



Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В., Маль Г.С., Левашова О.В.,
Корнилов А.А., Дементьева Н.Г.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ И ФАРМАКОТЕРАПИЯ

в таблицах, схемах и алгоритмах

(разделы: доказательная медицина, формулярная система лечения заболеваний, основы клинической фармакологии, кардиология)

Курск – 2009



УДК 615.2/3.03

ББК 52.8; 54.10

Ф 51

Печатается по решению

редакционно-издательского

совета ГОУ ВПО КГМУ Росздрава

**Филиппенко Н.Г., Поветкин С.В. Клиническая фармакология и фармако-
терапия в таблицах, схемах и алгоритмах.**

Издание второе, дополненное и переработанное.

Курск: КГМУ, 2009.- 137с.

Настоящая монография адресована врачам, провизорам, клиническим ординаторам, интернам, студентам медицинских и фармацевтических высших и средних учебных заведений.

Издание монографии преследует цель обеспечить специалистов и учащихся базовой информацией в компактной форме для правильного формирования лечебного процесса, совершенствования учебного процесса в учебных заведениях по фармакологии, клинической фармакологии и клиническим дисциплинам.

Рецензент: заведующий кафедрой внутренних болезней медицинского института Орловского государственного университета, д.м.н., профессор Вишнеvский В.И.

**Издание осуществлено по решению Центрального методического совета
Курского государственного медицинского университета.**

ISBN

© Филиппенко Н. Г., Поветкин С.В. КГМУ, 2009



СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие.	4
I. Основы клинической фармакологии.	7
II. Кардиология.	
Клиническая фармакология антигипертензивных средств.	19
Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения ишемической болезни сердца.	42
Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых для лечения сердечной недостаточности.	55
Клиническая фармакология антиаритмических средств.	80
Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на гемостаз.	89
Клиническая фармакология липиднормализующих средств.	109
Литература.	115



Список сокращений

А II	–	ангиотензин II
ААП	–	антиаритмические препараты
АВ-блокада	–	атриовентрикулярная блокада
АГ	–	артериальная гипертензия
АД	–	артериальное давление
АДГ	–	антидиуретический гормон
АДФ	–	аденозиндифосфат
АК	–	аортальный клапан
АКШ	–	аортокоронарное шунтирование
АЛД	–	альдостерон
АПСК	–	ацелированный плазминоген-стрептокиназный комплекс
АРА II	–	антагонисты рецепторов ангиотензина II
АТ III	–	антитромбин III
АТФ	–	аденозинтрифосфат
АЧТВ	–	активированное частичное тромбопластиновое время
ББ	–	бета-адреноблокаторы
БКК	–	блокаторы кальциевых каналов
ВСА	–	внутренняя симпатомиметическая активность
ГБ	–	гипертоническая болезнь
ГТГ	–	гипертриглицеридемия
ГХС	–	гиперхолестеринемия
ДАД	–	диастолическое артериальное давление
Е/А	–	соотношение максимальных скоростей трансмитрального кровотока
ИАПФ	–	ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИСДН	–	изосорбиддинитрат
ИС5МН	–	изосорбид-5-мононитрат
КС	–	кардиоселективность
ЛВП	–	липопротеиды высокой плотности
ЛНП	–	липопротеиды низкой плотности
ЛОНП	–	липопротеиды очень низкой плотности
ЛЖ	–	левый желудочек
ЛС	–	лекарственные средства
МА	–	мерцательная аритмия
МК	–	митральный клапан
МНИ	–	международный нормализованный индекс
НЖТ	–	наджелудочковая тахикардия
НМГ	–	низкомолекулярные гепарины
НФГ	–	нефракционированный гепарин
ОИМ	–	острый инфаркт миокарда



ОКС	–	острый коронарный синдром
ОПСС	–	общее периферическое сосудистое сопротивление
ОЦК	–	объем циркулирующей крови
РААС	–	ренин-ангиотензин-альдостероновая система
САС	–	симпато-адреналовая система
СВ	–	сердечный выброс
СГ	–	сердечные гликозиды
СН	–	сердечная недостаточность
СССУ	–	синдром слабости синусового узла
T ½	–	период полувыведения
ТАП	–	тканевой активатор плазминогена
ТГ	–	триглицериды
ТЭЛА	–	тромбоэмболия легочной артерии
УО	–	ударный объем
ФВ	–	фракция выброса
ФДЭ	–	фосфодиэстераза
ФК	–	функциональный класс
ХОБЛ	–	хронические обструктивные болезни легких
ХС	–	общий холестерин
ХС ЛВП	–	холестерин липопротеидов высокой плотности
ХСН	–	хроническая сердечная недостаточность
ХПН	–	хроническая почечная недостаточность
цАМФ	–	циклический аденозинмонофосфат
ЦВД	–	центральное венозное давление
ЦОГ	–	циклооксигеназа
ЧСС	–	частота сердечных сокращений
ЭК	–	эндотелиальные клетки
ЭКГ	–	электрокардиография
NO	–	оксид азота
WPW	–	синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта



ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Стремительный рост количества оригинальных препаратов и их многочисленных аналогов, производимых фармацевтическими компаниями под различными торговыми названиями, является характерной особенностью современного фармацевтического рынка многих стран.

