СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

КОРОНАРНЫЙ КРОВОТОК

- АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ СОСУДОВ
- ↑↑ СОСУДИСТОГО ТОНУСА
- ОБРАТИМАЯ ВНУТРИСОСУДИСТАЯ АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ

РАБОТА СЕРДЦА

- АД
- ЧСС
- СОКРАТИМОСТЬ
- ВЕНОЗНЫЙ ВОЗВРАТ КРОВИ
- НАПРЯЖЕНИЕ СТЕНКИ ЛЖ

ДОСТАВКА

ПОТРЕБНОСТЬ СЕРДЦА В КИСЛОРОДЕ

НЕСООТВЕТСТВИЕ

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИБС

НИТРАТЫ
- НИТРОГЛИЦЕРИН
- ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТ
- ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТ

β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ
- ПРОПРАНОЛОЛ
- ОКСПРЕНОЛОЛ
- ПИНДОЛОЛ
- МЕТАПРОЛОЛ
- АЦЕБУТОЛОЛ
- НЕБИВОЛОЛ И ДР.

МОЛСИДОМИН

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ
- НИКОРАНДИЛ

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ
- ВЕРАПАМИЛ
- ДИЛТИАЗЕМ
- НИФЕДИПИН
- НИКАРДИПИН И ДР.

ИНГИБИТОРЫ АПФ

НИТРАТЫ

- НИТРОГЛИЦЕРИН
- ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТ
- ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТ

ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ

ВОССТАНОВЛЕНИЕ
(SH-гр глутатиона)

НИТРАТЫ

NO*
ОКИСЬ АЗОТА

НИТРАТЫ

↑ продукции
простациклина

ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ

NO*
ОКИСЬ АЗОТА

ГЛАДКИЕ МЫШЦЫ СОСУДОВ

↑ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ → ↑ цГМФ

↓↓ Ca^{2+}

ВАЗОДИЛАТАЦИЯ

СОСУДОРАСШИРЯЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

РЕФЛЕКТОРНАЯ АДРЕНЕРГИЧЕСКАЯ ВАЗОКОНСТРИКЦИЯ, ↑↑ ЧСС

ЭНДОТЕЛИЙ СОСУДОВ

NO*
ОКИСЬ АЗОТА

КАРДИОМИОЦИТЫ

↑ ГУАНИЛАТЦИКЛАЗЫ → ↑ цГМФ

ДЕФОСФОРИЛИРОВАНИЕ КИНАЗЫ ЛЕГКИХ ЦЕПЕЙ МИОЗИНА

НАРУШЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ АКТОМИОЗИНА

↓↓ СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА

НИТРАТЫ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- ↓ ТОНУС ЕМКОСТНЫХ СОСУДОВ
- ↓ ВЕНОЗНЫЙ ВОЗВРАТ КРОВИ К СЕРДЦУ
- ↓ КРОВЕНАПОЛНЕНИЕ ПРАВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДЦА
- ↓ КРОВЕНАПОЛНЕНИЕ СОСУДОВ МАЛОГО КРУГА КРОВООБРАЩЕНИЯ
- ↓ КРОВЕНАПОЛНЕНИЕ ЛЕВЫХ ОТДЕЛОВ СЕРДА

- ↓ ТОНУС РЕЗИСТИВНЫХ СОСУДОВ
- ↓ ПОСТНАГРУЗКУ НА СЕРДЦЕ
- ↓ ОПСС

- ОКАЗЫВАЮТ КОРОНАРОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
- ↑ КРОВОТОК В СУБЭНДОКАРДИАЛЬНЫХ СЛОЯХ МИОКАРДА, ЗОНАХ ИШЕМИИ

НИТРАТЫ

- **НИТРОГЛИЦЕРИН**
- **ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТ**
- **ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТ**

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- ↓ КСД И КДД В ЛЕВОМ ЖЕЛУДОЧКЕ
- ↓ СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА

- ↓ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ
- ↑ ОБРАЗОВАНИЕ ПРОСТАЦИКЛИНА

- ↓ ***РАБОТУ СЕРДЦА***
- ↓ ***ПОТРЕБНОСТЬ СЕРДЦА В КИСЛОРОДЕ***
- ***УЛУЧШАЮТ КОРОНАРНЫЙ КРОВОТОК***
- ***ОКАЗЫВАЮТ ВАЗОДИЛАТИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ***

НИТРАТЫ

- **НИТРОГЛИЦЕРИН**
- **ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТ**
- **ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТ**

В БОЛЬШИХ ДОЗАХ ВЫЗЫВАЮТ:

- значительное венозное депонирование крови
- ↓↓ систолическое и диастолическое АД
- тахикардию
- ↓↓ сердечный выброс
- ↓↓ коронарный кровоток (с. обкрадывания)

Нитраты расслабляют гладкие мышцы бронхов, желчевыводящих путей, пищевода, желудка, кишечника, мочевыводящих путей и матки

НИТРОГЛИЦЕРИН

- синтезирован в 1846 г. итальянским химиком Асканио Собреро

- в 1847 г. Константин Геринг определил терапевтические дозы и получил таблетки нитроглицерина

- в 1857 г. Томас Лаудер Брунтон открыл способность амилнитрита купировать загрудинную боль при стенокардии через 30-60 секунд после ингаляционного применения

- в 1879 г. Уильям Мэррил опубликовал в английском журнале "Ланцет" серию статей, где описал гемодинамические эффекты нитроглицерина и обосновал его назначение под язык для купирования приступов стенокардии

НИТРОГЛИЦЕРИН

Антиангинальная активность:

- влияние на центральную гемодинамику
- влияние на периферическую гемодинамику
- местное коронаролитическое действие

Фармакокинетика

- хорошо адсорбируется слизистыми оболочками ротовой полости, ЖКТ, кожей
- при сублингвальном использовании макс % достигается через 4-5 мин
- % начинает понижаться ч/з 15 мин
- ч/з 45 мин препарат полностью выводится из организма
- кратковременность действия обусловлена высоким объемом метаболизма в печени (образуются неактивные метаболиты)
- метаболиты выводятся почками и частично через легкие с выдыхаемым воздухом
- T/2 составляет 1-4,4 минуты, его метаболитов - 4 часа

ФОРМЫ НИТРОГЛИЦЕРИНА

Таблетки нитроглицерина для сублингвального применения - эффективные терапевтические дозы 0.3-0.5 мг

Раствор нитроглицерина 1% спиртовой - 3-4 капли 1% = 1 таб., содержащей 0.5 мг нитроглицерина

- для ↓↓ головной боли сочетают с ментолом

Тринитролонг - полимерные пластинки для аппликации на слизистую десны

- используют для купирования и профилактики приступов стенокардии
- дозы - 1, 2, 3 мг в каждой пластинке
- начало действия – ч/з 4 – 5 мин
- продолжительность действия от 1,5 - до 6 часов в зависимости от дозы

ФОРМЫ НИТРОГЛИЦЕРИНА

Мазь нитроглицериновая 2% - препарат пролонгированного действия

- используется для профилактики приступов стенокардии у тяжелых больных
- дозы 7.5, 15, 30 мг нитроглицерина (столбик мази длиной 12.5, 25, 50 мм)
- наносится на кожу живота, груди, руки
- эффект - через 15-30 мин и сохраняется в течение 1 - 5 часов

Раствор нитроглицерина водный для в/в введения - используется при тяжелой стенокардии, при нестабильной стенокардии, ИМ

- инфузию начинают с объема 20 мкг/мин, затем ↑↑ на 20 мкг/мин ч/з каждые 5-10 мин, ориентируясь на уровень АД
- при сильных болях, если позволяет АД, скорость введения нитроглицерина можно ↑↑ до 400 мкг/мин
- инфузия может продолжаться до 4-5 суток

ФОРМЫ НИТРОГЛИЦЕРИНА

Сустак - таблетки нитроглицерина пролонгированного действия, содержащие микрокапсулы

- используют для профилактики приступов стенокардии «по потребности» (за 1 час до предполагаемой нагрузки или регулярно)
- эффективные дозы - 8 мг на прием
- действие – ч/з 30-60 мин, длится в течение 4-5 часов
- при регулярном использовании в течение 2 недель развивается толерантность, которая исчезает через 3-5 дней после отмены препарата

Нитронг - микрокапсульный препарат пролонгированного действия

- фармакокинетика и фармакодинамика подобна сустаку
- эффективные дозы - 6.5, 13 мг на прием
- длительность действия несколько больше, чем у сустака
- возможно развитие толерантности

ФОРМЫ НИТРОГЛИЦЕРИНА

Изосорбида динитрат (Нитросорбид) - нитросодержащий препарат пролонгированного действия

- фармакодинамика - как у нитроглицерина
- оказывает более выраженное антиангинальное действие, чем сустак
- действие при приеме внутрь – ч/з 50-60 мин
- продолжительность действия 4-5 часов
- быстро метаболизируется в печени
- внутрь применяют 10 – 20 – 50 мг на прием
- сублингвально – 5 - 10 мг
- при разжевывании таблеток эффект – ч/з 5 мин и выражен сильнее (и АД ↓↓ сильнее), что позволяет использовать его для купирования приступов стенокардии
- T/2 - 1,1-1,3 часа, выводится почками

Изосорбида динитрат превращается в более активный продукт изосорбида-5-мононитрат (60%) и менее активное производное - изосорбида-2-мононитрат (25%)

ФОРМЫ НИТРОГЛИЦЕРИНА

Изосорбида-5-мононитрат

- биодоступность 100%, так как является конечным продуктом метаболизма и не участвует в процессах биотрансформации
- в почках присоединяет глюкуроновую кислоту
- Т/2 изосорбида-5-мононитрата – 4-6 часов

Изосорбида динитрат и мононитрат:

- меньше нитроглицерина вызывают рефлекторную тахикардию
- значительно улучшают систолическую функцию миокарда
- снижают сопротивление в легочной артерии

НИТРАТЫ

- НИТРОГЛИЦЕРИН
- ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТ
- ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТ

ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ:

- ❑ СТЕНОКАРДИИ
- ❑ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА
- ❑ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В остром периоде ИМ применение нитратов позволяет:

1. Ограничить зону некроза
2. Предупредить повторные эпизоды ишемии миокарда
3. Предупредить развитие ЗСН

НИТРАТЫ

- **НИТРОГЛИЦЕРИН**
- **ИЗОСОРБИДА ДИНИТРАТ**
- **ИЗОСОРБИДА МОНОНИТРАТ**

КРИТЕРИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ НИТРАТОВ:

