

УДК 378.1:615

## НАУКОВО-МЕТОДИЧНІ ОСНОВИ ВИКЛАДАННЯ ФАРМАКОЛОГІЇ АНТИАНГІНАЛЬНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Н. О. Горчакова

*Національний медичний університет імені О. О. Богомольця*

## SCIENTIFIC METHODOLOGICAL BASIS OF TEACHING OF ANTIANGINAL DRUGS' PHARMACOLOGY

N. O. Horchakova

*O. O. Bohomolets National Medical University*

Згідно з сучасними аспектами впровадження кредитно-модульної системи при викладанні фармакології антиангіальних засобів увагу студентів звертають на фармакологічну і клінічну класифікації, а також особливості фармакодинаміки окремих груп препаратів.

According to the modern aspects of the credit-modular system during the antianginal drugs pharmacology teaching, students' attention is drawn to the pharmacological and clinical classification, as well as individual groups of drugs pharmacodynamics' peculiarities.

**Вступ.** Останні рекомендації спеціалістів в галузі модернізації вищої школи акцентують увагу на цілеспрямованому, тривалому протягом навчального процесу формуванні умінь і навичок при творчому підході до навчання студентів та розвитку професійної самореалізації викладачів [1–3]. Викладання фармакології на 3 курсі медичних факультетів при вивченні кожної теми потребує виділення концепції практичної спрямованості, яка зв'язує знання фармакологічних властивостей медикаментів з уміннями в подальшому їх правильно призначати. Один з розділів серцево-судинної фармакології стосується фармакодинаміки і фармакокінетики антиангіальних засобів, що складають головну групу при лікуванні одного з найбільш небезпечних соціально значущих кардіологічних захворювань – ішемічної хвороби серця (ІХС), в основі розвитку якої лежить невідповідність між потребами міокарда в кисні та його постачанням [4]. Зараз досягнутий суттєвий прогрес у лікуванні ІХС, що пов'язано з появою нових груп препаратів і частотою застосування інвазивних процедур коронарної ревазуляризації.

На 3 курсі при викладанні фармакології антиангіальних препаратів звертають особливу увагу на їх фармакодинаміку при стабільній стенокардії, беручи за основу навчальний матеріал лекцій, національних підручників, українських і європейських рекомендацій, а також керівництв з лікування ІХС останніх років і

Міжнародного проекту CLARIFY з 2009 по 2014 роки [4–9].

**Основна частина.** У лекційному матеріалі необхідно наголосити студентам про механізми розвитку ІХС. Виникнення стенокардії зумовлено звуженням коронарних судин внаслідок атеросклеротичного ураження тромбоутворення в коронарних судинах, коронароспазму, змін реологічних властивостей крові. Крім того, при підготовці лекційної презентації необхідно акцентувати увагу студентів на різних клінічних формах ІХС – стабільній, нестабільній стенокардії, вазоспастичній стенокардії та інфаркті міокарда. Основну увагу в лекції слід приділити висвітленню сучасної класифікації антиангіальних засобів, за якою антиангіальні препарати поділяють на: 1) засоби, що понижують потребу міокарда в кисні та поліпшують кровопостачання (органічні нітрати, антагоністи кальцію, молсидомін); 2) медикаменти, які понижують потребу міокарда в кисні (бета-адреноблокатори, брадикардичний засіб івабрадин); 3) препарати, які підвищують постачання міокарда киснем (вінцеворозширюючі засоби міотропної дії, антиагреганти, препарати рефлексорної дії); 4) засоби, які підвищують стійкість міокарда до гіпоксії і ішемії – кардіопротектори (енергозабезпечуючі засоби, електронацетптори, антиоксиданти, анаболічні засоби).

На лекціях необхідно підкреслити, що в міжнародних, європейських та українських рекомендаціях для

© Н. О. Горчакова

лікування стабільної стенокардії до препаратів першої лінії відносять нітрати, бета-адреноблокатори, антагоністи кальцію, молсидомін, що мають високий рівень доказовості щодо ефективності лікування хворих зі стабільною стенокардією. Студенти повинні усвідомити, що призначення антиангінальних (протиішемічних) засобів повинно усунути або попередити розвиток нападу стенокардії, підвищити переносимість фізичних навантажень і якість життя за рахунок зменшення потреби міокарда в кисні внаслідок пониження частоти серцевих скорочень, артеріального тиску, навантаження на міокард або його скоротливості, а також підвищити постачання міокарда киснем, що обумовлено поліпшенням коронарного кровообігу.

