

Клиническая фармакология острого коронарного синдрома. Часть 1

 Ю.Б. Белоусов, А.А. Упницкий

Кафедра клинической фармакологии РГМУ

Период обострения ишемической болезни сердца (ИБС) обозначают как **острый коронарный синдром (ОКС)**. Этим термином объединяют инфаркт миокарда (ИМ), в том числе без зубца Q, и нестабильную стенокардию. ИМ и нестабильная стенокардия являются разными клиническими проявлениями единого патофизиологического процесса — тромбоза различной степени выраженности при надрыве атеросклеротической бляшки или эрозии эндотелия коронарной артерии с последующей дистальной тромбоэмболией.

При первом контакте врача с больным, если имеется подозрение на ОКС, по клиническим признакам и данным электрокардиографии (ЭКГ) он может быть отнесен к одной из двух основных его форм: ОКС с подъемами сегмента ST или ОКС без подъемов сегмента ST.

ОКС с подъемами сегмента ST. Это больные с наличием боли или дискомфорта в грудной клетке и стойкими подъемами сегмента ST или впервые возникшей блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ. Стойкие подъемы сегмента ST отражают наличие острой полной окклюзии коронарной артерии. При этом в 80% случаев развивается ИМ с патологическим зубцом Q. Целью лечения в данной ситуации является быстрое и стойкое восстановление проходимости сосуда. Для этого применяют тромболитики (при отсутствии противопоказаний) или прямую ангиопластику (при наличии технических возможностей).

ОКС без подъемов сегмента ST. Больные с наличием боли в грудной клетке и изме-

нениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда, но без подъемов сегмента ST. Вероятность развития Q-ИМ в этом случае равна 20%. У этих больных могут отмечаться стойкие или преходящие депрессии ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация зубца T. ЭКГ при поступлении бывает и нормальной. Стратегия ведения таких больных заключается в устранении ишемии и симптомов, наблюдении с повторной (серийной) регистрацией ЭКГ и определением маркеров некроза миокарда (сердечных тропонинов T и I, креатинфосфокиназы и ее MB-фракции). При этом тромболитические агенты неэффективны и не используются. Лечебная тактика зависит от степени риска (тяжести состояния) больного.

Выбор метода лечения с позиций доказательной медицины

С этих позиций практические рекомендации по лечению ОКС без подъемов сегмента ST можно условно разделить на 3 класса (рекомендации АСС/АНА, 2000 г.). **I класс** объединяет эффективные и полезные вмешательства (диагностические и лечебные процедуры, манипуляции, фармакотерапию и т.д.). **II класс** — вмешательства, относительно полезности которых существуют противоречивые данные. При этом к классу IIa отнесены вмешательства, относительно которых было все же больше данных в пользу их эффективности, а к классу IIb — вмешательства с неустановленной эффективностью. **III класс** — вмешательства, применение которых не толь-

ко неэффективно, но и способно в ряде случаев ухудшить исходы заболевания.

Каждая из практических рекомендаций в соответствии с **уровнем ее доказательности** обозначена латинскими буквами:

“А” — наиболее высокий уровень доказательности, положение обосновано данными многочисленных рандомизированных исследований с большим количеством наблюдений;

“В” — промежуточный, рекомендация основана на ограниченном числе рандомизированных исследований, регистров с небольшим количеством наблюдений;

“С” — низкий, положение основано только на мнении экспертов.

В данной статье будет рассматриваться **противоишемическая терапия ОКС**.

Эффективные вмешательства (класс I):

- постельный режим, мониторинг контроль — при сохраняющейся боли (С);
- нитроглицерин 0,4 мг (таблетки, ингаляционные формы) до 3 раз с интервалами в 5 мин для купирования боли и сочетанных симптомов; нитроглицерин внутривенно (в/в) в дозе 10 мкг/мин с увеличением дозы на 10 мкг/мин при отсутствии эффекта и отсутствии гипотонии каждые 3–5 мин до достижения эффекта (С);
- кислород при сердечной и дыхательной недостаточности с достижением сатурации гемоглобина $O_2 > 90\%$ (контроль газового состава крови или пульсоксиметрия) (С);
- морфин 1–5 мг в/в при неэффективности нитроглицерина, при острой левожелудочковой недостаточности, выраженном возбуждении (С);
- β-адреноблокаторы (начинать с в/в введения при сохраняющейся боли) при отсутствии противопоказаний (В);
- верапамил, дилтиазем при противопоказаниях к назначению β-блокаторов у больных с сохраняющейся болью либо с частыми приступами стенокардии при отсутствии выраженной дисфункции ле-

вого желудочка (ЛЖ) и других противопоказаний (В);

- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при сопутствующей артериальной гипертензии (если артериальное давление (АД) не контролируется β-блокаторами и нитратами), дисфункции ЛЖ, сердечной недостаточности, у больных сахарным диабетом (В).

