

**Повышение эффективности
антиангинальной терапии
при стабильной
стенокардии:
*фокус на
прекондиционирование***

**В.А.Козловский
2009**

Принципы лечения стабильной стенокардии

- **Немедикаментозное лечение:**

Модификация факторов риска,
гиполипидемическое питание,
увеличение физической активности и пр., и пр.

Рекомендации ВОЗ по профилактике ССЗ
(2007): признано, что изменение образа жизни трудно
выполнимо для большинства пациентов (впервые!)

- **Медикаментозное (консервативное)
лечение**

- **Инвазивное:** Стентирование, АКШ


Антиангинальная терапия стабильной стенокардии

Длительное лечение	Краткосрочное купирование симптомов
Препараты выбора:	Нитраты
бета-блокаторы (БАБ)	КРАТКОВРЕМЕННАЯ ПРОФИЛАКТИКА (ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ БОЛИ В ПРОГНОЗИРУЕМЫХ СИТУАЦИЯХ) Нитраты
Антагонисты кальция (АК)	
Нитраты	

Тактика применения антиангинальных средств

- Препараты выбора – БАБ.

Доза подбирается с учетом антиангинального эффекта и достижения ЧСС (индивидуально-переносимой). При непереносимости БАБ назначаются АК (не показано достоверной разницы в исходе у пациентов, принимавших β -АБ или блокаторы кальциевых каналов (APISIS, 2005) или пролонгированные нитраты. При недостаточной эффективности монотерапии применяется комбинация БАБ + АК (дигидропиридиновые), или БАБ + нитраты, или АК (дигидропиридиновые) + нитраты.




«Интенсивная антиангинальная терапия может вызвать определенные проблемы, поскольку при назначении трех антиангинальных препаратов иногда отсутствует симптоматическая защита»

(рекомендации Рабочей группы по стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов под председательством Kim Fox, 2006)

Назначение отдельных препаратов при лечении стабильной стенокардии в Европе

EuroHeartSurvey (Eur.Heart J., 2005, 26, 1011)

- Аспирин - 78%
- В-блокаторы - 67%
- Нитраты - 61%
- **Статины - 48%**
- **Ингибиторы АПФ - 40%**
- Антагонисты Са - 27% !!!!
- **Метаболические - 7%**
- **Реваскуляризация - 52% (стеноз более 50%)**



Таким образом, наиболее эффективные антиангинальные препараты при лечении стабильной стенокардии назначаются не так часто, как хотелось бы...из-за частоты побочных эффектов

Фармакологическое симптоматическое лечение и терапия ишемии

- **Нитраты** – «...снижают частоту и степень тяжести приступов стенокардии, повышают толерантность к физическим нагрузкам» (рекомендации Рабочей группы по стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов, 2006)
- Среди клинических особенностей применения нитратов наибольшее значение имеет возможность развития толерантности (развивается в среднем через 14 дней) как для препаратов с кратковременной, так и с длительным действием.

АЛЬТЕРНАТИВА НИТРАТАМ:

- СИДНОНИМИНЫ (молсидомин)
- АКТИВАТОРЫ КАЛИЕВЫХ КАНАЛОВ:
(никорандил, кромокалим, бимакалим,
диазоксид)

Рекомендации АСС/АНА/ESC, 2007

- АДЕНОЗИН?

(AMISTAD, 1999, AMISTAD-II, 2005 - Adenosine as an Adjunct to Reperfusion in the Treatment of Acute Myocardial Infarction (AMISTAD-II). J Am Coll Cardiol. June 7, 2005;45:1775– 80.)

Сиднонимины

По данным исследования ACCORD (1997) сиднонимин уменьшает систолическое и конечное диастолическое давление в левом желудочке, увеличивает диастолический коронарный кровоток, улучшает прогноз при проведении стентирования.

Показания к применению сиднониминов – плохая переносимость нитратов при наличии показаний к их применению

Активаторы АТФ-чувствительных калиевых каналов (никорандил)

- Класс IIa
 - (1) В случае непереносимости β -АБ возможно применение ингибитора синусового узла (уровень доказательности В).
 - (2) Если монотерапия БКК или комбинированная терапия (АК плюс β -АБ) недостаточна, необходимо заменить АК на пролонгированные нитраты или никорандил (рекомендации Рабочей группы по стабильной стенокардии Европейского общества кардиологов, 2006)
- Никорандил (РКД ЮНА, 2001) уменьшает риск смерти от сердечно-сосудистых причин, как и риск инфаркта миокарда и экстренной госпитализации в связи с ухудшением течения стенокардии, на 17%-21%.

Новое!

