

Лекция № 4

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА,
ПРИМЕНЯЕМЫЕ
ПРИ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
КОРОНАРНОГО
КРОВООБРАЩЕНИЯ**

План

I. Патогенетические звенья ишемии.

II. Антиангинальные средства:

1. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде и увеличивающие доставку кислорода к миокарду:
 - Органические нитраты и нитратоподобные средства (нитроглицерин, нитроглицерин-полиэтиленгликоль, нитроглицерин-глицерин, нитроглицерин-глицерин-глицерин).
 - Блокаторы кальциевых каналов.
 - Активатор К-каналов.
2. Средства, уменьшающие потребность миокарда в кислороде:
 - β -блокаторы (кардиоселективные, у 11% больных).
 - Брадикардические (ивабрадин).
3. Средства, увеличивающие доставку кислорода к миокарду (коронаролитики):
 - Антиагреганты — антитромбоцитарные препараты.
 - Вазодилататоры и антиагреганты: дипиридамол (курантил), пентоксифиллин (агапурин, трентал).
 - Коронарорасширяющие средства, рефлекторного действия: левоментола раствор в метилизовалерате (валидол, корментол).
4. Средства, увеличивающие устойчивость сердечной мышцы к гипоксии.

Лекарственные средства, применяемые при недостаточности коронарного кровообращения — это препараты, различной химической структуры и механизма действия, применяемые для ПРОФИЛАКТИКИ и/или КУПИРОВАНИЯ болевого приступа при ИБС:

- ▶ улучшение качества жизни;
- ▶ улучшение прогноза жизни.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС; лат. morbus ischaemicus cordis от др. — греч. ἰσχω — «задерживаю, сдерживаю» и αἷμα — «кровь») — патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий → нарушение равновесия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. Иными словами, миокард нуждается в большем количестве кислорода, чем его поступает с кровью. ИБС может протекать остро (в виде инфаркта миокарда), а также хронически (периодические приступы стенокардии).

Основа болевого приступа — локальная ишемия миокарда.

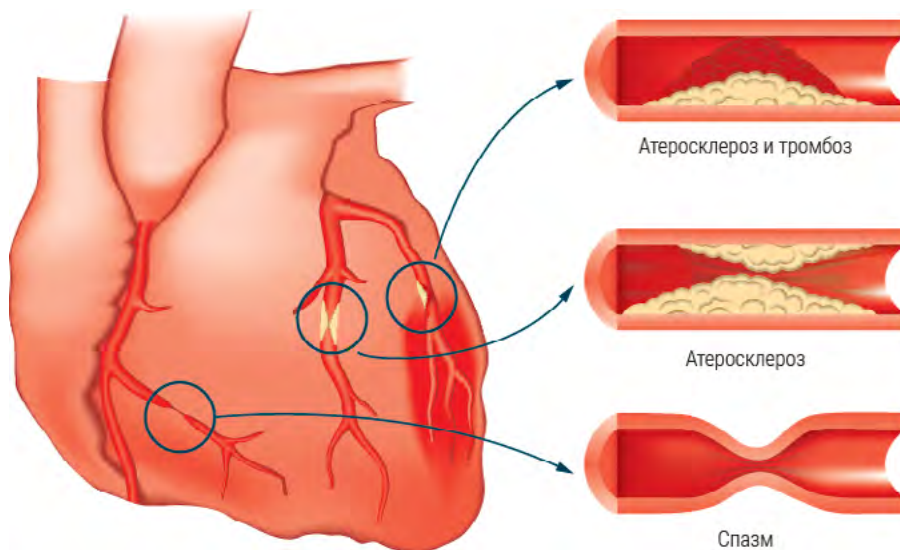
Проявляется приступообразной, давящей, интенсивной болью за грудиной, часто иррадиирует в левую руку.

Патогенетические звенья ишемии

Нарушение баланса между реальным кровоснабжением миокарда и потребностями его в кровоснабжении может произойти из-за следующих обстоятельств:

1. Причины внутри сосуда — ↓ коронарного кровотока:

- ▶ Атеросклеротическое сужение просвета венечных артерий; Величина атеросклеротических бляшек увеличивается с развитием заболевания, и в определенный момент просвет сосудов суживается до такой степени, что кровоток в объеме, покрывающем физиологические потребности сердечной мышцы, становится невозможным. Считается, что клинические проявления ишемии возникают, когда просвет коронарной артерии перекрыт на 50–80%.
- ▶ Тромбоз и тромбоэмболия венечных артерий.
- ▶ Спазм венечных артерий — вариантная стенокардия встречается гораздо реже, характерна для молодых людей, возникает в покое; иногда возникает у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование и коронарную ангиопластику. Для вариантной стенокардии характерна мигрень, эпизоды потери сознания.



2. Причины вне сосуда — ↑ кислородного запроса сердца:

- ▶ тахикардия;
- ▶ гипертрофия миокарда;
- ▶ артериальная гипертензия.

СОПУТСТВУЮЩИЕ ИБС, ИНФАРКТУ МИОКАРДА ЗАБОЛЕВАНИЯ ОТЯГОЩАЮТ ТЕЧЕНИЕ ОСНОВНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ

Заболевания	≤ 75 лет	> 75 лет
Сердечная недостаточность	3,5 %	14,4 %
Почечная недостаточность	3,9 %	11,5 %
Сахарный диабет	24,3 %	37,3 %
Застой в лёгких	19,7 %	45,4 %
Блокада левой ножки пучка Гиса	3,6 %	12,7 %

Тревожные симптомы («красные флаги») ишемической болезни сердца, на которые следует обращать внимание:

- ▶ Главный симптом — особый вид боли в сердце (тяжесть, жжение, дискомфорт), называемый стенокардией.

- ▶ Боль в груди локализация: за грудиной (ИБС), в нижней трети грудины, в животе (ГЭРБ / инфаркт миокарда).
- ▶ Иррадиация в левую руку (ИБС), в спину (ГЭРБ).
- ▶ Связь с физической нагрузкой определённого уровня — объём физической нагрузки, который пациент может выдержать без возникновения приступа.
- ▶ Приступы возникают в покое без очевидной провокации, часто ночью или в ранние часы или при меньшей, чем раньше нагрузке.
- ▶ Во время еды или сразу после нее, усиливается при глотании (ГЭРБ), после еды через 30 мин. и позже (ИБС).
- ▶ Связь со стрессовыми ситуациями (ИБС).
- ▶ Продолжительность: сравнительно недолго (до 15 мин.), длится более 30 мин.
- ▶ Симптомы, сопутствующие боли — страх, тревога, одышка, тошнота (ИБС/инфаркт).
- ▶ Сочетание с аритмиями — перебои в работе сердца, ощущение нарушения ритма, слабость; гипертензией или, наоборот, снижением артериального давления.
- ▶ Признаки сердечной недостаточности, например как отёки, начинающиеся с нижних конечностей, вынужденное положение сидя.
- ▶ Чем купируется: утихает после прекращения нагрузки или после через 2–4 мин. после сублингвального приёма нитратов (нитроглицерин).
- ▶ Эффективность нитроглицерина: труднее купируются нитроглицерином (нередко требуется повышение его разовой дозы), перестали купироваться нитратами (нестабильная стенокардия / инфаркт).

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

КЛАССИФИКАЦИЯ

I. Средства, ↓ потребность миокарда в кислороде и ↑ доставку кислорода к миокарду :

- ▶ Органические нитраты и нитратоподобные средства (у 27% больных) — вазодилататоры периферические.
- ▶ Блокаторы кальциевых каналов (у 19% больных).
- ▶ Активатор К-каналов никорандил (кординик).

II. Средства, ↓ потребность миокарда в кислороде:

- ▶ β-блокаторы (кардиоселективные, у 11% больных).
- ▶ **Брадикардические** (ивабрадин).

III. Средства, ↑ доставку кислорода к миокарду (коронаролитики):

- ▶ Миотропные коронарорасширяющие средства.

- ▶ Коронарорасширяющие средства, рефлекторного действия.
- ▶ Антиагреганты (А).

