

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

© В.В. Гайворонская, С.В. Оковитый

Российская Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Ключевые слова

ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, стенокардия, артериальная гипертензия, дислипидемии

Гайворонская В.В., Оковитый С.В. Клиническая фармакология средств лечения ишемической болезни сердца // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2003. — Т. 2. — № 4. — С. 45–70.

Обзорная лекция, посвященная современным принципам и подходам в лечении ишемической болезни сердца. Основное внимание уделяется лечению неосложненного и осложненного инфаркта миокарда; разным вариантам стенокардии; осложнениям, связанным с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, дислипидемиями. Библ. 41 назв.

К началу XXI столетия сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смертности населения в развитых странах. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одна из наиболее часто встречающихся патологий сердечно-сосудистой системы (ССС), на долю которого приходится около 50% всех случаев смертности больных кардиологического профиля.

ИБС — заболевание сердечной мышцы, обусловленное нарушением равновесия между потребностью миокарда в кислороде и возможностями его кровоснабжения.

Основными причинами развития ИБС являются:

1. Атеросклероз коронарных артерий, который является у 80–97% больных ИБС.
 2. Нарушение системного гемостаза, проявляющееся в повышении свертывающей активности крови, усилении агрегации тромбоцитов, снижении синтеза протастаклина.
 3. Недостаточно развитая сеть коллатерального кровообращения в миокарде.
- К факторам риска развития ИБС относятся:
1. Гиперхолестеринемия, особенно наследственно обусловленная.
 2. Артериальная гипертензия.
 3. Нарушения обмена (сахарный диабет).
 4. Курение.
 5. Злоупотребление алкоголем.
 6. Ожирение.

7. Гиподинамия.

8. Психоэмоциональное напряжение.

Исходя из определения ИБС, фармакотерапия стенокардии должна быть направлена на:

- снижение потребности миокарда в кислороде;
- увеличение доставки кислорода к миокарду;
- понижение свертывающей активности крови;
- нормализацию липидного обмена;
- улучшение метаболических процессов в кардиомиоцитах.

КЛАССИФИКАЦИЯ СРЕДСТВ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА:

- Антиангинальные средства;
- Антитромботические средства:
- фибринолитики;
- антикоагулянты;
- антиагреганты;
- Гиполипидемические средства;
- Средства, улучшающие метаболизм сердечной мышцы.

АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

Из большого числа антиангинальных средств строгую проверку временем прошли и доказали свою высокую эффективность в клинической практике три основные группы лекарственных препаратов: нитраты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов.

Классификация антиангинальных средств

Средства, снижающие кислородный запрос миокарда

- Нитраты:
нитроглицерин и его депо-препараты;
изосорбида динитрат;
изосорбида моонитрат.
- Сиднонимин.
- Бета-адреноблокаторы:
неселективные без внутренней симпатомиметической активности (ВСМА);
неселективные с ВСМА;
селективные без ВСМА;
селективные с ВСМА.

- Блокаторы кальциевых каналов: производные фенилалкиламина; производные бензотиазепина.

Средства, улучшающие доставку кислорода к миокарду

- Блокаторы кальциевых каналов (производные дигидропиридина).

- Потенциаторы аденозина.

Средства, повышающие устойчивость миокарда к гипоксии:

- Препараты с поливалентным действием;
- Сукцинатобразующие средства;
- Естественные компоненты дыхательной цепи;
- Искусственные редокс-системы;
- Макроэргические соединения.

Нитраты

- Нитроглицерин и его депо-препараты:
Нитроглицерин Тринитролонг
Нитронг Нитродерм
Нитро-Мак Нит-Рет
Сустак Сустонит
- Изосорбида динитрат (Нитросорбид, Изо-Мак).
- Изосорбида мононитрат (Монизол, Моно-Мак).

В эндотелии сосудов образуется высокоактивное сосудорасширяющее вещество — эндотелиальный релаксирующий фактор (ЭРФ). По химической структуре ЭРФ аналогичен оксиду азота (NO). Считается, что эндотелиальная дисфункция, сопровождающая патологию коронарных и других сосудов, может быть обусловлена недостаточным синтезом ЭРФ.

Нитраты в процессе метаболизма высвобождают NO, который активирует гуанилатциклазу и повышает содержание цГМФ в гладкомышечных клетках сосудов (рис. 2). цГМФ способствует дефосфорилированию легких цепей миозина, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры и расширению сосудов.

Механизм действия нитратов на системном уровне представлен на рис. 1.

Несмотря на то, что нитраты расширяют коронарные сосуды и перераспределяют кровоток в пользу субэндокардиальных слоев миокарда, основным в ме-

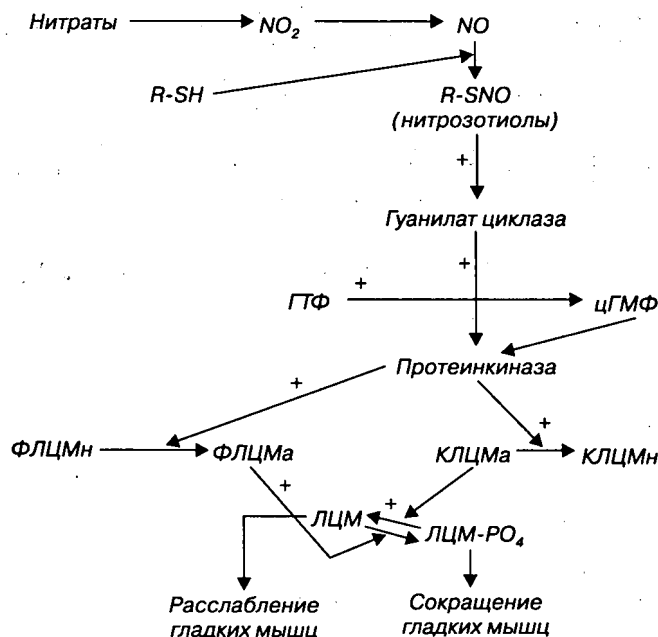


Рис. 2. Механизм антиангинального действия нитратов на клеточном уровне:

ЛЦМ — легкие цепи миозина; КЛЦМ — киназа легких цепей миозина (а — активная, н — неактивная); ФЛЦМ — фосфатаза легких цепей миозина (а — активная, н — неактивная)

ханизме их антиангинального действия является снижение работы сердца и, соответственно, кислородного запроса миокарда за счет уменьшения пред- и постнагрузки. Кроме того, редуцируются явления эндотелиальной дисфункции, тормозится агрегация тромбоцитов.

Наибольшее применение в кардиологической практике имеют препараты, приведенные в табл. 1.

Нитроглицерин. Показаниями к назначению нитроглицерина являются:

- купирование приступа стенокардии (сублингвально);
- лечение нестабильной стенокардии (сублингвально, внутривенно);

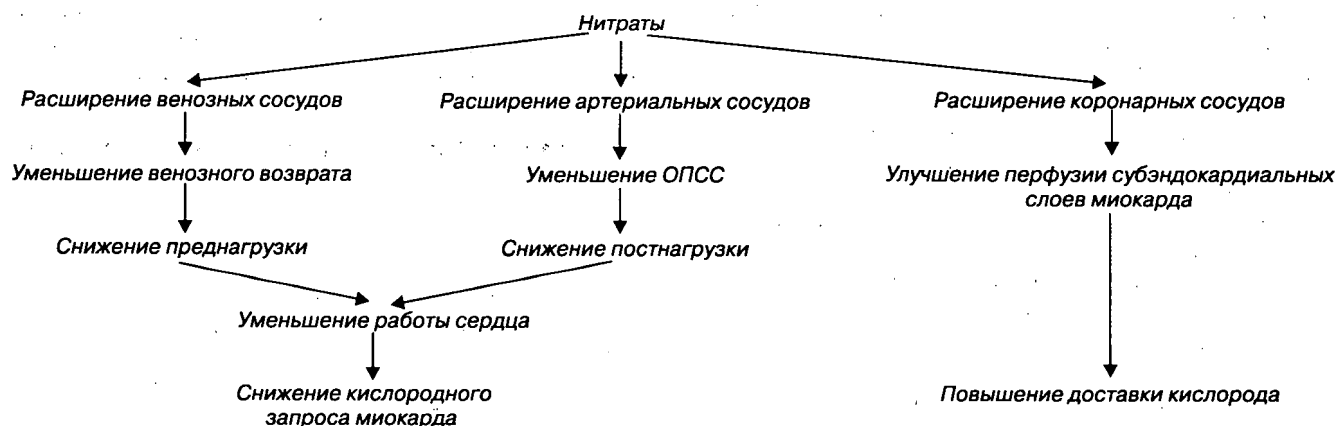


Рис. 1. Механизм действия нитратов на системном уровне:

ОПСС — общее периферическое сопротивление сосудов

■ Таблица 1. Фармакокинетика препаратов органических нитратов

Показатели	Нитроглицерин	Изосорбида динитрат	Изосорбида моонитрат
Биодоступность	0–10% (сублингвально 50%)	20–30% (сублингвально 59%)	Перорально до 100%
Эффект первого прохождения	+	+	+
Активные метаболиты	+	+	–
Период полувыведения	2–4 мин	30–40 (до 90) мин	240–360 мин
Плазменный клиренс	50–70 л/мин	4 л/мин	0,11 л/мин
Объем распределения	3 л/кг	4 л/кг	0,6 л/кг
Длительность действия	Короткая (сублингвально 10–30 мин)	Средняя (сублингвально 30–60 мин, перорально 180–360 мин)	Длительная (перорально 300–360 мин)

■ острый период инфаркта миокарда (как правило, внутривенно);

■ купирование спазма коронарных артерий при коронароангиографии (внутривенно).

Эффект при сублингвальном приеме наступает через 1–3 мин, продолжается 20–30 мин. Следует иметь в виду, что срок хранения препарата в фабричной упаковке 1 год, а после вскрытия конвалюты при правильном хранении около 1–2 месяцев, после чего конвалюта должна быть заменена на новую.

Критерии достаточности дозы препаратов нитроглицерина при пероральном приеме:

- снижение АД на 10–15 мм рт. ст.;
- увеличение ЧСС на 10–15 уд./мин;
- прирост времени на парной ВЭМ 2 мин и более (один тест до приема, один на максимуме действия).

Для профилактики приступов стенокардии и prolongирования антиангинального действия нитроглицерина используются препараты депо-нитроглицерина: сус-так-мите (2,5 мг), форте (6,4 мг), нитронг-мите (2,6 мг), форте (6,5 мг), нитро-мак ретард (2,5 мг, 5 мг), нит-рет (2,5 мг). Дозировка препаратов депо-нитроглицерина устанавливается индивидуально в зависимости от чувствительности больного к нитратам и тяжести заболевания. Разовая доза обычно составляет 1–2 таблетки (2,6–6,4 мг), максимальная разовая доза не более 13 мг, суточная — 39 мг. Таблетки ретард назначают 2 раза в сутки, остальные — 4–6 раз в сутки. Следует отметить, что эффект форм мите практически не отличается от эффекта плацебо, так как экспериментально установлено, что формы препаратов с содержанием нитроглицерина до 5 мг практически полностью разрушаются в печени, не достигая системного кровотока. В настоящее время депо-препараты нитроглицерина могут быть рекомендованы только больным с очень высокой чувствительностью к нитропрепаратам ввиду их малой эффективности.

Иногда используются трансдермальные формы нитроглицерина: пластырь нитродерм, наклеиваемый 2–3 раза в сутки; нитродиск, применяемый 1 раз в сутки; 2% нитроглицериновая мазь, наносимая на кожу каждые 3–6 ч. Однако к трансдермальным

формам нитроглицерина очень быстро развивается толерантность, поэтому в настоящее время они практически не используются.

Изосорбида динитрат. Как и нитроглицерин, изосорбида динитрат оказывает антиангинальный эффект за счет «гемодинамической разгрузки» миокарда в результате преимущественного (на 40%) снижения венозного тонуса. При сублингвальном приеме (после разжевывания таблетки) эффект развивается через 3–5 мин и сохраняется до 60 минут. При приеме внутрь скорость и длительность действия препарата составляет соответственно 20–30 мин и 2–3 ч, поэтому нитросорбид может использоваться и для лечения ИБС, и для купирования приступа стенокардии.

Пролонгированные формы изосорбида динитрата (изомак-ретард) назначаются 2–3 раза в сутки. Изокет-ретард и кардикет-ретард — препараты более длительного действия — могут назначаться 1–2 раза в сутки.

Изосорбид-5-моонитрат (моно-мак, оликард-ретард, элантан, изомонит, монизид) значительно отличается от других нитратов по своим фармакокинетическим показателям. Биодоступность его составляет 100%, кроме того, у препарата отсутствует эффект первого прохождения и период полувыведения составляет 4–5 ч; что позволяет назначать его 2 или 3 раза в сутки, причем даже обычные, не пролонгированные формы.

■ Побочные эффекты нитратов

1. Ортостатическая гипотония, рефлекторная тахикардия. Следует подчеркнуть, что расширение вен и артерий, приводящее к понижению АД, лежит в основе терапевтического действия нитратов при ИБС, но если снижение АД превышает «терапевтические границы» более, чем на 10 мм рт. ст., может возникнуть коллапсодная реакция.

2. Головные боли за счет расширения мозговых сосудов и повышения внутричерепного давления.

3. Толерантность (привыкание) к нитратам, развивающаяся при длительном, регулярном, частом применении препаратов, особенно в высоких дозах или несоблюдении безнитратного периода.

Механизмы развития толерантности:

- а) уменьшение активности гуанилатциклазы и уровня цГМФ;
- б) снижение содержания SH-групп, обеспечивающих превращение нитратов в оксид азота и нитрозотиолы;
- в) активация симпато-адреналовой системы (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС);
- г) увеличение продукции гипероксидов;
- д) уменьшение биотрансформации нитратов.

■ Мероприятия по профилактике толерантности к нитратам:

- а) увеличение дозы препарата; однако в большинстве случаев этот метод дает временный эффект, так как к большей дозе также развивается привыкание;
- б) прерывистый способ назначения нитратов, основанный на восстановлении чувствительности организма к препаратам в так называемый «безнитратный период», продолжительность которого в течение суток должна составлять не менее 8–12 ч; в это время можно использовать антиангинальные препараты других групп;
- в) сочетание нитратов с ингибиторами АПФ (каптоприл, периндоприл) для восстановления содержания SH-групп в эндотелии и снижения активности РААС;
- г) сочетание нитратов с бета-блокаторами или блокаторами кальциевых каналов;
- д) сочетание нитратов с антиоксидантными витаминами.