- **АДВОКАРД®** – комплексный активатор АТФ-чувствительных калиевых каналов, стимулятор прекондиционирования миокарда, влияющий на:
 - 1) пуриновые (аденозиновые) рецепторы
 - 2) гуанилатциклазу посредством высвобождения NO.



**ТЫ МОЖЕШЬ
СПАСТИ ЖИЗНЬ!**

<p>Аденозинтрифосфато- Mg(II) пентагидрокси- капронат (магладен)</p>	<p>29,25 мг</p>	<p>Активируя пуриnergические рецепторы сердца, стимулирует АТФ-зависимые K⁺ каналы (K_(АТР)) сарколеммы, ответственные за феномен preconditionирования. В условиях ишемии восстанавливает чувствительность эндотелия к расслабляющему влиянию NO.</p>
<p>Молсидомин</p>	<p>0,3 мг</p>	<p>По данным исследования ACCORD уменьшает систолическое и конечное диастолическое давление в левом желудочке, увеличивает диастолический коронарный кровоток, улучшает прогноз при проведении стентирования</p>
<p>Фолиевая кислота</p>	<p>0,45 мг</p>	<p>Фолиевая кислота принимает участие в реакциях обмена аминокислот, пуриновом и пиримидиновом обмене. Продолжительное применение фолиевой кислоты уменьшает риск развития атеросклероза.</p>

АДВОКАРД ®

Кроме того, дополнительный клинический эффект оказывает фолиевая кислота.

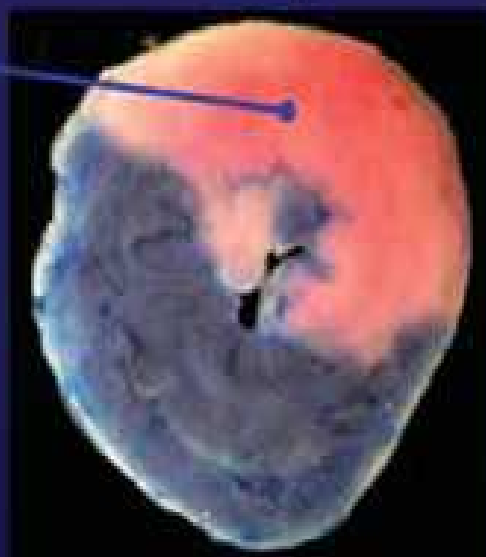
Мета-анализ (2007) родеменстрировал, что дополнительный прием фолиевой кислоты не влияет на коронарные события, но достоверно (на 28%) уменьшает риск развития ишемического инсульта

ЧТО ТАКОЕ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИЕ?

- **Преко́ндиционирование** – это благоприятные **адаптивные** изменения в миокарде, вызываемые во время кратковременного эпизода ишемической атаки, с последующим быстрым восстановлением кровотока (реперфузия), которые защищают миокард от ишемических изменений до следующего эпизода ишемии/реперфузии. **Этот феномен филогенетически обусловлен и типичен для всех органов организма млекопитающих.**

Эксперимент №32 (контроль)

Зона ишемии
составляет
43,5% от
общего объема
среза



Зона некроза
составляет
62,4% от
общего объема
среза

Эксперимент №45 (прекондиционирование)

Зона ишемии
составляет
41,0% от
общего объема
среза



Зона некроза
составляет
38,2% от
общего объема
среза

- В течение ряда лет основным эффектором preconditionирования считаются пуриновые АТФ-чувствительные калиевые каналы (K_{ATP} каналы), причем митохондриальные АТФ-зависимые K⁺-каналы более чувствительны, чем аналогичные каналы сарколеммы, к открывающим и закрывающим сигналам), активация которых непосредственно ведет к росту устойчивости миокарда к ишемии, хотя этот механизм и не является единственным. Установлена роль ангиотензиновых (AT1), опиодных, каннабиноидных, серотониновых рецепторов и протеинкиназных механизмов.