- легкая головная боль
- ↑↑ частоты сердечных сокращений на 7-10 уд в минуту
- ↓↓ систолического АД на 10-15%
- ↓↓ частоты и количества приступов стенокардии
- ↑↑ толерантности к физической нагрузке
- исчезновение эпизодов ишемии по данным мониторной регистрации ЭКГ

НИТРАТЫ

КОНТРОЛЬ ЗА ЛЕЧЕНИЕМ ОСУЩЕСТВЛЯЕТСЯ:

- по уровню АД, измеренного на максимуме действия препарата (через один час)
- по субъективной переносимости (↑↑ЧСС, головная боль)

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

- барбитураты ↑↑ метаболизм, ↓↓ эффективность нитратов
- индометацин ↓↓ вазадилатирующий эффект нитратов

Нитраты:

- ↑↑ гипотензивный эффект И-АПФ, антагонистов Ca2+, трициклических антидепрессантов
- ↑↑ сосудорасширяющее действие бета2-адреномиметиков
- ↓↓ скорость метаболизма наркотических анальгетиков
- нельзя сочетать с α-адреноблокаторами
- нитроглицерин ↓↓ чувствительность к гепарину

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- **ТОЛЕРАНТНОСТЬ**
- **ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, ↑↑ ВН/ ЧЕРЕПНОГО ДАВЛЕНИЯ**
- **ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ**
- **ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ**
- **РЕФЛЕКТОРНАЯ ТАХИКАРДИЯ**
- **↑↑ ВН/ ГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ**
- **МЕТГЕМОГЛОБИНЕМИЯ**
- **С. РАННЕГО ОТРИЦАТЕЛЬНОГО ПОСЛЕДЕЙСТВИЯ** (обострение клинически выраженной или бессимптомной ишемии миокарда, ↑↑ АД, УОС, МОС, ↑↑ периода изгнания)
- **С. ОТМЕНЫ** (↑↑ АД, частые приступы стенокардии, безболевая ишемия миокарда, ОИМ с летальным исходом)
- **ПАРАДОКСАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ** (приступы стенокардии, ишемия миокарда и внезапная смерть)

НИТРАТЫ

ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ:

- ↑↑ дозу нитратов, что обеспечивает временный эффект
- назначают нитраты средней продолжительности действия перед ожидаемой физической нагрузкой, с интервалом 10-12 часов
- чередуют прием нитратов и блокаторов кальциевых каналов на протяжении суток
- применяют донаторы сульфгидрильных групп (N-ацетилцистеин, метионин), И-АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, апрессин, мочегонные средства

НИТРАТЫ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- острый ИМ, протекающий с гипотонией
- шок
- острый нижнеперегородочныйИМ с вовлечением правого желудочка
- кровоизлияния в головной мозг
- ↑↑ внутричерепного давления
- глаукома
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия
- митральный и аортальный стенозы
- тяжелая анемия
- индивидуальная непереносимость
- прием ЛП, ↑↑ эректильную функцию

МОЛСИДОМИН (КОРВАТОН)

Производное сиднонимина, применяется с 1972г.

МОЛСИДОМИН *(КОРВАТОН)*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ:

- ↓ потребность сердца в O_2
- ↓ преднагрузку (расширяет вены)
- ↓ постнагрузку
- ↑ коллатеральное коронарное кровообращение
- ↓ агрегацию тромбоцитов
- ↓ легочную гипертензию
- устраняет спазм бронхов

НЕ ВЫЗЫВАЕТ ТОЛЕРАНТНОСТИ

МОЛСИДОМИН (КОРВАТОН)

ПОКАЗАНИЯ:

- Стенокардия (при толерантности к нитратам)
- ХСН
- Легочная гипертензия
- ГБ у пожилых пациентов
- Портальная гипертензия (при циррозе печени)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- Головная боль
- ↓ АД

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- Артериальная гипотензия
- Кардиогенный шок
- Геморрагический инсульт
- Первые 3 мес беременности
- Непереносимость

В - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

КАРДИОНЕСЕЛЕКТИВНЫЕ

БЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

- ПРОПРАНОЛОЛ
- ТИМОЛОЛ
- НАДОЛОЛ
- СОТАЛОЛ

С ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

- АЛПРЕНОЛОЛ
- ОКСПРЕНОЛОЛ
- ПИНДОЛОЛ
- ПЕНБУТОЛОЛ

В - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

КАРДИОСЕЛЕКТИВНЫЕ

БЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

- АТЕНОЛОЛ
- БИСОПРОЛОЛ
- БЕТАКСОЛОЛ
- МЕТОПРОЛОЛ
- ТАЛИНОЛОЛ

С ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ

- АЦЕБУТОЛОЛ
- НЕБИВОЛОЛ

В - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ПОКАЗАНИЯ:

- НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА
- СТЕНОКАРДИЯ
- БЕЗБОЛЕВАЯ ИШЕМИЯ
- ИНФАРКТ МИОКАРДА
- АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

ЯВЛЯЮТСЯ ПРЕПАРАТАМИ ВЫБОРА ДЛЯ БОЛЬНЫХ:

- АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ
- СТЕНОКАРДИЕЙ
- ПОСЛЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА ***С ТАХИАРИТМИЯМИ***

В - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

АНТИАНГИНАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- **↓ потребность сердца в кислороде:**
  - ↓ ЧСС
  - ↓ сократимость миокарда
- вызывают метаболические изменения в миокарде: ограничивают окисление СЖК
- удлиняют диастолу

В - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

АНТИАНГИНАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- способны улучшать кровоток в зоне ишемии
- препятствуют формированию атеросклеротических бляшек в коронарной системе
- оказывают антиатеросклеротическое действие

ВОССТАНАВЛИВАЮТ СООТВЕТСТВИЕ МЕЖДУ ПОТРЕБНОСТЬЮ СЕРДЦА В КИСЛОРОДЕ И ЕГО ДОСТАВКОЙ

В - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ:

- **↓ активность САС**
- **↓ активность РААС**
- **↓ токсическое влияние КА на миокард**
- **↓ летальность**

В - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

В ЦЕЛОМ АНТИАНГИНАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ ОБУСЛОВЛЕНО:

- ⇊ влияния СНС на сердце, в результате чего:
  - ↓ работа сердца
  - ↓ потребность сердца в кислороде
- улучшением кровенаполнения коронарных сосудов
- кардиопротективным действием

В – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ с ВСА

- ОКСПРЕНОЛОЛ
- АЛПРЕНОЛОЛ
- АЦЕБУТОЛОЛ

- НЕБИВОЛОЛ
- ПИНДОЛОЛ
- ПЕНБУТОЛОЛ

ОСОБЕННОСТИ:

- в меньшей степени ⇓⇓:
  - ЧСС, сократимость, СВ
  - АД
- слабее суживают коронарные, периферические артерии и бронхи
- реже вызывают с. отдачи

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ В - АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА:

- брадикардия
- AV-блокады
- артериальная гипотония
- сердечная астма
- отек легких
- ↓ кровотока в конечностях

ЦНС:

- слабость
- утомляемость
- депрессии
- галлюцинации
- нарушения памяти
- парестезии

ЖКТ:

- дискинезия ЖВП
- тошнота
- диарея
- запор
- ишемический колит

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ:

- гиперурикемия
- гиперкалиемия
- ↓ гликогенолиза
- гипер- или гипогликемия

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ В - АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

СО СТОРОНЫ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ:

- **бронхоспазм**

СО СТОРОНЫ МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ И ПОЛОВОЙ СИСТЕМ:

- ↓ почечного кровотока
- ↓ клубочковой фильтрации
- ↓ диуреза
- ↓ либидо и потенции

СИНДРОМ «ОТДАЧИ»:

- ↑ ишемии миокарда
- ↑ частоты приступов стенокардии
- ↑ ЧСС
- ↑ АД
- отрицательная динамика ЭКГ
- развитие ОИМ
- внезапная смерть

В - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- выраженная брадикардия (45 – 50 уд/мин)
- AV-блокада, синоаурикулярная блокада
- с. слабости синусного узла
- тяжелая ХСН, острая СН
- артериальная гипотензия, кардиогенный шок
- обструктивные заболевания легких
- облитерирующие заболевания сосудов
- феохромоцитома
- беременность

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНИЛАЛКИЛАМИНА

- ВЕРАПАМИЛ
- ТИАПАМИЛ
- АНИПАМИЛ
- ГАЛЛОПАМИЛ
- ДЕВАПАМИЛ
- РОНИПАМИЛ
- ФАЛИПАМИЛ

ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗОТИАЗЕПИНА

- ДИЛТИАЗЕМ
- КЛЕНТИАЗЕМ

ПРОИЗВОДНЫЕ 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНА

I ПОКОЛЕНИЯ

- НИФЕДИПИН

II ПОКОЛЕНИЯ

- НИКАРДИПИН
- НИСОЛДИПИН
- НИМОДИПИН
- ИСРАДИПИН
- НИТРЕНДИПИН
- РИОДИПИН
- ФЕЛОДИПИН

III ПОКОЛЕНИЯ

- АМЛОДИПИН
- ЛАЦИДИПИН

РОЛЬ ИОНОВ КАЛЬЦИЯ В РЕГУЛЯЦИИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ:

ИОНЫ КАЛЬЦИЯ:

- ↑ сократимость миокарда
- ↑ потребность сердца в кислороде
- вызывают тахикардию
- облегчают AV-проводимость
- суживают артерии

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

ТОРМОЗЯТ ВХОД ИОНОВ КАЛЬЦИЯ ВНУТРЬ КЛЕТКИ ПО ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМЫМ КАЛЬЦИЕВЫМ КАНАЛАМ *L-ТИПА*	
РАЗЛИЧАЮТ ПОТЕНЦИАЛЗАВИСИМЫЕ КАНАЛЫ 5 ТИПОВ:	
T	быстро инактивируются, ток Ca^{2+} через них незначительный
N	обнаружены в мембране нейронов
Каналы T и N типов не имеют рецепторов для антагонистов кальция	
L	длительно чувствительны к антагонистам кальция
L m	располагаются в кардиомиоцитах и гладких мышцах, участвуют в процессах сокращения
L n	обнаружены в нейронах
P	обнаружены в клетках Пуркинье и мозжечка
R	обнаружены в эндотелии сосудов, участвуют в секреции оксида азота и эндотелина

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

- ✓ ↓ сократимость миокарда
- ✓ ↓ потребность сердца в кислороде
- ✓ ↑ доставку кислорода к сердцу:
  - расширяют коронарные сосуды
  - ↑ коронарный кровоток
  - ↑ коллатеральный кровоток
- ☹ ↑ синтез оксида азота в эндотелии
- ☹ вызывают системную артериальную вазодилатацию – ↓ОПСС
- ☹ ↓ постнагрузку на сердце