В сложившихся условиях здравоохранения особое значение приобретает необходимость формирования рациональной тактики лекарственного лечения заболеваний. Общим направлением развития современной клинической медицины в развитых странах является тенденция к стандартизации фармакологического лечения заболеваний, конечной целью которого является выздоровление больного человека в оптимальные сроки.

В связи с вышеизложенным, внимание клиницистов и руководителей здравоохранения все больше привлекает фармакотерапия, основанная на доказательствах. Огромный поток фармакологической информации должен подвергаться критической оценке. Практический врач в своей повседневной практике обязан пользоваться проверенными сведениями, нашедшими достоверное подтверждение на практике.

Доказательная медицина представляет собой продуманное, строгое и последовательное применение достоверной научной информации в процессе принятия клинических решений у конкретных больных.

Понятие “evidence-based medicine”, или «медицины, основанной на доказательствах» («доказательной медицины») было предложено канадскими учеными в Торонто в 1990 году.

На современном этапе развития науки и медицины наиболее надежным доказательством эффективности и безопасности ЛС являются результаты рандомизированных клинических (контролируемых) исследований (РКИ) и их систематических обзоров (исследований) и мета-анализов.

Клиническое исследование – оценка терапевтической или профилактической эффективности и переносимости нового ЛС, установление наиболее рациональных доз и схем его применения, а также сравнительная характеристика с уже существующими препаратами.

В зависимости от условий проведения и целей выделяют различные виды КИ, которые включают несколько фаз.

Общепринятым во всем мире является выполнение требований качественной клинической практики при проведении любых клинических испытаний лекарственных средств.

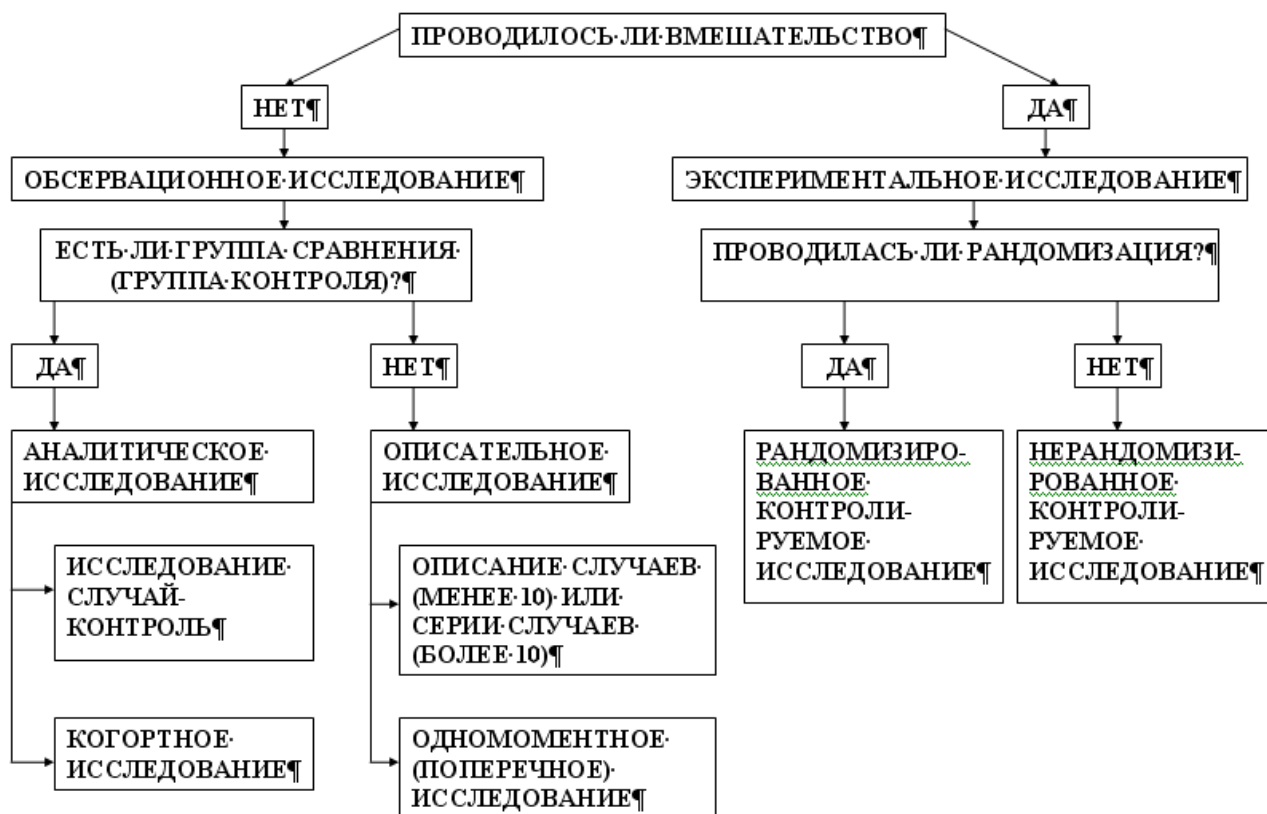
Основными элементами Качественной клинической практики (GCP) являются:

- защита прав субъекта исследования
 - информированное согласие
 - этический комитет
- спонсор – монитор – исследователь
- стандартные рабочие инструкции



- сообщение о побочных явлениях

Классификация клинических исследований.

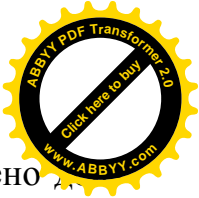


Фазы клинического исследования.

Фазы	Характеристика
Фаза I (1 – 2 года)	Первое применение у человека (здоровые добровольцы), определение безопасности.
Фаза II (1 – 2 года)	Определение безопасности, эффективности и дозировки у больных.
Фаза III (2 – 4 года)	Анализ безопасности и эффективности на большом числе больных.
Регистрация (2 – 4 года)	Часто требуются дополнительные данные и исследования.
Фаза IV (1 – 2 года)	Клинические исследования для более точного изучения лекарства/рынка, ответ на нерешенные вопросы.

При проведении РКИ могут использоваться различные критерии оценки эффективности вмешательства:

1. Окончательные, «жесткие» критерии:



а) изменение показателей здоровья в группе, на которую направлено действие лекарственного средства или нелекарственной медицинской технологии (смертность, выживаемость, продолжительность жизни, инвалидизация, число сохраненных лет без инвалидности и т.п.);

б) изменение качества жизни, обусловленного здоровьем (например, число сохраненных лет качественной жизни (QALY)).

2. Промежуточные, «суррогатные» критерии:

а) прямые клинические эффекты (например, сдвиг физиологических и биохимических параметров, на изменение которых направлено действие лекарственного средства или нелекарственного метода лечения - снижение артериального давления, прирост гемоглобина, изменение симптомов заболевания; потеря или восстановление функций);

б) опосредованные клинические эффекты (снижение частоты осложнений, сокращение числа повторных госпитализаций и т.п.).

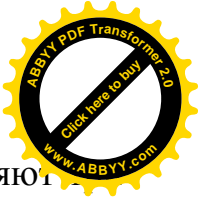
Систематическое исследование (обзор) – исследование, в ходе которого проводится критический анализ и оценка результатов других исследований для того, чтобы ответить на заранее сформулированный ясный клинический вопрос при помощи методов, позволяющих свести к минимуму возможность появления систематической ошибки.

Мета-анализ – обзор, в котором при помощи количественного метода оценки обобщены данные нескольких исследований, а итоговый результат представлен в виде одного средневзвешенного показателя.

Значимость оценок эффективности и безопасности ЛС зависит от типа проведенных исследований и последовательно снижается в ряду:

- мета-анализы,
- многоцентровое крупномасштабных, проспективных, рандомизированное двойное слепое контролируемое испытание
- данные одного крупного или небольших (по количеству центров и пациентов) рандомизированных исследований
- данные крупных контролируемых нерандомизированных исследований
- данные описательных исследований: «случай – контроль», одномоментные, сравнительные
- соглашение экспертов или исследования отдельных случаев

Наиболее значимыми клиническими испытаниями являются контролируемые, рандомизированные и, чаще всего, двойные слепые. Контролируемое клиническое испытание означает включение больных в исследование согласно заранее утвержденным критериям отбора. Рандомизация – случайное разделение больных, отвечающих критериям отбора, на основную и контрольную группу. Двойной слепой метод – ни врач, ни больной не знают, какое ЛС принимает больной согласно рандомизации.