4. Для нитратов характерен феномен «отдачи», когда при внезапном прекращении приема препаратов после длительной терапии отмечается значительное ухудшение течения заболевания (учащаются приступы стенокардии, усиливается болевой синдром). Профилактика феномена отдачи осуществляется постепенным снижением дозы, частоты приема препаратов.

■ Противопоказания к применению нитропрепаратов:

- а) АД ниже 100/60 мм рт.ст.;
- б) кардиогенный шок;
- в) внутримозговые кровоизлияния;
- г) гиповолемия;
- д) токсический отек легких;
- е) констриктивный перикардит;
- ж) повышенная чувствительность к нитропрепаратам.

Сиднонимины

Единственным используемым препаратом этой группы является молсидомин (сиднофарм, корватон). Механизм его действия на клеточном и системном уровнях близок к таковому нитратов, но в отличие от последних молсидомин увеличивает образование цГМФ, не образуя нитрозотиолы. Поэтому к нему практически не развивается толерантность. Начало действия молсидомина при пероральном приеме — 20 мин, длительность до 6 ч. При сублингвальном приеме эффект наступает через 5 мин и длится 6–7 ч. Чаще используются ретардные формы препарата, содержащие по 8 мг активного вещества. Такие формы молсидомина удобно применять в «безнитратный период», так как препарат не дает перекрестной резис-

тентности с нитратами. Побочные эффекты молсидомина сходны с побочными эффектами нитратов, но они менее выражены и, в целом, препарат лучше переносится.

Бета-адреноблокаторы и смешанные адреноблокаторы

1. Бета-адреноблокаторы

1.1. Неселективные (бета-1, бета-2) без ВСМА

Пропранолол Надолол
Тимолол

1.2. Неселективные (бета-1, бета-2) с ВСМА

Пиндолол Пенбутолол
Оксспренолол Бопиндолол

1.3. Селективные (бета-1) без ВСМА

Метопролол Атенолол
Талинолол Бетаксолол
Бисопролол

1.4. Селективные (бета-1) с ВСМА

Ацебутолол

1.5. Селективные (бета-1) с вазодилатирующим действием

Небиволол Целипролол
Бусиндолол

2. Смешанные адреноблокаторы (бета, альфа-1)

Лабеталол Карведилол

Бета-адреноблокаторы — это вторая группа лекарственных средств, применяемых для лечения ИБС. Это пока единственные препараты, которые снижают случаи внезапной смерти у больных с ИБС, уменьшают летальность в остром периоде инфаркта миокарда и частоту повторного инфаркта миокарда. В основе фармакологической классификации бета-адреноблокаторов лежит несколько специфических характеристик, таких, как кардиоселективность — способность препаратов в терапевтических дозах избирательно блокировать бета-1-адренорецепторы сердца. Кардиоселективные препараты меньше оказывают побочных эффектов, связанных с блокадой бета-2-адренорецепторов (бронхоспазм, спазм периферических сосудов, повышение сократительной активности миомерия). У части препаратов есть внутренняя симпатомиметическая активность. Они, экранируя бета-адренорецепторы от действия катехоламинов, в то же время поддерживают определенный уровень активации сопряженной с рецепторами аденилатциклазы. Эти препараты в меньшей степени снижают силу и частоту сердечных сокращений, реже вызывают бронхоспазм и спазм периферических сосудов, практически не влияют на углеводный обмен и уровень липидов крови.

Важное клиническое значение имеют такие свойства бета-адреноблокаторов, как липо- и гидрофильность. На основании этого показателя бета-адреноблокаторы разделяют на три группы: липофильные; гидрофильные и амфилифные (табл. 2).

Липофильные бета-адреноблокаторы (бетаксолол, метопролол, пропранолол и др.) быстро и дос-

■ Таблица 2. Некоторые фармакокинетические показатели бета-адреноблокаторов

Препарат	Липофильность	Биодоступность, %	T _{1/2} , ч	Выведение, %	
				Печенью	Почками
Липофильные					
Бетаксолол	+3	80–90	14–22	85	15
Метопролол	+3	50	3–4	100	0
Небиволол	+2	12–96	10–44	60	40
Оксспренолол	+3	30–60	2–3	100	0
Пиндолол	+2	90–95	3–4	60	40
Пропранолол	+3	30	2–5	100	0
Тимолол	+3	70	4–5	80	20
Гидрофильные					
Атенолол	–1	40–60	6–9	10	90
Надолол	–1	30	14–24	0	100
Амфогильные					
Биспролол	+2	85–90	10–12	50	50
Ацебутолол	+2	20–60	3–4	60	40
Целипролол	+1	30–70	5–6	40	60

таточно полно всасываются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), метаболизируются в печени (80–100%).

Гидрофильные бета-адреноблокаторы (атенолол, надолл и др.) неполностью и неравномерно всасываются в ЖКТ. Обычно они в незначительной степени метаболизируются в печени и экскретируются почками либо в неизменном виде (40–70%), либо в виде метаболитов. Гидрофильные бета-адреноблокаторы проникают через гематоэнцефалический барьер хуже, чем липофильные препараты, поэтому принято считать, что они реже вызывают побочные эффекты со стороны ЦНС.

Амфогильные бета-адреноблокаторы (ацебутолол, целипролол, биспролол), растворяющиеся как в липидах, так и в воде, имеют два основных пути элиминации из организма — печеночный метаболизм и почечную экскрецию (в неизменном виде).

По-видимому, лишь липофильные бета-адреноблокаторы (биспролол, метопролол, пропранолол, тимолол, ацебутолол) обладают кардиопротекторным действием независимо от наличия или отсутствия у них селективности. Эти препараты при длительном применении после инфаркта миокарда снижают смертность на 20–50%.

Особую группу представляют собой бета-адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами. Данное свойство реализуется различными путями. Так, например, у целипролола вазодилатация связана с бета-2-адреномиметическим действием. У небиволола расширение сосудов опосредуется увеличением содержания ЭРФ в эндотелии сосудов за счет антагонизма с N-монометил-L-аргинином (L-NMMA) — конкурентным ингибитором NO-синтазы.

Механизм антиангинального действия бета-адреноблокаторов заключается в блокаде бета-1-адренорецепторов сердца, приводящей к уменьшению частоты и силы сердечных сокращений, а соответственно, работы сердца и кислородного запроса миокарда. Кроме того, бета-адреноблокаторы перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированных субэндокардиальных слоев миокарда.

Показания к применению бета-адреноблокаторов:

■ лечение ИБС, начиная со II-го функционального класса;

■ инфаркт миокарда (острый период);

■ постинфарктный период (1–3 года после инфаркта).

Предпочтительнее назначать бета-адреноблокаторы больным, страдающим ИБС с сопутствующими заболеваниями: гипертонической болезнью, суправентрикулярными тахикардиями, желудочковыми экстрасистолиями.

Терапию бета-блокаторами начинают с минимальных суточных доз с последующим их увеличением через 4–5 дней до необходимого эффекта. Критерием достаточности дозы принято считать снижение ЧСС до 55–60 в 1 мин в покое. Но при подборе доз препаратов с внутренней симпатомиметической активностью не следует ориентироваться на частоту сердечных сокращений.

Основные сведения по применению бета-адреноблокаторов при ИБС представлены в табл. 3.

■ **Побочные эффекты (ПЭ) бета-адреноблокаторов:** связанные с блокадой бета-1-адренорецепторов сердца (кардиальные ПЭ):

- брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада;
- снижение силы сердечных сокращений;
- гипотензия;

■ **Таблица 3.** Рекомендуемые дозы, кратность назначения и отдельные фармакокинетические параметры бета-адреноблокаторов, используемых для лечения ИБС

Препарат	Антиангинальный эффект, ч			Начальная доза, мг	Средняя терапевтическая доза, мг	Максимальная доза, мг/сут	Кратность назначения (раз в сутки)
	Начало	Максимум	Продолжительность				
Атенолол	1 (в/в — 0,1)	2–4	24 (в/в — 6)	50	100	200	1 (2)
Ацebutолол	1–3	3–8	12–24	200	300	1200	2
Бетасолол	2–3	3–4	До 24	10	10–20		1
Бисопролол	~1	2–4	До 24	2,5	5–10	20	1
Метопролол	1 (в/в — 0,1)	1–2	~12	50–100	100	450	2
Метопролол ЗОК	1–2	3–7	24	25–100	50–150	200	1
Надолол	1–2	3–4	24	20–40	40–160	240	1
Оксипролол			12	20	60–80	160	2
Пиндолол	1	2–3	12–24	5	15	45–60	3
Пропранолол	1–2 (в/в — 0,1)	~3	>6 (в/в — до 2–4)	10–20	40	До 640	3–4
					80		3
					120		2
					240		2
Целипролол	2	12	24	200	400–500	600	1
Пенбутолол	~1	2–3	20–24	20	40–60	80	1
Талинолол	2–4			50–100	150–200	400–600	2–3
Тимолол	~1	~2	8–12	5	15–20		2–3

(В меньшей степени кардиальные ПЭ вызывают препараты с ВСМА.)

побочные эффекты, связанные с блокадой бета-2-адренорецепторов гладкой мускулатуры:

- а) бронхоспазм;
- б) спазм периферических сосудов;
- в) повышение сократительной активности миомерия.

Кроме того, бета-адреноблокаторы нарушают толерантность к глюкозе, подавляя механизмы, противодействующие гипогликемии при сахарном диабете. Бета-адреноблокаторы обладают проатерогенным эффектом, повышая уровень триглицеридов и снижая содержание липопротеидов высокой плотности. Селективные бета-1-адреноблокаторы и бета-адреноблокаторы с ВСМА данные побочные эффекты вызывают в меньшей степени. Липофильные бета-адреноблокаторы могут вызывать ПЭ со стороны ЦНС (слабость, апатия, сонливость, кошмарные сновидения, депрессия и т. д.). И, наконец, бета-адреноблокаторы вызывают феномен «отдачи».

Блокаторы кальциевых каналов (БКК)

БКК — это препараты, блокирующие потенциалзависимые кальциевые каналы мембран и препятствующие входу кальция в клетку (табл. 4). Кальциевые каналы подразделяются на 6 основных типов. Функцией кальциевых каналов L-типа в сердце является автоматизм клеток синусового узла, проведение импульса че-

рез атриовентрикулярный узел, сокращение мышечных волокон кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов. Селективными блокаторами кальциевых каналов L-типа являются верапамил, дилтиазем, нифедипин и др. Кальциевые каналы T-типа ответственны за автоматизм синусового узла, проведение импульса через атриовентрикулярный узел, сокращение гладкомышечных клеток сосудов, регуляцию синтеза белка и пролиферацию клеток. Селективными блокаторами являются мибеградид, циннаризин, флунаризин. Через кальциевые каналы N, P, Q-типа происходит высвобождение некоторых нейромедиаторов и гормонов. И, наконец, кальциевые каналы R-типа участвуют в высвобождении ЭРФ. Селективным блокатором является препарат исадипин. Для лечения заболеваний ССС используются в основном блокаторы кальциевых каналов L-типа.

Блокаторы кальциевых каналов различаются по тропности действия на миокард и сосуды. Производные фенилалкиламинов действуют в первую очередь на сердце (типичные и атипичные кардиомиоциты), производные дигидропиридинов — на сосуды. Производные бензотиазепинов оказывают примерно одинаковое действие на гладкие мышцы сосудов и сердце.

Механизм антиангинального действия фенилалкиламинов связан с уменьшением поступления кальция в кардиомиоциты, клетки синусового узла и проводящей системы сердца. Следовательно, снижается сила и частота сердечных сокращений, работа сердца и кисло-

■ Таблица 4. Блокаторы кальциевых каналов

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa (новые лекарственные формы)	IIb (новые лекарственные вещества)	
Производные фенилалкиламина	Верапамил	Верапамил SR	Галлопамил Анипамил	—
Производные дигидропиридина	Нифедипин Никардипин	Нифедипин SR Нифедипин GITS Никардипин SR	Исрадипин, Исрадипин SR Нисолдипин, Нисолдипин SR Фелодипин, Фелодипин ER Нитрендипин Нимодипин	Амлодипин Лацидипин
Производные бензотиазепина	Дилтиазем	Дилтиазем SR Дилтиазем GITS	Клентиазем	—

Примечание: SR — sustained release (постоянное высвобождение); GITS — gastrointestinal therapeutic system (гастроинтестинальная терапевтическая система); ER — extended release (длительное высвобождение).

родный запрос миокарда. Антиангинальный эффект производных дигидропиридина преимущественно обусловлен снижением поступления кальция в гладкомышечные клетки как коронарных, так и периферических сосудов, что приводит к их расширению. Результатом этого является улучшение коронарного кровотока, снижение пред- и постнагрузки. Таким образом, основными компонентами антиангинального действия блокаторов кальциевых каналов являются:

- прямое снижение потребления кислорода миокардом вследствие отрицательного ино- и хронотропного эффектов;

- не прямое уменьшение потребления кислорода миокардом благодаря снижению пред- и постнагрузки;

- улучшение доставки кислорода к миокарду вследствие расширения коронарных сосудов;

- наличие антиагрегантного эффекта.

Показания к применению блокаторов кальциевых каналов:

- стабильная стенокардия, начиная со II функционального класса;

- вариантная стенокардия (Принцметала); препарат выбора — нифедипин (под язык).

