**Ижевская Государственная Медицинская Академия.**

**Кафедра общей и клинической фармакологии.**

**Реферат пропущенной лекции на тему:**

**Антиангинальные средства.**

**Исполнитель:**

# Студентка 313 гр. Стом.факультета

**Дуброва А.С.**

**Ижевск, 2002.**

Оглавление:

1. Введение.
2. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение.
3. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде.
4. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду.
5. Средства, применяемые при инфаркте миокарда.
6. Сравнительная характеристика средств, применяемых для купирования и профилактики приступов стенокардии.
7. Литература.

**1. Введение.**

Антиангинальные препараты используют для лечения и профилактики тяжелого заболевания сердечно-сосудистой системы – ишемической болезни сердца (ИБС) и её осложнений (инфаркт миокарда).

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (ИБС) (синоним “коронарная болезнь сердца”) происходит от термина “ишемия” - задерживать, останавливать кровь. В результате недостаточного поступления крови в клетках сердечной мышцы нарушаются метаболические процессы, энергообразование, снижается сократительная функция миокарда в зоне ишемии, появляется боль. Первый документально зафиксированный случай проявления ИБС в 1870 году был расценен, как медицинский курьёз. К 1952 году это заболевание уже одно из самых распространённых среди заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Боль - самое яркое клиническое проявление ишемии миокарда, ее еще называют ангинозной. Основной патогенетический механизм ангинозной боли - превышение потребности миокарда в кислороде над возможностями его доставки. Чаще всего доставка ограничивается из-за сужения просвета артерий, питающих сердечную мышцу, атеросклеротическими бляшками или из-за спазма артерий. В зависимости от тяжести и длительности ишемия может свестись к стенокардии, когда процесс выражается болевым ангинозным приступом (angina pectoris), либо в более тяжелом случае привести к гибели части сердечной мышцы, то есть развитию инфаркта миокарда или наступлению внезапной коронарной смерти. Кроме названных форм ИБС может проявляться различными нарушениями сердечного ритма, недостаточностью кровообращения, при которых болевые ощущения уходят на второй план.

Ангинозной боли свойственны четкие клинические особенности, позволяющие при правильном сборе анамнеза распознать ее по рассказу больного. Рекомендуется при расспросе выяснить такие моменты: 1) характер болевых ощущений; 2) локализацию; 3) условия возникновения; 4) продолжительность болевых ощущений; 5) иррадиацию.

СТЕНОКАРДИИ присущи сжимающие, давящие или жгучие боли, локализующиеся в загрудинной или предсердечной области слева от грудины, возникающие при физической нагрузке или эмоциональном напряжении, продолжающиеся 2-3, но не более 10-15 мин и исчезающие с уменьшением нагрузки или прекращением ее. Наиболее часто встречающаяся иррадиация - левая рука по ульнарному краю к мизинцу, левая лопатка, нижняя челюсть.

Специфична для стенокардии зависимость толерантности к физической нагрузке от погоды и времени суток. В холодную ветреную погоду больной без остановки может пройти, как правило, значительно меньшее расстояние, чем в теплый день. Наиболее трудны для пациента утренние часы и дорога из дома на работу.

Структурно приступ стенокардии характеризуется постепенным нарастанием боли и быстрым ее прекращением. В начале заболевания больные, описывая свои ощущения в момент приступа стенокардии, чаще говорят не столько о боли, сколько о чувстве дискомфорта в груди (тяжести, давлении или стеснении). При попытке описать эти ощущения больные прикладывают руку, сжатую в кулак, к области грудины, выражая этим жестом гораздо больше, чем словами. Отсюда название симптома - “сжатый кулак”.

При атипичном течении стенокардии вместо болевых ощущений пациент может жаловаться на одышку или удушье, изжогу или приступы слабости в левой руке. Правильно эти ощущения можно интерпретировать, если учитывать, что упомянутые приступы индуцируются теми же факторами и возникают при тех же условиях, в которых развиваются и болевые приступы. Ценным диагностическим подспорьем является характер изменения этих ощущений в ответ на прием нитроглицерина, как самого распространённого средства используемого при данной патологии. Если они быстро проходят после приема нитроглицерина, то их следует расценивать как эквивалент стенокардических проявлений.

ИНФАРКТ МИОКАРДА (ИМ) - ишемическое поражение (некроз) сердечной мышцы, обусловленное острым нарушением коронарного кровообращения в основном вследствие тромбоза одной из коронарных артерий. В соответствии с современными представлениями, образование тромба инициируется

разрывом или эрозией атеросклеротической бляшки, нарушением целостности эндотелия с последующей адгезией в месте повреждения тромбоцитов и формированием тромбоцитарной “пробки”. Последующие наслоения эритроцитов, фибрина и вновь тромбоцитов в результате фибрининдуцируемой агрегации пластинок обеспечивают быстрый рост пристеночного тромба и полную окклюзию просвета артерии с формированием некроза. В настоящее время нет неопровержимых доказательств роли спазма коронарных артерий в развитии ИМ. Однако длительный спазм, повреждая целостность эндотелия атеросклеротической бляшки и затрудняя кровоток, способствует процессу тромбообразования в коронарной артерии. Процесс необратимой деструкции с гибелью клеток начинается через 20-40 мин от момента окклюзии коронарной артерии. Ишемические изменения, а затем и инфаркт развиваются в первую очередь в субэндокардиальном отделе миокарда и распространяются кнаружи, в конце концов становясь трансмуральными. При этом первоначально нарушается функция диастолического расслабления миокардиальных волокон, затем снижается систолическая сократительная активность. Вслед за этим возникают признаки ишемии на ЭКГ и, наконец, клинические проявления.