В соответствии со значимостью проведенных исследований выделяют уровни доказательств, которыми оперируют при принятии решений о целесообразности использования того или иного метода лечения.

В свою очередь, характер полученных в РКИ данных, позволяет выделить три класса рекомендаций, касающихся рациональности использования изученных лечебных технологий.

Уровни доказательств

A	Результаты многочисленных рандомизированных клинических исследований или мета-анализа.
B	Результаты одного рандомизированного клинического исследования или крупных нерандомизированных исследований.
C	Общее мнение экспертов и/или результаты небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров.

Классы рекомендаций

Класс I	Польза и эффективность диагностического или лечебного воздействия доказаны и/или общепризнаны.
Класс II	Противоречивые данные и/или расхождение мнений по поводу пользы/эффективности лечения.
Класс II а	Имеющиеся данные свидетельствуют преимущественно о пользе/эффективности лечебного воздействия.
Класс II б	Польза/эффективность менее убедительны.
Класс III*	Имеющиеся данные или общее мнение экспертов свидетельствуют о том, что лечение бесполезно/неэффективно и в некоторых случаях может быть вредным.

Примечание: *Применение класса III ЕОК не рекомендуется.

ФОРМУЛЯРНАЯ СИСТЕМА ЛЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ.

Принципам доказательной медицины полностью отвечает формулярная система обеспечения лекарственными средствами лечебно-профилактических учреждений, применяемая в течение ряда лет во многих развитых странах (Великобритания, Германия, Норвегия, США, Австрия и др.).

Формулярная система имеет своей целью рациональный отбор, использование лекарственных средств и их клиническую оценку, экономически выгодные конкурентные закупки препаратов. Она обеспечивает достижение максимального терапевтического эффекта наиболее безопасным и экономичным путем.

Компоненты формулярной системы:

- I. Стандарты (протоколы) лечения заболеваний и синдромов.
- II. Формулярные списки лекарственных средств на основе достоверной информации.
- III. Справочные пособия по формулярной системе.
- IV. Формулярно-терапевтические комитеты (ЛПУ, района, города, области).



Система является гибкой и постоянно подвергается совершенствованию в мере изменения способов и методов лечения, поступления новых эффективных и безопасных лекарственных препаратов, новой информации об используемых препаратах, собственной оценки клинической эффективности лекарств.

Стандарты лечения отражают современные общепринятые принципы и методы лечения заболеваний и синдромов и могут быть оформлены в виде протоколов, алгоритмов, схем и пр.

Формулярный список («Формуляр») – перечень лекарственных препаратов, подлежащих закупке и использованию в лечебно-профилактическом учреждении. Он носит ограничительный характер. Список формируют эксперты формулярно-терапевтического комитета, отбирая для лечения наиболее распространенных заболеваний жизненно важные и необходимые лекарственные препараты с учетом их фармако-экономической эффективности. Исключаются малоэффективные и не доказанные по эффекту лекарственные средства.

Формулярно-терапевтические комитеты (ФТК) могут создаваться в лечебно-профилактических учреждениях и регионах (городские, областные). В ЛПУ в состав комитета входят: зам. главного врача по медицинской части, заведующие отделениями, преподаватели клинических кафедр, клинические провизоры, клинические фармакологи, провизоры аптек, обеспечивающих ЛПУ препаратами, приглашенные эксперты. Решение комитета оформляется приказом главного врача.

Содержание работы ФТК

- Изучение структуры заболеваемости и использования лекарственных средств.
- ABC анализ
- VEN анализ
- Формирование формулярного списка
- Контроль за функционированием системы.

Важным фрагментом работы формулярного комитета лечебного учреждения является анализ использования бюджетных средств, выделенных на обеспечение лекарственными средствами за календарный год. Последний проводится в двух формах:

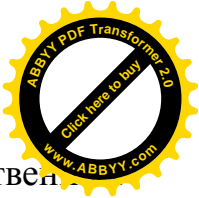
1. VEN анализ – распределение лекарств на жизненно-важные (V-vital), необходимые (E-essential) и второстепенные (N - non-essential).

2. ABC анализ – распределение лекарств на группы по уровню потребления.

При проведении последнего выделяют следующие классы ЛС:

• Группа (класс) А – включает 10-20% наименований лекарственных средств, стоимость которых составляет 70-80% от стоимости всех лекарственных препаратов.

• Группа (класс) В – включает 10-20% наименований лекарственных средств, стоимость которых составляет 15-20% от стоимости всех лекарственных препаратов.



