Тема: Клиническая фармакология в кардиологии.

Фармакотерапия ИБС.

ИБС – острое или хроническое поражение сердца, вызванное уменьшением или прекращением доставки крови к миокарду в связи с атеросклеротическим процессом в коронарных артериях, что нарушает равновесие между коронарным кровотоком и потребностями миокарда в кислороде.

Факторы риска:

артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение («большая тройка»),сахарный диабет, наследственная предрасположенность, избыточная масса тела, гиподинамия, возраст, мужской пол.

Сочетание факторов риска увеличивает риск развития атеросклероза.

*Стенокардия напряжения* проявляется приступом болей за грудиной, с типичной иррадиацией, возникающих на высоте физической нагрузки, купирующихся нитроглицерином. При установлении функционального класса учитывается способность больного выполнять физическую нагрузку.

По мере прогрессирования атеросклероза коронарных артерий возникает *«стенокардия покоя».*

На *прогрессирование стенокардии* указывает увеличение частоты приступов, изменение характера боли, появление новой иррадиации, увеличение дозы нитроглицерина для купирования приступа стенокардии.

*Инфаркт миокарда* – очаговый некроз сердечной мышцы. Тяжесть состояние и клиническая картина определяются обширностью и локализацией некроза. Основным клиническим проявлением является болевой синдром.

Основные группы антиангинальных препаратов при лечении ИБС.

Различают следующие группы антиангинальных средств

*1)Нитраты и близкая к ним группа сиднониминов.*

*2)Блокаторы β-адренергических рецепторов.*

*3)Антагонисты кальция.*

Нитраты и близкая к ним группа сиднониминов.

Механизм действия нитратов:

нитраты взаимодействуют с SH-группами, образуя оксид азота, что приводит в конечном итоге к расслаблению гладкомышечной клетки и вазодилятации;

оказывают дилятирующее влияние на вены, уменьшая, таким образом, преднагрузку;

перераспределяют внутримиокардиальный кровоток в пользу ишемизированного участка благодаря расширению коллатералей в коронарной системе,

уменьшают агрегацию тромбоцитов и улучшают микроциркуляцию.

*Нитраты короткого действия*

Применяются для купирования приступа стенокардии, путь введения - под язык, число индивидуально – в зависимости от частоты и тяжести приступа. Купирующий эффект проявляется через 1-3 минуты, максимальное действие наступает через 5-6 мин., продолжительность действия – 10 мин..

нитроглицерин для сублингвального приема в таблетках (по 0,5мг),

1% спиртовый раствор нитроглицерина, капсулы нитроглицерина (в одной желатиновой капсуле содержится 0,05мл 1% масляного раствора нитроглицерина).

Часто встречаемый побочный эффект– головная боль, которая обусловлена вазодилятацией и затруднением оттока венозной крови из головного мозга, для уменьшения боли можно добавить ментол или валидол, которые улучшают отток крови от мозга.

*Нитраты длительного действия для приема внутрь*

Предназначены для профилактики приступов стенокардии. Начало действия препаратов этой группы через 20-30 мин. После приема, максимальный эффект развивается через 60-90 мин.

сустак forte, сустак mite, нитронг, нитро-мак, нитрогранулонг, нитросорбид.

*Препараты нитроглицерина для внутривенного введения:*

перлинганит, нитроглицерин 1% спиртовый раствор, нитро 5мг/мл.

Внутривенные формы нитроглицерина показаны при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии, острой левожелудочковой недостаточности.

*Побочные эффекты*: артериальная гипотензия, которая зависит от скорости введения препарата, головная боль, синусовая брадикардия.

При длительном, регулярном приеме нитратов развивается *толерантность к данным препаратам*, причиной которой является истощение SH-групп.

*Мероприятия по предупреждению и преодолению толерантности к нитратам:* назначение более высоких доз нитратов на прием (но этот метод эффективен в течение нескольких дней), лечение малыми дозами (если такая доза неэффективна, то можно сочетать с другими антиангинальными средствами), сочетание приема нитратов с ингибиторами АПФ, содержащими SH-группу, отмена на 3-5 дней препаратов, а на это время назначить другое антиангинальное средство.