На лекціях і практичних заняттях слід підкреслити, що органічні нітрати є найстарішими серед антиангінальних засобів і до цієї групи належать препарати нітрогліцерину короткої дії, його пролонговані форми і тривалодіючі нітрати – ізосорбід динітрат та ізосорбід мононітрат. Вазодилатація – основний гемодинамічний ефект нітратів, який проявляється завдяки взаємодії препаратів із сульфгідрильними групами ендогенних нітратних рецепторів, поступовому утворенню ендотелійрелаксуючого фактора NO, що активує гуанілатциклазу, сприяє накопиченню цГМФ, зміні фосфорилуючої активності протеїнкінази, дефосфорилуванню легких ланцюгів міозину і пониженню контрактильності судин. Розширення судин венозного русла і великих артерій знижує перед- і післянавантаження на міокард, кінцевий діастолічний тиск у лівому шлуночку, потребу міокарда в кисні, покращує перфузію в субендокардіальних шарах.

Слід відмітити, що при ішемії міокарда нітрати нормалізують обмін речовин у міокарді (особливо енергетичний) та здатні розслабляти м'язи внутрішніх органів і бронхів. Нітрогліцерин у лікарських формах, які забезпечують короткочасну дію, застосовують при нападах стенокардії, а в формах пролонгованої дії, як і тривалодіючі нітрати, призначають для профілактики нападів стенокардії і серцевої недостатності [10].

У лекційному курсі доцільно зауважити, що, за Європейськими рекомендаціями (2013 р.), до препаратів першої лінії, які мають значну доказову базу, належать лише короткодіючі нітрати. Хоча тривалодіючі нітрати широко призначають для лікування хворих зі стабільною стенокардією, доказова база їх частого застосування у хворих із даною клінічною формою ІХС недостатня. Можливість тривалого прийому нітратів обмежена у зв'язку з розвитком толерантності, яка виникає як наслідок посилення

вільнорадикального окиснення, порушення функції ендотелію та підвищення тону симпатичної частини вегетативної нервової системи. Крім того, пониження артеріального тиску та інші побічні ефекти не є бажаними. У зв'язку з тим, що молсидомін поступово в організмі перетворюється на NO, його механізм дії і гемодинамічні ефекти подібні до нітратів, але і в лекційному матеріалі і на заняттях слід підкреслити студентам, що на відміну від нітратів, молсидомін не викликає толерантності. Показаннями до призначення молсидоміну є профілактика і лікування нападів стенокардії та серцевої недостатності.

Антагоністи кальцію реалізують свої фармакологічні ефекти завдяки з'єднанню з субодиницею  $\alpha_1$  в потенціалзалежних кальцієвих каналах L-типу. Розрізняють чотири класифікації антагоністів кальцію [11]. За вимогами вищої школи, студенти III курсу повинні знати класифікацію антагоністів кальцію за хімічною будовою, а саме: похідні фенілалкіламіну (верапаміл); похідні дигідропіридинів (ніфедипін, амлодипін, фелодипін, лацидипін, леркандипін); похідні бензотіазепінів (дилтіазем). З останніми класифікаціями за переважним впливом препаратів на кальцієві канали серця та судин, за специфікою дії, а також залежно від впровадження у медичну практику лектор ознайомлює студентів під час презентації цієї групи. Похідні фенілалкіламіну та бензотіазепіну блокують потік кальцію в клітини міокарда, гладеньких м'язів судин, водіїв ритму і тому, крім антиангінальної, антигіпертензивної активності, володіють і антиаритмічною дією.

Похідні дигідропіридинів блокують кальцієвий потік лише в клітинах міокарда і гладеньких м'язів і проявляють антиангінальну та антигіпертензивну дію. Препарати можуть також мати спазмолітичний, діуретичний, антиагрегантний, протиатеросклеротичний вплив. Їх механізм дії пов'язаний з пригніченням активності внутрішньоклітинних АТФ-аз, фосфодіестерази, зв'язку кальцію з кальмодуліном, попередженням кальцинозу та втрати макроергічних фосфатів, властивістю змінювати мікров'язкість ліпідного бішару мембрани.

Антагоністи кальцію тривалої дії мають переваги перед засобами короткочасної дії, тому що створюють стабільну концентрацію діючої речовини у плазмі крові, забезпечують постійний терапевтичний ефект, більш рідко дигідропіридинові похідні змінюють частоту серцевих скорочень. Слід звернути увагу студентів, що для антагоністів кальцію, крім стабільної стенокардії, як показання зазначають вазоспастичну стенокардію. Диференціюються побічні ефекти,

які можуть викликати антагоністи кальцію різної хімічної будови.