■ Таблица 5. Рекомендуемые дозы, кратность назначения и отдельные фармакокинетические параметры БКК, используемых для лечения ИБС

Препарат	Антиангинальный эффект, ч			Начальная доза, мг	Средняя терапевтическая доза, мг	Максимальная доза, мг/сут	Кратность назначения (раз в сутки)
	Начало	Максимум	Продолжительность				
Верапамил	1–2	3–4	6–8	40	80–120	320	2–3
Верапамил SR		~5	До 24	60–120	180–240	480	1
Дилтиазем				30	60	480	3–6
Дилтиазем-ретард		4–6	12–24	60	90–180	360	1–2
Нифедипин	0,5–1	2	4–6	10	20–30	120	3–4
Нитрендипин		1–2	12–24	5–10	10–20	40	1–2
Никардипин	0,5	1–2	До 6	20	40	120	3
Никардипин-ретард		2–6	До 8–10		60–120		2
Нисолдипин		1–2	До 8–10	2,5–5	5 (10)	20	3 (2)
Нисолдипин-ретард			>10–12		20		1
Фелодипин	2–5		6–8	5	5–10	30	3
Фелодипин-ретард		2–8	~24	2,5	5–10	20	1
Исрадипин		1,5–2	<9	1,25–2,5	2,5–7,5	20	3
Исрадипин SRO			До 24		5–10		1
Амлодипин	1–2	~6–12	24	2,5	5–10	10	1
Риодипин	20–30'	1–2	6	20	20–30	150	3

■ Таблица 6. Достоинства и недостатки различных поколений ББК

Поколение	Достоинства	Недостатки
I поколение		Быстрое начало действия, ведущее к активации САС. Большие колебания между максимальными и минимальными концентрациями препарата в крови на протяжении междозового интервала. Короткая продолжительность действия и необходимость многократного приема. Вариабельная биодоступность и высокая степень пресистемного метаболизма. Низкая тканевая селективность. Высокая частота побочных эффектов.
II поколение	Высокая продолжительность действия. Более высокая селективность к сосудам (для класса IIб). Менее выраженные отрицательные дромо-, ино- и хронотропные эффекты (для класса IIб). Меньше побочных эффектов, обусловленных перепадом концентраций препарата в крови.	Колеблющийся клинический эффект в течение 24 часов. Быстрое снижение активности, вызывающее потерю эффективности. Возможная преходящая активация САС. Нестабильность показателей биодоступности (для ER-форм различная степень биодоступности).
III поколение	Практически не дают перепадов концентрации в крови. Постепенное начало эффекта. Длительное действие, обеспечивающее клинический эффект на протяжении 24 ч.	

Основные сведения по применению блокаторов кальциевых каналов при ИБС представлены в табл. 5.

В настоящее время не рекомендуется применение короткодействующего нифедипина для систематического лечения ишемической болезни сердца и гипертонической болезни, так как при длительном применении препарата увеличивается смертность больных с данными заболеваниями. Нифедипин короткого действия может быть использован только для купирования гипертонического криза и приступа стенокардии Принцметала. Это ограничение не распространяется на ретардные формы препарата.

Препараты II–III поколения обладают улучшенными фармакокинетическими свойствами и вызывают меньше побочных эффектов (табл. 6).

Побочные эффекты ББК:

Кардиальные (наиболее характерные для производных фенилалкиламина):

- брадикардия;
- атриовентрикулярная блокада;
- снижение силы сердечных сокращений;
- гипотензия.

Внекардиальные (более характерные для производных дигидропиридина):

- компенсаторная тахикардия;
- отеки несердечного происхождения;
- покраснение лица;
- запоры.

Препараты других групп, используемые для лечения ИБС. Антиагреганты

1. Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ):

Ацетилсалициловая кислота.

2. Блокаторы АДФ-рецепторов (тиенопиридины):

Тиклопидин, Клопидогрел.

3. Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов:

Моноклональные антитела

Абциксимаб

Циклические пептиды

Эптифибратид (Интегрилин)

Непептидные блокаторы:

Тирофибан, Орбофибан, Ксемилофибан, Ламифибан, Сибрафибан, Фрадафибан.

4. Блокаторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) и потенциаторы аденозина

Дипиридамол.

Одной из причин развития ИБС является изменение функции тромбоцитов (Тц), активация синтеза тромбосана A_2 и снижение образования простаглицлина. Схема каскадной активации тромбоцитов представлена на рис. 3. Общим финальным механизмом активации тромбоцитов является повышение экспрессии гликопротеиновых рецепторов (GP IIb/IIIa-R) на поверхности тромбоцита, что приводит к образованию межтромбоцитарных связей, усилению агрегации тромбоцитов и как следствие — формированию тромба. Следовательно, активная, целенаправленная и длительная антитромбоцитарная терапия является патогенетически обоснованным компонентом лечения больных с острым коронарным синдромом.

Общими показаниями к назначению антиагрегантов являются:

- стабильная стенокардия II–IV функционального класса;
- нестабильная стенокардия;
- инфаркт миокарда;

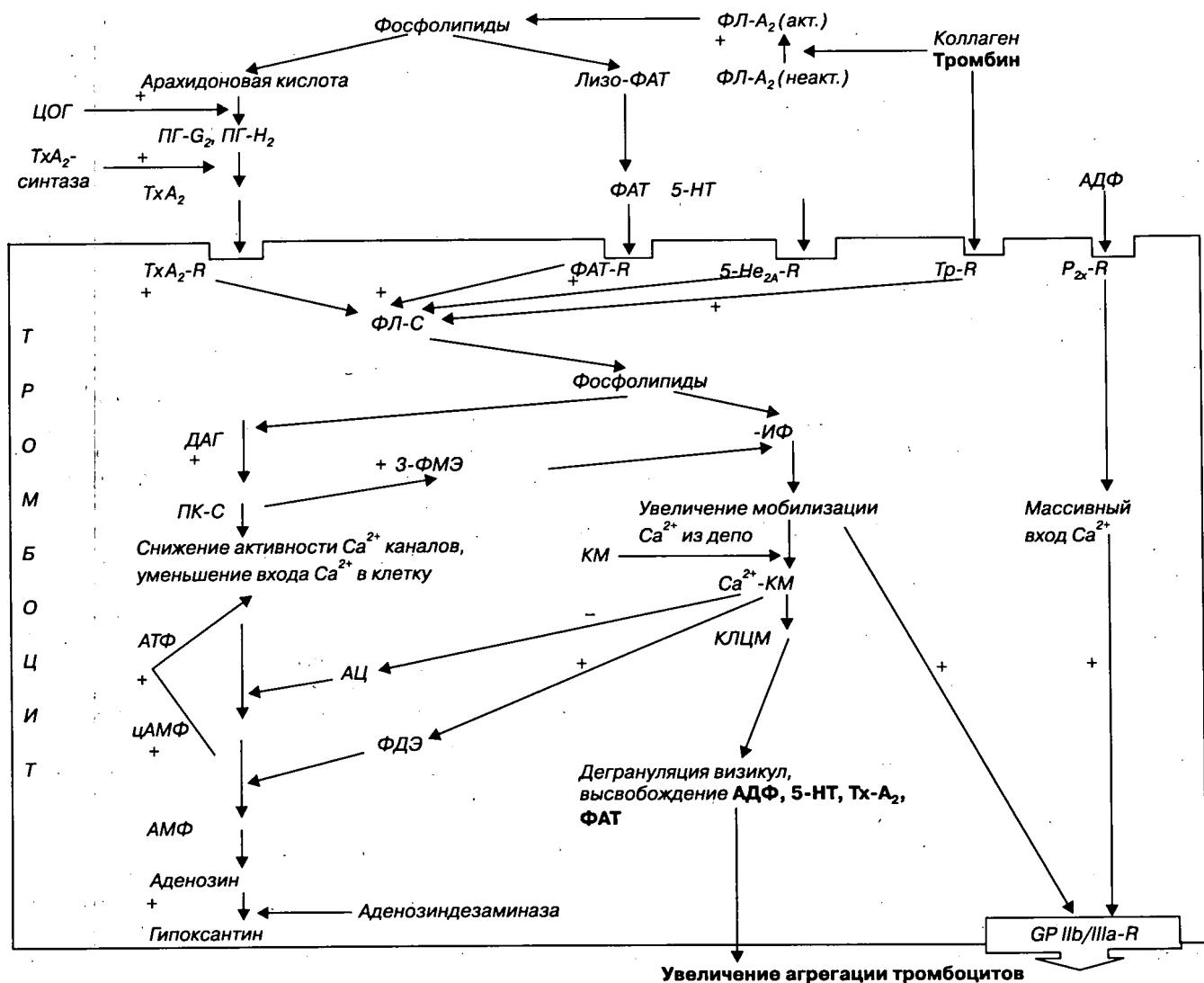


Рис. 3. Схема каскадной активации тромбоцитов

ФЛ — фосфолипаза, Тх-А₂ — тромбоксан А₂; 5-НТ — серотонин; ФАТ — фактор активации тромбоцитов; Тр — тромбин; 3-ФМЭ — 3-фосфомоноэстераза; R — рецептор, ДАГ — диацилглицерол, КМ — кальмодулин; И₃Ф — инозитолтрифосфат, АЦ — аденилатциклаза; ФДЭ — фосфодиэстераза; PK — протеинкиназа, КЛМЦ — киназа легких цепей миозина; GP IIb/IIIa-R — гликопротеиновый рецептор; P_{2x}-R — пуриновый рецептор

- постинфарктный кардиосклероз;
- профилактика тромбозов при кардиохирургических вмешательствах.

Ацетилсалициловая кислота (АЦСК) является неселективным необратимым ингибитором ЦОГ, что приводит к нарушению синтеза циклических эндоперекисей и их метаболитов (тромбоксана и простациклина). Тромбоксан (ТхА₂), являющийся одним из самых мощных агрегационных факторов, синтезируется преимущественно в Тц, длительность жизни которых составляет 7–10 дней. При введении АЦСК происходит необратимая блокада ЦОГ, ресинтез которой невозможен, так как тромбоциты являются безъядерными клетками.

В эндотелии сосудов под влиянием ЦОГ происходит преимущественный синтез простациклина (P_g-I₂), являющегося функциональным антагонистом ТхА₂. АЦСК

блокирует этот процесс в эндотелиоцитах, но так как они являются ядерными клетками, в них быстро происходит ресинтез фермента и восстанавливается продукция простациклина.

Антиагрегантный эффект при применении АЦСК достигается уже в малых дозах (30–325 мг/сут) и сохраняется в течение нескольких дней. При стабильном течении ИБС АЦСК назначают по 75–125 мг внутрь 1 раз в сутки, при обострении заболевания — по 250–325 мг 1 раз в сутки. В этих же дозах препарат назначают при кардиохирургических вмешательствах. Большим достоинством препарата является его дешевизна.

Применение АЦСК ограничивается при:

- язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки (вследствие снижения продукции цитопротекторных простагландинов в слизистой ЖКТ);

■ бронхоспастических состояниях (вследствие активации липооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты и возможного увеличения продукции лейкотриенов, в том числе входящих в состав медленно реагирующей субстанции анафилаксии (MRSA));

■ повышенной кровоточивости;

■ неконтролируемой АГ или кризовом течении АГ (вследствие возрастания риска фатальных геморрагических осложнений).

Тиенопиридины (тиклопидин, клопидогрел) преимущественно подавляют АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, снижая количество функционирующих АДФ-рецепторов и блокируя связывание с ними АДФ. Вследствие этого ограничивается вход кальция в тромбоциты и понижается экспрессия GP IIb/IIIa-R.

Антиагрегантный эффект тиклопидина примерно равен АЦСК и развивается на 5-е сутки, поэтому препарат не годится для использования в неотложных ситуациях. Максимальный эффект на АДФ-стимулированную агрегацию Тц отмечается на 8–11 день и сохраняется в течение 10-ти дней после отмены препарата. Тиклопидин назначают по 500 мг/сут в 1–2 приема. При отсутствии ПЭ суточная доза может быть увеличена до 750 мг. Он является препаратом выбора при непереносимости АЦСК. Побочные эффекты включают лейко- и нейтропению, диспепсические расстройства, аллергические реакции и гепатотоксичность.

Клопидогрел, являющийся одним из метаболитов тиклопидина, при применении в дозе 75 мг/сут по активности значительно превосходит тиклопидин и АЦСК. Кроме того, у него меньше число побочных эффектов, но гораздо выше стоимость.

Антиагреганты. Селективные блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов независимо от своей природы способны полностью блокировать агрегацию Тц, индуцированную всеми известными физиологическими индукторами. Кроме того, они способны ингибировать дегрануляцию Тц и Тц-зависимое образование тромбина. Препараты этой группы действуют значительно эффективнее, чем все реально использующиеся антиагреганты.

В настоящее время три блокатора GP IIb/IIIa рецепторов разрешены для применения в клинике (абциксимаб, эптифибратид, тирофибан) и более 10 находятся на различных стадиях клинических испытаний. Наибольшая эффективность препаратов данной группы показана при инвазивных методах лечения больных с кардиологической патологией, а их место в базисной терапии ИБС требует дальнейшего изучения. Блокаторы GP IIb/IIIa рецепторов могут быть рекомендованы для применения:

■ при выполнении эндоваскулярных вмешательств;

■ в «остром» периоде у больных с нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q;

■ в качестве средств вторичной профилактики больным с высоким риском коронарных и сосудистых событий;

■ в сочетании с тромболитической и антикоагулянтной терапией у больных с трансмуральным инфарктом миокарда в целях предотвращения ретромбоза.

Побочные эффекты препаратов данной группы включают тромбоцитопению и кровотечения. Противопоказаниями к назначению препаратов являются:

■ внутреннее кровотечение, в том числе недавнее (до 6 недель) или подозрение на него;

■ обширные оперативные вмешательства (до 6 недель);

■ тяжелая травма (до 6 недель);

■ нарушения мозгового кровообращения (до 2 лет), остаточные явления после нарушения мозгового кровообращения независимо от давности;

■ тяжелая АГ;

■ злокачественные новообразования.

Дипиридамо является блокатором фосфодиэстеразы (ФДЭ) и аденозиндезаминазы (АДА). Ингибирование ФДЭ в тромбоцитах приводит к накоплению цАМФ и через активацию ряда промежуточных звеньев к снижению концентрации Ca^{2+} в клетке. В результате уменьшается Ca^{2+} -зависимый процесс агрегации Тц. Кроме того, блокада ФДЭ в сосудах (в том числе коронарных) приводит к повышению уровня цАМФ и, соответственно, их расширению.

Ингибирование АДА дипиридамолом предотвращает разрушение аденозина, реализующего свои эффекты через аденозиновые рецепторы 1-го или 2-го типов. Активация A_1 -аденозиновых рецепторов в миокарде приводит к снижению уровня цАМФ (через ингибирование аденилатциклазы) и развитию кардиодепрессивного эффекта со снижением потребности миокарда в кислороде. Активация A_2 -аденозиновых рецепторов в гладкой мускулатуре сосудов способствует повышению активности аденилатциклазы, накоплению цАМФ и расширению сосудов (в том числе коронарных). Очевидно, дополнительно дипиридамо способен усиливать синтез простаглицлина и ЭРФ в эндотелии сосудов. Кроме того, при длительном применении (не менее 6 мес), препарат способен улучшать коллатеральное кровообращение в сердце.