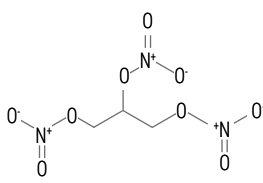
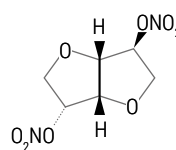
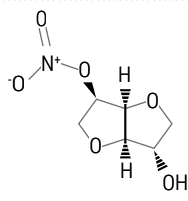
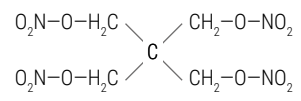
IV. Средства, ↑ устойчивость сердечной мышцы к гипоксии:

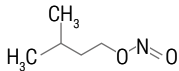
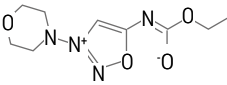
- ▶ Средства, нормализующие окислительно-восстановительные процессы в миокарде (энергоснабжающие).

I. СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ПОТРЕБНОСТЬ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ И УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ДОСТАВКУ КИСЛОРОДА К МИОКАРДУ

ОРГАНИЧЕСКИЕ НИТРАТЫ И НИТРАТОПОДОБНЫЕ СРЕДСТВА (НИТРОВАЗОДИЛАТАТОРЫ)

Препараты этой группы представляют собой производные глицерина, триглицеридов, диглицеридов и моноглицеридов.

Препарат	Формула
нитроглицерин	
изосорбида динитрат	
изосорбида мононитрат	
пентаэритритила тетранитрат (эринит)	

Препарат	Формула
амилнитрит	
сиднонимин (молсидомин)	 Molsidomin

Нитроглицерин был синтезирован в 1846 г. итальянским химиком Асканио Соберо. Этот ученый заметил, что нитроглицерин при приеме под язык в малых дозах вызывает головную боль. Спустя год Константин Геринг определил терапевтические дозы при загрудинной боли и получил таблетки нитроглицерина. В 1857 г. известный врач из Эдинбурга Томас Лаудер Брунтон открыл способность амилнитрита купировать загрудинную боль при стенокардии через 30–60 с после ингаляционного применения. В 1879 г. Уильям Мэррил опубликовал в английском журнале «Ланцет» серию статей, в которых описал гемодинамические эффекты нитроглицерина и обосновал его назначение под язык для купирования приступов стенокардии. По иронии судьбы одним из первых пациентов, принимавших нитроглицерин, был изобретатель динамита Альфред Нобель.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НИТРАТОВ

Нитроглицерин — летучая маслянистая жидкость, взрывоопасен. В состав таблеток для повышения стабильности включена микрокристаллическая целлюлоза. Срок хранения таблеток нитроглицерина составляет 2 мес. после того, как больной открыл стеклянный пузырек с резиновой пробкой. Высокомолекулярные нитраты длительного действия (изосорбида динитрат, изосорбида мононитрат) представляют собой стабильные твердые вещества.

ПРЕПАРАТЫ НИТРОГЛИЦЕРИНА

Нитроглицерин легко всасывается слизистыми оболочками и кожей, но плохо — из желудочно-кишечного тракта (на 90–95% разрушается печеночными редуكتазами уже при первом прохождении через печень), поэтому он значительно эффективнее при **сублингвальном применении**.

- ▶ Профилактика возникновения приступов стенокардии.
- ▶ Устранение приступов стенокардии.
- ▶ Острый инфаркт сердечной мышцы.
- ▶ Острая функциональная недостаточность деятельности левого желудочка.

В таблетках и капсулах **для приема внутрь** нитроглицерин заключен в микро-капсулы, из которых он равномерно освобождается. Биодоступность составляет не более 10 % от сублингвально приема. В настоящее время полагают, что использование нитроглицерина в малых дозах «мите» не отличается от эффекта плацебо. Пролонгированные формы принимают натошак (за час до приёма пищи), запивают водой.

- ▶ Устранение симптомов стенокардии.
- ▶ Профилактика возникновения стенокардии.
- ▶ Восстановление после перенесенного инфаркта сердечной мышцы.

Трансдермальные формы нитроглицерина назначают для профилактики (но не для купирования!) приступов стенокардии; данная форма особенно удобна для тяжелобольных с ночными приступами стенокардии.

Внутривенное введение нитроглицерина:

- ▶ Инфаркт сердечной мышцы в острой фазе.
- ▶ Наличие нестабильной стенокардии.
- ▶ Наличие отека легких.

Путь введения	Лекарственные формы	Дозы, мг	действие	
			Начало, мин	Длительность
корот. действия д/субл применения	таблетки	0,5	2–5	10–30 мин
	капс.масл.	0,5		
	спрей дозир.	0.4	2–5	10–25 мин
буккальные	сополимерная пластинка	1, 2 и 3	2–3	3–5 ч
	буккалеты (защечной таблетки)	1, 2 или 5	2–3	3–5 ч
внутрь,	таблетки, капсулы «мите»	2.5	15–30	4 ч
	таблетки, капсулы «форте»	5.2; 6.5; 8	20–45	2–6 ч
трансдермальные	ТТС	5,0	30–60	7–24 ч
в/в капельно	раствор	25 мкг/мин	3–5	30 мин

ПРЕПАРАТЫ ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТА

Путь введения	Лекарственные формы	Дозы, мг	Действие	
			Начало мин,	Длительность, ч
корот. действия д/субл применения	табл.	2,5–10	2–3	1,5–2
	спрей дозир.	1,25	2–5	20
внутри	табл умер пролонгир-го д-я	5, 10	15–20	3–5
	табл. и капсулы ретард	20,40,60–120	20–45	2–6
трансдермальные	аэрозоль	30–60	15–20	4–6
	пластыри	74,9	30–60	24
в/в капельно	раствор	1–15 мг/ч	3–5	

ПРЕПАРАТЫ ИЗОСОРБИДА 5-МОНОНИРАТА

Изосорбида-5-мононитрат является фармакологически активным метаболитом изосорбида динитрата. По сравнению с изосорбида динитратом изосорбида-5-мононитрат не подвергается первичной метаболической деградации в печени и его биодоступность составляет 100% (биодоступность пролонгированных форм — 84%).

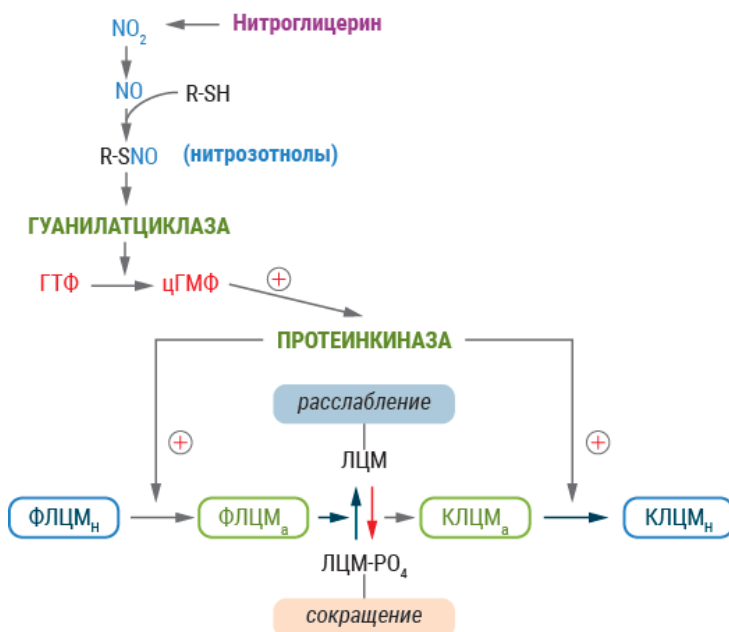
Основная область применения лекарственных форм изосорбида-5-мононитрата — профилактика приступов стенокардии. Для купирования приступов стенокардии препарат не применяют.