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

☹ ↓ ЧСС (кроме нифедипина), ↓прирост ЧСС во время физической нагрузки

✓ оказывают антиаритмическое действие

✓ улучшают диастолическую функцию сердца, ↓КДД в ЛЖ

✓ предупреждают повреждение кардиомиоцитов при ишемии

☹ восстанавливают сократимость миокарда в очаге ишемии в период реперфузии

☹ ускоряют процессы репарации после ОИМ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

- ✓ оказывают кардиопротективное действие:
  - сохраняют макроэргические фосфаты
  - улучшают функцию миофибрилл и митохондрий
- ✓ вызывают регресс ГЛЖ

АНТИАГРЕГАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

ВЕРАПАМИЛ И ДИЛТИАЗЕМ

- Блокируют ФДЭ цАМФ
- ↓ ↓ образование тромбоксана A_2 в тромбоцитах
- ↑ ↑ образование простациклина в эндотелии сосудов

НИФЕДИПИН

- Ингибирует ФЛ A_2 в тромбоцитах – нарушает образование арахидоновой кислоты
- ↓ ↓ образование тромбоксана A_2 в тромбоцитах
- Является антагонистом тромбоксановых рц

ДИУРЕТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

ТЕРАПИЯ В ТЕЧЕНИЕ НЕСКОЛЬКИХ НЕДЕЛЬ СОПРОВОЖДАЕТСЯ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИМ И МОЧЕГОННЫМ ЭФФЕКТАМИ БЕЗ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГИПОКАЛИЕМИИ:

- препараты ↑↑ кровоток в почках
- расширяют приносящую артериолу
- ↑↑ клубочковую фильтрацию
- ↓↓ Ca^{2+}-зависимую реабсорбцию Na+ в проксимальных извитых канальцах
- ↑↑ синтез депрессорных простагландинов в почках

ПРОТИВОАТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

- ↓↓ поступление холестерина в макрофаги
- ↓↓ пролиферацию гладких мышц
- ↓↓ ПОЛ в сосудистой стенке
- ↑↑ синтез ЛПВП

БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ

замедляют рост атеросклеротических бляшек, повышают их стабильность,

но не способствуют их рассасыванию

ВЕРАПАМИЛ

- ***выраженное отрицательное*** **ино- и хронотропное действие**
- **↓↓ AV-проводимость, ↓↓ активность синусного узла**
- ***препарат выбора*** **при стенокардии напряжения в сочетании с суправентрикулярными нарушениями ритма**
- **биодоступность 10 – 22%**
- **связывается с белками плазмы на 90%**
- **метаболизируется в печени, Т/2 = 5ч**
- **метаболиты выводятся почками и ЖКТ**
- **внутрь назначают в дозе 80-120мг 3-4 р/д (до 720 мг/сут)**
- **в/в вводят по 5-10 мг 3-4 р/день для лечения аритмии**

Противопоказания:

- **нарушение AV - проводимости**
- **с. слабости синусного узла**
- **выраженная сердечная недостаточность**

НИФЕДИПИН

- *артериальный вазодилататор*
- обладает очень слабым отрицательным инотропным действие
- *снижает АД,* что вызывает рефлекторное ↑ ↑ЧСС
- начало действия – ч/з 1 ч, макс % в крови –ч/з 2 ч
- гемодинамический эффект - от 4 до 6ч
- при защечном всасывании - эффект ч/з 5-10мин, макс ч/з 15-45 мин
- экскретируется почками
- внутрь назначают 10-30 мг 4 р/ день, защечно - 10 мг

Противопоказания:

- гипотония
- с. слабости синусного узла
- выраженная сердечная недостаточность

ДИЛТИАЗЕМ

- ***не ↓↓ сократимость*** **миокарда**
- **↓↓ ЧСС, ↓↓ AV-проводимость**
- **↑↑ коллатеральное коронарное кровообращение**
- ***по влиянию на тонус артерий*** **занимает** ***промежуточное*** **положение между верапамилом и производными дигидропиридина**
- **↑↑** ***почечный кровоток***
- **связывается с белками плазмы на 80%**
- **почти полностью метаболизируется**
- **доза подбирается индивидуально: от 30-60мг до 120мг*3 р/день**
- **не влияет на нормальное АД, но ↓↓ АД, если оно ↑↑**

Противопоказания:

- **кардиогенный шок**
- **декомпенсированная сердечная недостаточность**
- **с. слабости синусного узла, нарушения проводимости**
- **брадикардия**
- **беременность, лактация**

НЕДОСТАТКИ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ I ПОКОЛЕНИЯ

- короткая продолжительность действия (Т1/2 не более 3 ч)
- 3-4 кратный прием в течение суток
- большой размах терапевтической концентрации препаратов в плазме, вызывающий “пики” и “спады”, и неустойчивость вазодилатирующего эффекта
- все ПЭ антагонистов кальция дозозависимы и проявляются на максимуме концентрации (при таком режиме дозирования они плохо переносятся)

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ II ПОКОЛЕНИЯ

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

1.	замедлением скорости ↑↑ концентрации в плазме: для обычных лекарственных форм начало действия - в течение 1 ч, *для ретардированных* – через *2-3 ч*
2.	↑↑ *время достижения макс концентрации* (Tmax), составляя соответственно 2 и *5 ч*
3.	ввиду длительности поддержания % в плазме ↑↑ *T/2* в среднем с 2 до *5-8 ч*
4.	*макс %* после приема 1-кратной дозы ретардированной формы ЛП *в 1,5-2 раза* ↓↓, чем после приема простой формы, но после *приема повторных доз %* на steady state (постоянной %) оказывается существенно *выше*

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ II ПОКОЛЕНИЯ

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ

5.	отмечается *стабильность %* в течение длительного времени, *нет* резких *“пиков” и “спадов”*
6.	↑↑ площадь под кривой “концентрация-время” (AUC), отражающая взаимоотношение *концетрация-эффект*, что свидетельствует *об эффективности препарата*

ПРЕИМУЩЕСТВА АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ II ПОКОЛЕНИЯ

1.	продолжительность действия на протяжении 12-24 ч
2.	стабильность плазменной концентрации (нет “пиков” и “спадов”), а значит и стабильность эффекта, с одной стороны, и лучшая переносимость с другой
3.	удобство приема (1-2 раза в сутки)

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

I. ПУЛЬСУРЕЖАЮЩИЕ АК

Верапамил и Дилтиазем

- ↓↓ сократимость миокарда, ↓↓ ЧСС
- ↓↓ *потребность миокарда в кислороде*

- ↓↓ ЧСС
- ↓↓ AV-проводимость
- *обладают антиаритмическим действием*

- являются *эффективными и безопасными* средствами для лечения различных форм ИБС

АНТАГОНИСТЫ КАЛЬЦИЯ

II. УВЕЛИЧИВАЮЩИЕ ЧАСТОТУ ПУЛЬСА АК

Дигидропиридины

- вызывают дилатацию периферических артерий, ↓↓ АД
- в результате ***рефлекторно*** ↑↑ ***ЧСС***
- ***нежелательны*** при нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

- *СВЯЗАННЫЕ С ВАЗОДИЛАТАЦИЕЙ*
  - преходящая гипотония
  - сердцебиение
  - головная боль, головокружение
  - покраснение кожи
  - периферические отеки
- *ОТРИЦАТЕЛЬНЫЕ ИНО-, ХРОНО- И ДРОМОТРОПНЫЕ ЭФФЕКТЫ*
- *ЖКТ*
  - запор, понос
  - тошнота
- *МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ*

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

ВЕРАПАМИЛ И ДИЛТИАЗЕМ

- брадикардия
- нарушение AV-проводимости
- ухудшение течения сердечной недостаточности

НИФЕДИПИН

- тахикардия
- чувство жара
- гиперемия лица и верхней части плечевого пояса
- возможна значительная артериальная гипотония, сопровождающаяся ишемией миокарда

ПРИ ВЫРАЖЕННОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ может развиться *«синдром коронарного обкрадывания»*

ДРУГИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

- Ухудшение зрения
- Гиперплазия слизистой оболочки десен
- Обратимое нарушение функции печени
- Кашель
- Одышка

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

- Кардиогенный шок
- Артериальная гипотензия
- Первые 8 дней после ОИМ
- Субаортальный стеноз
- С. Вольфа-Паркинсона-Уайта
- ОНМК
- Индивидуальная непереносимость
- Первые 3 месяца беременности
- Лактация

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ

ВЕРАПАМИЛ И ДИЛТИАЗЕМ

НЕ НАЗНАЧАЮТ ПРИ:

- Брадикардии
- С. слабости синусного узла
- AV-блокаде II – III степени
- Синоатриальной блокаде
- В комбинации с β-блокаторами