*Основные противопоказания к назначению нитратов*

Глаукома, повышение внутричерепного давления, инсульт, артериальная гипотензия*.*

*Группа сиднониминов молсидомин (корватон, сиднофарм).*

Обладает вазодилятирующим влиянием на коронарные сосуды, уменьшает преднагрузку, а в больших дозах и посленагрузку, улучшает кровоснабжение ишемизированных участков миокарда, снижает агрегацию тромбоцитов.

Поскольку действие молсидомина не зависит от SH-групп, толерантность к нему не развивается, в связи, с чем молсидомин может быть назначен в 3-5 дневный перерыв нитратов.

Молсидомин показан для профилактики и купирования приступа стенокардии при непереносимости нитроглицерина.

*Побочные эффекты* наблюдаются редко – это может быть снижение АД, головная боль, учащение сердцебиения.

Блокаторы *β* -адренергических рецепторов

снижают воздействие катехоламинов на миокард,

уменьшает сократительную способность миокарда,

увеличивают доставку кислорода к миокарду в связи с увеличением коллатерального кровотока в пользу ишемизированных субэндокардиальных слоев миокарда.

*Некардиоселективные β-адреноблокаторы.*(пропранолол, надолол, тимолол)

связываясь с β1, β2-адренорецепторами, блокируют влияние на них адренергических медиаторов.

*Кардиоселективные β-адреноблокаторы:* (метопролол, атенолол)

Избирательно блокируют β1-адренорецепторы миокарда и не влияют на β2-адренорецепторы.

*Внутренняя симпатомиметическая активность* присуща некардиоселективным β-адреноблокаторам (окспренолол, пиндолол, лабетолол) и кардиоселективным β-адреноблокаторам (ацебуталол, талинолол). Данные препараты способны не только блокировать, но и частично стимулировать β-адренорецепторы.

β-адреноблокаторы применяются для лечения стабильной стенокардии. Дозу всегда следует подбирать индивидуально. При резкой отмене β-адреноблокаторов возникает обострение ИБС.

*Противопоказанием* для назначения β-адреноблокаторов является острая и хроническая сердечная недостаточность, обструктивные заболевания легких, синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада II-III степени, артериальная гипотензия, лабильный сахарный диабет.

Антагонисты кальция

блокируют кальциевые каналы, нарушают проникновение Са2+в миофибриллы: расширяют коронарные артерии, устраняют коронароспазм, снижают потребность миокарда в кислороде, посленагрузку.

*Верапамил (изоптин, финоптин)*

Обладает выраженным антиангинальным действием, а также антиаритмическим и гипотензивным действием, максимальная суточная доза препарата - 480мг (в 3 приема). Угнетает проводимость, снижает ЧСС.

*Нифедипин.*

Группа нифедипина обладает антиангинальным и гипотензивным действием. Не снижают проводимость, учащают ЧСС, могут вызвать отеки ног.

*Коротко действующая форма нифедипина* (коринфар, кардафен) может быть использована для купирования гипертонических кризов, приступов стенокардии.

Для длительного лечения стенокардии и артериальной гипертензии могут применятся *производные дигидропиридина II поколения* (амлодипин, никардипин), действующих более продолжительно и обладающих меньшим отрицательным инотропным эффектом.

*Дилтиазем*

По фармакологическим свойствам занимает промежуточное положение между нифедипином и верапамилом. Обладает антиангинальным, антиаритмическим и гипотензивным действием.

Антагонисты кальция (кроме нифедипина) не влияют на частоту летальности при классической стенокардии, но уменьшают частоту приступов, потребность в нитратах и повышают переносимость физических нагрузок.

Рациональные комбинации основных антиангинальных средств.

β-адреноблокаторы + нифедипин,

β-адреноблокаторы + нитраты,

антагонисты кальция + нитраты

**Фармакотерапия хронической недостаточности**

 **кровообращения (ХНК)**

Недостаточность кровообращения – патологическое состояние, при котором работа сердечно-сосудистой системы не обеспечивает доставку органам и тканям необходимого количества крови и, следовательно, кислорода вначале при повышенных требованиях к системе кровообращения (физическая или эмоциональная нагрузка), а затем и в покое.