Больше данных в пользу вмешательства (класс IIa):

- ретардные формы антагонистов кальция при рецидивирующей ишемии при отсутствии противопоказаний и при условии адекватных доз β-блокаторов и нитратов (С);
- ингибиторы АПФ всем пациентам, перенесшим ИМ (В);
- внутриаортальная баллонная контрпульсация при выраженной ишемии (на фоне максимальной терапии) либо при нестабильной гемодинамике перед коронарной ангиографией или после нее (С).

Эффективность вмешательства не установлена (класс IIb):

- длительнодействующие ритмозамедляющие антагонисты кальция вместо β-блокаторов (В);
- короткодействующие дигидропиридиновые антагонисты кальция при лечении β-блокаторами (В).

Потенциально опасные вмешательства (класс III):

- нитраты в течение 24 ч после употребления силденафила (виагры) (С);
- короткодействующие дигидропиридиновые антагонисты кальция у больных, не получающих β-блокаторы (А).

Нитраты

Применение нитратов основано на патофизиологических предпосылках и клиническом опыте. Данные контролируемых исследований, которые обосновывали бы оптимальные дозировки и длительность применения нитратов при ОКС, отсутствуют.

У больных с сохраняющимися эпизодами ишемии миокарда и/или приступами стенокардии целесообразно применение нитратов **внутривенно**. Дозу следует постепенно увеличивать (титровать) до исчезновения симптомов или появления побочных эффектов (головной боли или артериальной гипотонии). Следует помнить о том, что на фоне длительного непрерывного введения нитратов у пациента может развиться толерантность к ним.

По мере достижения контроля над симптомами внутривенное введение нитратов следует заменить на пероральные (или буккальные, или трансдермальные) формы, обеспечивая при этом “безнитратный промежуток” (12–17 ч в сутки) для снижения риска привыкания (так называемая асимметричная схема их назначения).

Антиангинальный эффект нитратов обусловлен, в первую очередь, дилатацией вен, ведущей к уменьшению преднагрузки и давления в желудочках сердца, что способствует улучшению кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда. Усиливается он также и вследствие дилатации коронарных артерий, улучшения коллатерального кровотока и уменьшения послеагрузки.

Нитроглицерин

В клинической практике нитроглицерин используют в виде различных лекарственных форм. Это могут быть таблетки под язык, капсулы для приема внутрь, специальные формы для наклеивания на кожу, десну или щеку, а также ампулы для внутривенного введения и ингаляций.

Таблетки нитроглицерина для сублингвального приема. При приеме нитроглицерина под язык в дозе 0,3–0,5 мг для купирования приступа стенокардии в крови он определяется через 15 с, и его концентрация достигает максимума через 5 мин. Существует четкая корреляция между концентрацией препарата в крови и его гемодинамическим эффектом. Нитроглицерин

быстро метаболизируется в печени и эритроцитах, и его метаболиты обладают вазодилатирующей активностью. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 4–5 мин. Пик действия наступает в первые 2 мин, продолжительность действия – 15–30 мин. Если приступ стенокардии не проходит, нитроглицерин назначают повторно каждые 5 мин. Больного нужно предупредить о возможных побочных действиях (головная боль, артериальная гипотония), о целесообразности приема его в положении сидя и правилах хранения (в специальных непропускаемых для воздуха и света флаконах не более 6 мес). Привыкание к нитроглицерину происходит редко. Неэффективность препарата требует пересмотра диагноза.

Для купирования приступов стенокардии применяют также **1% спиртовой раствор нитроглицерина**. Трех-четырем каплям 1% раствора соответствует 1 таблетка, содержащая 0,5 мг нитроглицерина. Для уменьшения головной боли как побочного эффекта пользуются комбинацией нитроглицерина с ментолом.