Описанная цепь последовательных событий, происходящих в результате коронарной окклюзии, получила название “ишемический каскад”.

В путях коррекции данной патологии можно выделить два основных пути:

1. Терапевтический (медикаментозные лечение и профилактика).
2. Хирургический.

Коронарная недостаточность возникает при несоответствии между потребностью сердца в кислороде и его кровоснабжением. Отсюда следует два основных принципа действия веществ, эффективных при стенокардии. Они должны либо уменьшать работу сердца и тем самым понижать его потребность в кислороде, либо повышать кровоснабжение сердца.

При детальном рассмотрении можно выделить четыре пути ликвидации ишемии миокарда.

1. Снижение сопротивления коронарных сосудов.
2. Уменьшение потребности миокарда в кислороде за счёт снижения его сократительной активности.
3. Переключение с аэробного на анаэробный путь получения энергии.

 Воздействие на процессы микроциркуляции в миокарде, перераспределение кровотока от субэпикарда к субэндокарду.

 Все препараты используемые при ИБС можно разделить на группы:

1. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение:
	* Органические нитраты.
	* Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция).
	* Разные средства.
2. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде.
3. Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду:
* Коронарорасширяющие средства миотропного действия.
* Средства, рефлекторного дейставия, устраняющие коронароспазмы.
1. Средства, применяемые при инфаркте миокарда.

**2.** **Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде и улучшающие его кровоснабжение.**

Эта группа средств включает органические нитраты, блокаторы кальциевых каналов и амиодарон.

К препаратам группы органических нитратов относится нитроглицерин.

 НИТРОГЛИЦЕРИН (Nitroglycerinum) .

 В химическом отношении нитроглицерин является тринитратом глицерина. Cинонимы: Angibid, Anginine [один из синонимов пармидина], Angiolingual, Angised, Angorin, Glyceryl trinitrate, Myoglycerin, Nitrangin, Nitrocardiol, Nitroglycerol, Nitroglyn, Nitromint, Nitrostat, Nitrozell, Trinitrin, Trinitroglycerol, Trinitrol и др.

 Бесцветная маслообразная жидкость. Плохо растворим в воде, хорошо - в спирте, эфире, хлороформе.

 Для применения в медицинской практике нитроглицерин выпускается в виде готовых лекарственных форм: а) раствор нитроглицерина 1% (Solutio Nitroglусеrini 1% или Nitrogliсеrinum solutum); 1% раствор нитроглицерина в спирте; прозрачная бесцветная жидкость; б) таблетки нитроглицерина (Тabulettае Nitroglycerini), содержащие по 0,0005г (0, 5 мг) нитроглицерина, что соответствует примерно 3 каплям 1% раствора; в) раствор нитроглицерина 1% в масле в капсулах (Solutio Nitroglycerini 1% оleosa in capsulis), содержащих по 0,5 мг или 1 мг нитроглицерина.

 Эти лекарственные формы применяют преимущественно для купирования острых приступов стенокардии. Для предупреждения приступов главным образом назначают препараты пролонгированного действия (см. ниже).

 Для внутривенного введения выпускается специальная лекарственная форма нитроглицерина.

 Нитроглицерин легко всасывается слизистыми оболочками и кожей, но плохо - из желудочно-кишечного тракта, поэтому он значительно эффективнее при сублингвальном применении.

 При сублингвальном приеме (в виде раствора, таблеток или капсул), нитроглицерин быстро проникает в кровь. Эффект наступает через 1 - 2 мин и продолжается 20 - 30 мин. При нанесении на слизистые оболочки в составе полимерных пленок, нитроглицерин всасывается медленнее, но действует более продолжительно. Еще медленнее всасывается и длительнее действует нитроглицерин при приеме внутрь в виде специальных лекарственных форм (см. Нитрогранулонг, Сустак и др.). При внутривенном введении эффект развивается быстро.

 В зависимости от лекарственной формы и способа применения, нитроглицерин и его готовые лекарственные формы назначают для купирования или предупреждения приступов стенокардии.

 Применяют нитроглицерин также при левожелудочковой недостаточности, в том числе при инфаркте миокарда, иногда - при эмболии центральной артерии сетчатки глаза.

 Нитроглицерин оказывает угнетающее действие на симпатический тонус сосудов, оказывает влияние на сосудистый компонент боли. Наряду со снижением сопротивления коронарных и периферических сосудов, нитроглицерин уменьшает венозный возврат крови к сердцу, способствует перераспределению кровотока в миокарде в пользу очага ишемии и уменьшению при инфаркте миокарда очагов ишемического поражения, усиливает инотропную функцию миокарда. Как и другие органические нитраты, нитроглицерин улучшает метаболические процессы в миокарде, уменьшает потребность миокарда в кислороде.