Таблица 1. Эндogenous медиаторы механизмов ишемического preconditionирования

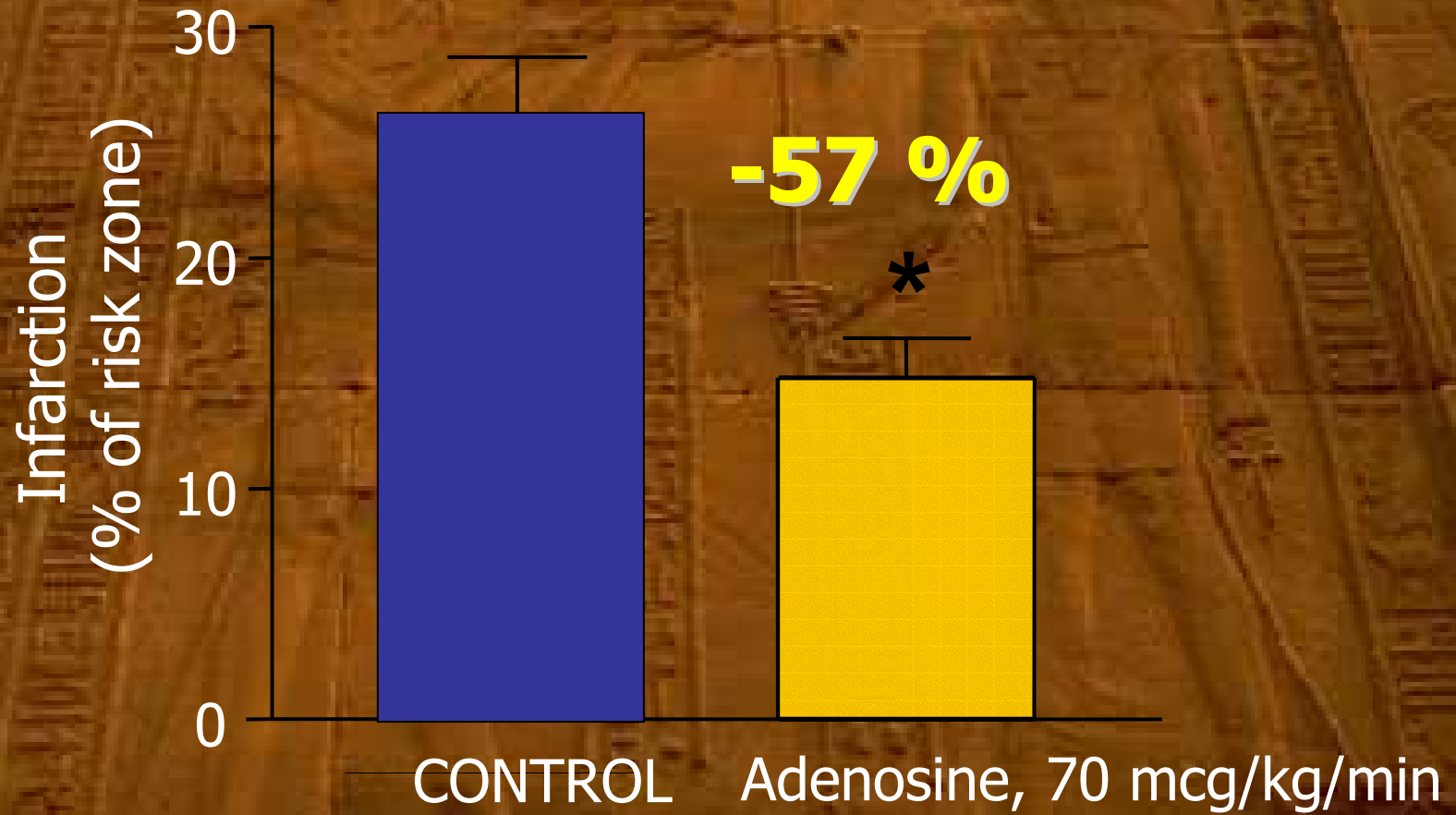
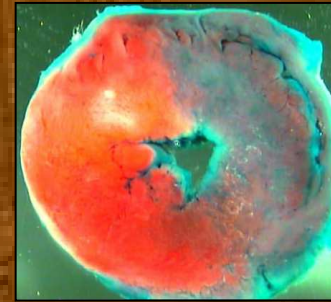
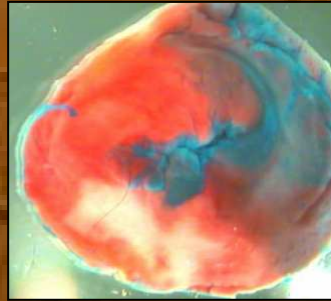
Медиаторы	Механизмы действия
<i>Эндogenous медиаторы preconditionирования</i>	
<u>Аденозин</u>	Через аденозин А и киназу тирозина
Ацетилхолин	Активация протеиновой киназы
Опиоиды (Морфий)	Активация S-опиоидного рецептора
Норадреналин	Активация – α-адренергический рецептор
Серотонин	Вазодилатирующий эффект ?
<u>NO</u>	Активация K-ATФ-чувствительных каналов
Цитокины IL-1B, IL-2	Путем экспрессии стимуляции iNOS
TNF-α	Путем экспрессии стимуляции iNOS
Антиоксиданты – влияние на реактивные виды O ₂	Путем экспрессии стимуляции iNOS
<i>Внешние стимулы</i>	
Липополисахариды (бактериальный эндотоксин)	Способствует продукции Heat Shock Protein 70i (hsp 70i), влияющий на миокард.
Монофосфолипид (MLA)	Индукция гена iNOS
Фармакологические вещества	Повышение экспрессии C-jun c-tos mRNA каталаз и mn – содержащей дисмутазы
<u>Активаторы K⁺-каналов: димакаин, кромакалин, никорандил</u>	Являются прямыми «открывателями» ATФ-чувствительных K ⁺ -каналов