Путь введения	Лекарственные формы	Дозы, мг	Действие	
			Начало, мин	Длительность, ч
внутри	табл. короткого действия	10	15	до 1–6
	табл. умеренно пролонгированного действия	20	30–45	8–12
	табл.-ретард длительного действия	40	60–90	до 24

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ НИТРАТОВ

Механизм действия заключается во влиянии нитрогруппы (NO) на сократительную активность гладких мышц сосудов. Обусловлен взаимодействием с сульфгидрильными группами (SH-группами) эндогенных нитратных рецепторов внутри гладкомышечной стенки сосудов, образованием S-нитрозотиолов, что освобождают сначала NO₂, который превращается в NO. Последний активирует гуанилатциклаза, накапливает 3,5-цГМФ, уменьшает содержание Ca²⁺, возможно

ферментативный путь образования NO. В результате стимулируется гуанилатзависимая протеинкиназа, что ведет к изменениям фосфорилирования белков в клетках гладких мышц, дефосфорилирования легких цепей миозина и понижение контрактильности.



ВЛИЯНИЕ НА ГЕМОДИНАМИКУ

Принято считать, что антиангинальное и антиишемическое действие нитратов обусловлено в наибольшей мере выраженным общим гемодинамическим эффектом. Нитраты преимущественно действуют на венозную стенку, уменьшая преднагрузку на миокард (путём расширения сосудов венозного русла и депонирования крови). Венозная дилатация приводит к:

- ▶ снижению венозного возврата крови;
- ▶ падению давления наполнения левого желудочка;
- ▶ уменьшению размеров сердца;
- ▶ снижению напряжения стенки миокарда (трансмурального давления);
- ▶ укорачивается период изгнания;
- ▶ уменьшению ударного объема;
- ▶ минутный объем поддерживается вследствие компенсаторной тахикардии.

Нитроглицерин также стимулирует:

- ▶ образование сосудорасширяющих простагландинов в стенке сосудов;
- ▶ рефлекторно — выделение катехоламинов, которые повышают активность адренорецепторов ЦНС;
- ▶ увеличение потока тормозных импульсов к сосудодвигательному центру (клофелиноподобный механизм).

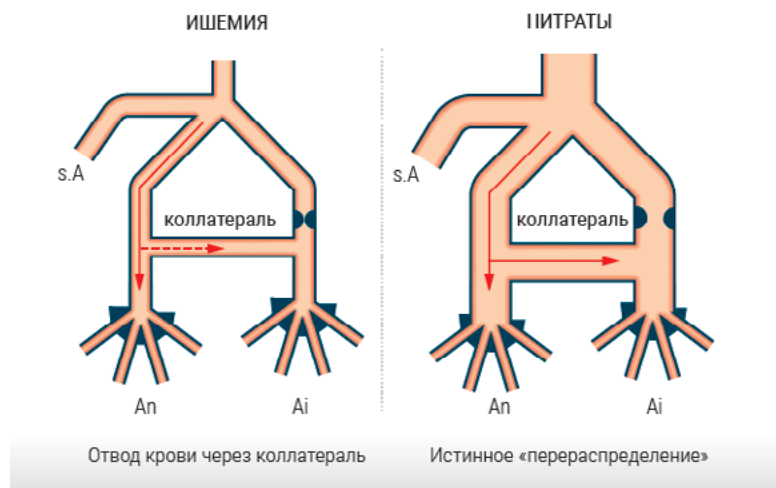
Уменьшается и периферическое сосудистое сопротивление. В результате происходит разгрузка миокарда, уменьшается его напряжение по преодолению сопротивления выброса крови, снижаются энергетические затраты и потребность в кислороде.

ВЛИЯНИЕ НА КОРОНАРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

Принято считать, что коронарорасширяющее действие не является ведущим в антиангинальном действии нитратов. Нитраты оказывают:

- ▶ мощное коронаровасодилатирующее действие на крупные ветви, по-видимому, только при нарушенной функции эндотелия (атеросклероз), поэтому их эффект стали называть «заместительным», т.е. подобным эффекту эндогенного «фактора релаксации эндотелиального происхождения» (NO);

Влияние нитратов на коллатериальное коронарное кровообращение



- ▶ тормозят агрегацию тромбоцитов (вероятно связанная также с NO) и тромбообразование в коронарных сосудах антиагрегационная активность;
- ▶ способствуют улучшению коллатерального кровотока за счет расширения и увеличения количества действующих коллатералей;
- ▶ перераспределяют коронарный кровоток в сторону субэндокардиальных отделов.

Происходящее снижение кардиального напряжения и коронаролитическое действие способствуют восстановлению кровотока по мелким сосудам миокарда, улучшению кровотока в эпикардиальных коронарных артериях.

Наряду с уменьшением ишемии постепенно исчезает болевая импульсация от ишемического очага и прекращается болевой синдром. Действие нитратов не ограничивается влиянием на коронарные сосуды, они вызывают расширение других кровеносных сосудов (сосудов мозга, периферических сосудов, сосудов брюшной полости). Прием нитратов может модулировать фибринолиз, изменяя соотношение в плазме между двумя основными компонентами этой системы — тканевым активатором плазминогена и его ингибитором, что может быть как следствием изменения гемодинамики, так и результатом ингибирующего влияния NO на агрегацию и адгезию тромбоцитов.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К НАЗНАЧЕНИЮ

- ▶ Профилактика и купирование приступов стенокардии.
- ▶ Острый инфаркт миокарда.
- ▶ Застойная сердечная недостаточность.
- ▶ Острое нарушение артериального давления у больных с ангинозной болью или застой сердечной недостаточностью.
- ▶ Проведение коронарографии или ангиопластики.

ПРИМЕНЕНИЕ НИТРАТОВ ПРИ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

- ▶ У больных с циррозами печени (↓ давление в системе портальной вены).
- ▶ Вызывают расширение других кровеносных сосудов (сосудов мозга, периферических сосудов, сосудов брюшной полости)

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ

- ▶ **Головная боль** (нитратная боль) — связана с расширением мозговых сосудов, чаще проходит при продолжении приема нитратов. Рекомендуется комбинация нитратов с ментолом (капли Вотчала), предварительное применение 40 мг анаприлина или 10 мг коринфара под язык за час до приема нитрата.
- ▶ **Шум в ушах тошнота, рвота гипотония** (более чем на 10–15 мм рт. ст. от исходного). При выраженной гипотонии может ухудшаться коронарный кровоток, возможно появление симптомов церебральной недостаточности.

- ▶ **Ортостатический коллапс.** Оптимально применение нитратов в положении сидя, но не лежа. Предшествующий прием алкоголя, диуретиков, жара — повышают риск данного осложнения. Нитраты не рекомендуется использовать при артериальном давлении ниже 100/60 мм рт. ст.
- ▶ **Тахикардия** (более, чем на 10–12 уд/мин от исходного).
- ▶ **Метгемоглобинемия** — развивается крайне редко при длительном применении больших доз нитратов.
- ▶ **Обострение глаукомы** из-за расширения сосудов глаз в настоящее время подвергается сомнению.
- ▶ **Развитие толерантности** (привыкания) к нитратам.

Кроме того, в настоящее время достоверно известно, что приём нитратов не улучшает прогноз пациентов с ИБС, то есть не ведет к увеличению выживаемости, и в настоящее время используются как препарат для купирования симптомов стенокардии. Внутривенное капельное введение нитроглицерина, позволяет эффективно бороться с явлениями стенокардии, преимущественно на фоне высоких цифр артериального давления.

Механизм толерантности к нитратам:

- ▶ ↓ восстановленного глутатиона → возникновение дефицита во внутриклеточном содержании SH-групп, из-за чего якобы снижается метаболическое превращение нитратов в NO;
- ▶ ↓ чувствительности ГЦ-азы к NO и, следовательно, уменьшается и вазодилатирующий эффект;
- ▶ рефлекторная стимуляция САС и РААС;
- ▶ снижение почечного кровотока и повышение продукции нейрогуморальных факторов для поддержания адекватного почечного кровотока (ренин-ангиотензиновая система);
- ▶ увеличение внутрисосудистого объема вследствие преимущественно венозной дилатации при сердечной недостаточности.

СПОСОБЫ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К НИТРАТАМ

Дозирование нитратов для преодоления толерантности:

- ▶ Временная отмена нитрата.
- ▶ Обеспечение прерывистого приема нитратов в течение суток, чтобы свободный период с момента поступления их в кровь составлял 10–12 ч.
- ▶ Чередование приема в течение суток нитрата с другими антиангинальными препаратами.
- ▶ При толерантности к нитратам дозу увеличивают или на 3–5 дней заменяют молсидоминном.