 В настоящее время 1% (спиртовой) раствор нитроглицерина для сублингвального применения используют редко. Чаще применяют таблетки или капсулы. При применении 1% раствора наносят 1 - 2 капли под язык или смачивают 2 - 3 каплями небольшой кусок сахара и держат его во рту (под языком), не проглатывая, до полного всасывания.

 Таблетки (1/2 - 1 таблетку) помещают под язык и не проглатывают (держат во рту также до полного всасывания).

 Высшие дозы 1% раствора нитроглицерина для взрослых: разовая 4 капли, суточная 16 капель (соответственно 1, 5 таблетки разовая и 6 таблеток суточная).

 Капсулы тоже держат под языком до полного рассасывания, однако для ускорения эффекта можно раздавить капсулу зубами.

 Частота и длительность применения капель, таблеток и капсул зависит от частоты, интенсивности приступов стенокардии, эффективности и переносимости. Обычно после купирования приступов переходят на прием препаратов пролонгированного действия. При нерезко выраженных спазмах иногда назначают нитроглицерин (1 - 2% спиртовой раствор) внутрь в смеси с ментолом или валидолом, настойкой ландыша, красавки ("Капли Вотчала").

 В практике неотложной и скорой помощи (при инфаркте миокарда, острой сердечной недостаточности) назначают нитроглицерин внутривенно. До начала внутривенного введения дают по 1 - 2 таблетки сублингвально через каждые 5 - 10 мин.

 При применении нитроглицерина (и других нитратов) в разных лекарственных формах следует учитывать, что непрерывный длительный их прием приводит к развитию толерантности, когда для достижения предшествующего антиангинального и гемодинамического эффекта, требуется увеличение дозы, а иногда и частоты приемов.

 Развитие толерантности к органическим нитратам связано, по-видимому, с постепенным снижением активности цГМФ и уменьшением образования NО.

 Поскольку больным обычно приходится весьма длительно пользоваться нитратами, необходимо постоянно контролировать эффективность терапии, тщательно регулировать дозы, при необходимости их увеличивая, временно (на несколько дней) отменять прием этих препаратов и заменять их антиангинальными препаратами других групп.

 При применении препаратов нитроглицерина часто возникает преходящая головная боль, возможны головокружения, понижение АД (особенно при вертикальном положении), а при передозировке - ортостатический коллапс.

 Противопоказания: кровоизлияние в мозг, повышенное внутричерепное давление, выраженная гипотензия, а также закрытоугольная форма глаукомы с высоким внутриглазным давлением. При открытоугольной глаукоме нитроглицерин не противопоказан.

 Формы выпуска: 1% раствор нитроглицерина в спирте в склянках по 5 мл; таблетки, содержащие по 0,0005 г (0, 5 мг) нитроглицерина, в стеклянных трубках по 40 штук; 1% раствор в масле в капсулах (шарообразной формы, красного цвета) по 0, 5 и 1 мг в упаковке по 20 штук, а также инъекционные лекарственные формы и препараты пролонгированного действия.

 Хранение: список Б; 1% раствор - в хорошо укупоренных склянках в прохладном, защищенном от света месте, вдали от огня; таблетки - в защищенном от света месте; капсулы - в сухом, прохладном, защищенном от света месте, вдали от огня. При работе с нитроглицерином следует соблюдать осторожность, так как может произойти взрыв, если значительное количество будет пролито и спирт испарится.

 Следует остерегаться попадания растворов нитроглицерина на кожу, так как препарат может всосаться и вызвать головную боль.

К нитратам длительного действия относят также нитросорбит, эринит и некоторые другие. Эффективность этих препаратов несколько ниже, чем прологированных препаратов нитроглицерина. При приёме внутрь действие их развивается примерно через 30 минут и продолжается 1-4 часа.

К блокаторам кальциевых каналов L-типа относится, нифедипин, верапамил, дилтиазем и др. препараты.

 НИФЕДИПИН (Nifedipinе). 2,6-Диметил-4-(2'-нитрофенил)-1, 4-дигидропиридин-'З, 5дикарбоновой кислоты диметиловый эфир.

 Синонимы: Адалат, Кордафен, Кордипин, Коринфар, Нифангин, Нифекард, Аdаlat, Аdarat, Саlcigard, Соrdafen, Соrdipin, Соrinfar, Nifangin, Nifacard, Nifelat, Рrocardia и др.

 Соответствующий отечественный препарат - фенигидин (Рhenyhydinum; Рhenigidin, Рhenihidin). Желтый кристаллический порошок. Практически нерастворим в воде, трудно растворим в спирте.

 Нифедипин (фенигидин) является основным представителем антагонистов ионов кальция - производных 1, 4-дигидропиридина.

 Препарат обладает антиадренергической активностью. Ранее полагали, что его терапевтическое действие обусловлено ослаблением симпатических импульсов, поступающих к кровеносным сосудам, сердцу и другим органам. В настоящее время его относят к антагонистам ионов кальция, и он является одним из основных препаратов этой группы.