Применение *аденозина* в/в капельно
через инфузомат в дозе 70
мкг/кг/мин на 57% уменьшает зону
инфаркта миокарда при
выполнении транслюминальной
ангиопластики и улучшает прогноз
таких пациентов

Результаты РКИ AMISTAD II, 2005

PET 32

Tähepõld P, et al.
AMISTAD II, 2005.

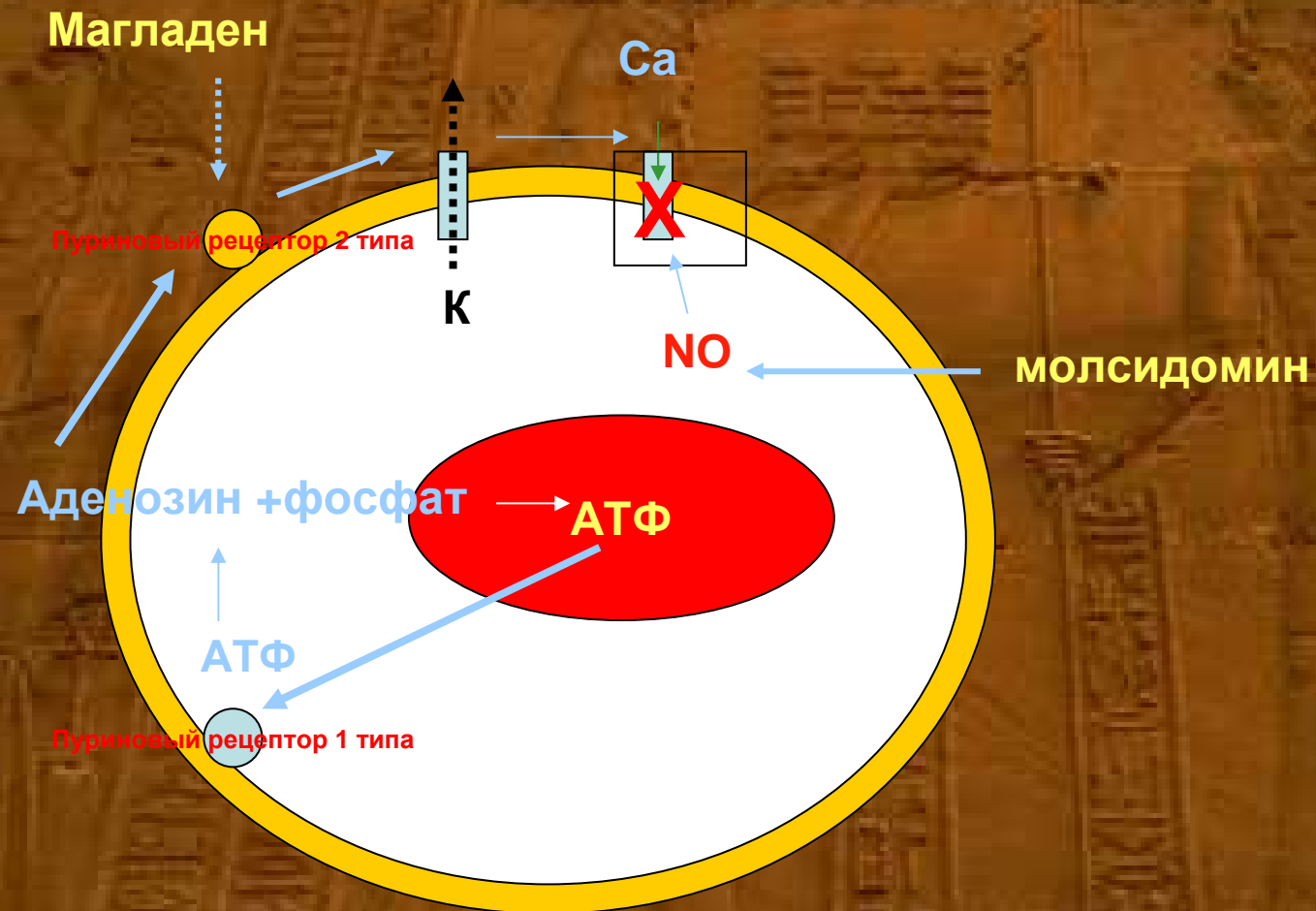


МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АДВОКАРДА

- ПРЕКОНДИЦИЯ ТКАНЕЙ
 - ОГРАНИЧЕНИЕ КАЛЬЦИЕВОЙ «ПЕРЕГРУЗКИ»
- ВАЗОДИЛАТАЦИЯ
 - УЛУЧШЕНИЕ ТРОФИКИ ТКАНЕЙ
- АНТИИШЕМИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ
 - АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
- АНТИАГРЕГАНТНЫЙ ЭФФЕКТ
 - УЛУЧШЕНИЕ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ
- СТИМУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА
 - АКТИВАЦИЯ СИНТЕЗА МАКРОЭРГОВ
- АНТИГИПОКИСЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ



МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АДВОКАРДА



АДВОКАРД®

- **Показания.**
- *Комплексная терапия ИБС: стабильная стенокардия напряжения и покоя, профилактика и купирование приступов стенокардии.*
- **Противопоказания.**
- Индивидуальная чувствительность к ингредиентам. Не следует назначать АДВОКАРД при коллапсе и шоке, приступе бронхиальной астмы, черепно-мозговой травме.

ДИЗАЙН КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Критерии включения

- больные 55-80 лет (n=14)
- ИБС, стабильная стенокардия II ФК
- АД в покое ниже 150/90 мм рт. ст.

Базисная терапия (не менее 2 мес. до включения в исследование):