У лекційному матеріалі та на практичному занятті акцентується увага студентів на другій групі препаратів за фармакологічною класифікацією, які зменшують потребу міокарда в кисні, – бета-адреноблокатори і брадикардитичному препараті – івабрадин. Контроль частоти серцевих скорочень (ЧСС) – одна з найважливіших умов успішної терапії стабільної стенокардії, тому що ЧСС є значною детермінантою споживання кисню. Зменшення ЧСС забезпечує подовження діастолі і періоду перфузії міокарда, що має особливе значення в умовах ішемії [12].

Антиангінальна дія бета-адреноблокаторів досягається завдяки усуненню симпатoadреналових впливів на міокард, що обумовлює полегшення роботи серця (сили і частоти). Бета-адреноблокатори завдяки негативній інотропній дії сприяють зменшенню потреби міокарда в кисні. При уповільненні пульсу, зниженні сили серцевих скорочень зменшуються енерговитрати, поліпшується діастолічна перфузія, стає меншим вплив на механічне пошкодження атеросклеротичної бляшки. У селективних  $\beta_1$ -адреноблокаторів (метопролол, бісопролол, бетаксоллол, небіволлол) менший ризик виникнення побічних ефектів щодо спазму м'язів бронхів та вуглеводного метаболізму.

У нових рекомендаціях серед препаратів, які уповільнюють ЧСС, вказується івабрадин [13]. Івабрадин є фармакологічним лікарським засобом, який селективно інгібує потік в  $I_f$  каналах синусового вузла, що призводить до пониження ЧСС та потреби міокарда в кисні без впливу на силу серцевих скорочень або рівень артеріального тиску. Препарат затверджений Європейським медичним агентством для лікування стабільної стенокардії у пацієнтів з непереносимістю бета-адреноблокаторів або недостатнім контролем симптомів на фоні застосування бета-адреноблокаторів з синусовим ритмом за ЧСС більше 60 ударів за хвилину. Нині препарат призначають у комплексній фармакотерапії хворих із серцевою недостатністю. В лекційному матеріалі доцільно підкреслити, що недигідропіридинові антагоністи кальцію (верапаміл, дилтіазем), які також уповільнюють ритм серця, можуть бути призначені хворим зі стабільною стенокардією, при супутній бронхіальній астмі, бронхообструктивному синдромі, переміжній кульгавості, хоча і поступаються за активністю бета-адреноблокаторам і івабрадину за впливом на ЧСС.

Препарати третьої групи, що підвищують транспорт кисню до міокарда та належать до вінцево-розширюючих засобів міотропної дії (папаверину

гідрохлорид, дротаверин, вінборон), валідол та інші препарати, які містять ментол і ізовалеріанову кислоту, за клінічними рекомендаціями не призначають при стабільній стенокардії. Антиагреганти (антитромбоцитарні засоби – кислота ацетилсаліцилова, клопідогрель, прасугрель, тикагрелор) рекомендовані в складі комплексної фармакотерапії стабільної стенокардії.

До четвертої групи метаболітотропних кардіопротекторів за Європейськими рекомендаціями (2013 р.) з метою застосування в комплексній фармакотерапії стабільної стенокардії можна призначати триметазидин, ранолазин і нікорандил [14]. Триметазидин належить до інгібіторів ферменту 3-кетоацил-коензим-А-тіолази. Блокування цього ферменту в умовах ішемії оптимізує енергетичне забезпечення міокарда завдяки переключенню клітинного метаболізму з окиснення жирних кислот на окиснення глюкози, що допомагає зберегти в кардіоміоцитах необхідний рівень АТФ, запобігти розвитку внутрішньоклітинного ацидозу, накопиченню іонів кальцію. Ранолазин частково інгібує вищезазначений фермент, а також додатково блокує натрієві канали, які активуються в умовах ішемії міокарда та при перевантаженні міокарда кальцієм [15]. Нікорандил є препаратом з нітратоподібними властивостями, дія якого також пов'язана не тільки з ефектом ендотелійрелаксуючого фактора, але із здатністю відкривати АТФ-залежні калієві канали. Препарат рекомендують для усунення і профілактики нападів стенокардії [16].