По антиагрегантной активности препарат значительно уступает АЦСК и тиенопиридинам. Средние суточные дозы составляют 75–600 мг (в 3–4 приема). Побочные эффекты включают тахикардию (за счет ингибирования ФДЭ) и феномен «обкрадывания» (перераспределение кровотока из зоны ишемии в неишемизированную зону).

Антигипоксанта

1. Препараты с поливалентным действием: Триметазидин; Ранолазин.
2. Сукцинатобразующие средства: Оксипутират натрия (лития).
3. Естественные компоненты дыхательной цепи: Цитохром С; Убихинон.
4. Искусственные редокс-системы: Олифен.
5. Макроэргические соединения: Креатинфосфат.

Патологические сдвиги гипоксического и свободнорадикального генеза имеют важное значение при ИБС, так как по мере их нарастания могут привести к

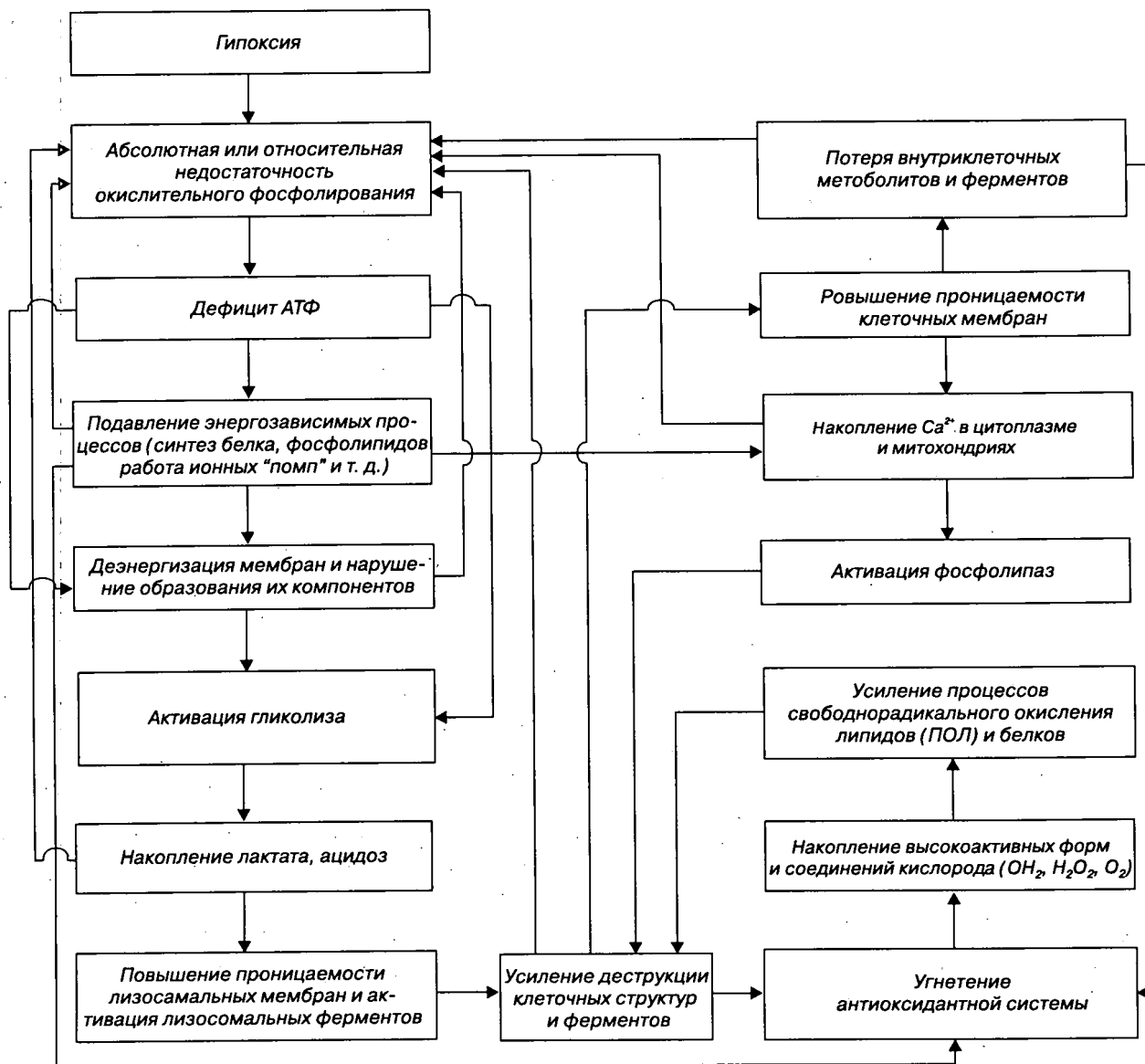


Схема. Некоторые звенья патогенеза гипоксических состояний

деструкции клеток и, следовательно, часто определяют судьбу органа.

В наиболее общем виде гипоксию можно определить как несоответствие энергопотребности клетки энергопродукции в ходе ведущего клеточного энергопродуцирующего процесса — митохондриального окислительного фосфорилирования. Непосредственной причиной этой недостаточности при ишемии миокарда является снижение поступления кислорода в митохондрии. В результате развивается угнетение митохондриального окисления. В первую очередь подавляется активность НАД-зависимых оксидаз (дегидрогеназ) цикла Кребса при начальном сохранении активности ФАД-зависимой сукцинат-оксидазы, ингибирующейся при более выраженной гипоксии. Нарушение митохондриального окисления приводит к угнетению сопряженного с ним фосфорилирования и, следовательно, вызывает прогрессирующий дефицит АТФ —

универсального источника энергии в клетке. Уменьшение концентрации АТФ в клетке обуславливает ослабление ее ингибирующего влияния на один из ключевых ферментов гликолиза — фосфофруктокиназу. Активирующийся при гипоксии гликолиз частично компенсирует недостаток АТФ, однако быстро вызывает накопление лактата и развитие ацидоза с результирующим аутоингибированием гликолиза.

Гипоксия приводит к изменению функций биологических мембран, затрагивающей как липидный бислой, так и мембранные ферменты. Нарушаются главные функции мембран: барьерная, рецепторная, каталитическая. Основными причинами этого явления служат энергодефицит и активация на его фоне фосфолиполиза и перекисного окисления липидов. Распад фосфолипидов и ингибирование их синтеза ведут к повышению концентрации ненасыщенных жирных кислот, усилению их перекисного окисления.

Энергодефицит при гипоксии способствует накоплению Ca^{2+} в цитоплазме клетки, поскольку блокируются энергозависимые насосы, выкачивающие ионы Ca^{2+} из клетки или закачивающие его в цистерны эндоплазматического ретикула. Накопление Ca^{2+} активирует Ca^{2+} -зависимые фосфолипазы, повреждающие биомембраны. В схематичном виде основные звенья патогенеза гипоксических состояний представлены на схеме.

Препараты с поливалентным действием

Средствами с поливалентным антигипоксическим действием являются производные пиперазина: триметазидин и ранолазин, использующиеся в настоящее время в комплексной терапии ишемической болезни сердца. Молекулярный механизм действия триметазидина до конца не ясен и включает в себя следующие компоненты:

- замедляет окисление свободных жирных кислот за счет селективного ингибирования 3-кетоацил-КоА-тиолазы, что увеличивает более энергетически выгодное окисление глюкозы;
- увеличивает содержание АТФ и уменьшает концентрацию АМФ и АДФ;
- тормозит накопление лактата и развитие ацидоза;
- подавляет свободнорадикальное окисление.

Кроме того, триметазидин уменьшает скорость пролиферации нейтрофильных гранулоцитов в миокард после реперфузии, вследствие чего уменьшается вторичное повреждение клеточных мембран продуктами перекисного окисления липидов. Он обладает анти-тромбоцитарным действием и эффективен в предупреждении внутрикоронарной агрегации тромбоцитов, при этом, в отличие от аспирина, не влияя на коагуляцию и время кровотечения.

У больных со стабильной стенокардией применение триметазидина способствует уменьшению частоты и продолжительности эпизодов ишемии миокарда (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ) на 25%, что сопровождается повышением толерантности больных к физической нагрузке. Назначение триметазидина

на в сочетании с бета-блокаторами, нитратами и БКК способствует заметному повышению эффективности антиангинальной терапии.

В комплексном лечении ИБС препарат назначается в разовой дозе 20 мг 3 раза в день, продолжительность курса может достигать 3 мес (табл. 7). Раннее включение триметазидина в комплексную терапию острого инфаркта миокарда способствует ограничению окончательного размера некроза миокарда, предотвращает развитие ранней постинфарктной дилатации левого желудочка, увеличивает электрическую стабильность сердца, не влияя на параметры ЭКГ высокого разрешения и вариабельность сердечного ритма.

Ранолазин оказывает антиишемический эффект, очевидно, благодаря его способности тормозить анаэробный гликолиз, повышать утилизацию кислорода ишемизированным миокардом вследствие ограничения использования в качестве энергетического субстрата свободных жирных кислот и повышения использования глюкозы. Это приводит к образованию большего количества АТФ на каждый моль потребленного кислорода в случае окисления кислорода. Ранолазин — обратимый ингибитор дегидрогеназы НАД-Н в митохондриях, приводящий к улучшению эффективности метаболизма. Однако он не способен оказывать достаточный антиангинальный эффект при монотерапии и поэтому используется в комбинированной терапии больных ИБС вместе с бета-блокаторами и блокаторами кальциевых каналов. Разовая доза препарата составляет 240 мг и обычно не вызывает выраженных побочных эффектов, однако при комбинации его с бета-адреноблокаторами или БКК чаще наблюдаются умеренно выраженные головные боли, головокружения, астенические явления.

Сукцинатобразующие средства

Практическое использование в качестве антигипоксантов начали находить препараты, поддерживающие при гипоксии активность сукцинатоксидазного звена. Это ФАД-зависимое звено цикла Кребса, позднее угнетающееся при гипоксии по сравнению с НАД-зависимыми оксидазами, может определенное

■ Таблица 7. Применение триметазидина при ИБС

Нозологическая форма	Разовая доза (мг)	Лекарственная форма	Путь введения	Кратность введения	Длительность назначения препарата	Примечания
Ишемическая болезнь сердца	20	Таб. по 0,02	П/о	3 раза в день	2–3 мес.	В комплексной терапии ИБС
Инфаркт миокарда (комплексная терапия)	60	Таб. по 0,02	П/о	Однократно	При поступлении	С последующим переходом ↓
	40	Таб. по 0,02	П/о	4 раза в сутки	2 сут	С последующим переходом ↓
	20	Таб. по 0,02	П/о	4 раза в сутки	2 сут	С последующим переходом ↓
	20	Таб. по 0,02	П/о	3 раза в сутки	3 сут	

Примечание. Побочные эффекты редки (дискомфорт в области желудка, тошнота, головная боль, головокружения, бессонница).

■ Таблица 8. Применение оксибутирата натрия (лития) при ИМ

Нозологи- ческая форма	Разовая доза (мг)	Лекарствен- ная форма	Путь введения	Кратность введения	Длительность назначения препарата	Примечания
Инфаркт миокарда	10–15 мг/кг/сут	20% р-р	В/м	2–3 раза в день	По показаниям	Литиевая соль
	150 мг/кг		В/в кап.	1 раз в день	Однократно	В первые 6 часов острого инфаркта миокарда; нат- риевая соль

время поддерживать энергопродукцию в клетке при условии наличия в митохондриях субстрата окисления в данном звене — сукцината (янтарной кислоты).

Со способностью превращаться в сукцинат в цикле Робертса (γ-аминобутиратном шунте) связано, очевидно, противогипоксическое действие оксибутирата натрия (лития), хотя оно и не очень выражено. Средние дозы для натриевой соли оксибутирата составляют 70–120 мг/кг (до 250 мг/кг, в этом случае антигипоксическое действие будет выражено максимально), для литиевой соли — 10–15 мг/кг 1–2 раза в сутки. Действие предварительно введенного оксибутирата предотвращает активацию перекисного окисления липидов в миокарде.

Основное показание к применению оксибутирата натрия (лития) в качестве антигипоксанта при ИБС ограничивается инфарктом миокарда (табл. 8).

Побочные эффекты при применении препаратов редки, в основном при внутривенном введении (двигательное возбуждение, судорожные подергивания конечностей, рвота). Эти неблагоприятные явления при применении оксибутирата могут быть предупреждены во время премедикации метоклопрамидом или купированы дипразином.

Естественные компоненты дыхательной цепи

Практическое применение нашли антигипоксанта, представляющие собой естественные для организма компоненты дыхательной цепи митохондрий, участвующие в переносе электронов. К ним относятся цитохром С и убихинон (убинон) (табл. 9). Данные препараты, в сущности, выполняют функцию заместительной терапии, поскольку при гипоксии из-за структурных нарушений митохондрии теряют часть своих компонентов, включая переносчики электронов.

В экспериментальных исследованиях доказано, в частности, что экзогенный цитохром С при гипоксии проникает в митохондрии кардиомиоцитов, встраивается в дыхательную цепь и способствует нормализации энергопродуцирующего окислительного фосфорилирования. Цитохром С может быть полезным средством комбинированной терапии при различных повреждениях миокарда. Так, у больных, получающих цитохром С течение инфаркта миокарда более благоприятно. Это проявляется в быстром улучшении состояния больных, увеличении сердечного выброса, фракции выброса левого желудочка, меньшем числе случаев развития левожелудочковой недостаточности. Препарат увеличивает сократительную и насосную функции сердца, стабилизирует гемодинамику, способствует положительной динамике ЭКГ. Это улучшает прогноз инфаркта миокарда, уменьшает частоту и выраженность левожелудочковой недостаточности. Выявленный положительный инотропный эффект цитохрома С способствует более быстрому и полному восстановлению сократительной и ритмической функции сердца. Обычная доза препарата составляет 10–15 мг внутривенно, внутримышечно или внутрь (1–2 раза в день). Основные показания к применению цитохрома С представлены в табл. 9.

