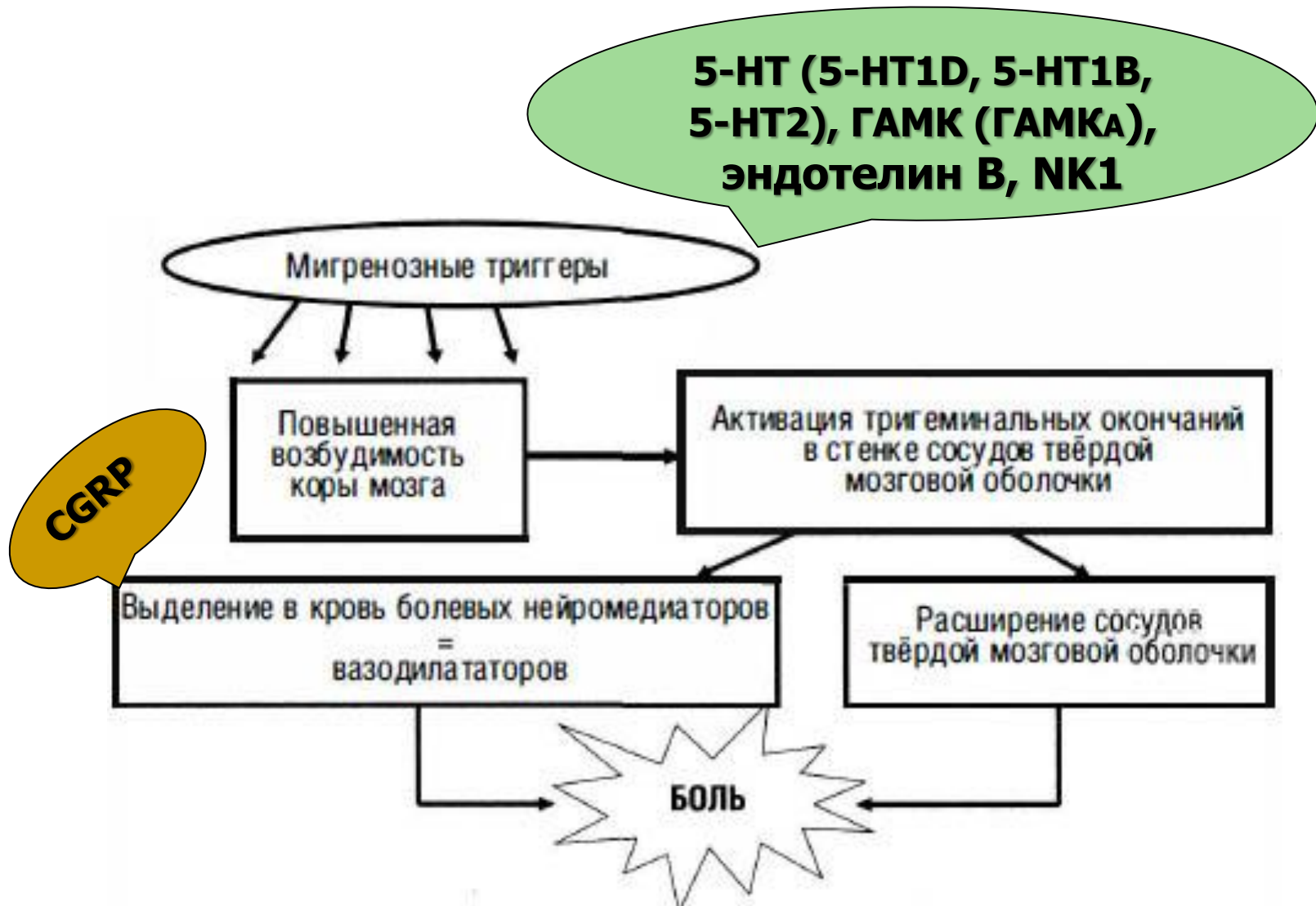
# Средства для лечения мигрени



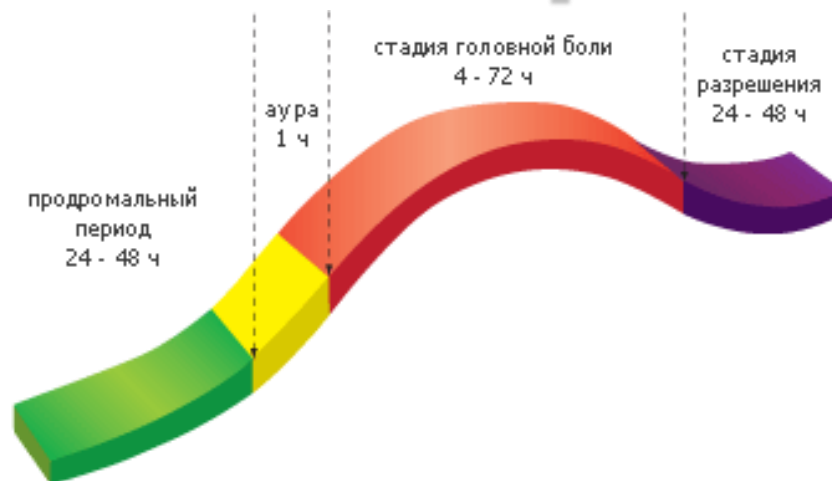
# Основные теории патогенеза мигрени

- Сосудистая теория Вольфа
- Теория шунта
- Тромбоцитарная теория
- Теория распространяющейся депрессии
- Тригеминально - васкулярная теория