 Вызывает расширение коронарных сосудов сердца и увеличивает коронарный кровоток; понижает потребность сердца в кислороде. При ишемических процессах в миокарде препарат способствует уменьшению диспропорции между потребностью и снабжением сердца кислородом как путем увеличения кровоснабжения, так и лучшей утилизацией и более экономным расходованием доставляемого кислорода.

 Препарат уменьшает сократимость миокарда, но в связи с расширением периферических сосудов и уменьшением сосудистого сопротивления, сердечный выброс существенно не меняется. Препарат подавляет агрегацию тромбоцитов.

 Оказывает отрицательное инотропное действие, уменьшает потребность миокарда в кислороде. В отличие от верапамила не оказывает угнетающего влияния на проводящую систему сердца и обладает слабой антиаритмической активностью. По сравнению с верапамилом сильнее уменьшает периферическое сосудистое сопротивление и более значительно снижает АД.

 Препарат быстро всасывается при приеме внутрь. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 1/2 - 1 ч после приема. Имеет короткий период полувыведения - 2 - 4 ч. Около 80 % выводится почками в виде неактивных метаболитов, около 15 % - с калом. Установлено, что при длительном приеме (2 - 3 мес) развивается толерантность (в отличие от верапамила) к действию препарата.

 Применяют нифедипин (фенигидин) в качестве антиангинального средства при ИБС с приступами стенокардии, для снижения АД при различных видах гипертензии, включая почечную гипертензию. Имеются указания, что нифедипин (и верапамил) при нефрогенной гипертензии замедляет прогрессирование почечной недостаточности.

 Применяют также в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности. Ранее считали, что нифедипин и другие антагонисты ионов кальция не показаны при сердечной недостаточности из-за отрицательного инотропного эффекта. В последнее время установлено, что все эти препараты благодаря периферическому вазодилататорному действию улучшают функцию сердца и способствуют уменьшению его размеров при хронической сердечной недостаточности. Наблюдается также снижение давления в легочной артерии. Однако не следует исключать возможность отрицательного инотропного действия нифедипина, необходимо проявлять осторожность при выраженной сердечной недостаточности. В самое последнее время появились сообщения о нецелесообразности применения нифедипина при артериальной гипертензии, в связи с увеличением риска развития инфаркта миокарда, а также с возможностью увеличения риска летальных исходов у больных ишемической болезнью сердца при длительном применении иденфата.

 Касается это в основном применения "обычного" нифедипина (короткого действия), но не его пролонгированных лекарственных форм и дигидропиридинов длительного действия (например, амлодипина). Вопрос этот, однако, остается дискуссионным.

 Имеются данные о положительном влиянии нифедипина на церебральную гемодинамику, его эффективности при болезни Рейно. У больных бронхиальной астмой значительного бронхорасширяющего действия не отмечено, но препарат может применяться в сочетании с другими бронхорасширяющими средствами (симпатомиметиками) для поддерживающей терапии.

 Принимают нифедипин (фенигидин) внутрь (независимо от времени приема пищи) по 0, 01 - 0, 03 г (10 - З0 мг) 3 - 4 раза в день (до 120 мг в сутки). Длительность лечения 1 - 2 мес и более.

 Для купирования гипертоничсского криза (а иногда при приступах стенокардии) применяют препарат сублингвально. Таблетку (1О мг) помещают под язык. Для ускорения эффекта таблетку фенигидина разжевывают и держат, не проглатывая, под языком. При этом способе, больные в течение 30 - 60 мин должны находиться в положении лежа. При необходимости через 20 - 30 мин повторяют прием препарата; иногда увеличивают дозу до 20 - 30 мг. После купирования приступов переходят на пероральное применение.

 Новейшие результаты позволяют считать сублингвальное применение нифедипина нецелесообразным, в связи с увеличением риска проявлений побочных эффектов действия, при быстром повышении "пика" концентрации препарата в крови. Фенигидин (нифедипин) обычно хорошо переносится. Однако относительно часто наблюдаются покраснение лица и кожи верхней части туловища, головная боль, вероятно, связанная со снижением тонуса церебральных сосудов мозга (главным образом емкостных) и их растяжением вследствие увеличения притока крови по артериовенозным анастомозам. В этих случаях, дозу уменьшают или препарат принимают после еды.

 Возможны также сердцебиение, тошнота, головокружение, отек нижних конечностей, гипотензия, сонливость. Противопоказания: тяжелые формы сердечной недостаточности, синдром слабости синусного узла, выраженная артериальная гипотензия. При умеренной гипотензии назначают препарат в уменьшенных дозах (0, 01 г 3 раза в день) под обязательным контролем АД.

К группе разных средств, обладающих антиангинальной активностью относится амиодарон.

Амиодарон является основным представителем антиаритмических препаратов III группы. Первоначально амиодарон был предложен в качестве коронарорасширяющего (антиангинального) средства для лечения хронических форм ИБС. В дальнейшем были выявлены его антиаритмические свойства и в настоящее время его широко применяют в качестве высокоэффективного антиаритмического препарата. Однако как антиангинальное средство амиодарон значения не потерял.