ХНК формируется от нескольких недель до нескольких лет.

Хроническая левожелудочковая недостаточность – развивается постепенно при хронических заболеваниях, протекающих с преимущественной нагрузкой на левый желудочек. Она характеризуется главным образом венозным застоем в легких. Ранними признаками являются постепенное нарастание одышки при физических нагрузках и склонность к тахикардии.

Хроническая правожелудочковая недостаточность – чаще присоединяется к левожелудочковой недостаточности вследствие глубоких нарушений легочного кровообращения, повышения давления в системе легочной артерии и перегрузки правого сердца. Изолированная правожелудочковая недостаточность может возникнуть при хронических заболеваниях легких и некоторых пороках сердца, особенно врожденных, протекающих с перегрузкой правого желудочка, значительном ожирении, кифосколиозе. Правожелудочковая недостаточность проявляется главным образом застоем в венах большого круга кровообращения. Ранними признаками правожелудочковой недостаточности являются стойкая тахикардия, отечность или пастозность голеней, особенно к концу дня, увеличение печени.

Недостаточность обоих желудочков сердца характеризуется признаками застоя в большом и малом кругах кровообращения. В конечной стадии ХНК возникают дистрофические изменения органов.

Основные группы препаратов, применяемые для лечения ХНК.

1. *Мочегонные средства.*

Применяют для устранения отечного синдрома.

При IIА стадии мочегонную терапию рекомендуется начать с малых доз тиазидовых диуретиков (гипотиазид, дихлотиазид), при неэффективности можно увеличить дозы до оптимальных или назначить петлевые диуретики (фуросемид, урегит), начиная с малых доз до оптимальных.

При IIБ стадии наиболее эффективны петлевые диуретики в виде монотерапии или в сочетании с калийсберегающими диуретиками.

При III стадии - комбинация мочегонных препаратов в оптимальных дозах.

Терапия проводится под контролем диуреза, массы тела, электролитного состава крови, АД.

При лечении диуретиками возможно нарушение водно-электролитного обмена, кислотно-щелочного равновесия, нарушения белкового, липидного, углеводного обменов., аллергические реакции.

1. *Периферические вазодилятаторы.*

*Венозные вазодилятаторы (нитраты, молсидомин)*

Расширяют емкостные венозные сосуды, ограничивают приток к малому кругу кровообращения, уменьшают давление заполнения левого желудочка, снижают потребность миокарда в кислороде и облегчают работу сердца.

Используются у больных с перегрузкой малого круга кровообращения, то есть с высокой преднагрузкой. Венозные вазодилятаторы значительно разгружают малый круг кровообращения, но почти не увеличивают сердечный выброс.

* *Артериальные вазодилятаторы (апрессин, фентоламин).*
* Расширяют артерии и артериолы, уменьшают общее периферическое сопротивление, тем самым облегчают посленагрузку на левый желудочек и понижают потребность миокарда в кислороде. Они также увеличивают сердечный выброс.
* Используются у больных с незначительной перегрузкой малого круга, низким сердечным выбросом и достаточным уровнем АД.
* *Вазодилятаторы смешанного действия (натрия нитропруссид, празозин)*
* Вызывают одновременно дилятацию вен и артерий, снижая после, -преднагрузку. Они значительно снижают потребность миокарда в кислороде.
* Применяются при тяжелой ХНК, перегрузке малого круга и низком сердечном выбросе.
1. *Ингибиторы АПФ*

Ингибиторы АПФ, содержащие сульфгидрильную группу – каптоприл.

Ингибиторы АПФ, содержащие карбоксильную группу - эналаприл, рамиприл, лизиноприл.

Фосфорсодержащие ингибиторы АПФ – фозиноприл.

*Основной механизм действия* ингибиторов АПФ состоит в снижении активности ангиотензин-конвертирующего фермента.