ВНЕЗАПНАЯ ОТМЕНА АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ ВЕДЕТ К КОРОНАРОСПАЗМУ

КАРДИОПРОТЕКТОРНЫЕ СРЕДСТВА

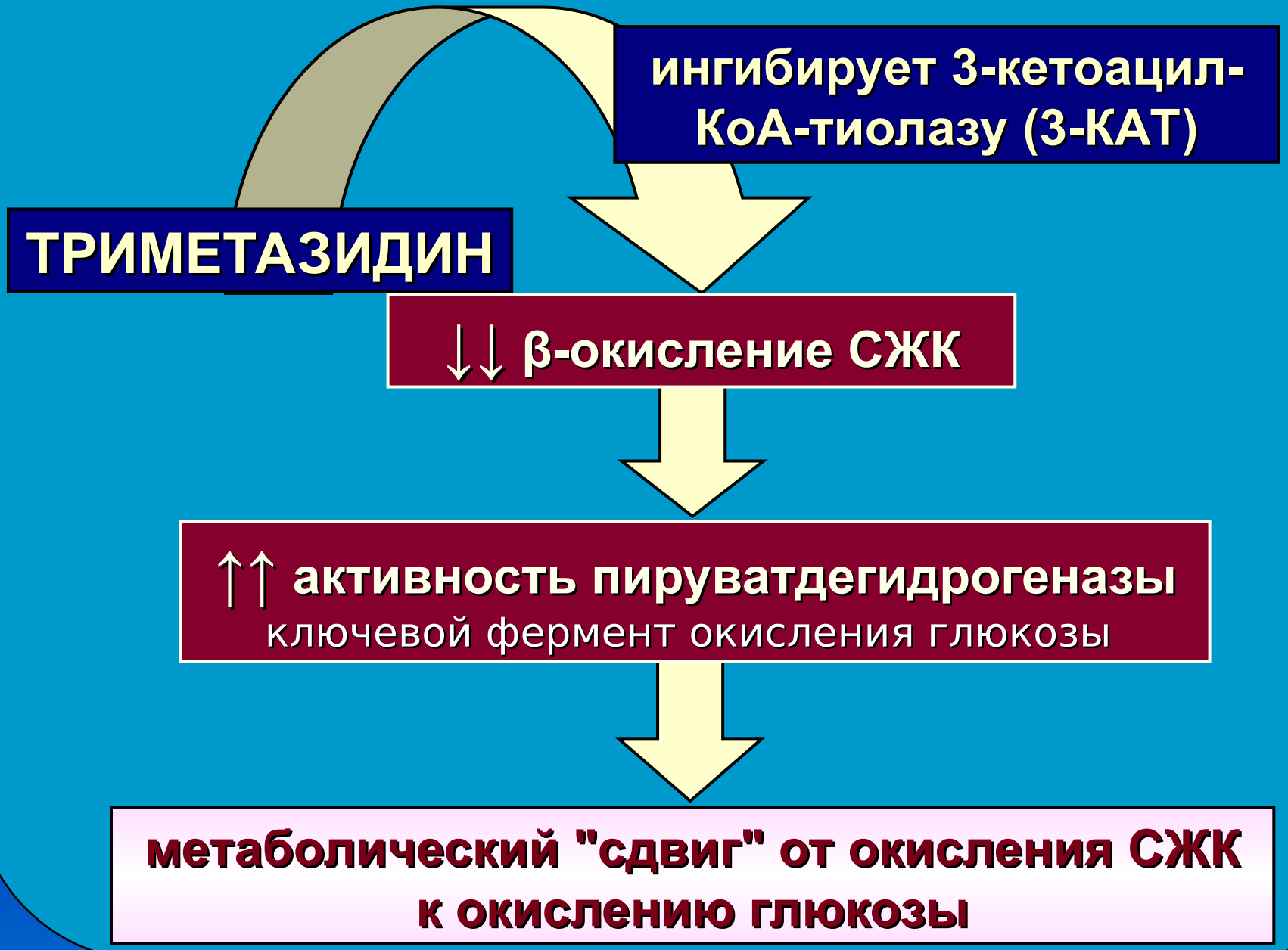
- **ТРИМЕТАЗИДИН (ПРЕДУКТАЛ, МЕДАРУМ)**

ОКАЗЫВАЕТ ДЕЙСТВИЕ:

- **КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ**
- **АНТИАНГИНАЛЬНОЕ**
- **ПРОТИВОГИПОКСИЧЕСКОЕ**

- ***ПОВЫШАЕТ УСТОЙЧИВОСТЬ КАРДИОМИОЦИТОВ К ИШЕМИИ***
- ***↑↑ АЭРОБНЫЙ ГЛИКОЛИЗ***
- ***БЛОКИРУЕТ β-ОКИСЛЕНИЕ ЖИРНЫХ КИСЛОТ***

КАРДИОМИОЦИТ



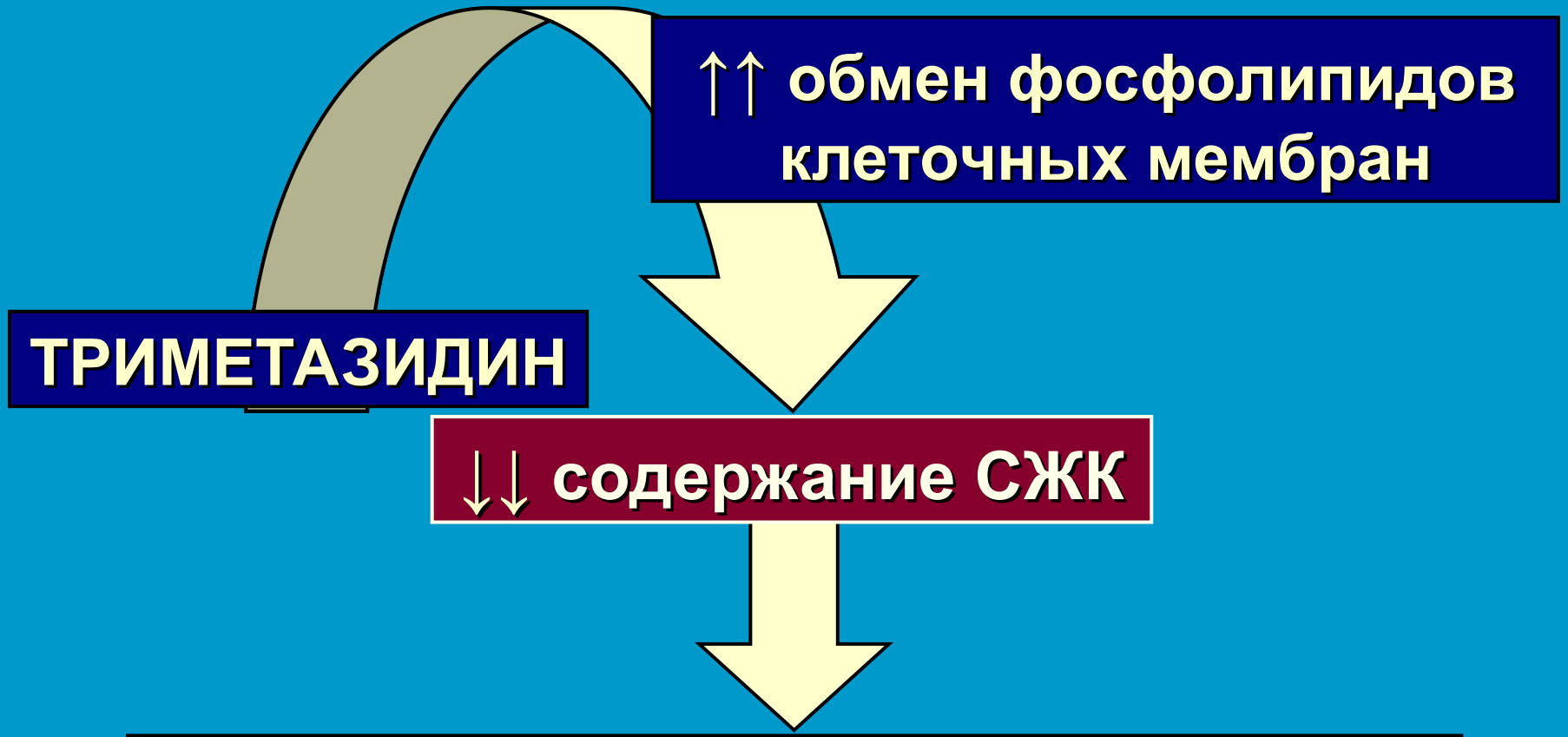
КАРДИОМИОЦИТ

метаболический "сдвиг" от окисления СЖК к окислению глюкозы

- ↑↑ ресинтез АТФ в условиях ишемии
- восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования
- ↓↓ клеточный ацидоз
- предотвращается избыточное накопление Ca2+

КАРДИОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ

КАРДИОМИОЦИТ



Триметазидин

- *Не воздействует на центральную гемодинамику:*
- не изменяет ЧСС
- не влияет на пред- и постнагрузку
- не влияет на коронарный кровоток

- *Благоприятно влияет на суточный профиль ишемии миокарда*

- *Улучшает сократимость миокарда в условиях его ишемической дисфункции*
- улучшает функции ЛЖ в покое и ↓↓ тяжесть стресс-индуцированной дисфункции ЛЖ
- восстанавливает сократимость "спящего" (гибернирующего) миокарда вследствие улучшения метаболизма дисфункциональных кардиомиоцитов
- улучшает ответ миокарда на инотропную стимуляцию

Триметазидин

- *У больных с тяжелой формой ишемической кардиомиопатии:*
- достоверно ↓↓ объем сердца
- ↑↑ сердечный выброс
- значительно ↓↓ клинические проявления сердечной недостаточности

Триметазидин

Побочные эффекты:

- головная боль
- боль в животе
- желудочно-кишечные расстройства

Триметазидин

Эффективность:

- *Добавление триметазидина к традиционной антиангинальной терапии достоверно:*
- ↑↑ время до достижения депрессии сегмента ST на 1 мм при нагрузочной пробе
- ↑↑ переносимость физической нагрузки
- более чем в 3 раза ↓↓ потребление короткодействующих нитратов
- более чем в 3 раза ↓↓ число приступов стенокардии в неделю
- практически в 90% случаев повышает качество жизни
- не приводит к развитию гипогликемии
- хорошо переносится

Триметазидин МВ (35 мг * 2 р/ сут):

- ↑↑ минимальную % препарата на 31%
- ↑↑ продолжительность действия
- ↓↓ кратность приема до 2 раз в сутки
- высокая антиангинальная активность в течение 24 ч
- лучшая защита миокарда в утренние часы

Триметазидин

Применение:

- *Эффективен в ряде клинических ситуаций, когда применение традиционных средств затруднительно:*

у больных с:

- брадиаритмиями
- нарушениями AV- проводимости
- с. слабости синусового узла (применение БАБ или АК невозможно)

Триметазидин

- *не влияет* на функции автоматизма и проводимости
- *не усугубляет* брадикардию

- *У больных стенокардией с сопутствующими:*
- сахарным диабетом или
- гипотонией

Триметазидин

В результате:

- высокая антиишемическая эффективность препарата, особенно в комбинированном лечении
- отсутствие влияния на гемодинамику
- отличная переносимость

позволяют рекомендовать ***триметазидин МВ*** *для широкого использования в качестве*

антиангинального средства

для

усиления эффективности терапии

больных стабильной стенокардией

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

НИКОРАНДИЛ (КОРОНЕЛЬ), 1976 г, Япония

Оказывает действие:

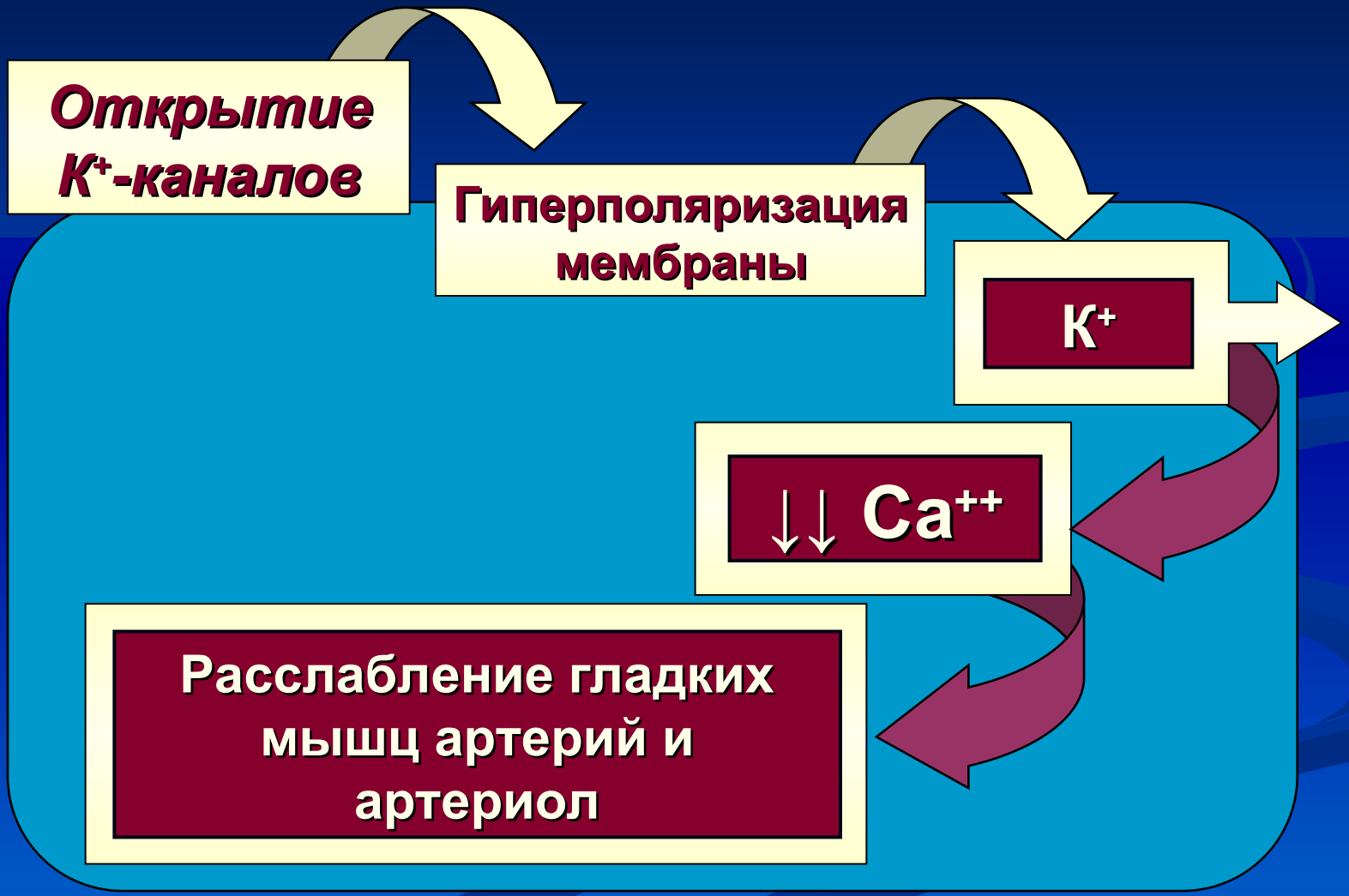
- антиангинальное
- антигипертензивное
- кардиопротекторное

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- хорошо всасывается в ЖКТ
- пик % при приеме внутрь — через 30 мин — 60 мин
- биодоступность — 75-80%
- T/2 составляет 0,5-1ч
- не подвергается интенсивному метаболизму в печени
- 20% выводится почками в виде метаболитов
- фармакокинетика не зависит от возраста, патологии печени или почек, сопутствующей терапии

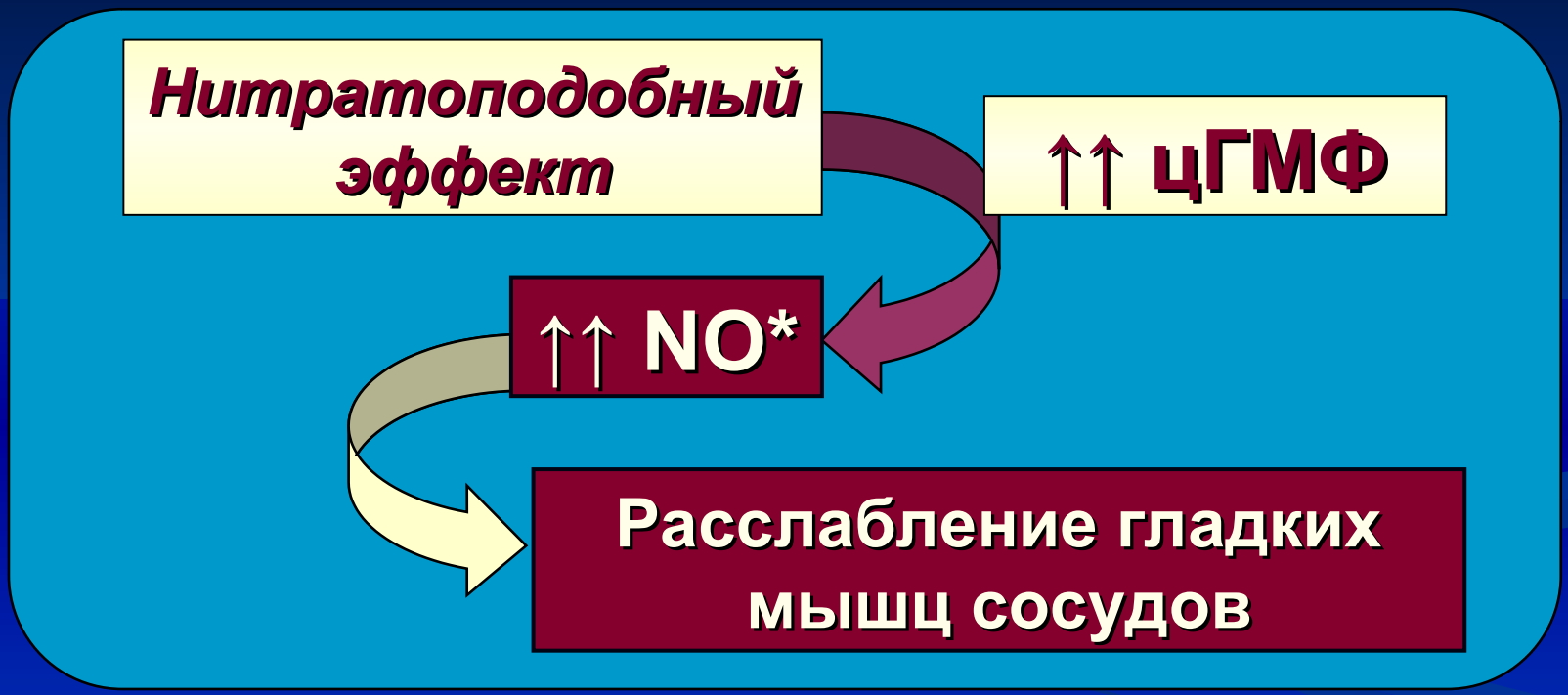
АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

НИКОРАНДИЛ (КОРОНЕЛЬ)
Создан в 1976 г. в Японии



АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

НИКОРАНДИЛ (КОРОНЕЛЬ)



- Периферическая вазодилатация
- Коронаролитическое действие
- Защита миокарда при ишемии

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

НИКОРАНДИЛ (КОРОНЕЛЬ)

- ↓↓ *преднагрузки (дилатация венозных сосудов)*
- ↓↓ *постнагрузки (дилатация артериальных сосудов)*

- ↓↓ ***нагрузки на ишемизированный миокард***

- ↑↑ ***доставки кислорода к миокарду***

- *коронаролитическое действие*

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

НИКОРАНДИЛ (КОРОНЕЛЬ)

НЕ ВЛИЯЕТ НА:

- ЧСС
- сократимость миокарда
- проводящую систему сердца
- липидный обмен
- метаболизм глюкозы
- ↓ системное АД менее, чем на 10%

А ТАКЖЕ:

- оказывает кардиопротективное действие за счет прекондиционирования миокарда
- ↑↑ мозговой кровоток у б-х с ПОНМК

НИКОРАНДИЛ (КОРОНЕЛЬ)

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

20 мг 2 – 3 р/ день:

- ↓↓ число и выраженность приступов стенокардии
- ↓↓ число эпизодов ишемии и их длительность по данным ХМ ЭКГ
- ↑↑ толерантность к физ. нагрузке
- ↓↓ потребность в нитроглицерине
- ↓↓ вариабельность АД у б-х ИБС и АГ
- не вызывает привыкания
- улучшает качество жизни пациентов

ОКАЗЫВАЕТ ЭФФЕКТЫ:

- антиангинальный
- цитопротективный

НИКОРАНДИЛ (КОРОНЕЛЬ)

ПОКАЗАНИЯ

- профилактика приступов стабильной стенокардии
- непереносимость других антиангинальных ЛП
- комплексная терапия стабильной стенокардии

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- головная боль, головокружение, приливы крови к лицу
- периферические отеки
- слабость
- при использовании высоких доз - ↓↓АД и/ или ↑↑ЧСС
- ЖКТ: тошнота, рвота, «переполнение желудка, редко - ↑↑АЛТ, АСТ
- афтозный стоматит
- аллергические р-ции: кожный зуд, сыпь, редко – ангионевротический отек

СРЕДСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

I. СРЕДСТВА, ↓↓ СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ АДРЕНЕРГИЧЕСКОЙ ИННЕРВАЦИИ НА ССС

- **АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ I_1-рц**
- **ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α_2-АДРЕНОМИМЕТИКИ**
- **ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ**
- **СИМПАТОЛИТИКИ**
- **БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ:**
  - *α - адреноблокаторы*
  - *β - адреноблокаторы*
  - *α,β - адреноблокаторы*

II. ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

- **БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**
- **АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ**
- **АРТЕРИОЛЯРНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ**
- **АРТЕРИОЛЯРНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ**

III. СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ АНГИОТЕНЗИНА II

- ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
- БЛОКАТОРЫ АТ1-рц АНГИОТЕНЗИНА II

IV. МОЧЕГОННЫЕ СРЕДСТВА

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ I_1-рц

- МОКСОНИДИН (ФИЗИОТЕНЗ, ЦИНТ)
- РИЛМЕНИДИН (АЛЬБАРЕЛ)

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ I_1-ИМИДАЗОЛИНОВЫХ рц

Локализация	Эффекты стимуляции
Гипоталамус	↓ Секреции нейропептида Y ↓ Уровня глюкозы в крови
Продолговатый мозг	↓ Тонуса СНС ↑ Тонуса n.vagus
Каротидные клубочки	↑ функции
Почки	↓ Реабсорбции Na^+ и воды
Надпочечники	↓ Выделения адреналина и норадреналина
Поджелудочная железа	↑ Выделения инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой
Жировая ткань	↑ Липолиза