Антиангинальное действие амиодарона обусловлено частично его спазмолитическим (сосудорасширяющим) и антиадренергическим действием. Он оказывает тормозящее влияние на a и b -адренорецепторы сердечно-сосудистой системы, не вызывая полной их блокады. Вместе с тем он повышает тонус симпатической нервной системы. Препарат уменьшает сопротивление коронарных сосудов сердца и увеличивает коронарный кровоток, урежает сердечные сокращения, уменьшает потребность миокарда в кислороде, способствует увеличению энергетических резервов миокарда (увеличивает содержание креатининсульфата, аденозина и гликогена). Он несколько понижает периферическое сосудистое сопротивление и системное АД.

**3. Средства, понижающие потребность миокарда в кислороде.**

Основными представителями этой группы являются -адреноблокаторы. Антиангинальный эффект их обусловлен блоком -адренорецепторов сердца и устранением адренергических влияний. Это проявляется в уменьшении частоты и силы сердечных сокращений. Работа сердца уменьшается, в связи с чем падает потребность миокарда в кислороде. Гипотензивный эффект -адреноблокаторов также способствует разгрузке сердца, Коронарное кровообращение не улучшается и даже может несколько ухудшиьться. Таким образом, возникший при стенокардии дисбаланс между потребностью в кислороде и его доставкой устраняется за счёт снижения потребности миокарда в кислороде. Определённое фрмакотерапевтическое значение имеет также влияние -адреноблокаторов на ЦНС, проявляющегося в виде анксиолитического эффекта.

Для лечения стенокардии используют -адреноблокаторы неизбирательного действия (анаприлин) и 1-адреноблокаторы (талинолол, метопролол, атенолол. Весьма целесообразно применение -адреноблокаторов совместно с нитратами, так как это позволяет устранить ряд неблагоприятных эффектов каждой из групп.

 ТАЛИНОЛОЛ (Таlinololum)\*. (#)-1-[пара(3-трет-Бутиламино-2-оксипропокси)-фенил]-3-циклогексилмочевина, или 1-[4-(3-циклогексилуреидо)-фенокси]-2-окси-3-трет-бутиламинопропан.

 Синонимы: Корданум, Соrdanum.

 Кардиоселективный b-адреноблокатор. Оказывает умеренное отрицательное инотропное и хронотропное действие на сердце, не влияет на b-адренорецепторы бронхов. Обладает гипотензивным действием, не вызывая ортостатической гипотензии. Оказывает антиаритмическое действие при синусовой тахикардии и при суправентрикулярных и желудочковых нарушениях ритма.Назначают при стенокардии, артериальной гипертензии, нарушениях сердечного ритма (суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия, трепетание и мерцание предсердий, желудочковая тахикардия) .

 Принимают внутрь, начиная с 0, 05 г (1 драже) 3 раза в день. При необходимости увеличивают дозу до 2 драже 3 раза в день. Максимальная суточная доза 400 - 6ОО мг.

 Возможные побочные явления: чувство жара, головокружение, тошнота, рвота. Противопоказания такие же, как для других b -адреноблокаторов. Следует соблюдать осторожность при назначении препарата беременным.

1. **Средства, повышающие доставку кислорода к миокарду.**

Эта группа включает препараты, расширяющие коронарные сосуды или устраняющие коронароспазмы. Механизмы их действия различны. Они могут быть непосредственно связанны с влиянием на гладкие мышцы сосудов либо опосредованы через гуморальные или нейрогенные влияния.

**А)** Коронарорасширяющие средства миотропного действия. К этой группе препаратов относится дипиридамол.

ДИПИРИДАМОЛ (Dipyridamolum). 2, 6-Бис-[бис-(b -оксиэтил)-амино]-4, 8-ди-N-пиперидино-пиримидо (5, 4-d) пиримидин.

Синонимы: Курантил, Персантин, Anginal, Antistenocardin, Apricor, Cardioflux, Coribon, Corosan, Coroxin, Curantyl, Dilcor, Dipiridamole, Dirinol, Novodil, Padicor, Peridamol, Persantin, Stenocardil, Trancocard, Vadinar, Viscor и др.Желтый кристаллический порошок. Трудно растворим в воде.

 Дипиридамол был первоначально предложен в качестве коронарорасширяющего (антиангинального) средства. По экспериментальным данным, препарат расширяет коронарные сосуды, увеличивает объемную скорость коронарного кровотока, улучшает снабжение миокарда кислородом. Повышает толерантность миокарда к гипоксии. При нарушении кровообращения в основных коронарных сосудах, препарат способствует улучшению кровообращения в коллатеральной сосудистой сети. Под его влиянием уменьшается также общее периферическое сопротивление, несколько понижается системное АД, улучшается мозговое кровообращение.

 В механизме сосудорасширяющего действия дипиридамола существенную роль играет усиление образования аденозина, одного из участников ауторегуляции коронарного кровотока. Дипиридамол является конкурентным ингибитором аденозиндезаминазы - фермента, расщепляющего аденозин. Важной особенностью дипиридамола можно назвать его способность тормозить агрегацию тромбоцитов и препятствовать образованию тромбов в сосудах. По-видимому, препарат стимулирует биосинтез простациклина и тормозит синтез тромбоксанов.