Корректоры для преодоления толерантности:

- ▶ Донаторы SH-групп (N-ацетилцистеин и метионин). Могут восстанавливать чувствительность к нитратам. Однако эти препараты могут реагировать с нитроглицерином внеклеточно, не обеспечивая должного эффекта.
- ▶ Ингибиторы АПФ. Эффективными в этом плане оказываются и-АПФ, как содержащие SH-группы (Каптоприл, зофенаприл), так и не содержащие их. Механизм действия и-АПФ связан, по-видимому, с их влиянием на факторы нейрогуморальной активации.
- ▶ Блокаторы рецепторов ангиотензина II. (Лозартан) Значительно уменьшает в сосудах вызываемую нитроглицерином продукцию супероксида.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ НИТРАТОВ

Абсолютные:

- ▶ аллергическая реакция на нитраты;
- ▶ повышенная чувствительность к нитратам;
- ▶ гипотензия и некорректированная гиповолемия (САД ниже 100 мм рт.ст);
- ▶ шок;
- ▶ левожелудочковая недостаточность с низким конечного-диастолическим давлением левого желудочка (КДД ЛЖ);
- ▶ острый инфаркт миокарда с низким КДД ЛЖ;
- ▶ перикардальная констрикция и тампонада сердца;
- ▶ неадекватная церебральная перфузия.

Относительные:

- ▶ склонность больного к ортостатическим нарушениям;
- ▶ повышенное внутричерепное давление;
- ▶ ассиметрическая гипертрофическая кардиомиопатия;
- ▶ тяжелый аортальный или митральный стеноз;
- ▶ выраженная закрытоугольная глаукома.

КОГДА НЕОБХОДИМО ПРИМЕНЯТЬ НИТРОГЛИЦЕРИН – «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» АНТИАНГИНАЛЬНЫХ СРЕДСТВ

- ▶ Во время приступа стенокардии для купирования боли в грудной клетке. При необходимости препарат можно принять повторно.
- ▶ Чтобы предупредить возможный приступ стенокардии перед выполнением физической нагрузки или эмоциональным напряжением, которое вызывает боль в грудной клетке.
- ▶ Профилактически нитроглицерин можно принимать перед подъемом в гору, за 2–3 минуты до выхода на улицу, особенно в морозную, ветреную погоду.

- ▶ При появлении присутообразной выраженной одышки (во время приступа сердечной астмы). В других случаях прием нитроглицерина бесполезен и даже вреден.
- ▶ Принимать в положении сидя, посчитав ЧСС.
- ▶ Доза для взрослых — 0,5 — 1 мг под язык

ОТСУТСТВИЕ ЭФФЕКТА ЧЕРЕЗ 3–5 МИНУТ = ИНФАРКТ???

ПЕРЕДОЗИРОВКА НИТРОГЛИЦЕРИНА

Симптомы:

- ▶ снижение артериального давления (ниже 90 мм рт.ст.) с ортостатической дисрегуляцией;
- ▶ сильное головокружение, головная боль, обморок;
- ▶ одышка;
- ▶ выраженная слабость;
- ▶ учащенное сердцебиение;
- ▶ повышение температуры тела;
- ▶ судороги, астенция, сонливость.

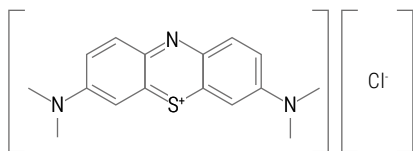
При применении высоких доз (более 20 мл/кг):

- ▶ коллапс, потеря сознания;
- ▶ признаки дыхательной недостаточности: цианоз, метгемоглобинемия, диспноэ и тахипноэ.;
- ▶ тошнота; рвота.

При появлении симптомов передозировки немедленно уложить больного, приподнять ноги и срочно вызвать врача.

Лечение:

- ▶ Симптоматическое лечение проводят в зависимости от показателей гемодинамики.
- ▶ В случае метгемоглобинемии в/в ввести метиленовый синий (1% раствор Метилтиониния хлорид)/ Methylthioninii chloridum в дозе 2 мг/кг.



Некоторые пациенты очень плохо переносят Нитроглицерин. В таком случае назначается настойка ландыша, красавки и ментола (капли Вотчала). Такая комбинация

обычно не вызывает негативных побочных эффектов и хорошо переносится всеми пациентами из-за того, что ментол уменьшает головную боль от приема этого препарата. Рекомендуемая разовая доза — около 10–12 капель.

Пентаэритрита тетранитрат по сравнению с нитроглицерином, оказывает более медленное (внутри начало эффекта — через 30–45 мин., при с/л — через 15–20 мин), но более продолжительное действие (до 10 ч):

- ▶ хроническая сердечная недостаточность (в составе комплексной терапии);
- ▶ стенокардия (профилактика);
- ▶ Имеется комбинированный препарат — Лентонитрат (капсулы 30 мг пентаэритрита тетранитрата и 50 мг амобарбитала).

МОЛСИДОМИН (ДИЛАСИДОМ, КОРВАТОН)

Не являясь нитратом по химическому строению, молсидомин оказывает схожее с ними действие, поскольку способен отщеплять молекулу оксида азота — NO. После приема внутрь абсорбируется практически полностью из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность составляет 60–70%. При попадании в организм молсидомин метаболизируется в печени, превращаясь в активное производное главным образом липсидомина, т.е. — SIN-1. Последний, попадая в кровь, активируется (SIN-1A), и от него отщепляется NO-группа, воздействующая на процесс активации гуанилатциклазы. В результате ГТФ превращается в цГМФ, что приводит к расслаблению клеток мышечной оболочки сосудов и вазодилатации.

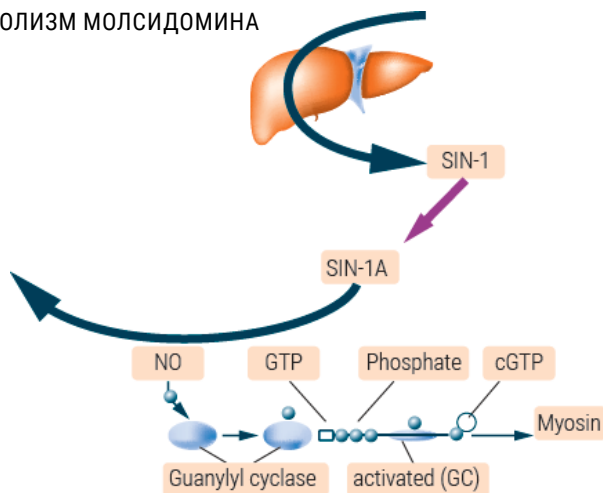
Характерно, что в отличие от органических нитратов, молсидомин стимулирует образование оксида азота без участия SH-групп. Это объясняет, по-видимому, тот факт, что при лечении молсидоминем гораздо реже, чем при применении нитратов, развивается толерантность.

Действие начинается примерно в течение первых 20 минут после приема внутрь, максимальный эффект достигается через 30–60 минут, длительность действия составляет от 4 до 6 часов.

Основные показания к назначению:

- ▶ **Стабильная стенокардия напряжения.**
- ▶ **Острый коронарный синдром** — применение Диласидома (молсидомина) целесообразно в случаях непереносимости органических нитратов или быстрого развития толерантности к ним.
- ▶ **Ранняя постинфарктная стенокардия.**
- ▶ **Застойная сердечная недостаточность** — Диласидом (молсидомин) может рассматриваться, как дополнение к стандартной терапии (иАПФ, диуретики, сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы) в случаях ее недостаточной эффективности.

МЕТОБОЛИЗМ МОЛСИДОМИНА



Кроме того, Диласидом (молсидомин) может назначаться на ночь при развитии ночных приступов сердечной астмы.

- В отличие от нитратов, нет данных об ухудшении прогноза на фоне длительного приема Диласидома (молсидомина) у какой-либо категории больных.