Водный 1% раствор нитроглицерина. Назначают тяжелым больным в/в при частых затяжных приступах стабильной стенокардии для их купирования и при нестабильной стенокардии. Инфузию начинают в стационаре со скоростью 5–10 мкг/мин (реже 20 мкг/мин), затем ее увеличивают примерно на 10–20 мкг/мин через каждые 5–10 мин, контролируя АД (оптимально диастолическое АД изменяется на 15–20 мм рт. ст., а систолическое должно быть не ниже 95 мм рт. ст.). При продолжающейся боли, если позволяет уровень АД, скорость введения препарата допустимо увеличить до 400 мкг/мин. Инфузия может продолжаться до 4–5 сут.

Трансдермальные формы нитроглицерина (мази, кремы, пластыри) обеспечивают равномерную диффузию нитроглицерина или изосорбида динитрата через кожу в кровоток.

Мазь 2% с нитроглицерином на основе вазелина и ланолина. Используют мазь в дозе 7,5–30 мг (2,5–50 мм ленты из тюбика), нанося ее на кожу грудной клетки на площадь около 10 см². Мази более показаны тяжелым больным со стенокардией покоя в ночное время и пациентам с сердечной недостаточностью. Однократное применение мази обеспечивает через 1 ч концентрацию нитроглицерина в крови, равную в среднем 0,75 нг/мл и редко достигающую верхней терапевтической границы – 2,5 нг/мл. Начало действия мази – через 15–60 мин, продолжительность – 3–4 ч (реже – 6–8 ч). Это определяет кратность ее применения. Антиангинальный эффект длится до 3 ч, а гемодинамический – до 4–6 ч.

Пластыри или диски с нитроглицерином. Это сложные по технологии и конструкции лекарственные формы, обеспечивающие поступление препарата через кожу в течение суток. Наиболее распространены трансдермальные системы – нитродюр, нитродиск и трансдерм-нитро. В связи с тем что нитроглицерин хорошо растворяется в коже и попадает в системную циркуляцию, минуя печень, кинетика препарата сопоставима с таковой при в/в введении препарата. Антиангинальное действие пластырей и дисков начинается через 30–60 мин, максимум достигается через 2–3 ч, продолжительность действия – в пределах 24 ч. Пластыри и диски используют в виде аппликации один раз в сутки (на ночь или с утра) для лечения больных с тяжелой стенокардией напряжения и покоя, в том числе с ночными приступами или с сердечной недостаточностью.

Нитроглицерин в виде ретард-таблеток для приема внутрь. В отличие от нитроглицерина, принимаемого под язык, эти препараты (сустак, нитронг, нитромак и др.) после всасывания их в желудочно-кишечном тракте подвергаются интенсивному метаболизму при первом прохождении через печень, и их биодоступность составляет

около 10%. Поэтому терапевтическая концентрация нитроглицерина в крови (выше 0,5 нг/мл) достигается при приеме эффективных разовых доз, которые составляют 6,4–12,8 мг для сустака и 6,5–13 мг для нитронга. Сустак выпускают в двух вариантах – сустак-мите и сустак-форте, содержащих 2,6 и 6,4 мг нитроглицерина соответственно. Принимают за 1 ч до физической нагрузки или каждые 4–5 ч регулярно в эффективных дозах. Действие препарата начинается через 30–60 мин и длится 4–5 ч. Нитронг-мите и нитронг-форте содержат 2,6 и 6,5 мг нитроглицерина в капсуле соответственно, по длительности действия они превосходят сустак. Как и в случае сустака, возможно развитие толерантности при регулярном приеме высоких доз.

Буккальные (защечные) формы нитроглицерина. Выпускаются в виде пленок или таблеток, наклеиваются на слизистую оболочку щеки или десны. При всем разнообразии этих лекарственных форм они не имеют преимуществ перед тринитролонгом, разработанным российскими учеными В.И. Метелицей и А.Б. Давыдовым. Тринитролонг – это нитроглицерин (в дозах 1, 2, 3 и 4 мг), помещенный на поливинилпирролидоновую пленку для аппликации на десну. Терапевтическая концентрация в крови определяется уже через 2 мин и сохраняется на необходимом уровне в течение 3–4 ч. Противоишемический и антиангинальный эффекты сохраняются в течение 4–6 ч. Применяют для купирования и профилактики приступов стенокардии по 2–3 мг 1–2 раза в день.