*Ингибиторы АПФ:*

вызывают системную вазодилятацию, опосредованное этим снижение преднагрузки и посленагрузки на сердце способствует улучшению его систолической и диастолической функций, предотвращают прогрессирование дилятации левого желудочка, приводят к коронарной вазодилятации,

-улучшают регионарное кровообращение, обладают нефропротективным действием, предотвращают развитие толерантности к нитратам, уменьшение синтеза и секреции альдостерона, следовательно, снижение задержки натрия и воды, уменьшение ОЦК, задерживают калий, уменьшают на 30% частоту возникновения желудочковых аритмий, связанных с гипокалиемией, улучшают метаболизм глюкозы, ингибируют распад брадикинина.

*Побочные эффекты:*

Артериальная гипотензия, лейкопения, кашель, желудочно-кишечные расстройства, аллергические реакции.

*Противопоказания*: беременность, билатеральный стеноз почечных артерий*.*

*С осторожностью использовать при*

низком артериальном давлении, гиперкалиемии, поражении сосудов почек, почечной недостаточности.

Использование ИАПФ в лечении ХНК способствуют улучшению качества и увеличению продолжительности жизни больных.

1. *Сердечные гликозиды.*

Сердечные гликозиды:

-усиливают и укорачивают систолу, в результате увеличивается систолический выброс, минутный объем, удлиняют диастолу, подавляют возбудимость синусового узла, угнетают автоматизм синусового узла, что приводит к урежению сердечного ритма, замедляют АВ проводимость, обладают диуретическим действием, снижают активность симпатоадреналовой, ренин-ангиотензиновой систем.

Показания для назначения сердечных гликозидов:

1) Хроническая сердечная недостаточность с малым сердечным выбросом в сочетании с мерцательной тахиаритмией – лечение проводится пероральным приемом сердечных гликозидов.

2) Хроническая сердечная недостаточность с малым сердечным выбросом с синусовым ритмом, если не удается компенсировать при помощи диуретиков и ингибиторов АПФ - лечение проводится пероральным приемом сердечных гликозидов.

3) Наджелудочковые тахиаритмии независимо от присутствия или наличия недостаточности кровообращения – обычно лечение проводится внутривенными инъекциями сердечных гликозидов.

*Противопоказания:*

атриовентрикулярная блокада II ст., синусовая брадикардия, аллергические реакции, гипокалиемия, синдром слабости синусового узла, синдром WPW.

*Различают два периода в лечении.*

I Период насыщения:

II Период поддерживающей терапии

Для достижения насыщающей дозы сердечных гликозидов используют три метода:

1. метод быстрого насыщения, который заключается в том , что полная насыщающая доза вводится в течение суток, а на следующий день больного переводят на поддерживающую дозу. Данная методика применяется очень редко в случае крайне тяжелого состояния больного;
2. метод умеренно быстрого насыщения заключается в том, что оптимальная насыщающая доза вводится в течение 3-4 суток. Используется редко.
3. метод медленного насыщения более распространен. При этом темпе насыщения больной ежедневно получает фиксированную дозу препарата. Полный терапевтический эффект наступает на 5-7 день, с момента насыщения фиксированная доза автоматически становиться поддерживающей.

*Лечение сердечными гликозидами* проводят под контролем ЭКГ, определения электролитов в сыворотке крови. Одним из объективных показателей эффекта сердечных гликозидов является уменьшение ЧСС.

Некоторые препараты снижают клиренс дигоксина и повышают его концентрацию в крови, например, кордарон, хинидин, изоптин, тетрациклин и др. Поэтому дозу сердечных гликозидов при одновременном использовании с этими средствами уменьшают на 25-50%. Повышается токсичность гликозидов при одновременном сочетании с эуфиллином, адреналином, препаратами кальция.

*Передозировка сердечных гликозидов* проявляется брадикардией, нарушением ритма, тошнотой, рвотой, отсутствием аппетита, болями в животе, головной болью, бессоницей, окрашенностью предметов в желтый или зеленый цвет. *Помощь:* отмена сердечного гликозида; введение препаратов калия; антиаритмическая терапия; унитиол, применения Fab-фрагментов антител для связывания сердечных гликозидов, а именно дигибида (каждые 40мг препарата связывают 0,6мг дигоксина или дигитоксина).