АКТИВАТОР КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ НИКОРАНДИЛ

Антиангинальное средство, обладает нитратоподобными свойствами и способностью открывать калиевые каналы. За счет открытия калиевых каналов никорандил вызывает гиперполяризацию клеточной мембраны, а нитратоподобный эффект заключается в увеличении внутриклеточного содержания циклического гуанилмонофосфата. Эти фармакологические эффекты приводят к расслаблению гладкомышечных клеток и обеспечивают защитное действие на кардиомиоциты при ишемии.

Гемодинамические эффекты выражаются в сбалансированном снижении пред- и постнагрузки (в отличие от нитратов и блокаторов медленных кальциевых каналов, которые действуют главным образом на пред- или постнагрузку соответственно). С учетом селективной вазодилатации коронарных артерий в итоге нагрузка на ишемизированный миокард оказывается минимальной. Никорандил не влияет на сократимость миокарда, практически не изменяет ЧСС.

Снижает системное АД менее чем на 10%, оказывает благотворное положительное влияние на мозговое кровообращение у больных с ишемическим инсультом. Никорандил не влияет на показатели липидного обмена и метаболизм глюкозы.

Никорандил купирует приступ стенокардии с уменьшением болевого синдрома в течение 4–7 мин. после приема под язык и полным купированием приступа в течение 12–17 мин.

Противопоказания к применению:

- ▶ острый инфаркт миокарда (и в течение 3 месяцев после него);
- ▶ кардиогенный шок, коллапс;
- ▶ нестабильная стенокардия, в т.ч. стенокардия Принцметала;
- ▶ хроническая сердечная недостаточность III или IV функционального класса по классификации NYHA;
- ▶ выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 уд./мин.);
- ▶ АВ-блокада II и III степени; левожелудочковая недостаточность с низким давлением наполнения; выраженная артериальная гипотензия (диастолическое АД в покое менее 100 мм рт.ст.);
- ▶ выраженная анемия;
- ▶ рефрактерная гиперкалиемия;
- ▶ одновременный прием ингибиторов ФДЭ5 (силденафил, варденафил, тадалафил);
- ▶ беременность, период лактации (грудное вскармливание);
- ▶ детский и подростковый возраст до 18 лет.

Побочные действия:

- ▶ Со стороны сердечно-сосудистой системы: сердцебиение, тахикардия, снижение АД, постуральная гипотензия, приливы крови к коже лица, периферические отеки.
- ▶ Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, шум в ушах, бессонница.
- ▶ Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, неприятные ощущения в желудке, чувство переполнения в желудке, стоматит (крайне редко); в отдельных случаях — повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ.
- ▶ Со стороны дыхательной системы: бронхит, одышка, усиление кашля.

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ (БКК)

- ▶ Блокаторы открытых кальциевых каналов сердца — производные фенилалкиламина: верапамил (изоптин, финоптин).
- ▶ Блокаторы инактивированных кальциевых каналов гладких мышц — производные дигидропиридина: нифедипин (адалат, коринфар, кордипин), амлодипин, фелодипин.
- ▶ блокаторы кальциевых каналов обоих локализаций — производные бензотиазепина: дилтиазем (кардил, дилзем, дильрен, тилдием).

В зависимости от этапа внедрения в медицинскую практику антагонисты кальция делят на препараты:

- ▶ Первого поколения (верапамил, нифедипин, дилтиазем).
- ▶ Второго поколения — препараты с медленным высвобождением действующего вещества из лекарственной формы Верапамил-ретард (изоптин-ретард, депо-финоптин), верапамил-SR, Нифедипин-ретард (адалат LA, прокардия XL), Дилтиазем-ретард (тиакем, депо-кардил).
- ▶ Третьего поколения — препараты новой химической структуры Амлодипин (норваск, амлор), фелодипин.

Механизм действия связан в первую очередь с блокадой трансмембранного потока медленных кальциевых каналов L-типа (меняют микровязкость липидного слоя мембраны и ее конформацию, а также тормозят высвобождение кальция из эндоплазматической сети миокардиоцитов).

Диапазон антагонистов кальция значительно шире, чем только блокада кальциевых каналов:

- ▶ непосредственное влияние на кальмодулин;
- ▶ подавление активности фосфодиэстеразы;
- ▶ высвобождение кальция из внутриклеточных депо и агрегации тромбоцитов.

Препараты снижают тонус гладких мышц стенки сосудов, в том числе коронарных, устраняют спонтанные сокращения и спазм сосудов и имеют протиатеросклеротическое действие, поскольку стенозирующий атеросклеротический процесс чаще оказывается именно в этих отделах венечных артерий. В связи с этим антагонисты кальция имеют преимущество перед другими сосудорасширяющими средствами при лечении больных ишемической болезнью сердца.

Эффективность БКК **при стенокардии напряжения** обусловлена тем, что они расширяют коронарные артерии и снижают потребность миокарда в кислороде (вследствие понижения АД, ЧСС и сократимости миокарда).

Являются препаратом выбора с вазоспастической стенокардией (Принцметалла). Развитие **вазоспастической стенокардии** определено снижением коронарного кровотока, а не повышением потребности миокарда в кислороде. Действие БКК в данном случае, вероятно, опосредовано расширением коронарных артерий, а не влиянием на периферическую гемодинамику. Предпосылкой для применения БКК при нестабильной стенокардии являлась гипотеза, согласно которой ведущую роль в ее развитии играет спазм коронарных артерий.

Производные фенилалкиламина и бензотиазепина блокируют поступление Ca^{2+} в клетку пейсмейкера, активность эктопических очагов в миокарде и обратный вход Ca^{2+} через медленные каналы. Благодаря этому они подавляют способность кальция снижать активность внутриклеточных АТФ-аз, при ишемии, некрозе

миокарда предотвращают нежелательное накопление Ca^{2+} в митохондриях, развития артериального кальциноза (атеросклероза) и потере макроэнергичных фосфатов.

Препараты уменьшают возбуждение и сократимость миокарда и потребность его в кислороде, подавляют автоматизм синусово-предсердного узла и предсердно-желудочковой проводения. Они способствуют экономному распределению кислорода и кардиопротекторным действия в сочетании с длительным расширением коронарных артерий, даже в случаях стенокардии с выраженным спастическим компонентом, предотвращают развитие некроза миокарда.

Антагонисты кальция (производные фенилалкиламина и бензотиазепина) имеют антиангинальное, антиаритмическое и гипотензивное действие, а дигидропиридина — антиангинальное и гипотензивное действие.

ЭФФЕКТЫ БКК

Антиангинальный/антиишемический:

- ▶ $\downarrow$ поступление Ca^{2+} в кардиомиоциты $\rightarrow \downarrow$ механическую работу сердца и $\downarrow$ потребление O_2 миокардом.
- ▶ $\downarrow$ нежелательное накопление Ca^{2+} в митохондриях $\rightarrow \downarrow$ способность Ca^{2+} $\downarrow$ активность внутриклеточных АТФ-аз $\rightarrow \downarrow$ потерю макроэргов.
- ▶ Расширяют коронарные сосуды $\rightarrow \downarrow$ число болевых приступов $\rightarrow \uparrow$ толерантность к физической нагрузке.
- ▶ Улучшают периф. гемодинамику (расширение периф. артерий $\rightarrow \downarrow$ ОПСС и АД $\rightarrow \downarrow$ постнагрузки $\rightarrow \downarrow$ напряжения стенки миокарда и потребности миокарда в O_2).
- ▶ $\downarrow$ риск развития артериального кальциноза (атеросклероза).

Кардиопротективный:

- ▶ $\downarrow$ работу сердца и улучшают диастолической функции миокарда $\rightarrow$ к регрессу гипертрофии миокарда левого желудочка.
- ▶ Предупреждают дестабилизацию лизосомальных мембран: $\downarrow \text{Ca}^{++} \rightarrow \downarrow$ стимуляцию лизосомальных протеаз.

	Дигидропиридины	Фенилалкиламины	Бензотиазепины
Сократимость миокарда	0	$\downarrow\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$
Автоматизм, АВ проводимость	0	$\downarrow\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$
Тонус коронарных артерий	$\downarrow\downarrow\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow\downarrow$	$\downarrow\downarrow$
Тонус периферических, резистивных артерий	$\downarrow\downarrow\downarrow$	$\downarrow/0$	$\downarrow$
ЧСС	рефлекторно $\uparrow$	$\downarrow\downarrow$	$\downarrow$

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ (ЭФФЕКТИВНОСТЬ)

Если стенокардия сопровождается суправентрикулярными (наджелудочковыми) нарушениями ритма, тахикардией — применяют препараты группы верапамила или дилтиазема.