Аспирин, нитроглицерин

Тредмил, протокол Bruce

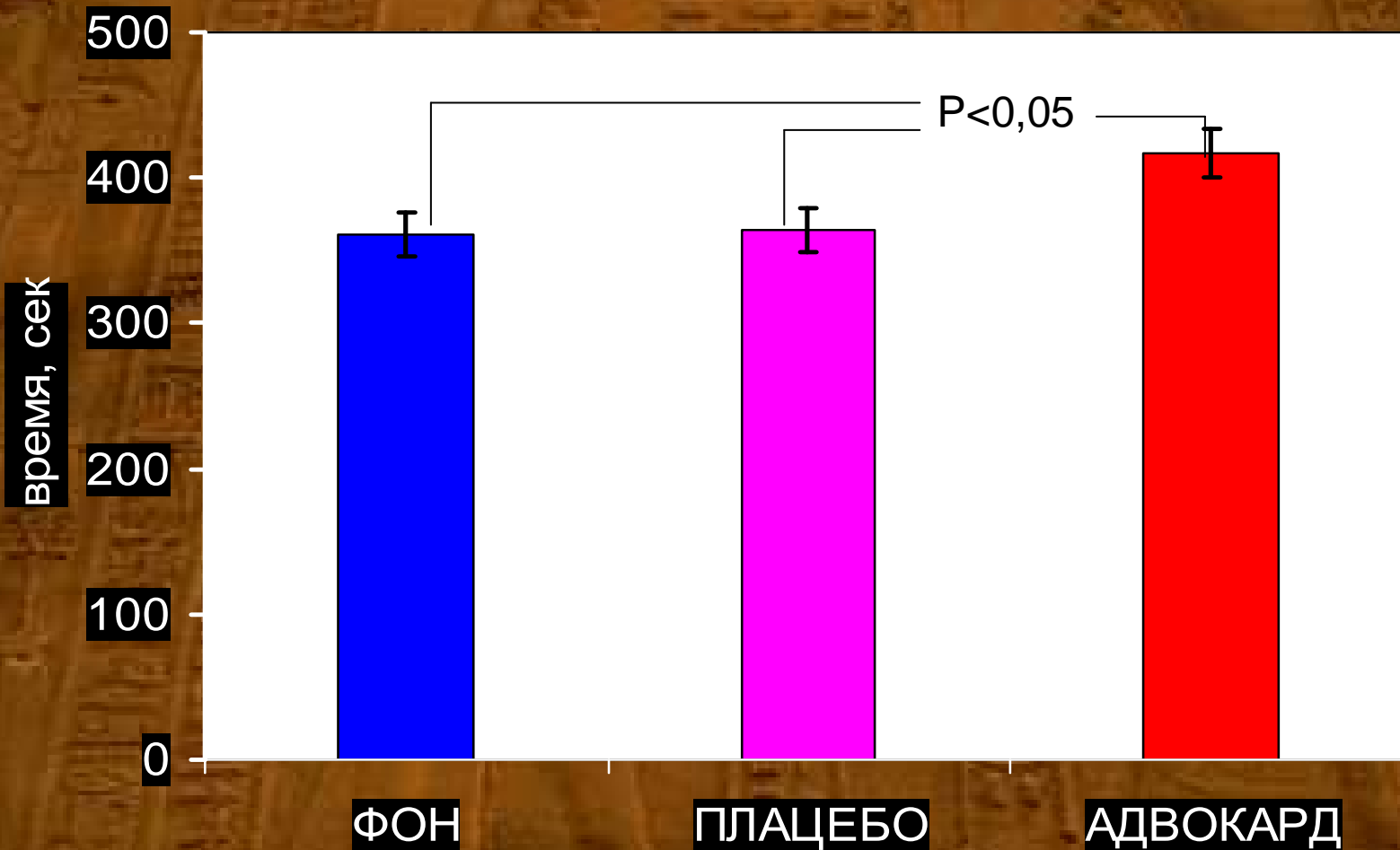
Прием плацебо, 14 дней

Тредмил, протокол Bruce