Убихинон — кофермент, широко распространенный в клетках организма. Он является переносчиком ионов водорода, компонентом дыхательной цепи. В митохондриях убихинон, кроме специфической окислительно-восстановительной функции, способен выполнять роль антиоксиданта. Убинон в основном используется в комплексной терапии больных ИБС, при инфаркте миокарда. При применении препарата улучшается клиническое течение заболевания (преимущественно у больных I–II функционального класса), снижается частота приступов; увеличивается толерантность к физической нагрузке и возрастает пороговая мощность; повышается в крови содержание простаглицлина и снижается тромбксана.

■ Таблица 9. Применение цитохрома С при ИБС

Нозологическая форма	Разовая доза (мг)	Лекарствен- ная форма	Путь введения	Кратность введения	Длительность назначения препарата
Ишемическая болезнь сердца	10	0,25% р-р	В/в кап.	2 раза в день	10–14 дней
Острый инфаркт миокарда	0,15–0,6 мг/кг/сут	0,25% р-р	В/в кап., в/м	1–2 раза в день	5 дней

■ Таблица 10. Применение убинона при ИБС

Нозологическая форма	Разовая доза (мг)	Лекарственная форма	Путь введения	Кратность введения	Длительность приема препарата	Примечания
Ишемическая болезнь сердца	30	Капсулы по 0,015	П/о	3–4 раза в день	1–3 мес.	В сочетании с традиционной антиангинальной терапией
	15	Капсулы по 0,015	Или П/о	1 раз в день	2 мес.	

■ Таблица 11. Применение олифена при ИБС

Нозологическая форма	Разовая доза (мг)	Лекарственная форма	Путь введения	Кратность введения	Длительность назначения препарата	Примечания
Инфаркт миокарда	2–4 мг/кг (140 мг)	7% р-р	В/в кап.	1 раз в день	3–6 дней	Развести в 200 мл 5% раствора глюкозы
Ишемическая болезнь сердца	500	Таб. по 0,5	П/о	2 раза в день	3–4 недели	

Вследствие этого антиангинальный эффект убинона проявляется через некоторое, иногда довольно значительное (до 3-х месяцев) время. В комплексной терапии больных с ИБС препарат может сочетаться с бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. При этом снижается риск развития левожелудочковой сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма. Препарат малоэффективен у больных с резким снижением толерантности к физической нагрузке, а также при наличии высокой степени стенозирования коронарных артерий. Показания к применению убинона при ИБС представлены в табл. 10.

Препарат обычно хорошо переносится. Иногда возможны тошнота и расстройства стула, в этом случае прием препарата прекращают.

Искусственные редокс-системы

Создание антигипоксантов с электроноакцепторными свойствами, образующими искусственные редокс-системы, преследует цель в какой-то мере компенсировать развивающийся при гипоксии дефицит естественного акцептора электронов — кислорода.

Из средств, формирующих искусственные редокс-системы, в медицинскую практику внедрен препарат олифен (гипоксен), представляющий собой синтетический полихинон. Антигипоксический эффект препарата в первую очередь связан с наличием в его структуре полифенольного хинонового компонента, участвующего в переносе электронов по дыхательной цепи. Полимеризованный фенольный комплекс обладает дополнительно высокой антирадикальной активностью, что препятствует развитию реакций ПОЛ. Тиосульфатная группировка препарата обеспечивает ему заметное антиоксидантное действие, стимулирует нейтрализацию продуктов перекисного окисления липидов.

У больных ишемической болезнью сердца он уменьшает ишемические проявления, нормализует гемодинамику, снижает свертываемость крови и уменьшает общее потребление кислорода. Применяют препарат перорально (до приема пищи или во время еды с небольшим количеством воды) или внутривенно капельно. Средние разовые дозы для взрослых составляют 0,5–1,0 г, суточные — 1,5–3,0 г. Минимальная разовая доза, вызывающая отчетливый клинический эффект у человека при пероральном приеме, составляет около 250 мг. Некоторые показания к применению олифена приведены в табл. 11.

Препарат, в целом, хорошо переносится, среди побочных эффектов можно отметить нежелательные вегетативные сдвиги, включая длительное повышение АД у части больных, аллергические реакции и флебиты; редко кратковременное чувство сонливости, сухость во рту.

Макроэргические соединения

Антигипоксантом, созданным на основе естественного для организма макроэргического соединения — креатинфосфата, является препарат неотон. В миокарде и в скелетной мышце креатинфосфат выполняет роль резерва химической энергии и используется для ресинтеза АТФ, гидролиз которой обеспечивает образование энергии, необходимой в процессе сокращения актомиозина. Действие как эндогенного, так и экзогенно вводимого креатинфосфата состоит в непосредственном фосфорилировании АДФ и увеличении тем самым количества АТФ в клетке. Кроме того, под влиянием препарата стабилизируется сарколеммальная мембрана ишемизированных кардиомиоцитов, снижается агрегация тромбоцитов и увеличивается пластичность мембран эритроцитов. Основными показаниями к применению креатинфосфата при ИБС являются инфаркт миокарда (табл. 12).

■ Таблица 12. Применение креатинфосфата при ИБС (Флак. по 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 5,0)

Нозологическая форма	Разовая доза (мг)	Путь введения	Кратность введения	Длительность введения препарата	Примечания
Инфаркт миокарда	2000–4000	В/в струйно	1 раз в день	Однократно	В первые сутки; с последующим переходом ↓
	8000	В/в кап.	1 раз в день	Однократно (в течение 2-х часов)	В первые сутки; с последующим переходом ↓
	2000–4000	В/в кап.	2 раза в день	5 дней	Со 2-х по 6-е сутки
Метаболические нарушения миокарда в условиях гипоксии	500–1000 мг/сут	В/м	1–2 раза в день	1–2 дня	
	или 1000–2000 мг/сут	В/в кап. или болюс	или 1–2 раза в день	или 1–2 дня	

Побочные эффекты редки, возможно иногда кратковременное снижение артериального давления при быстрой внутривенной инъекции в дозе свыше 1 г.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Классификация гиполипидемических средств

1. Секвестранты желчных кислот

I поколение

Холестирамин, Колестипол; Хьюаровая смола

II поколение

Колестимид, Колесевелам, Эзетимиб

2. Фибраты

I поколение

Клофибрат

II поколение

Гемфиброзил, Безафибрат

III поколение

Фенофибрат, Ципрофибрат

3. Статины

3.1. Природные

Ловастатин, Правастатин, Симвастатин

3.2. Синтетические

I поколение

Аторвастатин

II поколение

Флувастатин

III поколение

Розувастатин, Питавастатин

4. Никотиновая кислота и ее производные

Никотиновая кислота, Эндурацин, Аципимокс

5. Препараты разных групп

5.1. Антиоксиданты

Пробукол

5.2. Препараты полиненасыщенных жирных кислот

Липостабил

Комплексная терапия ИБС предусматривает достаточно широкое использование гиполипидемических средств. При этом следует ориентироваться на уровни холестерина липопротеинов низкой плотности

■ Таблица 13. Классификация уровней ХС ЛПНП, ОХС и ХС ЛПВП

Показатель	Мг/дл	Ммоль/л	Оценка показателя
Холестерин липопротеинов низкой плотности	<100*	<2,6*	Оптимальный*
	100–129	2,6–3,34	Близкий к оптимальному/выше оптимального
	130–159	>3,34–4,12	Погранично повышенный
	160–189	4,14–4,9	Высокий
	>190	>4,9	Очень высокий
Общий холестерин	<200*	<5,17*	Желательный*
	200–239	5,17–6,18	Погранично повышенный
	>240	>6,2	Высокий
Холестерин липопротеинов высокой плотности	<40	<1,04	Низкий

Примечание. * — Первичная цель терапии.

■ Таблица 14. Влияние гиполипидемических препаратов на уровень липидов

Группа препаратов	Изменение соотношения липидных фракций				
	Общий ХС	ХС липопротеидов			Триглицериды
		ОНП	НП	ВП	
Секвестранты желчных кислот	↓↓	↑	↓↓	0	↑
Фибраты	↓↓	↓↓↓	↓	↑	↓↓↓
Статины	↓↓	↓	↓↓↓	↑	↓
Никотиновая кислота и ее производные	↓	↓↓	↓	↑	↓↓
Пробукол	↓	0↑	↓	↓	0↑↓
Полиненасыщенные фосфолипиды	↓	↓	↓	↑	↓

Примечание. ХС ЛПОНП — холестерин липопротеидов очень низкой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

■ Таблица 15. Рекомендуемые дозы и кратность назначения статинов

Препарат	Средняя терапевтическая доза (мг)	Максимальная доза (мг/сут)	Кратность назначения (р/сут)	Примечание
Ловастатин	10–20	80	1	Пролекарство
Симвастатин	5–10	40	1	Пролекарство
Флувастатин	5–20	40	1	Может использоваться в комбинированной гиполипидемической терапии
Правастатин	10–20	40	1	
Аторвастатин	10	80	1	Мощное снижение уровня Тг

(ХС ЛПНП), общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) (табл. 13).

Применение гиполипидемических препаратов при ИБС приводит к снижению общей и коронарной смертности, основных коронарных событий, потребности в инвазивных вмешательствах на сердце, инсультам.

Выделяют шесть групп гиполипидемических препаратов, основные эффекты которых представлены в табл. 14.

Гиполипидемические средства необходимо применять длительно, поэтому эффективность и безопасность препаратов имеет очень важное значение. В настоящее время из всех гиполипидемических средств этим требованиям в большей степени отвечают статины.

Статины

Наиболее активными гипохолестеринемическими препаратами являются статины. Их механизм действия связан с блокадой ключевого фермента синтеза холестерина — 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы). В результате снижения содержания в печени холестерина повышается активность рецепторов гепатоцитов, осуществляющих захват липопротеидов низкой плотности, что приводит к значительному уменьшению в крови ХС ЛПНП и общего ХС. Одновременно происходит умеренное сни-

жение липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов (Тг).

С учетом биологических ритмов синтеза холестерина в организме (синтез его осуществляется преимущественно в ночное время), статины рекомендуется принимать вечером однократно. Некоторые сведения по назначению препаратов представлены в табл. 15.

Использование статинов в первичной и вторичной профилактике ИБС снижает сердечно-сосудистую смертность (ловастатин, правастатин). Симвастатин, кроме того, достоверно понижает общую смертность, количество инсультов любой этиологии независимо от возраста, пола, предыдущего медицинского анамнеза, исходного уровня холестерина.

Среди синтетических статинов наиболее интересен флувастатин, особенно форма с замедленным высвобождением препарата (Лескол ЭЛ 80 мг), которая позволяет избежать пикового повышения концентрации активного вещества в плазме крови. Другой особенностью препарата является наличие выраженного эффекта первого прохождения (только 6% препарата из данной лекарственной формы попадает в системный кровоток, остальные 94% не преодолевают печень).

Статины III поколения (розувастатин и питавастатин) способны снижать ХС ЛПНП до 50–65% от исходного

уровня, что сопоставимо с эффектом экстракорпоральных процедур.

Все препараты группы, в целом, хорошо переносятся. Побочные эффекты включают увеличение активности аминотрансфераз, поражения мышц (рабдомиолиз). При приеме статинов необходим контроль функциональных проб печени и активности креатинфосфокиназы (КФК). Если активность КФК превышает норму в 2 раза, то препарат следует отменить.

Фибраты

К производным фиброевой кислоты относятся гиполипидемические средства, понижающие в крови преимущественно уровень Тг. Родоначальником данной группы является клофибрат мисклерон, в дальнейшем вытесненный другими фибратами.

Механизм действия препаратов данной группы связан с активацией пероксисомальных пролифератор-активируемых ядерных рецепторов (PPAR), играющих важную роль в обмене жирных кислот, эфиров холестерина, углеводном обмене, регуляции продукции факторов воспаления, стимуляции липопротеинлипазы и многих других важных метаболических процессах. Фибраты, активируя PPAR_α рецепторы, способствуют увеличению продукции апобелка апо-А-1 (основного белка ЛПВП) и липопротеинлипазы, расщепляющей ЛПОНП, что приводит к уменьшению содержания в крови ЛПОНП и, соответственно, Тг. Кроме того, они, подобно статинам, блокируют активность ГМГ-КоА-редуктазы, уменьшая синтез холестерина и понижая содержание в крови ХС ЛПНП. Однако этот эффект выражен значительно в меньшей степени, чем у статинов.

Среди препаратов данной группы наиболее изучены гемфиброзил и фенофибрат. Так, гемфиброзил может быть успешно использован при лечении больных, перенесших операцию аортокоронарного шунтирования. Наиболее слабый эффект среди фибратов имеет безафибрат, что не позволяет использовать его в монотерапии ИБС.

Среди препаратов III поколения ципрофибрат обладает хорошим гиполипидемическим эффектом, однако для этого препарата пока нет окончательных результатов по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности. Фенофибрат не только дает заметный гиполипидемический эффект, но и успешно комбинируется со многими статинами, способствуя замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза.

При лечении больных ИБС фибраты могут использоваться как препараты второго ряда, так как для них пока не получено убедительных данных по снижению сердечно-сосудистой и общей смертности. Некоторые сведения по назначению препаратов представлены в табл. 16.

Побочные эффекты, характерные для группы: тошнота, рвота, поражение мышц, головные боли, холелитиаз, нарушение функции печени, в редких случаях лейкопения, тромбоцитопения, анемия. Осторожность необходима при комбинировании фибратов со статинами вследствие возможного потенцирования их нежелательных эффектов.

Никотиновая кислота

Никотиновая кислота (ниацин) подавляет липолиз (за счет блокады тканевых липаз) и мобилизацию свободных жирных кислот, из которых синтезируются ЛПОНП. Вследствие этого в печени уменьшается образование ЛПОНП и снижается содержание в крови ХС ЛПОНП и Тг. Вторично происходит уменьшение уровня ХС ЛПНП и общего ХС. Одновременно с этим замедляется разрушение ЛПВП.

Препарат следует применять во время приема пищи, начиная со 100 мг 3 раза в день, постепенно в течение месяца увеличивая дозу до 3–4 г/сут в 3 приема. Большие дозы препарата, в которых он проявляет гиполипидемический эффект, и связанные с этим неприятные ощущения (тошнота, сыпь, безвредная кожная вазодилатация, чувство жара в период начала приема или повышения дозы) заставляют многих больных отказаться от лечения. Эти симптомы можно уменьшить, назначая 0,25–0,3 г ацетилсалициловой кислоты за 30 мин до приема никотиновой кислоты. Кроме того, препарат вызывает зуд, снижение толерантности к глюкозе, повышение уровня мочевой кислоты, нарушение функции печени, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

В значительной мере недостатки, присущие никотиновой кислоте, снижены у эндурацина, представляющего собой никотиновую кислоту, нанесенную на восковую матрицу. Эта лекарственная форма позволяет длительно поддерживать достаточно высокие концентрации действующего вещества в крови, поэтому дозы обычно не превышают 1,5 г/сут. Препарат назначают в первую неделю по 500 мг 1 раз в сут; вторую неделю — по 500 мг 2 раза в сутки и с третьей недели по 500 мг 3 раза в сутки.