При гипертрофической кардиомиопатии, сопровождающейся нарушением процесса расслабления сердца в диастолу, используют препараты группы верапамила второго поколения.

Если стенокардия сочетается с брадикардией, нарушениями AV проводимости и артериальной гипертензией — предпочтительными являются препараты группы нифедипина.

Расширение периферических артерий вызывает снижение периферического сопротивления и АД (снижение постнагрузки), что приводит к уменьшению напряжения стенки миокарда и потребности миокарда в кислороде. Дигидропиридины (нифедипин в лекарственной форме с медленным высвобождением, лацидипин, амлодипин) являются препаратами выбора при лечении артериальной гипертензии у пациентов с поражением сонных артерий.

До настоящего времени не получено доказательств эффективности БКК на ранней стадии инфаркта миокарда или для его вторичной профилактики. Есть данные, свидетельствующие, что дилтиазем и верапамил могут снижать риск повторного инфаркта у пациентов после первого инфаркта без патологического зубца Q, которым противопоказаны бета-адреноблокаторы.

	Дигидропиридины	Фенилалкиламины	Бензотиазепины
Стабильная стенокардия	+	+	+
Вазоспастическая (вариантная) стенокардия	+	+	+
Нестабильной стенокардии	-!	+	+
О. инфаркт миокарда	-!	+	+
Артериальная ГБ	+	+	+
Застойная СН	±	±	±
Гипертрофическая кардиомиопатия	±	+	+
Суправентрикулярные аритмии	-	+	+

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ БКК

Фенилалкиламины:

- ▶ верапамил (Изоптин);
- ▶ брадикардия, А/В блок → ухудшает течение СН;
- ▶ ↓ гликогенолиза в печени → гипогликемия;
- ▶ «синдром отдачи» — быстрая отмена БКК у больных вазоспастической стенокардией сопровождается сильным коронароспазмом.

ДИГИДРОПИРИДИНЫ

I поколения (Нифедипин)

- ▶ тахикардия;
- ▶ гиперемия лица;
- ▶ выраженная гипотензия;
- ▶ синдром «коронарного обкрадывания»;
- ▶ отеки на голенях и лодыжках (расширение прекапиллярных артериол и нарушение ауторегуляции гидростатического давления в капиллярах).

II поколения (амлодипин,) реже вызывают побочные эффекты.

II. СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ПОТРЕБНОСТЬ МИОКАРДА В КИСЛОРОДЕ

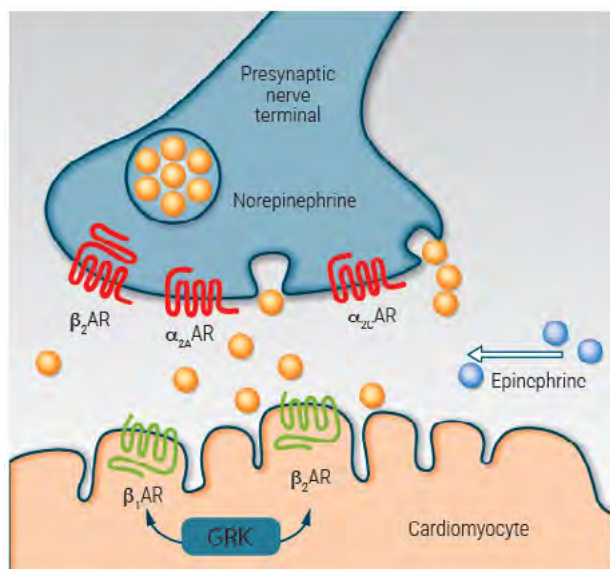
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА В-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

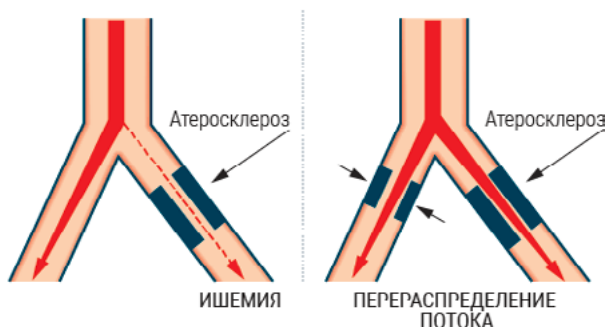
Препарат	Бета-1	ВСМА	Лф/гф	Длительность действия, ч	Др. свойства
Кардиоселективные бета-блокаторы:					
Атенолол	++	0		18–24	
Ацебутолол	++	++		18–24	
Бетаксолол	++	0		18–24	
Бисопролол	+++	0		18–24	
Метопролол	++	0	лф	6–8	
Небивалол	++++	0	лф	18–24	Вазодилатация
Целипролол	+	++		18–24	β ₂ агонист +α ₂ -бл

Препарат	Бета-1	ВСМА	Лф/гф	Длительность действия, ч	Др. свойства
Некардиоселективные бета-блокаторы:					
Пропранолол (Анаприлин),	++	0	лф	6–8	
Соталол	++	0		24	
Тимолол	++	0		12–24	
Пиндолол	++	+++		6	
Бопиндолол	++	++		24	
Оксспренолол	++	++		6	
Карведилол (Акридилол)	++	0		7–10	Вазодилатация + α_1

Блокада β_1 – АР в миокарде:

- ▶ ↓ силу и ЧСС, АД (↓ расход энергии и потребность в O_2 миокарда!).
- ▶ ↑ время коронарного кровотока (перфузии)!! миокарда во время удлинненной диастолы.





Блокада β_2 -АР:

- ▶ ↑ тонуса неповрежденных коронарных сосудов → перераспределение крови в пользу ишемизированных участков.
- ▶ Восстанавливают кровоснабжение субэндокардиальных тканей миокарда.
- ▶ Улучшают коллатеральный кровоток.

Показания к назначению:

- ▶ Стабильная стенокардия напряжения.
- ▶ Нестабильная стенокардия.
- ▶ ИБС, сочетающаяся с гипертонической болезнью.
- ▶ Тахикардия, тахиаритмии (мерцание, трепетание предсердий), желудочковые и предсердные экстрасистолы.
- ▶ Больные с перенесенным инфарктом миокарда.

Абсолютные противопоказания к назначению:

1. БА и тяжелая дыхательная недостаточность (для некардиоселективных препаратов).
2. Синдром слабости САУ.
3. АВ блокада II степени и выше.
4. Брадикардия (50 сокращений/минуту).
5. Артериальная гипотензия (систолическое 100 мм рт. ст. и ниже).
6. Острая сердечная недостаточность.
7. Повышенная чувствительность к препарату.

Относительные противопоказания к назначению β -А/бл:

1. Перемежающаяся хромота.
2. Инсулинзависимый сахарный диабет.

3. Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в фазе обострения.
4. Тяжелые нарушения функции печени, почек, поджелудочной железы.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ БАБ

1. Нарушение ритма и проводимости.
2. Сердечная недостаточность → может развиваться отек легких и наступить остановка сердца.
3. ↓ АД.
4. Периферические сосудистые реакции: нарушение кровообращения в конечностях → развитие гангрены конечности; мышечная слабость.
5. Нарушения дыхания — бронхоспазм могут вызывать как неселективные БАБ, так и большие дозы кардиоселективных препаратов.
6. Нарушения углеводного обмена — гипогликемия у больных с инсулинзависимым сахарным диабетом и при приеме антидиабетических средств внутрь.
7. Нарушения липидного обмена — ↑ уровня ТГ и ХС в ЛПНП при ↓ содержания ХС в ЛПВП в плазме крови.
8. Развитие импотенции (приблизительно у 14% больных при приеме пропранолола в течение 1 года).
9. Нарушения ЦНС: депрессия, нарушения сна, тяжелые сновидения, галлюцинации; в редких случаях тяжелые органические поражения мозга с психическими нарушениями (возбуждение, агрессивность, спутанность сознания).
10. Развитие синдрома отдачи, проявляющегося в усилении симптомов ишемии миокарда: учащение приступов стенокардии, иногда развитие инфаркта миокарда и даже внезапная смерть → для профилактики синдрома отмены дозу БАБ необходимо уменьшать постепенно.