 Как коронарорасширяющае средство дипиридамол имеет в настоящее время ограниченное применение. Используется иногда при хронической ишемической болезни сердца.

 Принимают внутрь (натощак за 1 ч до еды) по 0, 025 - 0, 05 г (1 - 2 драже по 0, 025 г) 3 раза в день. В более тяжелых случаях по 0, 225 г (225 мг - 3 драже по 0, 075 г) в сутки в 3 приема. Курс лечения продолжается от нескольких недель до нескольких месяцев. В основном применяют как антиагрегационное средство для предупреждения послеоперационных тромбозов, при инфаркте миокарда, нарушениях мозгового кровообращения. Имеются данные об улучшении под влиянием дипиридамола реологических показателей и функции почек у больных хроническим гломерулонефритом.

 Дипиридамол воздействует на метаболизм арахидоновой кислоты и способствует увеличению продукции простациклина в стенках сосудов. По антиагрегационной активности дипиридамол уступает тиклопидину, близок к ацетилсалициловой кислоте. Вместе с тем он лучше переносится, чем ацетилсалициловая кислота, не оказывает ульцерогенного действия.

**Б)** Средства рефлекторного действия, устраняющие коронароспазмы.

Таким препаратом является валидол.

ВАЛИДОЛ (Vаlidоlum).

 Раствор ментола 25 % в ментиловом эфире изовалериановой кислоты. Прозрачная маслянистая бесцветная жидкость с запахом ментола. Очень легко растворим в спирте. Практически нерастворим в воде.

 По действию близок к ментолу. Оказывает успокаивающее влияние на центральную нервную систему, обладает так же умеренным рефлекторным сосудорасширяющим действием, действуя на рецеторы слизистой оболочки полости рта.

 Принимают по 4 - 5 капель при легких приступах стенокардии, неврозах, истерии, а также как противорвотное средство при морской и воздушной болезни. Наносят на кусочек сахара и держат во рту до полного рассасывания. Выпускается также в виде таблеток, содержащих валидол (О, О6 г, что соответствует 3 каплям) и сахар, и в виде капсул светло-желтого цвета, содержащих по 0, 05 или 0, 1 г препарата. Капсулу с валидолом держат во рту (под языком) до полного растворения. Разовая доза для взрослых: 1- 2 капсулы по 0, 05 г или 1 капсула по О, 1 г; суточная доза - обычно 4 капсулы по 0, 05 г или 2 капсулы по О, 1 г. При необходимости суточная доза может быть увеличена.

 При приеме валидола в единичных случаях возможны легкое подташнивание, слезотечение, головокружение; эти явления обычно быстро проходят самостоятельно.

1. **Средства, применяемые при инфаркте миокарда.**

Лечение инфаркта миокарда проводится по следующим направлениям: купирование ангинозного приступа (обезболивание), ограничение зоны ишемического повреждения, лечение осложнений, восстановление илиулучшение кровотока в зоне окклюзии коронарной артерии, психологическая и физическая реабилитация.

Первое действие по купированию ангинозного приступа -сублингвальный прием таблетки нитроглицерина (0,5 мг). Если после этого болевой синдром сохраняется, а АД не нарастает и нитроглицерин удовлетворительно переносится, препарат следует давать через каждые 5-10 мин до приезда скорой помощи, желательно не более 4 раз (при постоянном контроле АД кратность может быть большей). До госпитализации еще необходимо разжевать аспирин (325 мг).Наиболее эффективным методом обезболивания при ангинозном приступе является нейролептаналгезия (НЛА).

Используется сочетанное введение наркотического анальгетика фентанила (1-2 мл 0,005% раствора) и нейролептика дроперидола (2-4 мл 0,25% раствора). Смесь

вводится внутривенно медленно после предварительного разведения в 10 мл физиологического раствора под контролем уровня АД и частоты дыхания.

Первоначальная доза фентанила составляет 0,1 мг (2 мл). Для лиц старше 60 лет, больных с массой менее 50 кг или с хроническими заболеваниями легких - 0,05 мг (1 мл). Действие препарата, достигая максимума через 2-3 мин, продолжается 25-30 мин, что необходимо учитывать при возобновлении боли и перед транспортировкой больного.

Дроперидол вызывает состояние нейролепсии и выраженную периферическую вазодилатацию со снижением артериального давления. Поэтому доза дроперидола определяется исходным уровнем АД. При систолическом АД до 100 мм рт. ст. рекомендуемая доза составляет 2-5 мл (1 мл), до 120 мм - 5 мг (2 мл), до 160 мм - 7,5 мг

(3 мл) и выше 160 мм рт. ст. - 10 мг (4 мл). Морфин применяется при ярко выраженном ангинозном статусе, особенно в сочетании с недостаточностью кровообращения и гипертензией. Купируя боль, морфин устраняет страх и удушье, вызывает чувство эйфории. При этом сохраняется опасность угнетения дыхания, атонии кишечника и мочевого пузыря. Назначается морфин внутривенно по 10мг(1 мл 1% раствора), можно в сочетании с 0,5 мл 0,1% раствора атропина в 10-15 мл физраствора. Наркотический анальгетик бупренорфин (норфин) обладает сопоставимым с

фентанилом обезболивающим действием, продолжающимся до 6-8 ч. Норфин вводится внутривенно медленно по 0,3 мг (1 мл). Для купирования тяжелого ангинозного статуса доза увеличивается до 0,6 мг (2 мл). При быстром введении может возникнуть тошнота, рвота, легкая сонливость.