■ Таблица 16. Рекомендуемые дозы и кратность назначения фибратов

Препарат	Средняя терапевтическая доза (мг)	Кратность назначения (р/сут)
Гемфиброзил	600 (пролонгированная форма — 900)	2 пролонгированная форма — 1)
Безафибрат	200 (пролонгированная форма — 400)	3 (пролонгированная форма — 1)
Ципрофибрат	100	1
Фенофибрат	100 (микроионизированная форма — 200)	3 (микроионизированная форма — 1)

■ **Таблица 17.** Рекомендуемые дозы и кратность назначения секвестрантов желчных кислот

Препарат	Средняя терапевтическая доза (г)	Максимальная доза (г/сут)	Кратность назначения (р/сут)
Колестипол	5	30	2
Холестирамин	4	24	2–3
Хьюаровая смола	5	25	2–5

Секвестранты желчных кислот

Секвестранты (сорбенты) желчных кислот представляют собой анионообменные смолы, нерастворимые в воде и не всасывающиеся в кишечнике. Они обладают способностью связывать желчные кислоты в просвете кишечника, что уменьшает реабсорбцию последних и усиливает их выведение из организма. Для восполнения потери желчных кислот в печени активируется их синтез из холестерина. Следствием этого является компенсаторное повышение активности рецепторов гепатоцитов, захватывающих ЛПНП и понижение уровня ХС в крови. Одновременно наблюдается небольшое повышение уровня ХС ЛПВП. Содержание триглицеридов либо не изменяется, либо увеличивается. Препараты II поколения обладают более выраженным гиполипидемическим эффектом, чем препараты I поколения. Так, эзетимиб в дозе 10 мг/сут в комбинации с любым статином обеспечивает дополнительное снижение ХС ЛПНП на 17–22%.

Некоторые сведения по назначению препаратов представлены в табл. 17.

Секвестранты желчных кислот не всасываются в кишечнике, поэтому не вызывают системных побочных эффектов. Однако препараты этой группы неприятны на вкус, вызывают запоры, боли в животе, тошноту, рвоту, диарею. Желудочно-кишечный дискомфорт является основным фактором, ограничивающим их прием. В значительной мере этих недостатков лишены препараты II поколения.

Пробукол

Определенная роль в развитии атеросклероза отводится свободно-радикальному окислению липидов. Антиоксидантное действие пробукола защищает липопротеины от перекисной модификации, снижает их антигенность и подавляет образование «пенистых» клеток в интиме сосудов. В крови препарат вызывает снижение ХС ЛПНП, но одновременно уменьшает уровень ХС ЛПВП. На уровень Тг пробукол практически не влияет. Препарат применяется внутрь во время еды по 500 мг 2 раза в день. Гипохолестеринемический эффект проявляется не ранее, чем через 2 мес с момента начала лечения. Побочные эффекты пробукола включают удлинение интервала QT (что создает опасность возникновения тяжелых желудочковых аритмий), миопатии, гиперурикемию, гипергликемию, тромбоцитопению, диспептические явления. В настоящее время

применение этого препарата из-за низкой эффективности и серьезных побочных эффектов ограничено.

Препараты полиненасыщенных жирных кислот

Препараты данной группы состоят из эссенциальных фосфолипидов, представленных преимущественно полиненасыщенным фосфотидилхолином и полиненасыщенными жирными кислотами (линоленовая, олеиновая, арахидоновая). Возможность применения препаратов данной группы основана на их способности солиubilизировать избыток холестерина в биологических мембранах (1 молекула фосфолипида растворяет до 3-х молекул холестерина). Основные акцепторы экзогенно вводимых фосфолипидов — ЛПВП, являющиеся главной антиатерогенной фракцией ЛП в организме. По гиполипидемическому эффекту препараты полиненасыщенных жирных кислот уступают основным классам гиполипидемических препаратов. Липостабил назначают по 2 капсулы 3 раза в день; курс лечения до 6 мес и более.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Одним из перспективных классов лекарственных препаратов для улучшения прогноза жизни больных с ИБС являются иАПФ. По этому показанию наиболее изучены рамиприл и периндоприл, обладающие общими свойствами, несколько отличающимися их от остальных иАПФ (выраженное сродство к тканевому компоненту ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), большая длительность действия). Согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, назначение этих препаратов является обязательным при сочетании ИБС с сахарным диабетом и желательным при выраженном атеросклеротическом поражении сосудов нижних конечностей.

В основе клинического эффекта иАПФ при ИБС лежат следующие механизмы:

1. Антиангинальное действие, опосредуемое расширением периферических сосудов (снижением пост- и преднагрузки), что сопровождается уменьшением кислородного запроса миокарда. Кроме того, происходит непосредственное расширение коронарных сосудов и улучшение коронарного кровотока. Такая вазодилатация обусловлена снижением вазоконстрикторного эффекта ангиотензина II и повышением синтеза ЭРФ в эндотелии сосудов.
2. Непрямой профибринолитический эффект, развивающийся за счет блокады секреции ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1).
3. Антиатерогенное действие, обусловленное нормализацией эндотелиальной функции, антимиогенным, антиоксидантным и непрямым профибринолитическим эффектами.
4. Снижение гипертрофии левого желудочка независимо от снижения АД, связанное с уменьшением активности РААС и САС.

Включение иАПФ в комплексную терапию ИБС позволяет оказывать позитивное влияние на сердце, сосуды, почки, улучшая отдаленные исходы (инфаркт миокарда, сердечно-сосудистая смертность). В этом случае рекомендуемая доза периндоприла составляет 8 мг/сут, рамиприла — 10 мг/сут.

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

Лечение больных стабильной стенокардией должно проводиться с учетом функционального класса (ФК). Это предполагает у больных I ФК купирование приступа стенокардии при тяжелых физических нагрузках. Как правило, назначают нитроглицерин сублингвально. Дальнейшая терапия складывается из мероприятий, связанных с нормализацией режима труда и отдыха, устранения психоэмоциональных стрессов, факторов риска. Для лечения стенокардии I ФК возможно назначение антигипоксантов.

У больных II ФК можно использовать монотерапию препаратами, принадлежащими к одной из следующих групп: нитраты, бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов. Препаратами выбора в этом случае являются бета-адреноблокаторы, при неэффективности или выраженных побочных эффектах которых следует назначать нитраты или БКК.

Если сопутствующими заболеваниями являются гипертоническая болезнь или тахикардии, целесообразно назначение бета-адреноблокаторов или фенилалкиламиновых БКК. При наличии бронхиальной астмы препаратами выбора являются БКК или нитраты. Если стабильная стенокардия протекает на фоне сердечной недостаточности, предпочтение следует отдавать бета-адреноблокаторам или нитратам, а назначение фенилалкиламиновых БКК не рекомендуется. Кроме того, больным со II ФК показана антиагрегантная терапия.

Если монотерапия неэффективна, то используют комбинированную антиангинальную терапию. Показаниями к ее проведению являются: неэффективность монотерапии у больных II ФК; ИБС с частыми нарушениями сердечного ритма (II–IV ФК); ИБС, протекающая с сердечной недостаточностью (IV ФК); ИБС с другими сопутствующими заболеваниями.

Наиболее оптимальные комбинации следующие:

■ **Бета-адреноблокаторы и нитраты.** Сочетание препаратов этих групп дает выраженный антиангинальный эффект и оказывает положительное влияние на гемодинамические показатели. Комбинация предпочтительнее у больных с нарушениями сердечного ритма и артериальной гипертензией.

■ **Блокаторы кальциевых каналов и нитраты.** Результаты комбинированного применения БКК и нитратов противоречивы. По данным ряда исследователей, при добавлении БКК к нитратам можно получить более выраженный антиангинальный эффект, чем при монотерапии. Наряду с этим показано, что присоединение к изосорбиду динитрату нифедипина или верапамила не приводит к усилению антиангинального эффекта по

сравнению с монотерапией этими препаратами. Дополнительное назначение БКК (производных фенилалкиламинов и бензотиазепинов), безусловно, целесообразно для профилактики резистентности к нитратам (в безнитратный период).

■ **Бета-адреноблокаторы и БКК производные дигидропиридинов** — комбинация препаратов не превосходит лечение каждым из этих препаратов в отдельности. Хотя бета-адреноблокатор в этой комбинации способен нивелировать рефлекторную тахикардию, вызываемую дигидропиридиновыми БКК. Комбинация бета-адреноблокаторов и БКК — производных фенилалкиламинов практически не используется из-за взаимного потенцирования кардиодепрессивного действия.

Таким образом, терапию больных стабильной стенокардией II–III ФК следует проводить регулярным приемом одного или нескольких антиангинальных препаратов. Дополнительно к ним необходимо назначение антиагрегантных и гиполипидемических препаратов. Длительность лекарственной терапии в значительной степени определяется тяжестью проявлений стенокардии. Так, например, у больных стенокардией I–II ФК отпадает необходимость приема лекарственных препаратов при наступлении ремиссии. У больных стенокардией III–IV ФК редко удается добиться полного прекращения приступов, поэтому лечение проводится длительно, практически постоянно, с уменьшением доз препаратов и переходом на монотерапию в период ремиссии; с увеличением доз и присоединением других антиангинальных средств при обострении болезни.

ЛЕЧЕНИЕ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ (НЕСТАБИЛЬНОЙ) СТЕНОКАРДИИ

Изменение характера стенокардии, присоединение стенокардии покоя, нарастание частоты приступов, возникновение ночных приступов, сопровождающихся удушьем, появление на ЭКГ изменений ишемического характера позволяет заподозрить нестабильность в течение стенокардии, что требует проведения соответствующей терапии.

Если нестабильность в течение стенокардии проявляется прогрессированием приступов стенокардии напряжения с редкими болями в покое, обычно вполне достаточно перорального комбинированного лечения основными антиангинальными препаратами: бета-адреноблокаторами, нитратами, БКК в больших дозах. Обязательным является назначение антиагрегантных средств.

Более сложная ситуация складывается при затяжных или частых приступах стенокардии покоя. В этой ситуации больные нестабильной стенокардией госпитализируются; необходим постельный режим, круглосуточное мониторное и врачебное наблюдения. Основные принципы терапии нестабильной стенокардии должны быть следующими: купирование боли; устранение ишемии миокарда с помощью антиангинальных препаратов (нитратов, бета-адреноблокаторов) и иАПФ; снижение риска развития острого инфаркта миокарда с

помощью антикоагулянтов прямого действия и антиагрегантов; балонная коронарная ангиопластика и аортокоронарное шунтирование.

Стабилизация процесса наступает в 40–50%, инфаркт миокарда может возникнуть в 24%, летальность достигает примерно 7%.

НЕОТЛОЖНАЯ ТЕРАПИЯ ИНФАРКТА МИОКАРДА

Общепрактические меры ведения больных с инфарктом миокарда (ИМ) включают:

- нахождение в палате интенсивной терапии;
- строгий постельный режим на 24 ч;
- кислородотерапия через носовую катетер 3–4 л/мин;
- диета, состоящая только из жидкости в течение 24 ч;
- постоянный ЭКГ-мониторинг.

Лечебные мероприятия в первые часы развития ИМ включают три компонента:

- купирование болевого синдрома;
- ограничение очага некроза сердечной мышцы;
- профилактику возникновения аритмий.

Нитраты. Большое место в лечении ИМ принадлежит нитроглицерину. Нитроглицерин способствует гемодинамической разгрузке сердца, прекращению боли, создает условия для ограничения размеров очага некроза, снижает опасность развития тяжелых аритмий. Для этой цели выпускаются лекарственные ампульные формы 1% нитроглицерина по 2 мл. Изотоническим раствором хлорида натрия нитроглицерин разводят до 0,01% и вводят внутривенно капельно. Начальная скорость введения 1 мл за 4 мин под контролем АД, снижение которого на 10–20% от исходного уровня считают показателем гемодинамического действия нитратов. Средняя скорость введения препарата 10–15 кап./мин. Вводят нитроглицерин в течение 2–4 дней. После окончания внутривенного введения переходят на прием длительно действующих нитратов.

Внутривенное введение нитроглицерина особенно показано при осложнении ИМ острой сердечной недостаточностью. Использование нитроглицерина снижает летальность на 35%.

Бета-адреноблокаторы. Бета-адреноблокаторы способствуют уменьшению боли, ограничивают размеры очага некроза, понижают риск развития тяжелых аритмий. Ранняя терапия бета-адреноблокаторами у больных с ИМ снижает общую смертность за 7 дней на 14%, частоту реинфаркта — на 18%, частоту остановки сердца (фибрилляция желудочков) — на 15%. Наибольшее снижение летальности наблюдается в первые 48 ч заболевания (в среднем на 25%), что указывает на важность назначения бета-адреноблокаторов в первые сутки развития инфаркта. Установлено, что ограничение зоны некроза при ИМ достигается только бета-адреноблокаторами без ВСМА независимо от кардиоселективности, но при этом нет убедительных доказательств, что какой-то конкретный бета-адреноблокатор более эффективен, чем другой.

В первые часы ИМ бета-адреноблокаторы рекомендуют вводить внутривенно струйно медленно под контролем частоты сердечных сокращений, АД и ЭКГ, а затем переходят на поддерживающую терапию (табл. 18).

Бета-адреноблокаторы не назначают или их внутривенное введение прекращают, если частота сердечных сокращений становится ниже 50 в мин, систолическое давление ниже 100 мм рт. ст., интервал PQ превышает 0,22 сек. Нежелательно применение этих препаратов на фоне сердечной недостаточности, брадикардии, атриовентрикулярной блокады, бронхоспазма.