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ I_1-рц

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- ***стимулируют имидазолиновые I_1- рц в ЦНС, в рез-те:***
- ↓↓ *активности СДЦ*
- ↓↓ *сосудистого тонуса*

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- ↓↓ ОПСС и ↓↓ симпатическую активность, в результате: ↓↓ ***АД***
- ***не изменяются:*** СВ, ЧСС, почечный кровоток
- ***не задерживают*** жидкость в организме
- ***угнетают*** РААС

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ I_1-рц

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- ***Метаболический эффект***
- *уменьшают:*
- гипергликемию
- инсулинорезистентность
- *усиливают* липолиз
- ***В отличие от агонистов α2-рц не вызывают:***
- седацию, депрессию, сухость во рту

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ I_1-рц

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- препятствуют активации СДЦ
- усиливают барорефлекс
- ↓ активность ренина
- ↓ содержание норадреналина, адреналина
- ↓ содержание ангиотензина II
- ↓ содержание альдостерона
- ↓ содержание натрийуретического пептида
- ↓ реабсорбцию натрия и воды в почках

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ I_1-рц

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- ↓ систолическое и диастолическое АД
- предотвращают утренний подъем АД
- ↓ давление в легочной артерии
- ↓ ЧСС
- ↑ УОС
- ↑ эластичность крупных артерий
- ↓ гипертрофию и фиброз ЛЖ

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ I_1-рц

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- ↓ жажду, аппетит
- ↓ уровень холестерина
- улучшают толерантность к глюкозе у больных сахарным диабетом
- ↓ микроальбуминурию у больных сахарным диабетом

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ I_1-рц

ПОКАЗАНИЯ

- **ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ В ТОМ ЧИСЛЕ:**
  - у пациентов старше 65 лет
  - у больных с метаболическим синдромом (сахарный диабет II типа, абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия)

ОСОБЕННОСТИ:

- **НЕ ВЫЗЫВАЮТ ПРИВЫКАНИЯ**
- **ХОРОШО ПЕРЕНОСЯТСЯ**
- **ИЗРЕДКА ПОЯВЛЯЮТСЯ ПЭ:**

• *с. активации α_2-АРС (астения, сонливость, сухость во рту, ↓ потенции)*

• *диспепсия*

• *аллергические реакции*

АГОНИСТЫ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ I_1-рц

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- С. слабости синусного узла
- Брадикардия
- AV-блокада II – III степени
- Тяжелая аритмия
- СН
- Нестабильная стенокардия
- Почечная и печеночная недостаточность
- Ангионевротический отек (в анамнезе)

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α_2- АДРЕНОМИМЕТИКИ

- КЛОНИДИН (КЛОФЕЛИН, ГЕМИТОН, КАТАПРЕСАН)
- ГУАНФАЦИН (ЭСТУЛИК)
- МЕТИЛДОПА (АЛЬДОМЕТ, ДОПЕГИТ)

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ:

- **стимулируют пресинаптические α_2- АРС**
- **↓ высвобождение:**

✓ **медиаторов:** норадреналина, АЦХ, дофамина

✓ **возбуждающих аминокислот:** глутаминовой, аспарагиновой

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ

- **↓ возбудимость СДЦ**
- **↓ тонус СНС**
- **↑ тонус блуждающего нерва**

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

КЛОНИДИН

ОКАЗЫВАЕТ ДЕЙСТВИЕ

- Гипотензивное
- Седативное
- Обезболивающее
- Гипотермическое

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- ↓ тонус артерий, ↓ ОПСС
- ↓ ЧСС, ↓ МОС
- ↓ секрецию ренина
- расширяет сосуды почек, головного мозга и коронарные
- предотвращает ГЛЖ и СН
- нормализует сон, оказывает ноотропное действие

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

КЛОНИДИН

ОСОБЕННОСТИ

- Применяется внутрь, под язык, в/ м, трансдермально
- Используют для лечения АГ (средство 2 ряда), купирования гипертонического криза, ↓ ВГД
- Обезболивающий эффект:

✓ обусловлен воздействием на задние рога спинного мозга, ствол мозга, ↑ ↑ выделения энкефалинов, β-эндорфина

✓ не вызывает эйфорию и психическую зависимость

✓ эффективен у онкобольных, резистентных к наркотическим анальгетикам

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

КЛОНИДИН

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

- Седативный эффект
- Сухость во рту, слизистой оболочки носа, коньюнктивы
- Тошнота, рвота, импотенция
- Отек околоушной слюнной железы
- Расстройства сна с ночными кошмарами
- Депрессия
- Брадикардия, AV – блокада
- При использовании пластыря – контактный дерматит

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

КЛОНИДИН

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

- **С. отдачи:**
- ↑ АД, ↑ ЧСС, аритмии
- психоэмоциональное возбуждение
- загрудинная, головная боль, боль в животе
- потливость
- возникают ОНМК, ОЛЖ недостаточность

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

КЛОНИДИН

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

- **Отравление** (токсическая доза для взрослых – 4 – 5 мг, для детей – 0,025 – 0,07 мг/кг):
  - заторможенность, головная боль, слабость
  - угнетение дыхания, гипотермия
  - гипотония скелетных мышц
  - гипорефлексия, миоз, сухость слизистых
  - ↓ ЧСС, AV – блокады
  - кратковременный ↑АД (затем – ортостатическое ↓АД)
  - кома

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

ГУАНФАЦИН

ОСОБЕННОСТИ

- в 3 – 10 раз селективнее клонидина
- сильнее снижает ОПСС
- ↑ УОС
- эффективен при резистентности к клонидину
- ↓ содержание в крови: холестерина, триглицеридов, неэстерифицированных жирных кислот

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- обладает высокой липофильностью
- хорошо всасывается
- метаболизируется в печени (50%)
- выводится почками в неизмененном виде (50%)
- T/2 – 12 – 24 ч
- длительность действия – 24 ч

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

КЛОНИДИН

ГУАНФАЦИН

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

- кардиогенный шок
- артериальная гипотензия
- внутрисердечная блокада
- атеросклероз сосудов головного мозга
- выраженная депрессия
- невозможность систематического приема
- детям до 12 лет (гуанфацин)

Клонидин и гуанфацин не применяют амбулаторно людям, профессия которых требует высокой психической и двигательной активности

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

КЛОНИДИН

ГУАНФАЦИН

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2- АДРЕНОМИМЕТИКИ

- УХУДШАЮТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ
- ВЫЗЫВАЮТ ПЕРЕХОД АГ НА КРИЗОВОЕ ТЕЧЕНИЕ
- ВЫЗЫВАЮТ РАЗВИТИЕ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ТЕРАПИИ

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2- АДРЕНОМИМЕТИКИ УВЕЛИЧИВАЮТ ЛЕТАЛЬНОСТЬ

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

МЕТИЛДОПА

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

- декарбоксилируется в метилдофамин
- окисляется в метилнорадреналин (ложный медиатор)
- метилнорадреналин истощает ресурсы норадреналина, вытесняя его из гранул (разрушается МАО)

- ***стимулирует пресинаптические α_2-АРС в СДЦ***
- ***↓ возбудимость СДЦ***

↓ симпатическую импульсацию к:

- сердцу, сосудам
- ЮГА почек и др.

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

МЕТИЛДОПА

(применяется с 1960г)

ФАРМАКОКИНЕТИКА

- всасывается 50% дозы
- пик % - ч/з 2-3 часа
- проникает ч/з ГЭБ
- метаболизируется в печени (50-70%)
- выводится почками
- Т/2 – 2 ч
- ***гипотензивный эффект:***

• развивается ч/з 6 – 8 ч

• стабилизируется на 2 – 5 день

• сохраняется 24 – 48 ч после отмены (медленно покидает ЦНС)

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

МЕТИЛДОПА

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

- седативный эффект
- депрессия, паркинсонизм
- брадикардия
- ортостатическая гипотензия
- гепатотоксичность (холестаз, желтуха)
- половая дисфункция
- гиперпролактинемия (гинекомастия, галакторея)

ЦЕНТРАЛЬНЫЕ α2-АДРЕНОМИМЕТИКИ

МЕТИЛДОПА

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ

- аутоиммунная гемолитическая анемия
- апластическая анемия
- лейкопения, тромбоцитопения
- с. системной красной волчанки
- миокардит
- ретроперитонеальный фиброз
- панкреатит
- псевдотолерантность (задержка Na^+ и H_2O)

Взаимодействие гипотензивных средств центрального д-я с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат взаимодействия
Агонисты α2-рц	Ингибиторы МАО	гипертонический криз
	Трициклические антидепрессанты Симпатомиметики НПВС Эстрогены α-блокаторы	↓↓ гипотензивного эффекта
	Вазодилататоры Диуретики	↑↑ гипотензивного эффекта

Взаимодействие гипотнзивных центрального д-я с другими ЛС

ЛС I	ЛС II	Результат взаимодействия
▪ Агонисты α2-рц ▪ Агонисты I1-рц	▪ β-блокаторы	▪ выраженное угнетение ЦНС ▪ гипотония
▪ Клонидин ▪ Агонисты I1-рц	▪ β-блокаторы ▪ Сердечные гликозиды	▪ брадикардия ▪ нарушение проводимости
▪ Агонисты I1-рц	▪ Другие гипотензивные ЛС	▪ ↑↑ гипотензивного эффекта

β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- ПРОПРАНОЛОЛ
- НАДОЛОЛ
- АТЕНОЛОЛ
- БЕТАКСОЛОЛ
- НЕБИВОЛОЛ

β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ПРИМЕНЕНИЕ

- ***β - адреноблокаторы:***
  - лечение ГБ у пациентов с гиперкинетическим типом кровообращения
- ***кардиоселективные β - адреноблокаторы:***
  - в поздних стадиях АГ (когда вовлечены в патологический процесс почки)
  - при сопутствующем сахарном диабете

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ НЕЦЕЛЕСООБРАЗНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРИ:

- низком СВ, брадикардии, ↑ОПСС
- ↓ почечного кровотока, клубочковой фильтрации (могут вызвать ишемию почек)

α, β – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- **ЛАБЕТАЛОЛ**
- **ПРОКСОДОЛОЛ**
- **КАРВЕДИЛОЛ**

ПРИМЕНЯЮТ ПРИ:

- **артериальной гипертензии**
- **стабильной стенокардии**
- **хронической СН**

α, β – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ЛАБЕТАЛОЛ

БЛОКИРУЕТ:

- α_1-АРС
- β_1-АРС
- β_2-АРС

ОКАЗЫВАЕТ ДЕЙСТВИЕ:

- ↓ СЕРДЕЧНЫЙ ВЫБРОС
- ↓ ЧСС
- ↓ AV-ПРОВОДИМОСТЬ
- РАСШИРЯЕТ СОСУДЫ, ↓ОПСС
- ↓ АД

ПРИМЕНЯЕТСЯ ДЛЯ:

- КУПИРОВАНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА
- КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ АГ
- ТЕРАПИИ ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

α, β – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ЛАБЕТАЛОЛ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ
- БРОНХОСПАЗМ
- ГОЛОВНАЯ БОЛЬ, ЧУВСТВО УСТАЛОСТИ
- ТОШНОТА
- ЗАПОР/ ДИАРЕЯ
- КОЖНЫЙ ЗУД

ПРОТИВОПОКАЗАН ПРИ:

- ВЫРАЖЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
- AV-БЛОКАДЕ
- БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

α, β – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ПРОКСОДОЛОЛ

- **БЛОКИРУЕТ:**
  - α_1-АРС
  - β_1-АРС
  - β_2-АРС

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ:

- ПРОТИВОАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
- АНТИАНГИНАЛЬНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- ГИПОТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
- ↓ ЧСС
- РАСШИРЯЕТ СОСУДЫ ЛЕГКИХ И СЕРДЦА
- ↓ ПРОДУКЦИЮ ВГЖ, ↓ ВГД

α, β – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ПРОКСОДОЛОЛ

ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ:

- КУПИРОВАНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОГО КРИЗА
- КУРСОВОГО ЛЕЧЕНИЯ АГ, СТЕНОКАРДИИ
- ЛЕЧЕНИЯ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

α, β – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ПРОКСОДОЛОЛ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ:

- БРАДИКАРДИЯ
- ↓ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИИ МИОКАРДА

ПРОТИВОПОКАЗАН ПРИ:

- ВЫРАЖЕННОЙ БРАДИКАРДИИ
- СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

α, β – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

КАРВЕДИЛОЛ

БЛОКИРУЕТ:

- α_1-АРС
- β_1-АРС
- β_2-АРС

ОКАЗЫВАЕТ ДЕЙСТВИЕ:

- АНТИАНГИНАЛЬНОЕ
- ГИПОТЕНЗИВНОЕ
- АНТИОКСИДАНТНОЕ
- ВАЗОДИЛАТИРУЮЩЕЕ

ПРИМЕНЯЕТСЯ ПРИ:

- АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
- СТЕНОКАРДИИ
- ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

АДРЕНОНЕГАТИВНЫЕ СРЕДСТВА
α – АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ
α_1 α_2 – АБ

- ФЕНТОЛАМИН
- ТРОПАФЕН
- ПИРРОКСАН
- ДИГИДРОЭРГОТОКСИН

СЕЛЕКТИВНЫЕ
α_1 – АБ

ВАЗОАКТИВНЫЕ
α_1 – АБ

- ПРАЗОЗИН
- ДОКСАЗОЗИН

ВАЗОНЕАКТИВНЫЕ
α_1 – АБ

- АЛЬФУЗОЗИН
- ТАМСУЛОЗИН

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ α-

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ СИСТЕМА

БЛОКАДА α-АРС ВЫЗЫВАЕТ:

- Расширение артерий (артериол, прекапиллярных сфинктеров, в т.ч. коронарных и легочных)
- Расширение вен
- Снижение ОПСС, АД
- Повышение ЧСС
- Повышение потребности сердца в кислороде
- Улучшение внутриорганного кровообращения
- Устранение гипоксии тканей
- Усиление аэробных процессов и синтеза АТФ

РАСШИРЕНИЕ АРТЕРИОЛ И ПРЕКАПИЛЛЯРНЫХ СФИНКТЕРОВ УЛУЧШАЕТ КРОВОСНАБЖЕНИЕ:

- головного мозга
- мышц
- кожи
- слизистых

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ α-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ
- ТАХИКАРДИЯ
- ↑ ПОТРЕБНОСТИ СЕРДЦА В КИСЛОРОДЕ
- СУХОСТЬ ВО РТУ
- ДИСПЕПСИЯ
- ОТЕКИ КОНЕЧНОСТЕЙ
- КОЖНЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ α-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- ИБС
- Тахиаритмии
- Органические поражения сердца
- Гипотензия
- Атеросклероз
- ЯБЖ и ДПК
- Беременность, лактация
- Возраст до 12 лет

СЕЛЕКТИВНЫЕ α_1-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ВАЗОАКТИВНЫЕ

- ПРАЗОЗИН
- ДОКСАЗОЗИН
- ТЕРАЗОЗИН

ВАЗОНЕАКТИВНЫЕ

- АЛЬФУЗОЗИН
- ТАМСУЛОЗИН

СЕЛЕКТИВНЫЕ α1-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ВАЗОАКТИВНЫЕ
- ПРАЗОЗИН
- ДОКСАЗОЗИН
- ТЕРАЗОЗИН

ЭФФЕКТЫ
- РАСШИРЕНИЕ СОСУДОВ
- ↓ АД
- РЕФЛЕКТОРНОЕ ↑ ЧСС
- ↓ ПРЕД- И ПОСТНАГРУЗКИ
- ОБЛЕГЧЕНИЕ МОЧЕОТДЕЛЕНИЯ ПРИ ДГПЖ

- УЛУЧШАЮТ ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН
- НЕ ВЛИЯЮТ НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН И НА ОБМЕН МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

ЛЕЧЕНИЕ ГБ У МУЖЧИН, СТРАДАЮЩИХ ДГПЖ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ
- ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ
- ТАХИКАРДИЯ
- ПРОГРЕССИРОВАНИЕ СН

ПРАЗОЗИН

СЕЛЕКТИВНЫЕ α_1-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- БЛОКАДА ФДЭ
- НАКОПЛЕНИЕ цАМФ

↓

МИОТРОПНОЕ СПАЗМОЛИТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

- БЛОКАДА α_1-АРС

↓

РАСШИРЕНИЕ СОСУДОВ

- ↓ ОПСС, ↓ ТОНУС ВЕН
- ↓ ПРЕД- И ПОСТНАГРУЗКУ НА СЕРДЦЕ
- ↓ АД
- ↓ КРОВЕНАПОЛНЕНИЕ СОСУДОВ ЛЕГКИХ
- ↑ СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА
- ↑ ВНУТРИСЕРДЕЧНУЮ ГЕМОДИНАМИКУ
- ВЫЗЫВАЕТ РЕГРЕСС ГЛЖ
- ↓ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ

ПРАЗОЗИН

СЕЛЕКТИВНЫЕ α_1-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ЭФФЕКТ «ПЕРВОЙ ДОЗЫ»
- РАННЯЯ И ПОЗДНЯЯ ТОЛЕРАНТНОСТЬ
- СОСУДИСТЫЕ ПЭ (ГИПОТЕНЗИЯ, ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ, ПОТЛИВОСТЬ)
- ДИСПЕПСИЯ
- ДИПЛОПИЯ

ПРИМЕНЕНИ

- **АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ**
- **РАННИЕ СТАДИИ СН**
- **ДГПЖ У БОЛЬНЫХ С ГБ**

ДОКСАЗОЗИН

ТЕРАЗОЗИН

СЕЛЕКТИВНЫЕ α_1-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ СВОЙСТВА

- ↓ АД БЕЗ ↑ ЧСС И ЭФФЕКТА «ПЕРВОЙ ДОЗЫ»
- ↑ В КРОВИ СОДЕРЖАНИЕ ЛПВП
- ↓ СИНТЕЗ КОЛЛАГЕНА В СОСУДИСТОЙ СТЕНКЕ
- ↓ АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ
- ВЫЗЫВАЮТ РЕГРЕСС ГЛЖ
- ГИПОТЕНЗИВНОЕ ДЕЙСТВИЕ СОХРАНЯЕТСЯ 24ч
- *ПРИМЕНЯЮТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДГПЖ У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ*

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ФУНКЦИИ АНГИОТЕНЗИНА II

- ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
- БЛОКАТОРЫ АТ1-рц АНГИОТЕНЗИНА II

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

СОДЕРЖАЩИЕ SH-ГРУППУ

- КАПТОПРИЛ
- МЕТИОПРИЛ
- МОВЕЛТИПРИЛ
- АЛАЦЕПРИЛ
- ЗОФЕНОПРИЛ

СОДЕРЖАЩИЕ ФОСФОНИЛЬНУЮ ГРУППУ

- ФОЗИНОПРИЛ

СОДЕРЖАЩИЕ КАРБОКСИЛЬНУЮ ГРУППУ

- ЭНАЛАПРИЛ
- ЛИЗИНОПРИЛ
- КВИНАПРИЛ
- РАМИПРИЛ
- БЕНАЗЕПРИЛ
- ПЕРИНДОПРИЛ
- СПИРАПРИЛ
- ТРАНДОЛАПРИЛ
- ЦИЛАЗАПРИЛ

СОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОКСАМОВУЮ ГРУППУ

- ИНДАПРИЛ

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ АНГИОТЕНЗИНА II

Орган	Эффекты
Сердце	• гипертрофия миокарда • интерстициальный фиброз
Коронарные сосуды	▪ эндотелиальная дисфункция со ↓ выброса NO ▪ коронароспазм (↑ выброс норадреналина) ▪ ↑ оксидативный стресс ▪ активация воспалительной реакции ▪ ↑ атерогенеза

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ПАТОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ АНГИОТЕНЗИНА II

Орган	Эффекты
Почки	• ↑ внутриклубочкового давления • нарушение фильтрационной способности почек, протеинурия • ↑ пролиферативно-фибротические изменения в гломерулах • ↑ реабсорбция Na+
Надпочечники	• ↑ образования альдостерона
Система гемостаза	• ↑ выработки фибриногена

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Ингибиторы ангиотензинпревращющего фермента:

- подавляют ключевой фермент РААС, связывая ионы цинка в его активном центре
- блокируют прессорные механизмы
- активируют депрессорные механизмы регуляции АД

I. ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И-АПФ

- Системная артериальная вазодилатация (↓ ОПСС и постнагрузки на ЛЖ)
- Венозная вазодилатация (↓ преднагрузки)
- Коронарная вазодилатация (↑ коронарного кровотока)
- Предотвращение дилатации ЛЖ (кардиопротекция)

I. ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И-АПФ

- Подавление гипертрофии гладкой мускулатуры сосудистой стенки, т.е. гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток (ангиопротекция)
- Улучшение регионарного кровообращения в почках, головном мозге, скелетной мускулатуре и др.
- Предотвращение развития толерантности к нитратам и потенцирование вазодилатирующего действия нитратов

II. МОДУЛЯЦИЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЙ АКТИВАЦИИ

- ↓ ангиотензин II (т.е. активность РААС)
- ↓ альдостерон
- ↓ норадреналин (т.е. активность САС)
- ↓ АДГ (вазопрессин)
- ↑ брадикинин и другие кинины
- ↑ простагландины I_2 и E_2
- ↑ предсердный натрийуретический фактор

III. ПРОЧИЕ ЭФФЕКТЫ И-АПФ

- **Задержка калия**
- **↑↑ диуреза и натрийуреза**
- **Улучшение метаболизма глюкозы**
- **↓↓ частоты возникновения желудочковых аритмий, особенно связанных с гипокалиемией и/ или реперфузией миокарда**
- **Антиоксидантное действие**

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И-АПФ

- **артериальная гипертония**
- **хроническая сердечная недостаточность**

При ХСН:

- продлевают жизнь, повышают качество жизни
- показаны при любой стадии ХСН
- при высоком риске развития ХСН (сократительная дисфункция ЛЖ со ↓ фракции выброса)

НЕИСПОЛЬЗОВАНИЕ И-АПФ ПРИ ОТСУТСТВИИ АБСОЛЮТНЫХ ПРОТИВОПОКАЗАНИЙ У БОЛЬНЫХ С ХСН ВЕДЕТ К ПОВЫШЕНИЮ РИСКА СМЕРТИ ДЕКОМПЕНСИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И-АПФ

При остром инфаркте миокарда:

- ↓↓ размер зоны инфаркта
- ↓↓ тонус коронарных сосудов
- ↓↓ потребность сердца в кислороде
- улучшают сердечную деятельность
- оказывают противоаритмическое действие
- вызывают регресс дилатации, гипертрофии и фиброза ЛЖ
- ↓↓ тромбообразование

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И-АПФ

При сочетании АГ с инсулинзависимым сахарным диабетом И-АПФ снижают:

- системное АД
- внутриклубочковую гипертензию
- частоту осложнений сахарного диабета
- суточную потребность в инсулине
- риск и частоту неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у этих больных

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И-АПФ

При хроническом гломерулонефрите:

- ***уменьшают***
- внутриклубочковую гипертензию
- гиперфильтрацию
- протеинурию
- риск развития нефросклероза
- ***↑↑ функциональный резерв почечных клубочков***

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И-АПФ

И-АПФ оказывают лечебное действие при:

- **легочном сердце**
- **легочной гипертензии**
- **диабетической ретинопатии**
- **болезни Рейно**
- **системной склеродермии**

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И-АПФ

- Гипотензия первой дозы с симптомами гипоперфузии сердца, почек, головного мозга
- Сухой кашель (накопление брадикинина, ПГ E_2, гистамина в слизистой оболочке бронхов)
- Гиперкалиемия
- Азотемия (повышение уровня креатинина в сыворотке крови)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И-АПФ

- **Аллергические реакции (макулопапулезная сыпь, ангионевротический отек)**

- **Редко (при длительном применении):**

- **нейтропения, агранулоцитоз**
- **расстройства вкуса**
- **синдром «обожженного языка»**

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И-АПФ

АБСОЛЮТНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:

1. ДВУХСТОРОННИЙ СТЕНОЗ ПОЧЕЧНЫХ АРТЕРИЙ
2. АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

И-АПФ ПРОТИВОПОКАЗАНЫ ПРИ:

1. АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПОТЕНЗИИ
2. ТЯЖЕЛОМ АОРТАЛЬНОМ СТЕНОЗЕ
3. СТЕНОЗЕ АРТЕРИИ ЕДИНСТВЕННОЙ ПОЧКИ
4. ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМЕ
5. БЕРЕМЕННОСТИ
6. ЛАКТАЦИИ

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И-АПФ

И-АПФ:

При аортальном стенозе:

- могут ухудшать коронарный кровоток

При стенозе почечной артерии:

- опасность пародоксальной артериальной гипертензии
- опасность острой почечной недостаточности

При беременности:

- ухудшают плацентарный кровоток
- нарушают продукцию амниотической жидкости
- вызывают артериальную гипотензию у плода
- вызывают гипоплазию легких у плода
- возможна неонатальная анемия

БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ АТ1 РЕЦЕПТОРОВ

- ЛОЗАРТАН
- ВАЛСАРТАН
- КАНДЕСАРТАН
- ИРБЕСАРТАН
- ТЕЛМИСАРТАН
- ЭПРОСАРТАН

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ЗНАЧЕНИЕ АТ1 и АТ2-рц АНГИОТЕНЗИНА

Рецепторы	Эффекты стимуляции
АТ1	• ↑ сократимости миокарда • вазоконстрикция • гипертрофия кардиомиоцитов • ремоделирование сосудов, сердца • ↓ выведения Na+ с мочой • ↑ КСД и КДД ЛЖ
АТ2	▪ ↓ пролиферации ▪ ↓ подъема АД в ответ на АТII ▪ ↑ выброса NO

БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ АТ2 РЕЦЕПТОРОВ

БЛОКАДА AT_1 рц СОПРОВОЖДАЕТСЯ АКТИВАЦИЕЙ AT_2 рц

НАБЛЮДАЕТСЯ:

- *расширение сосудов*
- *↑ почечного кровотока*
- *↑ натрийуреза*
- *↓ процессов пролиферации*
- *↓ агрегацию тромбоцитов*

БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ АТ1 РЕЦЕПТОРОВ

ОСОБЕННОСТИ

- ⇊ эффекты ангиотензина II независимо от того, каким путем он образовался
- не активируют кининовую систему
- ⇊ уровень альдостерона
- не повышают продукцию NO и ПГ
- оказывают антиатерогенное д-е
- *не изменяют:*
  - *активность ренина*
  - *кол-во брадикинина*
  - *кол-во ПГ E_2, простациклина, K^+*

БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ АТ1 РЕЦЕПТОРОВ

ЦНС
Блокада пресинаптических AT_1 рц ангиотензина
(регулируют высвобождение норадреналина)

↓ функцию СДЦ

- ***↓↓ систолическое и диастолическое АД***
- ***не влияют на нормальное АД***
- ***↓ давление в легочной артерии***
- ***↓ ЧСС***
- ***вызывают регресс ГЛЖ***
- ***↓ гипертрофию гладких мышц сосудов***
- ***↑ почечный кровоток***
- ***натрийуретическое и нефропротективное действие***

БЛОКАТОРЫ АНГИОТЕНЗИНОВЫХ АТ1 РЕЦЕПТОРОВ

ПОКАЗАНИЯ

- ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- РЕНОВАСКУЛЯРНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ
- ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
- ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

В РЕЗУЛЬТАТЕ:

- УЛУЧШАЮТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ
- УЛУЧШАЮТ ПРОГНОЗ
- СНИЖАЮТ ЛЕТАЛЬНОСТЬ
- ПРЕДОТВРАЩАЮТ РАЗВИТИЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

ВАЗОДИЛАТАТОРЫ

- **БЛОКАТОРЫ КАЛЬЦИЕВЫХ КАНАЛОВ**
  - **ВЕРАПАМИЛ, ДИЛТИАЗЕМ, НИФЕНДИПИН, НИКАРДИПИН**
- **АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ**
  - **ДИАЗОКСИД, МИНОКСИДИЛ, НИКОРАНДИЛ, ПИНАЦИДИЛ**
- **АРТЕРИОЛЯРНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ**
  - **АПРЕССИН**
- **АРТЕРИОЛЯРНЫЕ И ВЕНОЗНЫЕ ВАЗОДИЛАТАТОРЫ**
  - **НАТРИЯ НИТРОПРУССИД**

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ *(Noma, 1981)*

- **НИКОРАНДИЛ**
- **МИНОКСИДИЛ**
- **ДИАЗОКСИД**
- **ПИНАЦИДИЛ**

Активаторы калиевых каналов оказывают:

- Антиангинальное действие
- Гипотензивное действие

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

Механизм действия:

- Активируют АТФ-зависимые калиевые каналы гладких мышц
- Повышают выход ионов калия
- Развивается гиперполяризация мембраны
- Закрываются потенциалзависимые Ca^{2+} каналы
- Ингибируется приток Ca^{2+}
- Мышечное расслабление и вазодилатация

В РЕЗУЛЬТАТЕ:

- ↓ **преднагрузка сердца**
- ↓ **постнагрузка сердца**
- ↑ **коронарный кровоток**
- ↑ **коллатеральный кровоток**
- ↓ **потребность в кислороде**
- ↑ **снабжение миокарда кислородом**

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ (Noma, 1981)

Активаторы калиевых каналов оказывают:

- Антиангинальное действие
- Гипотензивное действие

- **НИКОРАНДИЛ**
- **МИНОКСИДИЛ**
- **ДИАЗОКСИД**
- **ПИНАЦИДИЛ**

Активаторы калиевых каналов:

- Расширяют артерии
- Мало изменяют тонус вен и венозный возврат крови к сердцу

Рост симпатического тонуса:

- ↑ секреции ренина и КА
- ↑ альдостерона
- ↑ ЧСС
- ↑ сократимость миокарда
- ↑ сердечный выброс (в 3-4 аза)

Расширение артерий сопровождается недостаточным раздражением барорецепторов

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ АКТИВАТОРОВ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

- Тахикардия
- Повышение потребности сердца в кислороде
- Усугубление ишемии миокарда (опасность нестабильной стенокардии и ОИМ)
- Развитие сердечной недостаточности
- Обратимый гипертрихоз (обильный рост волос на лице, шее, руках и ногах)

ДИАЗОКСИД:

- гипергликемия
- диспепсия
- гиперсаливация
- приливы крови
- одышка
- боль в венах
- нарушение вкуса и обоняния

МИНОКСИДИЛ:

- легочная гипертензия
- выпотной перикардит
- тампонада сердца
- кожная сыпь
- тромбоцитопения
- синдром «отдачи» с ростом АД

АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ

ПРОТИВОПОКАЗАНЫ ПРИ:

- гиперчувствительности
- феохромоцитоме
- расслаивающей аневризме аорты
- выпотном перикардите
- инфаркте миокарда
- нестабильной стенокардии

ДИАЗОКСИД НЕ ПРИМЕНЯЮТ ПРИ:

- облитерирующих заболеваниях сосудов
- нарушении мозгового кровообращения
- функциональной гипергликемии
- компенсаторной гипертензии у больных с коарктацией аорты или артериовенозным шунтом

АНТИАГРЕГАНТНОЕ ДЕЙСТВИЕ АСК

ДЕЙСТВИЕ АСК НА СИНТЕЗ $ТхА_2$ И $PG\ I_2$