Может использоваться клофелин, обладающий помимо гипотензивного мощным обезболивающим и седативным действием. При медленном внутривенном введении 0,1 мг (1 Мл 0,01% раствора) выраженная аналгезия наступает через 4-5 мин, сопровождаясь устранением эмоциональных и моторных реакций. В случае передозировки наркотических анальгетиков в качестве антидота внутривенно вводится налорфин, 1-2 мл 0,5% раствора.

К числу наиболее эффективных путей ограничения размеров ИМ относятся:

1. Восстановление коронарного кровотока за счет применения тромболитических средств.
2. Гемодинамическая разгрузка сердца с использованием вазодилататоров или (3-блокаторов).

Тромболитическая терапия (ТЛТ). Показания к ТЛТ при ИМ. ТЛТ следует проводить всем больным с подозрением на острый ИМ в первые часы от начала ангинозного приступа, если отсутствуют противопоказания и существуют следующие критерии:

1. Боль в грудной клетке ишемического характера продолжительностью не менее 30 мин, не купирующаяся повторным приемом нитроглицерина.

2. Подъем сегмента ЗТна 1-2 мм и более по меньшей мере в 2 смежных прекардиальных отведениях (при подозрении на передний ИМ) или 2 из 3 “нижних” отведений от конечностей, то есть II, III, и aVF (при подозрении на нижний ИМ).

3. Появление блокады одной из ножек пучка Гиса или идиовентрикулярного ритма.

4. Возможность начать ТЛТ не позднее 12 ч от начала заболевания.

После истечения 12 ч ТЛТ показана лицам с наиболее неблагоприятным прогнозом (старше 75 лет, в случаях обширного поражения, продолжающихся или рецидивирующих ангинозных болей, артериальной гипотензии).

Следует, однако, учитывать, что чем раньше начата ТЛТ, тем выше ее эффективность и ниже летальность. Поэтому ТЛТ целесообразно проводить на догоспитальном этапе специализированными бригадами скорой помощи, что позволяет сэкономить в среднем 60 мин драгоценного времени.

Если есть относительные противопоказания к ТЛТ, необходимо проанализировать пользу и риск проводимого лечения. В условиях, когда восстановление коронарного кровотока с помощью экстренной ангиопластики не представляется возможным, принятие решения о проведении ТЛТ должно быть максимально оперативным, а об отказе от нее - тщательно взвешенным.

 Схемы проведения ТЛТ. Стрептокиназа (стрептаза, кабикиназа, авелизин, целиаза). 1,5 млн ME препарата растворяется в 50-100 мл изотонического раствора хлорида натрия или 5% раствора глюкозы и вводится внутривенно капельно в течение 20-30 мин или 750 тыс ME в 20 мл физраствора внутривенно в течение 10 мин, затем 750 тыс ME в 100 мл физраствора в течение 30 мин. С целью профилактики аллергических реакций перед введением стрептокиназы необходимо назначать кортикостероиды (90-120 мг преднизолона или 75-150 мг гидрокортизона внутривенно).

Урокиназа (аббокиназа, альфакиназа, укидан, урокидан) вводится в дозе 2 млн ME внутривенным болюсом в течение 10 мин или 1,5 млн ME болюсом, а затем еще 1,5 млн ME капельно в течение часа.

ТАП (тканевый активатор плазминогена, альтеплаза, активаза, актилизе) наиболее показан при аллергических реакциях на стрептокиназу в анамнезе или при недавнем (до 6 мес) ее введении, у больных молодого возраста и при исходной артериальной гипотонии. Первые 10 мг препарата вводятся болюсом, затем 50 мг капельно в течение часа и 40 мг на протяжении 2 ч. Используется также ускоренная схема введения ТАП: 2 болюса по 50 мг с интервалом в 30 мин.

АПСАК (Anisoylated Plasminogen Streptokinasae Activator Complex, антистреплаза, эминаза) вводится болюсно в дозе 30 мг в 5 мл воды для инъекций за 2-5 мин, что облегчает его применение на догоспиталъном этапе. Обязательно введение кортикостероидов.

 Гемодинамическая разгрузка миокарда осуществляется с помощью периферических вазодилататоров и р-блокаторов под контролем ЧСС и АД. Скорость введения препаратов регулируется так, чтобы систолическое АД было не ниже 100 мм рт. ст., а ЧСС - не более 90 в 1 мин (при введении нитратов) и не менее 50 в 1 мин (при использовании -блокаторов).