В Україні широко призначають й інші метаболітотропні препарати, які поліпшують вплив на метаболізм, морфологічну структуру міокарда базових кардіологічних засобів, хоча і не мають достатньої доказової бази. До цих препаратів належать тіотриазолін, мелдоній, креатинфосфат, мексикор, коензим Q, цитохром С, похідні аргініну (корагрін, тивортин, кардіоаргінін), левокарнітин, кверцетин (корвітин). Для покращення прогнозу хворим зі стабільною стенокардією рекомендують приймати з групи гіполіпідемічних засобів статини, які інгібують активність гідроксиметил-коензим-А-редуктази, понижують рівень загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності, стимулюючи функцію клітинних рецепторів до холестерину, зменшуючи ризик серцево-судинних ускладнень. Рекомендують також інгібітори АПФ хворим зі стабільною стенокардією при наявності супутньої артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, серцевої недостатності, безсимптомної дисфункції лівого шлуночка [17].

При інфаркті міокарда вводять наркотичні анальгетики, короткодіючі нітрати, антикоагулянти (гепа-

рин, фраксипарин, фондапаринукс), антиагрегати, фібринолітики, бета-адреноблокатори, а також метаболітотропні засоби (корвітин). При наявності серцевої недостатності призначають інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II. За показаннями також призначають глюкокортикоїди, сечогінні засоби, антиаритміки тощо.

### Література

1. Система забезпечення якості підготовки медичних кадрів в Україні / І. Є. Булах, О. П. Волосовець, В. М. Казаков [та ін.]. – Київ : Книга Плюс, 2007. – 40 с.
2. Суліма Є. Невідкладні завдання системи вищої освіти на новому етапі Болонського процесу / Є. Суліма // Вища школа. – 2010. – № 1. – С. 60–66.
3. Деякі аспекти реформування вищої медичної освіти / Ю. М. Колесник, Ю. М. Нерянов, М. О. Авраменко [та ін.] // Медична освіта. – 2013. – № 2. – С. 69–72.
4. Корнацький В. М. Серцево-судинні захворювання в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах / В. М. Корнацький. – К., 2012. – 117 с.
5. Фармакологія: підручник для студентів вищих навчальних закладів / І. С. Чекман, Н. О. Горчакова, Л. І. Казак [та ін.]; під ред. проф. І. С. Чекмана. – Вінниця : Нова Книга, 2011. – 792 с.
6. Лікування стабільної стенокардії: методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. – К., 2012. – 69 с.
7. Мицьо В. Руководство European Society of Cardiology по ведению пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: обзор рекомендаций / В. Мицьо // Medicine Review. – 2013. – Т. 28, № 5. – С. 15–25.
8. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / за ред. В. М. Коваленка, М. І. Лутая. – К. : Моріон, 2011. – 408 с.
9. Международный регистр CLARITY у больных стабильной ишемической болезнью сердца в Украине: особенности, проблемы, перспективы / М. И. Лутай, А. Н. Пархоменко, А. Ф. Лысенко [и др.] // Укр. кардиол. журнал. – 2013. – № 3. – С. 13–21.
10. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease / В. De Bruyne, N. H. Pijls, B. Kalesan [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 367. – P. 991–1001.
11. Comparison of two calcium blockers on hemodynamics, left ventricular mass, and coronary vasodilatory in advanced hypertension // J. Diamond, L. R. Krakoff, A. Goldman [et al.] // Am. J. Hypertens. – 2001. – Vol. 14. – P. 141–140.
12.  $\beta$ -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease / S. Bangalore, G. Steg, P. Deedwania [et al.] // JAMA. – 2012. – Vol. 308. – P. 1340–1349.
13. Кулешова Э. В. Пульсурежающие препараты в терапии ишемической болезни сердца / Э. В. Кулешова // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 10. – С. 82–88.
14. Метаболизм миокарда и препараты метаболического действия / В. М. Олесова, О. Ю. Маркатунок, Ю. Ю. Юрова, А. Г. Обрезан // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 1. – С. 66–71.
15. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial // M. Kosiborod, S. Arnold, J. Spertus [et al.] // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 61, № 20. – P. 2038–2045.
16. Минушкина Л. О. Никорандил в лечении больных ишемической болезнью сердца / Л. О. Минушкина, Б. А. Сидоренко // Кардиология. – 2013. – Т. 53, № 5. – С. 69–73.
17. PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease / E. Braunwald, M. Domanski, S. Fowler [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2058–2068.

Отримано 22.01.14