ИВАБРАДИН (КОРАКСАН)

Механизм действия:

- ▶ Специфически связывается с f-каналами смешанного транспорта Na^+ и K^+ исключительно в пейсмекерных клетках.
- ▶ Блокирует только открытые каналы (эффективность возрастает при увеличении ЧСС).

Гемодинамические эффекты:

- ▶ Дозозависимое снижение ЧСС.
- ▶ Удлиняется время диастолы → ↑ кровоснабжения миокарда → ↑ увеличение поступление O_2 .
- ▶ ↓ метаболических потребностей → ↓ потребности O_2 .
- ▶ Уменьшение ЧСС НЕ сопровождается:

- » изменением процессов реполяризации;
- » ↑ ППД;
- » не удлиняет интервал QT (исключает опасность аритмии типа «пируэт»).
- ▶ Отсутствует отрицательный инотропный эффект.

Побочные действия:

- ▶ Брадикардия, AV- блокада I степени.
- ▶ Желудочковая и наджелудочковая экстрасистолия.
- ▶ Фотопсии (нарушения световосприятия).
- ▶ Система пищеварения: запор, тошнота, диарея.
- ▶ ССС: в первые 2–3 месяца лечения брадикардия (40 уд/мин и реже).

III. СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ДОСТАВКУ КИСЛОРОДА К МИОКАРДУ (ВАЗОДИЛАТОРЫ)

- ▶ Антиагреганты — антитромбоцитарные препараты: аспирин (ацетилсалициловая кислота); тиклопидин (тиклид); клопидогрел.
- ▶ **Вазодилаторы и антиагреганты:** дипиридамола (курантил), пентоксифиллин (агапурин, трентал).
- ▶ **Коронарорасширяющие средства, рефлекторного действия:** Левоментола р-р в метилизованерате (валидол, корментол).

Антиагреганты препятствуют агрегации тромбоцитов и эритроцитов, уменьшают их способность к склеиванию и прилипанию к эндотелию сосудов. Антиагреганты облегчают деформирование эритроцитов при прохождении через капилляры, улучшают текучесть крови.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин, тромбопол, ацекардол) — принимают 1 раз в сутки в дозе 75–150 мг. Более высокие дозы препарата угнетают выработку простагландина и приводят к росту числа побочных эффектов. Лечение аспирином должно проводиться длительно (практически в течение всей жизни больного).

Побочные эффекты:

- ▶ Небольшие болевые ощущения в эпигастрии (примерно в 0–30% случаев при длительном применении).
- ▶ Диспептические явления: тошнота, диарея, изредка рвота; желудочно-кишечные и другие кровотечения (в 5–8% случаев при длительном приеме).
- ▶ Бронхоспазм; гиперчувствительность к препарату.

Противопоказания:

- ▶ При обострении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

- ▶ При геморрагическом диатезе.
- ▶ При беременности (последний триместр).
- ▶ При повышенной чувствительности к салицилатам.

Клопидогрел селективно и необратимо блокирует связывание АДФ с рецепторами тромбоцитов, подавляет их активацию, уменьшает количество функционирующих АДФ-рецепторов (без повреждения), препятствует сорбции фибриногена и ингибирует агрегацию тромбоцитов.

ДИПИРИДАМОЛ, ПЕНТОКСИФИЛЛИН

Оказывает влияние как на первичную, так и на вторичную агрегацию тромбоцитов. Тормозит их адгезию, потенцирует антиагрегационный эффект простациклина. В механизме действия существенное значение имеет ингибирование фосфодиэстеразы и повышение содержания цАМФ в тромбоцитах, что приводит к торможению их агрегации.

Стимулирует высвобождение простациклина эндотелиальными клетками, угнетает образование тромбоксана A_2 , тормозит обратный захват аденозина эритроцитами (возможно, путем влияния на специальный нуклеозидный транспортер в клеточной мембране), и повышает его концентрацию в крови.

Аденозин стимулирует аденилатциклазу и, в свою очередь, увеличивает содержание цАМФ в тромбоцитах. Наряду с этим он влияет на гладкую мускулатуру сосудов и препятствует высвобождению катехоламинов.

Положительно влияет на эндотелиальную функцию. Такое сочетание делает препарат незаменимым при длительном лечении больных со стабильной стенокардией. Побочные эффекты. Нежелательные эффекты при длительном приеме курантила встречаются относительно редко, в основном при назначении дозы препарата, превышающей 200 мг в сутки, и связаны главным образом с вазодилатирующим эффектом курантила: головные боли, головокружения, шум в ушах, гиперемия кожи лица, небольшая тахикардия. Возможны тошнота, диарея, боли в эпигастриальной области.

↓ скорость дезаминирования аденозина за счет:

- ▶ ↓ активности транспорта аденозина в места дезаминирования;
 - ▶ ↓ активность аденозиндеаминазы;
 - ▶ ↓ захват аденозина;
 - ▶ → аденозин накапливается и способствует расширению коронарных сосудов.
- 1) Через аденозиновые A_2 рецепторы аденозин активирует АЦ → ↑ цАМФ → расслабляются сосуды.
 - 2) Инактивируют ФДЭ → ↓ электрогенное вхождение Ca^{++} .
 - ▶ в миоциты коронарных сосудов → ↑ доставка кислорода;

- ▶ ↓ агрегация тромбоцитов;
- ▶ ↑ эластичность мембран эритроцитов (пентоксифиллин).

Противопоказания

Острый ИМ или нестабильная стенокардия; субаортальный стеноз; тяжелая почечная и сердечная недостаточность; выраженные нарушения сердечного ритма; выраженный геморрагический синдром; повышенная чувствительность к препарату.

ЛЕВОМЕНТОЛА Р-Р В МЕНТИЛИЗОВАЛЕРАТЕ (ВАЛИДОЛ, КОРМЕНТОЛ)

Выпускают валидол в виде капсул, больших таблеток и специальных капель, с характерным запахом.

- ▶ капсулы подъязычные 100 мг, 20 шт. и 50 мг, 40 шт.;
- ▶ таблетки подъязычные 60 мг, 10 шт.;
- ▶ 25% раствор 5 мл во флаконе.

Предназначены таблетки валидола для рассасывания в полости рта. 70% активного вещества поступает в организм в течение трех минут, эффект препарата становится заметен, в среднем, через пять минут. Действие препарата в значительной степени обусловлено рефлекторными реакциями, связанными с раздражением чувствительных нервных окончаний. Раздражение рецепторов слизистых оболочек сопровождается стимуляцией образования и высвобождения энкефалинов, эндорфинов, динорфинов и пептидов, играющих важную роль в регуляции болевых ощущений, проницаемости сосудов и других процессов. Под влиянием раздражающих веществ высвобождается ряд других эндогенных физиологически активных соединений (гистамин, кинины и другое).

Это стимулирует выработку биологически активных веществ (гистаминов), которые снимают спазм с сосудов и расширяют их просвет. Особенно это важно для сосудов сердца, ведь их сужение приводит к недостаточному снабжению сердечной мышцы кровью, что сопровождается болевыми ощущениями в грудной клетке.

- ▶ Раздражает холодовые рецепторы подъязычной области и способствует расширению коронарных сосудов (обладает умеренным рефлекторным сосудорасширяющим действием).
- ▶ ↑ выработку и освобождение (за счет раздражения рецепторов слизистой оболочки) энкефалинов, эндорфинов, гистамина, кининов и ряда других пептидов, которые принимают активное участие в регуляции проницаемости сосудов, формировании болевых ощущений.
- ▶ Оказывает седативное действие.
- ▶ При с/л приеме терапевтический эффект наступает через 2–5 минут, при этом до 70% препарата высвобождается в течение 3 минут.

► ЕСЛИ ЧЕРЕЗ 2 МИН НЕТ ЭФФЕКТА НЕОБХОДИМ НИТРОГЛИЦЕРИН!!!