Изосорбида динитрат

Изосорбида динитрат (ИДН) обладает по сравнению с сустаксом более выраженным и продолжительным действием, что связано с расслаблением гладкомышечных клеток в венах, артериях и артериолах, причем посткапиллярные сосуды расслабляются в большей степени, чем мелкие артериолы.

Дилатация сосудов посткапиллярного русла ведет к снижению венозного возврата крови к сердцу. В результате давление наполнения и напряжение стенки ЛЖ снижаются (уменьшение преднагрузки) и уменьшается потребность миокарда в кислороде и энергии, увеличивается капиллярный кровоток, открывается просвет ранее не функционировавших интрамуральных коронарных сосудов, улучшается снабжение кислородом ишемизированной субэндокардиальной области.

Дилатация прекапиллярных сосудов ведет к понижению систолического давления в аорте и периферического сосудистого сопротивления (уменьшение постнагрузки), что уменьшает потребность миокарда в кислороде. Прямая дилатация коронарных сосудов и эксцентрических коронарных стенозов, а также небольшое уменьшение сопротивления коронарных сосудов улучшают перфузию миокарда и снабжение его кислородом. Синдром обкрадывания при этом не развивается.

Препараты ИДН можно применять сублингвально, внутрь, трансдермально, в виде ингаляций, внутривенно или путем внутрикоронарной инфузии.

ИДН в форме таблеток быстро всасывается после приема под язык, и максимальная концентрация его в крови достигается уже через 2–5 мин. После приема внутрь он достаточно быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и выявляется в крови через 15–20 мин, достигая максимальной концентрации через 1 ч. Концентрация ИДН в крови при постоянном приеме в 1,5–2 раза выше, чем при однократном. Системная биодоступность ИДН (та часть введенной дозы, которая достигает системного кровотока) колеблется в широких пределах: при приеме внутрь — до 75% (в среднем 43%), после сублингвального применения — от 19 до 93%, при использовании в виде пластырей, мазей и ингаляций — до 93%. Метаболиты ИДН элиминируются из организма гораздо мед-

леннее, чем исходное вещество. Нитросорбид и его метаболиты экскретируются почками. У пациентов с гепатоцеллюлярной недостаточностью наблюдается высокая концентрация препарата в крови при приеме обычных доз, что обусловлено низким общим клиренсом за счет шунтирования крови и дисфункции печеночных клеток.

Биодоступность таблеток ИДН пролонгированного действия (изомак, изомак-ретард, изокет, изокет-ретард) может достигать 90%. $T_{1/2}$ колеблется в широких пределах (от 30 мин до 10 ч) и зависит от пути введения препарата и его лекарственной формы.

Эффективные терапевтические дозы ИДН для приема внутрь — 10, 20 и 40 мг на прием, для сублингвального приема — 5–10 мг. При разжевывании таблетки эффект наступает раньше — через 5 мин — и выражен сильнее (это касается и осложнения — коллапса), что позволяет использовать сублингвальный прием препарата для купирования приступов стенокардии, но эффект наступает позже, чем после сублингвального приема нитроглицерина.

Динитросорбилонг — отечественный препарат ИДН, фиксированный на сополимерных пластинах для буккального применения. Антиангинальный эффект после аппликации препарата на слизистую оболочку десны возникает через 15 мин, продолжаясь от 6 ч (доза 20 мг) до 10 ч (доза 40 мг). Биодоступность динитросорбилонга — около 100%, что в несколько раз превышает биодоступность ИДН при приеме внутрь. У динитросорбилонга выше и максимальная концентрация в крови, площадь под фармакокинетической кривой и среднее время удержания препарата в крови. Показания к применению динитросорбилонга те же, что и для ИДН.

Изосорбида-5-мононитрат

Изосорбида-5-мононитрат (ИМН) является фармакологически активным метаболитом изосорбида динитрата.