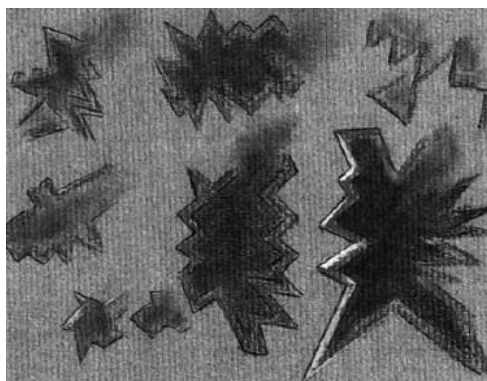
# Патогенез мигрени



# Фазы мигрени



## Аура: «Вспышки»



- **Продромальная фаза (раздражительность, подавленность)**
- **Аура (слепые пятна, онемение пальцев, трудности в подборе слов и др.)**
- **Головная боль (очень сильная пульсирующая или распирающая, чаще возникает в одной половине головы, фотофобия)**
- **Стадия разрешения (усталость, раздражительность или**

# Средства для купирования приступа мигрени

- **ненаркотические анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства**  
ацетилсалициловая кислота\*, ибупрофен\*, парацетамол\*, напроксен\*, метамизол натрия\*
- **наркотические анальгетики**  
буторфанол\*, кодеин\*
- **селективные агонисты 5-HT<sub>1B/D</sub>-рецепторов «триптаны»** - суматриптан\*, элетриптан, золмитриптан\*, наратриптан
- **неселективные агонисты 5-HT<sub>1</sub>-рецепторов алкалоиды спорыньи – эрготамин\* и его производные**

- **комбинированные препараты**  
**Ацетилсалициловая**  
**кислота\* + Парацетамол\* + Кофеин\* – Аскофен;**  
**Ацетилсалициловая**  
**кислота\* + Фенацитин + Кофеин\* – Цитрамон;**  
**Кофеин\* + Парацетамол\* + Пропифеназон –**  
**Каффетин СК;**
- **противорвотные средства - D<sub>2</sub>-антагонисты**  
**метоклопрамид\* , домперидон\***
- **антагонист рецепторов пептида (выделяется из**  
**тригеминальных окончаний) , связанного с**  
**геном кальцитонина**

***телкагепант***

# «Триптаны»

- **1 поколение – суматриптан**
- **2 поколение – золмитриптан, элетриптан**

**Показания:** купирование острого мигренозного приступа

**Эффективность:** эффект наступает через 20-30 минут после приема в 60% случаев

## **Особенности назначения:**

- не позже чем через два часа после начала приступа
- **при отсутствии эффекта вторую таблетку не применяют**
- при возобновлении боли повторную дозу назначают **по прошествии минимум двух часов** после первой
- не рекомендуется использовать больше двух дней подряд

# «Триптаны»

## Противопоказания к применению

- чувствительность к основному действующему веществу и вспомогательным компонентам препарата;
- повышенное артериальное давление;
- ишемическая болезнь сердца;
- проблемы, связанные с нарушением кровообращения в головном мозге;
- стенокардия;
- аритмия;
- подростковый возраст.



# Профилактические антимигренозные препараты I и II ряда

| Препараты I ряда                                                                                                                                              |                                                                                                                             | Препараты II ряда                                                  |                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| Высокая эффективность                                                                                                                                         | Низкая эффективность                                                                                                        | Высокая эффективность                                              | Низкая эффективность                                                               |
| <p>Антиконвульсанты<br/>(топиромат*, вальпроевая кислота*);<br/>β-адреноблокаторы<br/>(анаприлин*);<br/>трициклические антидепрессанты<br/>(амитриптилин)</p> | <p>Блокаторы кальциевых каналов<br/>(верапамил*)<br/>НПВП<br/>ингибиторы обратного захвата серотонина<br/>(флуоксетин*)</p> | <p>Антагонисты серотонина<br/>(метисергид);<br/>ингибиторы МАО</p> | <p>Антагонисты серотонина<br/>(ципрогептадин*);<br/>фенитоин*;<br/>соли лития*</p> |

# **Показания к назначению профилактического лечения**

- **Два и более приступов мигрени в месяц**
- **Приступы, которые длятся 3 дня и более и вызывают выраженную дезадаптацию**
- **Противопоказания к abortивному лечению или его неэффективность или плохая переносимость**
- **Приступы мигрени с риском возникновения перманентной неврологической симптоматики**