Еще одна способность валидола — снимать умеренную головную боль за счет нормализации просвета сосудов головного мозга и стимулирования выработки эндорфинов. Благодаря последним оказывается легкое обезболивающее воздействие, несколько стабилизируется настроение, оказывается успокаивающее влияние. В некоторой степени эти биологически активные вещества помогают стабилизировать артериальное давление и дыхание. В связи с таким действием показаниями к применению валидола являются приступы стенокардии, которые сопровождаются болями в сердце, возникающими обычно при эмоциональном напряжении, после физической нагрузки.

Боли в сердце при неврозах могут носить разный характер: они бывают ноющими, давящими, сжимающими. Длительность таких болей также бывает разной — от нескольких секунд до нескольких часов. Некоторые больные жалуются, что боли в сердце у них постоянные и не проходят никогда. Такие боли нитроглицерином не снять, так как они зависят от состояния вегетативной нервной системы, которая иннервирует внутренние органы, в том числе сердце. Но они хорошо снимаются приемом валидола — его успокаивающее, рефлекторное и легкое обезболивающее действие прекрасно помогает при таких состояниях — больные успокаиваются и у них постепенно проходят боли в сердце. Часто такие состояния возникают на фоне климакса и предменструального синдрома — валидол положительно влияет и на таких больных.

Снимет валидол признаки морской болезни (синдрома укачивания) — причина этого состояния — нарушения со стороны вестибулярного аппарата, вызванные теми или иными причинами. При этом почти всегда страдает вегетативная нервная система. Валидол рефлекторно снимает неприятные ощущения, вызванные морской болезнью — тошноту и рвоту.

Противопоказаниями для приема валидола являются индивидуальная непереносимость этого препарата и очень низкое артериальное давление. С осторожностью валидол назначается больным с сахарным диабетом, так как он содержит сахар.

Из **побочных эффектов** валидола известны снижение артериального давления, головокружение, тошнота, слезотечение.

IV. СРЕДСТВА, УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ УСТОЙЧИВОСТЬ СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЫ К ГИПОКСИИ (МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА)

Внутримитохондриальные цитопротекторы Классификация [В.П. Михин, 2011]:

- Торможение окисления жирных кислот:
 - » подавление β -окисления жирных кислот (триметазидин);
 - » подавление транспорта жирных кислот в митохондрии — мельдоний (милдронат).

- ▶ Прямая стимуляция окисления глюкозы этилметилгидроксипиридин сукцинат (мексидол, сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина).
- ▶ Стимуляция цитохромной цепи: убидекаренон (коэнзим Q10, убихинон, кудесан).
- ▶ Транспорт энергетического субстрата в митохондриях (фосфокреатин, глюкозоинсулиновая смесь (малоэффективна), янтарная кислота).
- ▶ Антиоксиданты.

Этилметилгидроксипиридин — метаболический цитопротектор, антиоксидант-антигипоксикс, обладающий комплексным воздействием на ключевые звенья патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний: антиатеросклеротическим, противоишемическим, мембранопротективным. Теоретически этилметилгидроксипиридина сукцинат обладает значительным положительным эффектом, но в настоящее время, данных о его клинической эффективности, основанных на независимых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях, нет.

Мельдоний уменьшает интенсивность β -окисления СЖК посредством предотвращения поступления их в митохондрии: ограничивает транспорт через мембраны митохондрий только длинноцепочечных жирных кислот, в то время как короткоцепочечные могут свободно проникать в митохондрии и окисляться там, при этом не происходит накопления недоокисленных жирных кислот внутри митохондрий. Это выгодно отличает мельдоний от триметазидина, который, являясь прямым ингибитором β -окисления СЖК, тормозит в митохондриях β -окисление длинно- и короткоцепочечных жирных кислот, блокируя последнюю реакцию 4-стадийного процесса окисления СЖК (3-кетотацил-КоА-тиолазу), что не мешает накоплению активированных жирных кислот и их недоокисленных форм в митохондриях.

- ▶ Аналог γ -бутиробетаина, $\downarrow$ γ -бутиробетангидроксилазу $\rightarrow$ $\downarrow$ синтез карнитина и транспорт ЖК через оболочки клеток $\rightarrow$ $\downarrow$ неокисленных ЖК в клетках.
- ▶ $\uparrow$ гликогенолиз, без дополнительного потребления кислорода.
- ▶ $\uparrow$ транспорт АТФ.
- ▶ В условиях ишемии восстанавливает равновесие процессов доставки кислорода и его потребления в клетках, Это происходит за счет стимуляции процесса обмена веществ, которые для получения необходимой энергии, требуют меньше расхода кислорода:
 - » $\downarrow$ образование некротической зоны $\rightarrow$ $\downarrow$ реабилитационный период;
 - » при СН $\uparrow$ сократимость миокарда;
 - » $\uparrow$ толерантность к физической нагрузке, $\downarrow$ частоту приступов стенокардии;
 - » при ишемических нарушениях мозгового кровообращения;
 - » эффективен в случае васкулярной и дистрофической патологии глазного дна.

Механизм действия мельдония

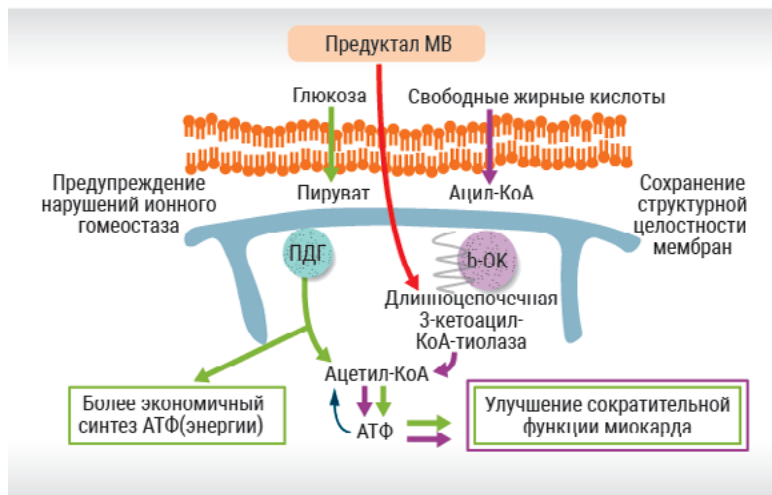


Триметазидин (предуктал) ингибирует митохондриальный фермент — ацетил-Ко-А ацетилтрансферазу (тиолазу) и переключает энергопродукцию от β -окисления ЖК на окисление глюкозы.

Механизмы действия триметазидина — ингибирование 3-кетоацил КоА-тиолазы усиление энергетически выгодного процесса окисления глюкозы за счет повышения активности пируватдегидрогеназы и возрастание продукции АТФ уменьшение внутриклеточного ацидоза и перегрузки клеток кальцием восстановление целостности клеточных мембран вследствие стимуляции обмена фосфолипидов:

- ▶ Цитопротекторный эффект обусловлен $\uparrow$ окислительного декарбоксилирования и рационализацией потребления кислорода.
- ▶ $\downarrow$ внутриклеточное истощение АТФ и фосфокреатинина.
- ▶ $\downarrow$ выход КФК из клеток и выраженность ишемических повреждений миокарда.
- ▶ $\downarrow$ внутриклеточного ацидоза и перегрузки клеток кальцием.
- ▶ $\downarrow$ повреждающее действие свободных радикалов, активацию нейтрофилов в зоне ишемии $\rightarrow$ сохраняет целостность клеточных мембран.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕДУКТАЛА МВ



- ▶ Улучшает слух и результаты вестибулярных проб у пациентов с патологией ЛОР-органов, ↓ головокружение и шум в ушах.
- ▶ При сосудистой патологии глаз восстанавливает функциональную активность сетчатки.

Оптимизирует потребление кислорода в организме Тренирует клетки, обучая их выживать и функционировать в неблагоприятных условиях Улучшает мозговое и периферическое кровообращение Активизирует деятельность центральной нервной системы

Показания:

- ▶ Стенокардия.
- ▶ Головокружение сосудистого происхождения.
- ▶ Головокружение при болезни Меньера.
- ▶ Шум в ушах.