Препараты ИМН (мономак, моночинкве, оликард, монизид) в таблетках по 10, 20, 40 и 50 мг при приеме внутрь имеют биодоступность около 100%, так как нет потерь препарата при его первом прохождении через печень. $T_{1/2}$ при приеме внутрь — 4,1 ч, после внутривенного введения — 4,6 ч. У больных с сердечной недостаточностью период полувыведения ИМН составляет $5,6 \pm 2,8$ ч (у ИДН — $2,3 \pm 1,3$ ч), а концентрация ИМН в крови в 10 раз выше, чем при применении ИДН. Выявить в крови лекарство можно уже через 3,5 мин, максимум концентрации наблюдается через 30 мин. Существует прямая зависимость между концентрацией в крови, площадью под кривой “концентрация—время” и дозой принятого препарата. Минимальная терапевтическая концентрация ИМН в крови — 100 нг/мл. Препарат выводится не печенью, а почками, почечный клиренс высокий и составляет 1,8 л/мин. Гепатоцеллюлярная и почечная недостаточность не меняют существенно кинетику ИМН.

Пролонгированные формы ИМН для перорального приема используют в дозе 50 или 100 мг 1 раз в сутки. Имеется прямая связь между дозой и концентрацией препарата в крови. При длительном приеме биодоступность пролонгированных форм ИМН ниже (84%), чем обычных таблеток (100%). У препарата с замедленным высвобождением активного соединения максимальная концентрация в крови достигается через 5 ч, а среднее время поддержания терапевтической концентрации (не менее 100 нг/мл) — 17 ч.

После внутривенного введения в дозе 20 мг ИМН распределяется в органах и тканях в течение 9 мин. Объем распределения — 0,6–0,7 л/кг. $T_{1/2}$ колеблется от 4,1 до 4,6 ч. Прослеживается строгая корреляция между концентрацией ИМН в крови и снижением давления в легочной артерии у больных острым ИМ. Клиренс препарата

после его внутривенного введения составляет 115–140 мл/мин.

Преимущества ИМН по сравнению с ИДН:

- прием один раз в сутки;
- возможность применения в любом возрасте;
- возможность применения при заболеваниях печени и почек.

Прием ИМН в дозе 20 мг 2–3 раза в сутки в течение 1–2 мес не приводит к развитию толерантности, в то время как при применении более высоких доз (по 50 мг 3 раза в день) она возникает довольно быстро. Доза 20 мг обычных таблеток ИМН эквивалентна 20 мг пролонгированной формы ИДН.

Антиангинальный эффект после приема пролонгированных форм ИМН в дозах 50 и 100 мг 1 раз в день наступает через 4 ч, но через 20–24 ч эффект уже не выражен, что можно объяснить развитием тахифилаксии (ранней толерантности) к препарату. Поэтому при очевидной высокой эффективности обычных таблеток ИМН эффективность его пролонгированных форм еще требует дальнейшего уточнения.

ИМН не следует назначать больным острым ИМ с низким давлением наполнения ЛЖ, при острой левожелудочковой недостаточности, выраженной гипотензии и в первом триместре беременности.

Побочные эффекты нитратов

Головная боль — наиболее частый побочный эффект — наблюдается обычно в начале лечения, а в последующем чаще всего она прекращается. Снижение дозы, изменение пути введения препарата или применение анальгетиков уменьшают головную боль.

Постуральная гипотензия проявляется головокружением, слабостью и даже кратковременной потерей сознания. Прием алкоголя усиливает эти явления.

Метгемоглобинемия, а также тяжелое отравление нитратами встречаются в основном у детей младшего возраста.

Толерантность к нитратам характеризуется учащением приступов стенокардии, появлением стенокардии покоя, увеличением потребности в нитроглицерине на фоне постоянного приема нитратов. При этом возвращается или уменьшается эффект от приема различных нитратов, а также укорачивается продолжительность их действия, что влечет за собой потребность в увеличении доз для достижения антиангинального или гемодинамического эффекта.

Механизм и причины толерантности к нитратам при регулярном приеме остаются неясными. Рассматриваются теории “сульфгидрильного истощения”, активации контррегуляторных гормонов (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, катехоламины) на фоне снижения на 20% почечного кровотока при приеме нитратов и др.

Частота развития толерантности для разных препаратов различна. Так, при приеме нитросорбида частичная или полная толерантность развивается у 58% больных.