*Негликозидные инотропные средства.*

Применяется две группы препаратов:

*1) стимуляторы β-адренергических рецептров (допамин, добутамин, ибопамин);*

*2) ингибиторы фосфодиэстеразы (милринон, амринон)*

Негликозидные инотропные средства повышают работу сердца, увеличивают потребность миокарда в кислороде («кнут для сердца»). Негликозидные инотропные средства увеличивают сократительную способность миокарда и улучшают качество жизни, но оказывают неблагоприятное влияние на прогноз жизни. Поэтому данные препараты применяются для лечения острой сердечной недостаточности и острой декомпенсации тяжелой ХНК при отсутствии эффекта от комбинированной терапии.

**Фармакотерапия артериальной гипертензии.**

Успех гипотензивной терапии во многом зависит от дисциплинированности больного, соблюдением им режима приема препаратов. Используется схема поэтапного лечения. На первом этапе – немедикаментозные воздействия. На втором этапе – монотерапия (диуретик, ингибитор АПФ, антикальциевый препарат, β-блокатор). Диуретики усиливают действие большинства гипотензивных препаратов, поэтому, если больной их не получает, а проводимая терапия неэффективна, следует добавить диуретик. На третьем этапе либо увеличивают дозу препарата, либо меняют его, либо добавляют препарат другой группы. На четвертом этапе добавляют второй или третий препарат. Во многом выбор препарата для конкретного больного определяется состоянием органов мишеней, наличием сопутствующих заболеваний.

Вопросы для самоконтроля.

1. Основные группы препаратов, применяемых для лечения ХНК.
2. Сердечные гликозиды в фармакотерапии ХНК.
3. Гликозидная интоксикация. Диагностика. Лечение.
4. Негликозидные инотропные средства. Их роль в лечении ХНК.
5. Мочегонные препараты в фармакотерапии ХНК.
6. Периферические вазодилятаторы в фармакотерапии ХНК.
7. Венозные вазодилятаторы в фармакотерапии ХНК.
8. Артериальные вазодилятаторы в фармакотерапии ХНК.
9. Смешанные вазодилятаторы в фармакотерапии ХНК.
10. Ингибиторы АПФ в фармакотерапии ХНК.

11. Основные группы антиангинальных препаратов при фармакотерапии ИБС.

1. Использование нитратов короткого и пролонгированного действия в фармакотерапии ИБС.
2. Толерантность к нитратам. Мероприятия по преодолению толерантности к нитратам.
3. Группа сиднониминов (молсидомин) в фармакотерапии ИБС.
4. β-адреноблокаторы в фармакотерапии ИБС.
5. Антикальциевые препараты в фармакотерапии ИБС.
6. Рациональные комбинации основных антиангинальных средств.

Тесты.

1. .Ингибитором АПФ является:

1)апрессин

2)нитросорбид

3)сиднофарм

4)каптоприл

5)празозин

2.У больных с ХНК отмечено увеличение продолжительности жизни на фоне приема:

1)сердечных гликозидов

2)диуретиков

3)эналаприла

4)правильно 1 и 2

3.Препаратом, преимущественно расширяющим вены, является:

1)сиднофарм

2)апрессин

3)празозин

4.Препаратом, преимущественно расширяющим артериолы, является:

1)нитросорбид

2)сиднофарм

3)апрессин

4)каптоприл

5.Наиболее эффективно облегчается или устраняется назначение венозных вазодилятаторов:

1)одышка

2)периферические отеки

3)все перечисленное

6.Начальная доза эналаприла при лечении ХНК у нормотоника:

1)2,5-5мг

2)5-10мг

3)10-15мг

4)15-20мг

7.Каптоприл относится к:

1)α-блокаторам

2)β-блокаторам

3)антагонистам кальция

4)ингибиторам АПФ

8.Основной механизм действия каптоприла состоит:

1)непосредственное влияние на сосудистый тонус

2)антирениновом эффекте

3)снижении активности ангиотензин-конвертирующего фермента

4)снижении синтеза альдостерона

9.При приеме эналаприла концентрация ангиотензина II крови:

1)увеличивается

2)уменьшается

3)не изменяется

10.Каптоприл нежелательно комбинировать с:

1)верошпироном

2)гипотиазидом

3)фуросемидом

11.Побочными эффектами ИАПФ являются

1)сухой кашель

2)бронхообструктивный синдром

3)периферические отеки

12.Абсолютными противопоказаниями к назначению ИАПФ является:

1)двусторонний стеноз почечных артерий

2)бронхиальная астма

3)почечная недостаточность с азотемией

4) все перечисленное

13.Купирующий эффект нитратов короткого действия проявляется через

* + 1. мин.
		2. мин.