**6.** **Сравнительная характеристика средств, применяемых для купирования и профилактики приступов стенокардии.**

При выборе средств, которые будут использоваться для купирования и профилактики стенокардии, нужно учитывать как общее состояние больного, так и возможные осложнения, которые могут возникнуть при использовании препаратов, целесообразность применения. Большое значение имеет распознавание стадии течения заболевания и её проявлений, так как в разные периоды течения выбор средств различен.

У большинства больных течение стенокардии характеризуется относительной стабильностью. Под этим понимают некоторую давность возникновения признаков стенокардии, приступы которой за этот период мало изменялись по частоте и силе, наступают при повторении одних и тех же либо при возникновении аналогичных условий, отсутствуют вне этих условий и стихают в условиях покоя (стенокардия напряжения) либо после приема нитроглицерина. Интенсивность стабильной стенокардии квалифицируют так называемым функциональным классом (ФК). К IФК относят лиц, у которых стабильная стенокардия проявляется редкими приступами, вызываемыми только избыточными физическими напряжениями. Если приступы стабильной стенокардии возникают и при обычных нагрузках, хотя и не всегда, такую стенокардию относят ко II ФК, а в случае приступов при малых (бытовых) нагрузках — к III ФК. IV ФК фиксируют у больных с приступами при минимальных нагрузках, а иногда и в отсутствие их.

Купирование приступа целесообразно проводить примененением препаратов группы органических нитратов или антиангинальных средств рефлекторного действия: нитроглицерин под язык (1 таблетка или 1—2 капли 1% раствора на кусочке сахара, на таблетке валидола), повторный прием препарата при отсутствии эффекта через 2—3 мин; корвалол (валокардин)— 30—-40 капель внутрь с седативной целью; артериальная гипертензия во время приступа не требует экстренных лекарственных мер, так как снижение АД наступает спонтанно у большинства больных; если нитроглицерин плохо переносится (распирающая головная боль), то назначают смесь из 9 частей 3% ментолового спирта и 1 части 1 % раствора нитроглицерина по 3—5 капель на сахаре на прием.

Лечение в межприступном периоде: редкие приступы стенокардии (ФК I) — нитраты (нитросорбид 10—20 мг на прием) в предвидении значительных нагрузок. Стенокардия ФК II требует постоянного приема (годами!) блокаторов бета-адренергических рецепторов (анаприлин, обзидан и др.); доза их индивидуальна (от 10 до 40—60 мг на 1 прием), крайне желателен прием 4, а не 3 раза в день (в настоящее время появились препараты пролонгированного действия), причем последний раз не позднее 3—4 ч до отхода ко сну; при этом частота сердечных сокращений должна снизиться до 60— 70 в 1 мин Нитраты (нитромазин, нитросорбид, тринитролонги др.) следует применять систематически, а по прекращению приступов (стабилизация течения) — лишь перед нагрузками (поездка по городу, эмоциональные напряжения и т. п.); нитросорбид принимают по 10—20 мг4—6 раз в день (действие репарата продолжается 2,5-3 ч); мазь нитрол наносят на кожу через каждые 4— 6 ч (действует 4—5 ч), в том числе и непосредственно перед отходом ко сну.

Лечение стенокардии в период нестабильного ее течения: 1) нитраты — постоянно в/в или в форме мази; 2) гепаринотерапия — по 1000 ЕД в час в/з капельно непрерывно 2—3 сут. либо п/к в клетчатку передней брюшной стенки по 5000 ЕД 4 раза в сутки; 3) обязательно ацетилсалициловая кислота по 100—200 мг 1 раз в день (до полудня) после еды; 4) прием бета-блокаторов продолжать (больные их, как правило, уже принимают); 5) седативные препараты; психотерапевтическое воздействие.

Антагонисты ионов кальция назначают: 1) дополнительно при появлении приступов стенокардии в покое, в ночные и в предутренние часы, а также утром, до приема пищи; при тенденции к брадикардии (пульс реже 60—55 в 1 мин), мешающей увеличить дозу бета-бпокаторов, когда это требуется; 2) изолированно—взамен противопоказанных больному бета-блокаторов. В первом случае обычно достаточно 30—40 мг коринфара в день, принимаемых вечером, на ночь, рано утром; во втором случае суточную дозу коринфара увеличивают до уровня, обеспечивающего антиангинальный эффект (если брадикардия отсутствует, то пригоден и верапамил по 40 иг 4—6 раз в сутки).

При стенокардии ФК II и выше — прекращение приема антиангинальных препаратов (в особенности бета-блокато-ров — феномен «отдачи»!) даже на короткий срок не оправдано и потому нецелесообразно.

**7. Литература.**

* + 1. Харкевич Д.А., Фармакология.- М.:ГЭОТАР Медицина, 1999.
		2. Крылов Ю.Ф.,Фармакология.- М.: Политех – 4, 1999.
		3. Справочник лекарственных средств 2.3 (Build 2.3.0.1), автор программы: Pavel Kozlovsky.
		4. “Медицинская библиотека, справочник терапевта” 1.0 (Build 1.0.0.2), Составитель: проф. Минского медицинского института Г.П. Матвейков.
		5. Лекционные материалы.
		6. Вельтищев Ю.Е., Справочник практического врача. - С-Пб.: Печатный двор, 1992.

Design by: Indeec@udmnet.ru