Выраженность толерантности прямо пропорциональна дозе и частоте приема нитратов. Поэтому в первую очередь следует выбирать наиболее приемлемые для данного больного лекарственную форму и дозировку. При длительном применении лекарственных форм короткого действия (сублингвальных или в виде аэрозоля) ослабления их действия не наблюдается. При использовании буккальных форм нитроглицерина признаков ослабления их антиангинальной активности также не отмечено. По-видимому, это обусловлено тем, что в промежутках между их применением препарат полностью исчезает из крови (“без-нитратный промежуток”) вследствие быстрого прекращения его поступления в организм при рассасывании таблетки, и тем, что буккальные формы не назначают на ночь, и имеются периоды, когда препарат отсутствует в организме. При регулярном применении пролонгированных форм нитроглицерина и ИДН, особенно пластырей

и мазей, препарат почти все время присутствует в крови, поэтому риск развития толерантности значительно возрастает.

Учитывая, что у большинства больных стенокардией напряжения отсутствуют ее ночные приступы, одним из **способов преодоления толерантности** является прерывистое применение нитратов: назначение ИДН не 4, а лишь 2 раза — утром и днем. При этом утренняя доза препарата действует до обеда, а дневная — до вечера. Трансдермальные формы нитроглицерина рекомендуют снимать с тела на ночь, создавая таким образом период, свободный от действия препарата. Однако при этом в редких случаях описано развитие синдрома отмены, связанного с резким прекращением поступления нитроглицерина в организм. Об этом свидетельствуют как результаты повторных нагрузочных проб, так и приступы стенокардии, которые могут возникать при внезапном прекращении внутривенной инфузии нитроглицерина. Рекомендуется также чередовать в течение суток прием нитратов и антагонистов кальция.

Взаимодействие нитратов с другими препаратами

Прием аспирина в дозе 1 г/сут может привести к повышению концентрации нитроглицерина в крови, по-видимому, вследствие уменьшения под влиянием аспирина кровотока в печени и почечного клиренса нитроглицерина. Аспирин и изосорбида динитрат, примененные одновременно во время коронарографии и катетеризации венечных артерий, не воздействовали на просвет сосудов и коронарное сопротивление.

Взаимодействуя с антиангинальными и гипотензивными средствами, нитраты могут усилить гипотензивный эффект, что, в свою очередь, становится причиной тяжелой артериальной гипотонии, брадикардии и даже асистолии желудочков.

Барбитураты ускоряют метаболизм нитратов в печени, снижая их концентрации в крови.

Молсидомин

Препарат обладает выраженным антиангинальным действием. Многие его свойства остаются неизученными, поэтому его реже назначают больным ИБС.

Хотя по химической структуре молсидомин существенно отличается от органических нитратов, по механизму действия он очень близок к ним благодаря наличию в его молекуле нескольких атомов азота. Как и нитраты, молсидомин в конечном счете образует окись азота (NO), которая представляет собой эндотелиальный релаксирующий фактор. Однако для превращения молсидомина в NO не требуется наличия сульфгидрильных групп и участия гуанилатциклазы, что необходимо для проявления действия нитратов. Поэтому при длительном назначении молсидомина толерантность к нему развивается реже.

Как антиангинальный препарат молсидомин используют в таблетках для приема внутрь по 2 и 4 мг. После приема (натощак) действие молсидомина начинается достаточно быстро – в течение 15–20 мин, что делает препарат весьма удобным в случаях, когда необходимо быстро добиться терапевтического эффекта. Продолжительность антиангинального действия после приема обычных таблеток молсидомина внутрь (2–4 мг) в среднем составляет 3–4 ч, однако значительно колеблется у разных больных (от 1 до 6 ч). Столь же велики и колебания эффективной разовой дозы: примерно у 30–40% больных она составляет 2 мг, у 40–50% – 4 мг, а у 10–20% для достижения эффекта требуется 6–8 мг и более.

Для контроля эффективности молсидомина (как и нитратов пролонгированного действия) можно регистрировать величину систолического АД (САД) в состоянии покоя. Установлено, что после приема эффективных доз молсидомина САД в покое практически всегда снижается на 15–20 мм рт. ст. (а иногда и на 25 мм рт. ст.). Поэтому при сомнениях относительно эффективности выбранной дозы препарата можно реко-

мендовать измерять САД в покое до приема молсидомина и через 1–1,5 ч после. Если величина САД не уменьшается в достаточной степени, значит, эта доза малоэффективна, и необходимо ее увеличить. Препарат принимают 4 раза в день.