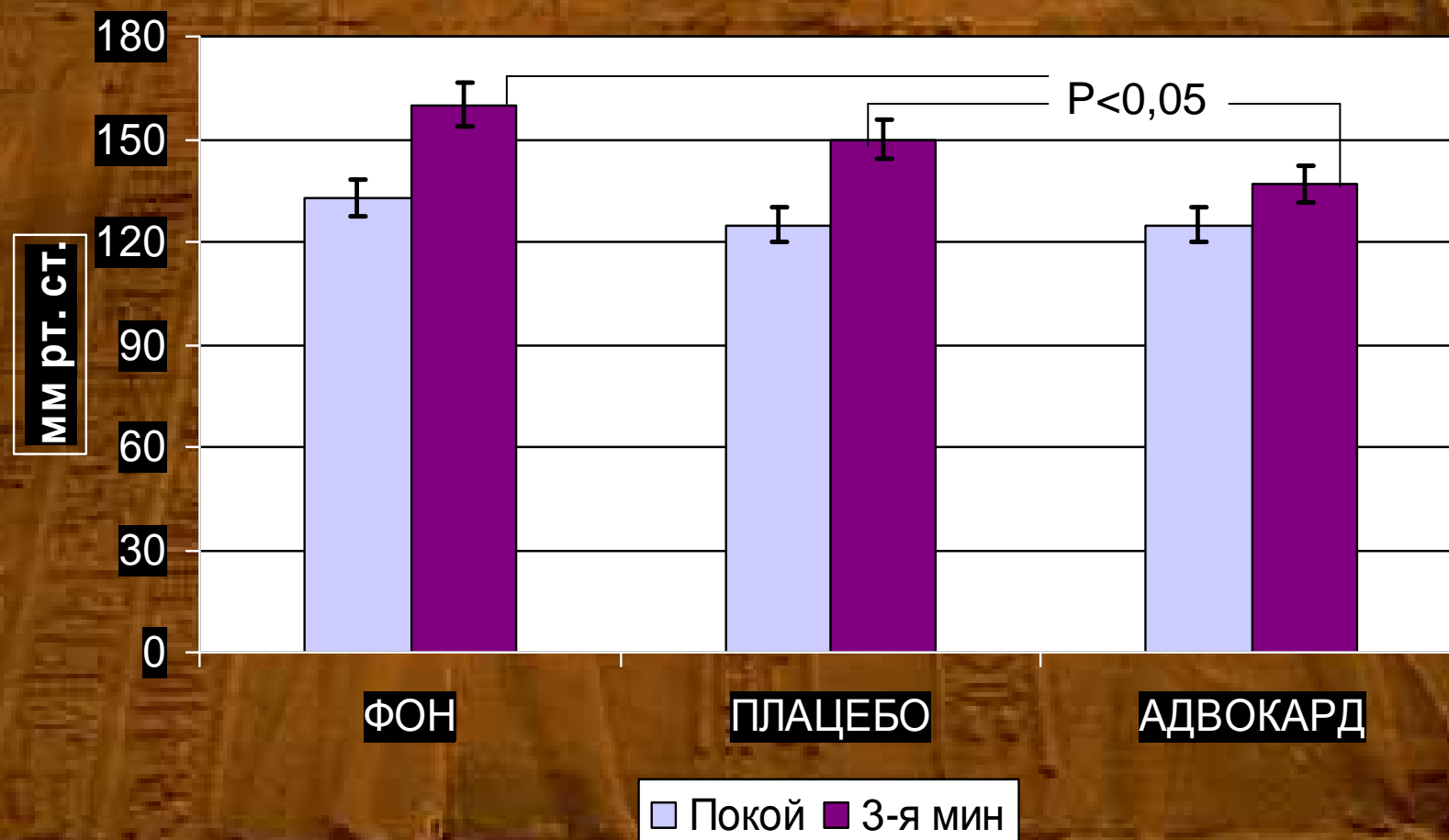
Прием Адвокарда, 14 дней

Тредмил, протокол Bruce

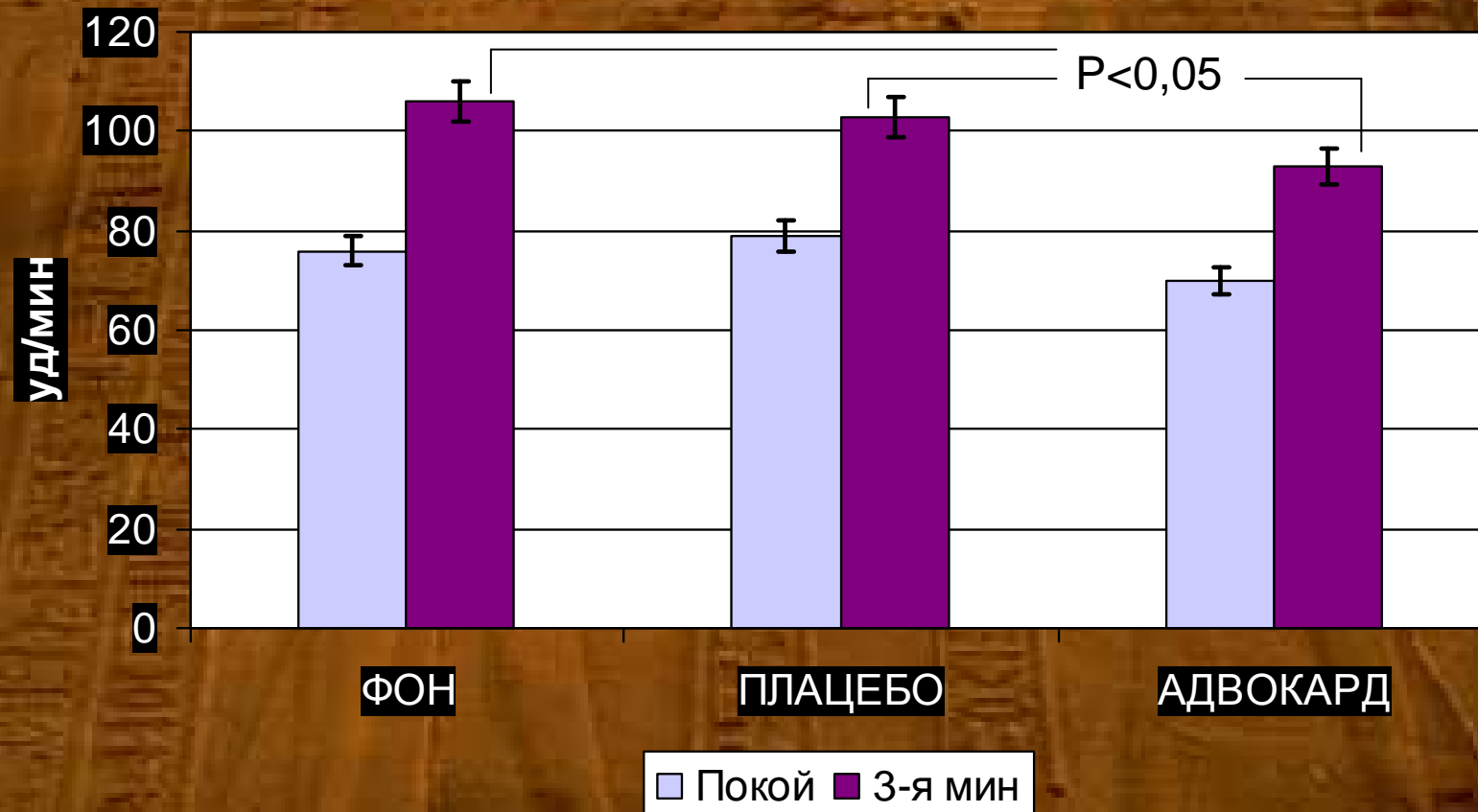
ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРОБЫ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ ДО ДОСТИЖЕНИЯ НЕСОМНЕННЫХ КРИТЕРИЕВ ИБС