Анальгетики. Для купирования болевого синдрома при остром ИМ используются неопиоидные и опиоидные анальгетики. Из неопиоидных анальгетиков чаще всего применяется введение 2–4 мл 50% раствора метамизола (анальгина) или 5–10 мл баралгина внутримышечно. Для потенцирования эффекта неопиоидных анальгетиков

■ **Таблица 18.** Особенности применения некоторых бета-адреноблокаторов при ИМ (по рекомендациям рабочей группы Европейского Кардиологического Общества, 2000 г.)

Препарат	Фармакологическая группа	Начальная терапия	Поддерживающая терапия
Пропранолол	Неселективный бетаадреноблокатор без ВСМА	В/в струйно 0,5–1 мг	Через 1 час после введения можно назначать перорально 40–80 мг каждые 4 ч. При необходимости возможно увеличение дозы до 360–400 мг/сут.
Метопролол	Селективный бета-адреноблокатор без ВСМА	В/в струйно 5 мг в течение 1–2 мин с повторением каждые 5 минут до общей дозы в 15 мг	Через 15 мин после последнего введения назначить перорально по 50 мг каждые 6 часов в течение 2-х суток. Затем интервал между приемами может быть увеличен. Обычная поддерживающая доза — 100 мг 2–3 раза в сутки.
Атенолол		В/в струйно 5 мг с повторением введения еще 5 мг через 5 мин	Через 1–2 ч после последнего введения назначают 50–100 мг перорально 1–2 раза в сутки. При необходимости можно увеличить до 400 мг.

могут вводиться (внутримышечно) H_1 -гистаминоблокаторы — 2 мл 1% раствора димедрола; 1–2 мл 2,5% раствора дипразина.

Из опиоидных анальгетиков для купирования болевого синдрома традиционно используют морфин. Он обладает достаточной анальгезией, оказывает седативное действие, несколько расширяет вены, снижает венозный возврат к сердцу, преднагрузку и, следовательно, потребность миокарда в кислороде. Однако морфин понижает АД и за счет ваготонического действия вызывает брадикардию, атриовентрикулярную блокаду, особенно у больных с нижнезадним ИМ. Кроме того, препарат угнетает дыхательный центр, вызывает тошноту, рвоту, запоры. Но благоприятное влияние — купирование боли — превалирует над этими побочными эффектами. Морфин может вводиться подкожно, внутримышечно, внутривенно. Для подкожного и внутримышечного введения начальная доза составляет 10–20 мг (1–2 мл 1% раствора). Каждые 3–4 ч можно повторять подкожное введение в меньших дозах, но не более 60 мг (6 мл 1% раствора) в течение 12 ч. Внутривенное введение 3–5 мг (0,3–0,5 мл 1% раствора) используется при выраженном болевом синдроме и при отсутствии эффекта от подкожного и внутримышечного введения. Кроме морфина могут использоваться и другие опиоидные анальгетики (промедол, фентанил, омнопон, пентазоцин).

В случае неэффективности опиоидных анальгетиков и при отсутствии у больного гипотонии можно использовать нейролептаналгезию: внутривенное введение 1–2 мл 0,005% раствора опиоидного анальгетика фентанила и 2–4 мл 0,25% раствора нейролептика дроперидола. При недостаточном эффекте от применения опиоидных анальгетиков или нейролептаналгезии следует проводить обезболивание с помощью управляемого наркоза закисью азота.

Средства, понижающие свертываемость крови

1. Антикоагулянты

1.1. Прямого действия

- 1.1.1. Нефракционированный гепарин
Гепарин (Пуларин)
- 1.1.2. Низкомолекулярные гепарины
Ардепарин Ревипарин
Дальтепарин Сертопарин
Надропаприн Тинзапарин
Парнапарин Эноксапарин
- 1.1.3. Гирудин и гирудиноиды
Гирудин Бивалирудин

1.2. Непрямого действия

- Производные кумарина
Монокумарины
Варфарин
Фенпрокумон
Аценокумарол
- Дикумарины
Бисгидроксикумарол
Этилбискумацетат
- Производные индандиона
Фениндион
Дифенадион

2. Антиагреганты

1.2. Непрямые фибринолитики

- I поколение
Урокиназа
Стрептокиназа
- II поколение
АПСАК*
- Алтеплаза
- III поколение
Тенектеплаза
Ретеплаза

Примечание. *АПСАК — ацелилированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс.

В настоящее время принято выделять ИМ со стойким с подъемом сегмента ST или без него. В зависимости от этого различается проводимая антитромботическая терапия. У больных без подъема ST лечение начинается с назначения антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, в то время как у больных со стойким подъемом сегмента ST терапия включает применение фибринолитиков. У больных без подъема ST использование фибринолитиков опасно.

Средством выбора при ИМ без стойких подъемов сегмента ST является ацетилсалициловая кислота (АЦСК) в дозе 250–500 мг (желательно разжевать). Принимать препарат необходимо неопределенно долго. При непереносимости АЦСК назначают антиагреганты из группы тиенопиридинов (в первую очередь тиклопидина по 250 мг 2 раза в сутки; возможно назначение нагрузочной дозы в 500 мг).

К антиагрегантным препаратам (АЦСК или тиенопиридинам) следует добавить прямые антикоагулянты (нефракционированный гепарин (НФГ) или низкомолекулярные гепарины (НМГ)). НФГ вводят внутривенно болюсом 60–70 ЕД/кг (но не более 5000 ЕД) с последующим переходом на постоянную внутривенную инфузию с начальной скоростью 12–15 ЕД/кг/ч (но не более 1000 ЕД/ч). Длительность введения НФГ должна быть не менее 48 ч, но не более 7 дней. Следует

■ Таблица 19. Применение некоторых НМГ при ИМ

Дальтепарин	120 антиХаЕД/кг (максимально 10 000 антиХаЕД/кг) подкожно каждые 12 ч
Эноксапарин	1 мг (100 антиХаЕД)/кг подкожно каждые 12 ч. Непосредственно перед первой подкожной инъекцией можно ввести внутривенно болюс в 30 мг (3000 антиХаЕД)
Надропаприн	Внутривенно болюс 86 антиХаЕД/кг, сразу за этим подкожно 86 антиХаЕД/кг каждые 12 ч

помнить, что нитроглицерин снижает антикоагулянтную активность гепарина.

Удовлетворяя требованиям по высокому уровню антикоагулянтного эффекта, гепарин все-таки не является идеальным антикоагулянтом. Постоянное инфузионное введение представляется неудобным при длительном применении; а подкожное введение, широко используемое в России, дает небольшую гарантию достижения предсказуемой и постоянной антикоагуляции. Кроме того, гепарин может вызвать геморрагический синдром, тромбоцитопению, аллергические реакции, остеопороз.

Значительным преимуществом над гепарином обладают НМГ, которые получают путем ферментной или химической деполимеризации НФГ. В отличие от НФГ, взаимодействующего как с Ха, так и со IIa факторами свертывания крови (соотношение 1:1), НМГ преимущественно блокируют ключевой Ха фактор (соотношение анти-Ха/анти-IIa активностей 2:1–4:1). Кроме того, НМГ имеют большую биодоступность после подкожного введения, чем НФГ (100% по сравнению с 30% у гепарина) и больший (в 2–4 раза) период полувыведения. Надропарин и дальтепарин не уступают НФГ в лечении ИМ, а эноксапарин превосходит его. Способ применения препаратов представлен в табл. 19.

Гирудин и гирудиноиды могут быть использованы только у больных с тромбоцитопенией, вызванной гепарином (внутривенно болюсом 0,4 мг/кг в течение 15–20 с, далее постоянная внутривенная инфузия с начальной скоростью 0,15 мг/кг/ч).

В последние годы возобновился интерес к применению непрямых антикоагулянтов (НАК) в терапии острого периода ИМ. В настоящее время такое лечение оправдано при высоком риске сосудистых осложнений, признаках внутрисердечного тромбоза, эпизодах тром-

боэмболических осложнений в анамнезе, мерцательной аритмии, тромбозе глубоких вен.

Механизм действия препаратов связан с блокадой фермента эпоксидредуктазы в печени, приводящей к снижению синтеза II, VII, IX и X факторов свертывания крови, вследствие чего нарушается процесс гидроксирования γ -карбоксиглутаминовой кислоты и, соответственно, синтез витамин К-зависимых факторов свертывания крови (рис. 4).

Скорость снижения в плазме крови концентрации этих факторов определяется их периодом полужизни, который составляет для фактора II — 80–120 ч, VII — 4–6 ч, IX — 24 ч, X — 48–72 ч.

Таким образом, клинически значимые изменения в свертываемости крови после приема первой дозы НАК определяются не ранее, чем через 8–12 ч, максимальный эффект проявляется спустя 72–96 ч, а продолжительность действия однократно принятой дозы может составлять от 2 до 5 дней.

■ **Таблица 20.** Рекомендуемые дозы, кратность назначения и отдельные фармакокинетические параметры непрямых антикоагулянтов

Препарат	$T_{1/2}$, ч	Время наступления оптимальной гипокоагуляции, сут	Начальная доза, мг/сут	Средняя терапевтическая доза, мг/сут
Этилбискум-ацетат	2,5	1–1,5	900–1200	150–1200
Аценокумарол	9–10	2	8–16	1–8
Фениндион	5–10	1	100–250	50–150
Варфарин	~42 (30–80)	3–5	10–30	2,5–10
Бисгидроксикумарол	~80 (24–100)	2–10	200–300	25–150
Фенпрокумон	72–120	8–15	12–18	0,75–6
Дифенадион	5	2	100–200	50–100

■ **Таблица 21.** Влияние некоторых фармакологических препаратов на эффекты НАК

Препараты, усиливающие эффект НАК	Препараты, уменьшающие эффект НАК
Амиодарон	Батрбитураты
Ципрофлоксацин	Холестирамин
Ко-тримоксазолы	Нафциллин
Флюконазол	Карбамазепин
Циметидин	Гризеофульвин
Клофибрат	Рифампицин
Эритромицин	Витамин К
Метронидазол	

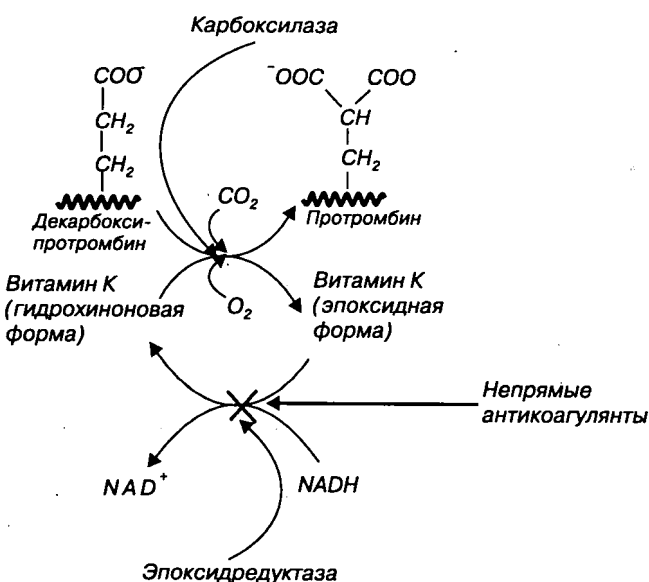


Рис. 4. Механизм действия НАК

■ Таблица 22. Применение некоторых антиагрегантов при ИМ

Абциксимаб	Внутривенно болюс 0,25 мг/кг с последующей внутривенной инфузией 0,125 мкг/кг/мин (максимально 10 мкг/мин) в течение 12–24 ч
Тирофибан	Внутривенная инфузия 0,4 мкг/кг/мин в течение 30 мин, далее внутривенная инфузия 0,1 мкг/кг/мин в течение 48–96 ч
Эптифибатид	Внутривенно болюс 180 мкг/кг с последующей внутривенной инфузией 2,0 мкг/кг/мин в течение 72–96 ч

Наиболее широко применяется производное кумарина — варфарин. Рекомендуемые дозы непрямых антикоагулянтов и отдельные фармакокинетические параметры представлены в табл. 20.

Подбор дозы препаратов контролируется по международному нормализованному отношению (МНО (INR — International Normalized Ratio)), который представляет собой математическую коррекцию, стандартизирующую протромбиновое время отдельных тромбопластинов, имеющих различную активность. Величина МНО при этом должна находиться в пределах 2–3.

При назначении непрямых антикоагулянтов следует учитывать, насколько аккуратно пациент способен выполнять требования врача и возможен ли надежный систематический контроль за МНО. В первую неделю приема НАК определение МНО должно проводиться ежедневно. После стабилизации показателя контроль осуществляется один раз в неделю в течение первого месяца терапии, затем один раз в месяц. Более частое определение МНО требуется, если: 1) наблюдаются нестабильные результаты; 2) изменяется доза препарата; 3) изменяется сопутствующая терапия.

НАК могут использоваться в сочетании с АЦСК после нескольких дней парентерального введения прямых антикоагулянтов в ранние сроки заболевания. При комбинировании варфарина с АЦСК доза аспирина должна составлять 75 мг/сут, в то время как дозу варфарина следует подбирать индивидуально с таким расчетом, чтобы уровень МНО был равен 2.

Важное значение при лечении НАК имеет взаимодействие препаратов данной группы с другими фармакологическими средствами, что обусловлено особенностями их фармакокинетики (высокая степень связывания с белками плазмы, конкурентный метаболизм в печени) и фармадинамики (табл. 21).

Противопоказаны НАК при кровотечениях, выраженных нарушениях функции печени и почек, неконтролируемой артериальной гипертензии.

Антиагреганты — блокаторы GP IIb/IIIa рекомендуются использовать в добавление к АЦСК и внутривенной инфузии НФГ у больных с продолжающейся ишемией миокарда или высоким риском неблагоприятных исходов, а также, когда планируется выполнение ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий. Для этих целей одобрено применение эптифибатида и тирофибана. Абциксимаб можно использовать в течение 12–24 ч, если в ближайшие 24 ч планируется выполнение ангиопластики и/или стентирования коронарных артерий. Способ применения препаратов представлен в табл. 22.

Длительный прием препаратов этой группы в добавление к АЦСК нежелателен, так как сопровождается увеличением летальности.

Одним из центральных компонентов патогенеза ИМ является тромбоз, развивающийся на месте повреждения атеросклеротической бляшки. В настоящее время все шире применяются механические способы реканализации коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ. Но наиболее перспективным представляется сочетание двух подходов — предварительного введения фибринолитика (догоспитально или в стационаре общего профиля) с последующей транспортировкой в специализированное лечебное учреждение для выполнения ангиопластики/стентирования коронарной артерии, кровоснабжающей зону ИМ.