Таблетки молсидомина пролонгированного действия позволяют снизить частоту приема до 1–3 раз в день. При этом возрастает риск развития толерантности к нему, но в гораздо меньшей степени, чем при приеме органических нитратов.

Побочные эффекты молсидомина аналогичны наблюдаемым при применении нитратов.

β-блокаторы

β-блокаторы рекомендуется применять у всех больных с ОКС при отсутствии противопоказаний, причем у больных с высоким риском неблагоприятных событий сначала предпочтителен внутривенный путь введения. Нет доказательств того, что какой-то конкретный β-блокатор более эффективен. При наличии сопутствующей бронхолегочной патологии следует начинать лечение с короткодействующих препаратов. При развитии **нестабильной стенокардии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН)** препаратами выбора могут являться два препарата с доказанной безопасностью и эффективностью при ХСН: бисопролол или метопролол (в последнем случае – обычные таблетки с последующим переводом на таблетки с замедленным высвобождением).

Бисопролол является относительно недавно разработанным высокоселективным антагонистом β₁-адренорецепторов. Сродство бисопролола к β₁-адренорецепторам в 100 раз более высокое, чем к β₂-адренорецепторам. Клинически эта селективность к β₁-адренорецепторам оказывается значимой при стенокардии с доказанным участием коронароспазма в ее патогенезе (при

нестабильной стенокардии имеет значение локальный спазм коронарной артерии в месте эрозии или разрыва атеросклеротической бляшки — наряду с нарастающим тромбозом), при сахарном диабете и др. Бисопролол не обладает внутренней симпатомиметической активностью. Его гемодинамическое действие заключается в уменьшении частоты сердечных сокращений в покое и при нагрузке, силы сердечных сокращений и постнагрузки на сердце путем снижения системного АД, что уменьшает потребность миокарда в кислороде.

Фармакокинетика бисопролола характеризуется двумя благоприятными свойствами: большим периодом полувыведения, позволяющим назначать его 1 раз в день, и сбалансированным клиренсом (препарат выводится и почками, и печенью, что позволяет не проводить коррекцию его дозы у пациентов с заболеваниями печени и/или почек).

Исследования с бисопрололом при стабильной стенокардии продемонстрировали значительное снижение количества и продолжительности транзиторных ишемических эпизодов. Предварительные данные проспективного наблюдения показывают, что снижение “суммарной ишемической нагрузки” проявляется у таких пациентов в улучшении прогноза.

При нестабильной стенокардии для купирования острой ишемии миокарда назначают:

- атенолол: в/в 5 мг за 5 мин, затем через 10 мин еще 5 мг, через 10–15 мин начать прием внутрь (50–100 мг, 1–2 раза в день);
- метопролол: в/в инфузия 2,5 мг/мин до общей дозы 15 мг, через 15 мин начать прием внутрь (50 мг каждые 6 ч в течение

48 ч, затем интервалы между приемами могут быть увеличены; поддерживающая доза 100 мг 2–3 раза в сутки);

- пропранолол: в/в 1 мг в течение 1 мин, при необходимости — повторно (с интервалами как минимум 2 мин) до общей дозы 10 мг. Уже через 1 ч можно начать прием внутрь в дозе 40–80 мг каждые 4 ч, а при необходимости возможно увеличение дозы до 360–400 мг/сут.

Антагонисты кальция

При метаанализе влияния антагонистов кальция на смертность и развитие нефатального ИМ при ОКС показано, что этот класс препаратов не предотвращает развитие острого ИМ и не снижает летальность. Более того, анализ данных некоторых неслучайных исследований показал, что применение короткодействующего нифедипина может быть связано с увеличением смертности. С другой стороны, есть данные о положительном действии ритмозамедляющих антагонистов кальция (верапамила и дилтиазема) при ИМ без зубца Q.

Очевидно, роль ритмозамедляющих антагонистов кальция при ОКС может быть на сегодня определена как альтернатива β -блокаторам у больных, которым они противопоказаны, а также в качестве дополнения к β -блокаторам и нитратам при недостаточной эффективности этой комбинации с целью уменьшения симптомов. Не следует применять у таких больных дигидропиридиновые антагонисты кальция (группы нифедипина) без сопутствующей терапии β -блокаторами; то же касается и больных с клинически явной или скрытой сердечной недостаточностью.

Продолжение следует