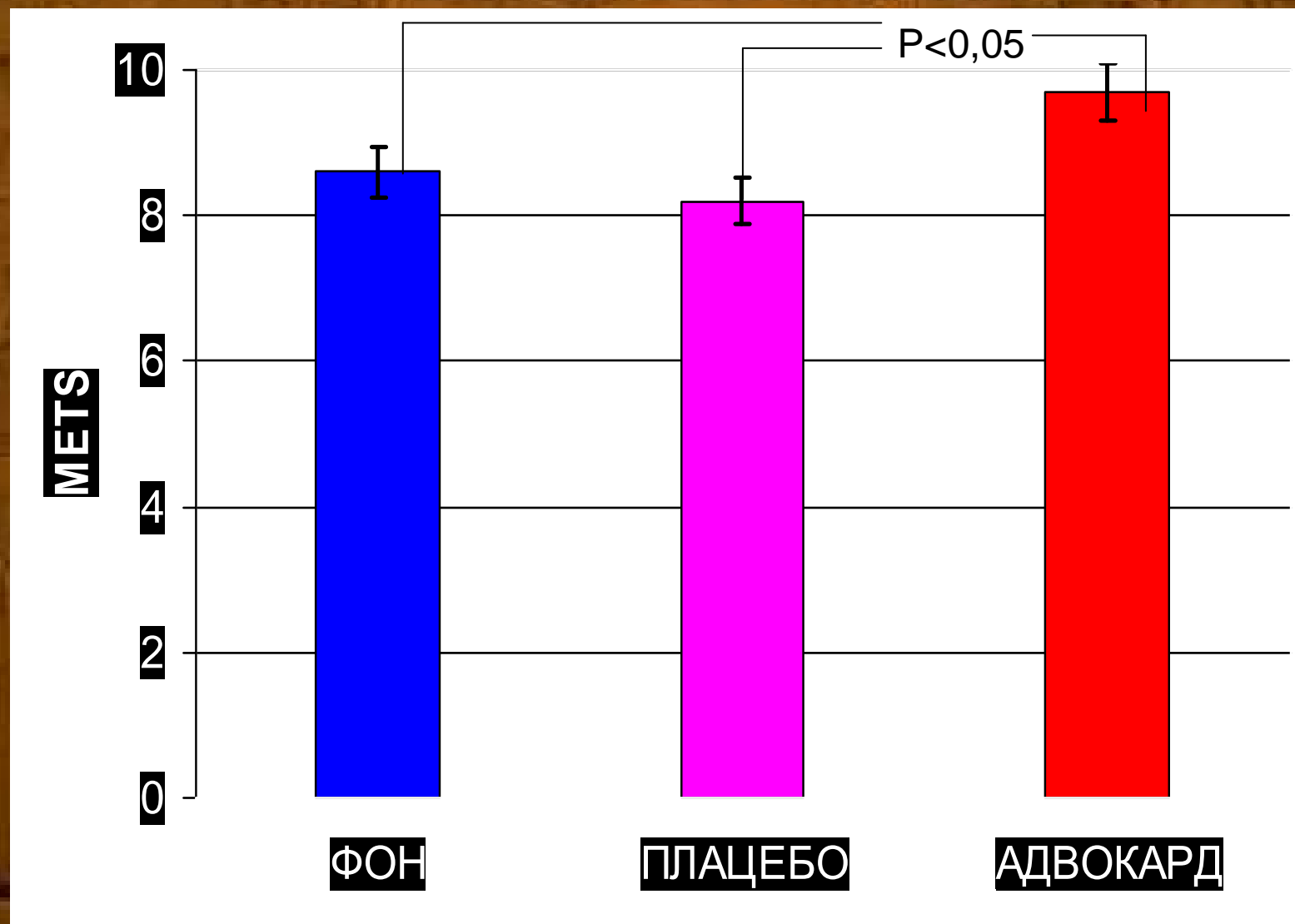
СИСТОЛИЧЕСКОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ В ПОКОЕ И НА 3-й МИНУТЕ ПРОБЫ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ



ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ В ПОКОЕ И НА 3-й МИНУТЕ ПРОБЫ С ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКОЙ



ПОРОГОВОЕ ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА (METS)



Способ применения и дозы

- Таблетки АДВОКАРДА принимают сублингвально и держат под языком до полного рассасывания.
- Разовая доза 1-2 таблетки 3 раза в сутки независимо от приема пищи.
- При приступе стенокардии препарат принимают по 1-3 таблетки.
- Максимальная разовая доза – 3 таблетки.

- **ВЫВОДЫ:**

АДВОКАРД – эффективный альтернативный
нитратам

антиангинальный

антишемический

цитопротекторный

препарат