3)5мин.

14.Из перечисленных препаратов нитроглицерина для внутривенного введения применяется:

1)сустак forte

2)перлинганит

3)нитрогранулонг

4)нитронг

15.Противопоказанием к назначению нитратов является:

1)глаукома

2)ревматизм

3)пиелонефрит

4)нарушение сердечного ритма

5)катаракта

16.Из перечисленных β-адреноблокаторов внутренней симпатомиметической активностью обладает:

1)окспренолол

2)пиндолол

3)ацебутолол

4)все перечисленные

17.Из перечисленных β-адреноблокаторов к неселективным относится:

1)надолол

2)метопролол

3)атенолол

18.Из перечисленных β-адреноблокаторов к кардиоселективным относится:

1)метопролол

2)атенолол

3)ацебутолол

4)талинолол

5)все перечисленные

19.Использование β-адреноблокаторов при стенокардии основывается на:

1)блокировании влияние симпатической нервной системы на сердце

2)снижении работы сердца

3)снижении потребления миокардом кислорода

4)всем перечисленным

20.Побочная реакция в виде отека лодыжек чаще развивается при преме:

1. нифедипина
2. финоптина

3)анаприлина

21.Побочные действия β-адреноблокаторов:

1)снижение сократимости миокарда

2)гипергликемия

3)повышение уровня ЛПНП и ЛПОНП

4)все перечисленные

22.Какими свойствами обладает верапамил:

1)антиангинальными

2)антиаритмическими

3)гипотензивными

4)всеми перечисленными

23. Какими свойствами обладает нифедипин:

1)антиангинальными

2)антиаритмическими

3)гипотензивными

4)всеми перечисленными

5)правильно 1 и 3

24.Верапамил

1)угнетает проводимость

2)не влияет на проводимость

3)учащает ЧСС

4)урежает ЧСС

5)правильно 1 и 4

6)правильно 2 и 3

25.Нифедипин

1)угнетает проводимость

2)не снижает проводимость

3)учащает ЧСС

4)урежает ЧСС

5)правильно 1 и 4

6)правильно 2 и 3

26.Коротко действующая форма нифедипина может быть использована для:

1)купирования гипертонического криза

2)купирования приступа стенокардии

3)лечения острого инфаркта миокарда

4)правильно 1 и 2

27.К производным дигидропиридина II поколения относятся:

1)нифедипин

2)амлодипин

3)дилтиазем

4)никардипин

5)правильно 2 и 4

6) правильно 2 и 3

28.Производные дигидропиридина II поколения обладают:

1. меньшим отрицательным инотропным эффектом

2)более продолжительным действием

3)всем перечисленным

29.Какие комбинации антиангинальных препаратов более рациональны:

1)β-адреноблокаторы + нифедипин

2)β-адреноблокаторы + нитраты

3)антагонисты кальция + нитраты

1. β-адреноблокаторы + верапамил
2. правильно 1, 2, 3
3. все ответы правильные

30.Противопоказания для назначения нитратов:

1)глаукома,

2)повышение внутричерепного давления

3)инсульт

4)артериальная гипотензия

5)все перечисленное

32.Тактика назначения β-адреноблокаторов при стенокардии:

1)начинать лечение с малых доз для определения индивидуальной чувствительности

2)начинать с дозы, урежающей ЧСС до 60 уд в мин. Через 2 часа после приема

3) β-адреноблокаторы нежелательны.

Ответы: 1(4), 2(3), 3(1), 4(3), 5(1), 6(1), 7(4), 8(3), 9(2), 10(1), 11(1), 12(1), 13(1), 14(2), 15(1), 16(4), 17(1), 18(5), 19(4), 20(1), 21(4), 22(4), 23(5), 24(5), 25(6), 26(4), 27(5), 28(3), 29(3), 30(5), 31(1).