Несмотря на большое количество фибринолитиков, изученных в ангиографических и клинических исследованиях, в широкой практике предпочтение отдают стрептокиназе, алтеплазе, а также более простым в использовании тенектеплазе и ретеплазе. Однако

■ Таблица 23. Источники получения и антигенные свойства некоторых фибринолитиков

Показатель	Стрептокиназа	Урокиназа	АПСАК	Алтеплаза	Ретеплаза	Тенектеплаза
Источник получения	Культура β -гемолитического стрептококка группы С	Клеточная культура	Полусинтетический ацелированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс	Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена	Негликозилированная форма рекомбинантного тканевого активатора плазминогена	Модифицированный рекомбинантный тканевой активатор плазминогена
Антигенные свойства	Да	Нет	Да	Нет	Нет	Нет

■ **Таблица 24.** Применение фибринолитиков при ИМ с подъемом сегмента ST (по рекомендациям Европейского кардиологического общества, 2003 г.)

Препарат	Доза	Прямой антикоагулянт	Примечания
Стрептокиназа	В/в 1,5 млн. ЕД в 100 мл 5% р-ра декстрозы или 0,9% NaCl в течение 30–60 мин	Нет или в/в инфузия НФГ в течение 24–48 ч*	Препарат противопоказан при предшествующем использовании стрептокиназы или АПСАК. Для предупреждения аллергических реакций предварительно внутривенно вводят 60–120 мг преднизолона.
Алтеплаза (t-PA)	В/в болюс 15 мг, затем инфузия 0,75 мг/кг в течение 30 мин, затем 0,5 мг/кг в течение 60 мин. Общая доза не более 100 мг	В/в инфузия НФГ в течение 24–48 ч*	Обладает антиагрегантной активностью.
Ретеплаза (r-PA)	В/в болюсы по 10 ЕД с интервалами в 30 мин	В/в инфузия НФГ в течение 24–48 ч*	
Тенектеплаза (TNK-tPA)	Один в/в болюс 30 мг, если вес <60 кг 35 мг, если вес 60 – <70 кг 40 мг, если вес 70 – <80 кг 45 мг, если вес 80 – <90 кг 50 мг, если вес >90 кг	В/в инфузия НФГ в течение 24–48 ч*	Обладает антиагрегантной активностью.

Примечание. *НФГ — нефракционированный гепарин; в/в болюс 60 ЕД/кг (максимум 4000 ЕД), затем в/в инфузия с начальной скоростью 12 ЕД/кг/ч (максимально 1000 ЕД/ч) в течение 24–48 ч, поддерживая активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) 50–70 сек (определения через 3, 6, 12 и 24 ч после начала лечения).

лечение тромболитическими средствами эффективно при условии, если оно начато не позднее 4–6 ч после возникновения ангинозного приступа. При этом следует отметить, что внутрикoronарное введение тромболитиков в остром периоде ИМ значительно более эффективно, чем его внутривенное введение.

Современные фибринолитики можно условно разделить на три основные группы:

1. Препараты первого поколения с коротким $T_{1/2}$ (15–25 мин), которые приблизительно в одинаковой мере активируют плазминоген, связанный с фибрином и циркулирующий в крови.

2. Препараты второго поколения с более продолжительным $T_{1/2}$ (70–120 мин), обладающие относительной специфичностью к связанному с фибрином плазминогену. Эти препараты считаются более эффективными, чем стрептокиназа, но их общий недостаток состоит в необходимости достаточно длительной внутривенной инфузии.

3. Препараты третьего поколения обладают более высокой фибринолитической активностью, благодаря их модификации с помощью методов генной инженерии. Так, например тенектеплаза, по сравнению с альтеплазой, имеет большую продолжительность действия, в 14 раз более высокую специфичность к фибрину и в 70 раз выше резистентность к ингибитору 1 активатора плазминогена (ИАП-1). Кроме того, фибринолитики третьего поколения гораздо проще в использовании, так как их можно вводить болюсом, и безопаснее альтеплазы, поскольку вызывают меньше крупных кровотечений.

Источники получения и антигенные свойства препаратов представлены в табл. 23.

Рекомендации по применению основных фибринолитиков представлены в табл. 24.

Принимая во внимание результаты клинических исследований и учитывая комплекс факторов (эффективность, безопасность, простота введения, отсутствие необходимости мониторингирования уровня антикоагуляции) можно сказать, что при ИМ с подъемом сегмента ST болюсное введение тенектеплазы предпочтительнее осуществлять с НМГ (эноксапарин) нежели с НФГ. Однако поскольку крупных исследований по сочетанию фибринолитиков II–III поколений с НМГ пока нет, то в рекомендациях Европейского кардиологического общества в качестве прямого антикоагулянта предлагается введение НФГ. Одновременно с НФГ обязательно назначается АЦСК в дозе 0,25–0,3 г 1 раз в сутки.

Изучается целесообразность сочетания и безопасность комбинации фибринолитиков с высоко активными антиагрегантами (тиенопиридинами, блокаторами $GP IIb/IIIa$ рецепторов) и использованием более активных, чем НФГ, антикоагулянтов (гирудина, бивалирудина, прямого ингибитора фактора свертывания Ха (фондопаринукса)).

Противопоказаниями к назначению препаратов являются:

■ **Абсолютные противопоказания**

1. Геморрагический инсульт.
2. Ишемический инсульт (в предшествующие 6 мес).
3. Новообразования ЦНС.
4. Операции или повреждения ЦНС (до 3-х нед).
5. Желудочно-кишечное кровотечение (в предшествующий месяц).
6. Геморрагический диатез.
7. Расслаивающая аневризма аорты.

■ Относительные противопоказания

1. Преходящее нарушение мозгового кровообращения (в предшествующий 1 мес).
2. Лечение непрямыми антикоагулянтами.
3. Беременность или 1 нед после родоразрешения.
4. Артериальная гипертензия (систолическое АД >180 мм рт. ст.).
5. Тяжелое заболевание печени.
6. Инфекционный эндокардит.
7. Диабетическая геморрагическая ретинопатия.
8. Обширные ожоги.
9. Активная пептическая язва.
10. Серьезная травма (менее 15 дней)

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

В настоящее время ингибиторы АПФ назначают как в ранний срок после ИМ (в первые 24 часа) — каптоприл, лизиноприл, зофеноприл, так и в поздние сроки (через несколько дней после ИМ) — каптоприл, рамиприл, трандолаприл. Их эффективность при ИМ связана со снижением размеров зоны некроза и поддержанием сократительной способности поврежденного миокарда. Препараты особенно эффективны у пациентов с обширным инфарктом передней стенки и явным нарушением функции левого желудочка. Кроме того, иАПФ оказывают выраженный позитивный эффект у больных с противопоказаниями к тромболитической терапии. Препараты необходимо назначать в первые сутки развития ИМ. Следует учитывать, что иАПФ не следует применять у пациентов с гипотонией (систолическое АД не менее 100 мм рт. ст.), особенно если к моменту назначения препарата больной уже получал нитраты, бета-адреноблокаторы или морфин, которые способны снижать АД.

Первая доза должна быть низкой и увеличиваться постепенно в течение нескольких дней. Начальная доза каптоприла 6,25 мг, через 2 ч дозу увеличивают до 12,5 мг, через 10–12 ч до 25 мг, а на следующий день по 50 мг 2 раза в день. Рамиприл — 2,5 мг 2 раза в день, затем дозу постепенно увеличивают до 5 мг 2 раза в день. Лизиноприл — начальная доза 5 мг с последующим ее увеличением.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Егорова Н.А. Преимущественная эффективность ретардированных форм изосорбид-5-монострата у больных стено-кардией напряжения // *Международный медицинский журнал*. — 1999. — № 11–12. — С. 663–666.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. *Клиническая фармакология и фармакотерапия*. — Изд. 2-е испр. и дополн. — М.: Универсум паблшинг, 2000. — 539 с.
3. Белоусов Ю.Б., Тхостова Э.Б. Лаципил — современный антагонист кальция в лечении артериальной гипертензии. — М.: Б.и., 2000. — 32 с.
4. Возможности реального улучшения прогноза и качества жизни больных ишемической болезнью сердца // *Терапевтический архив*. — 1996. — № 9. — С. 10–18.
5. Грацианский Н.А. Лечение острого коронарного синдрома без подъема ST // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2001. — Т. 10, № 4. — С. 14–19.
6. Гуревич М.А., Санина Н.П., Бувальцев В.И. Использование моностратов в кардиологии // *Клиническая медицина*. — 2000. — Т. 78, № 4. — С. 44–48.
7. Духанин А.С., Губаева Ф.Р. Фармакологическая регуляция активности тромбоцитов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — Т. 61, № 4. — С. 66–71.
8. Карпов Ю.А. Практическая реализация концепции применения ингибиторов АПФ у больных стабильной ИБС // *Сердце: журнал для практикующих врачей*. — 2003. — Т. 2, № 4. — С. 207–209.
9. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз. — СПб.: Питер Пресс, 1995. — 304 с.
10. Кобалава Ж.Д. Ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертензия // *Consilium medicum*. — 2000. — Т. 2, № 11. — С. 485–490.
11. Лагуа П.С., Панченко Е.П. Роль антитромботической терапии во вторичной и первичной профилактике ИБС // *Сердце*. — 2003. — Т. 2, № 2(8). — С. 68–71.
12. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST / Рекомендации рабочей группы Европейского кардиологического общества, 2000 // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2001. — Т. 10, № 3. — С. 48–56.
13. Марцевич С.Ю. Современные взгляды на терапию нитратами больных ишемической болезнью сердца // *Сердце*. — 2003. — Т. 2, № 2(8). — С. 88–90.
14. Моисеев В.С. Низкомолекулярные гепарины // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2000. — Т. 9, № 1. — С. 72–78.
15. Моисеев В.С., Белоусов Ю.Б., Карпов Ю.А. и др. Место моностратов в терапии ишемической болезни сердца // *Кардиология*. — 2000. — № 7. — С. 85–96.
16. Научный симпозиум «Препарат Абциксимаб (РеоПро) в профилактике и лечении коронарных тромбозов» // *Кардиология*. — 2000, № 3. — С. 89–104.
17. Ольбинская Л.И., Сизова Ж.М., Ушакова А.В. Эндотелиальная дисфункция у больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, и возможности коррекции изосорбид-5-моностратом // *Кардиология*. — 2001, № 3. — С. 29–32.
18. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Руководство для практикующих врачей. — М.: Бионика, 2002. — 368 с.
19. Потетина Ж.В., Воюшина Т.Л., Дрозд Н.Н., Макаров В.А. Пути фармакологического ингибирования активности тромбина и плазмина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2001. — Т. 64, № 5. — С. 72–78.
20. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Острые коронарные синдромы: антиишемическая и симптоматическая терапия // *Consilium medicum*. — 2000. — Т. 2, № 11. — С. 422–428.
21. Садовски З., Космицки М. Бета-адренолитики при лечении ишемической болезни сердца // *Новости фармации и медицины*. — 1998, № 3–4. — С. 55–60.
22. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Клиническое применение антитромботических препаратов. — М.: Эвтаназия, 1997. — 176 с.
23. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диапазон применения современных антагонистов кальция при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Терапевтический архив*. — 1998, № 12. — С. 80–84.

24. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Сополева Ю.В. Клиническая фармакология и эффективность статинов // *Терапевтический архив*. — 1996, № 9. — С. 80–84.
25. Староверов И.И. Антитромбоцитарные препараты в лечении больных острым коронарным синдромом // *Consilium medicum*. — 2000. — Т. 2, № 11. — С. 463–465.
26. Тхостова Э.Б., Мясоедова Н.В., Галеев Р.Г. Особенности механизма действия антагониста кальция третьего поколения лацидипина // *Клиническая фармакология и терапия*. — 2001. — Т. 10, № 5. — С. 84–88.
27. Шалаев С.В. острые коронарные синдромы без подъема сегмента ST на ЭКГ: стратегия диагностики и лечения, основанные на оценке степени риска // *Consilium medicum*. — 2000. — Т. 2, № 11. — С. 448–453.
28. Явелов И.С. Современные подходы к раннему лечению острого инфаркта миокарда // *Русский медицинский журнал*. — 1998. — Т. 6, № 2. — С. 451–464.
29. Явелов И.С. Антитромбины в лечении острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST: современное состояние проблемы // *Consilium medicum*. — 2000. — Т. 2, № 11. — С. 454–460.
30. Abshagen U. [Controlled clinical studies of tolerance development and dosing problems in nitrate therapy] // *Herz*. — 1996. — Vol. 21. — Suppl. 1. — P. 23–30.
31. ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina) // *JACC*. — 1999. — Vol. 33. — P. 2092–2197.
32. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina) // *JACC* 2000. — Vol. 36. — P. 970–1062.
33. *Basic & clinical pharmacology / Eighth edition* // Ed. by Katzung B.G. New York et al.: McGraw-Hill, 2001. — 1217 p.
34. Borchard U. Pharmacological properties of b-adrenoreceptor blocking drugs // *J. Clin Bas Cardiol*. — 1998. — Vol. 1. — P. 1–6.
35. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
36. Goodman & Gilman's. *The pharmacological basis of therapeutics* / Ed. J.G. Hardman et al. Ninth edition. New York et al.: McGraw-Hill, 1998. — 1905 p.
37. Hennekens C.H. Current perspectives on lipid lowering with statins to decrease risk of cardiovascular disease // *Clin Cardiol*. — 2001. — Vol. 24. — Suppl 7. — P. II2–II5.
38. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J*. — 2000. — Vol. 21. — P. 1406–1432.
39. Myocardial Infarction Redefined — A Consensus Document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee // *Eur Heart J*. — 2000. — Vol. 21. — P. 1502–1513/JACC. — 2000. — Vol. 36. — P. 959–969.
40. Pearson T., Lauora I., Chu H., Kafonek S. The lipid treatment assessment project (L-TAP): a multicenter survey to evaluate the percentages of dyslipidemic patients receiving lipid-lowering therapy and achieving low-density lipoprotein cholesterol goals // *Arch Intern Med*. — 2000. — Vol. 160. — P. 459–467.
41. Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Levy D. et al. Prediction of coronary heart disease risk factor categories // *Circulation*. — 1998. — Vol. 97. — P. 1837–1847.