- Группа (класс) С – включает 60-80% наименований лекарственных средств, стоимость которых составляет 5-10% от стоимости всех лекарственных препаратов.

Изучение структуры заболеваемости и использования лекарственных средств с помощью ABC- и VEN-анализа является базовой основой совершенствования качества лечебно-диагностического процесса учреждения в условиях бюджетно-страховой медицины.

Совершенно естественно, что формуляры различных больниц будут существенно отличаться. Содержание формулярного списка определяется профилем структурных подразделений учреждения, местными условиями деятельности и профессиональным опытом врачебного и фармацевтического коллектива.

Опыт здравоохранения экономически развитых стран показал, что введение стандартов (протоколов, алгоритмов) лечения и формулярных ограничительных списков для закупки, распределения и использования лекарственных средств делает лечебный процесс более совершенным и экономически менее затратным. Широкое внедрение формулярной системы использования лекарственных препаратов будет способствовать формированию оптимального фармацевтического рынка.

Основное условие успешного лечения заболеваний – правильный выбор лекарственных средств.

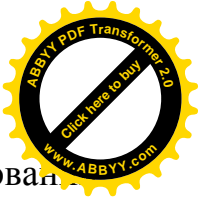
Исходя из конкретной клинической ситуации врач, осуществляет выбор основного (необходимого или важного) препарата или нескольких основных препаратов из предлагаемых. Назначение других препаратов диктуется специальными показаниями (наличием клинически значимых синдромов, осложнений, обострений сопутствующей патологии, требующими медикаментозного вмешательства).

Основное условие любого медикаментозного лечения – постоянный контроль за действием препарата по конкретным объективным признакам (симптомам болезни, данным лабораторных и инструментальных методов исследования). Только контролируемое лечение позволяет избавиться от полипрагмазии, бесполезного (а нередко и вредного), экономически ущербного применения лекарственных средств. Каждый практикующий врач должен уметь видеть начало действия препарата, максимальный эффект, достижение конечной цели его применения. Этими показателями определяются сроки курса любой моно- или комбинированной терапии.

Формулярная система должна постоянно развиваться. Основой для этой работы должна быть научная информация медицины, основанная на доказательствах (результаты контролируемых исследований, метаанализ и др.).

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Длительный опыт применения того или иного ЛС не всегда служит убедительным доводом в пользу его дальнейшего применения. Кроме того, на



практике врачи часто судят об отдаленной эффективности ЛС на основании непосредственных результатов их применения или «суррогатных» критериев (лабораторном или определяемом при физическом исследовании показателе), тогда как наиболее важными являются клинически значимые результаты лечения, так называемые «конечные точки».

В этой связи данные, полученные в РКИ, приобретают весомое значение при выборе ЛС или метода лечения. Однако перенос результатов РКИ на популяцию реальных больных напрямую требует осторожности из-за методологических особенностей проведения таких исследований. Решение этой непростой задачи в значительной мере находится в сфере фармакоэпидемиологии. Ретроспективные фармакоэпидемиологические исследования как один из вариантов проведения лекарственного мониторинга позволяют получать не только информацию о реальной клинической практике, оценивать отдаленные последствия применения ЛС, но также дают возможность в дальнейшем прогнозировать клиническую эффективность ЛС, доказанную в РКИ, в национальной популяции больных и рассчитывать потенциальные затраты на их применение.

Фармакоэпидемиология (ФЭ) – медицинская дисциплина, изучающая использование и эффекты/побочные эффекты ЛС у большого числа людей в целях обеспечения рационального применения наиболее эффективных и безопасных препаратов. ФЭ возникла на стыке двух дисциплин: клинической фармакологии и эпидемиологии, позаимствовав у первой дисциплины цели, у второй – методологические подходы, и может рассматриваться как применение эпидемиологических методов исследования для решения задач клинической фармакологии, т.е. безопасного и эффективного применения ЛС у человека.

Потребность в проведении фармакоэпидемиологических исследований, как правило, возникает после регистрации ЛС и связана с необходимостью определения соотношения пользы и риска при применении ЛС в реальной клинической практике.

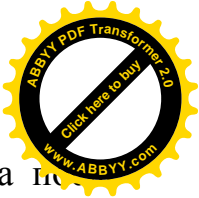
Основные задачи фармакоэпидемиологических исследований:

- уточнение информации об эффективности ЛС, полученной в ходе рандомизированных клинических исследований;
- выявление новых, ранее неизвестных эффектов ЛС (как благоприятных, так и нежелательных) и определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС;
- оценка частоты и риска развития выявленных эффектов в популяции;
- изучение существующих моделей использования ЛС как в медицинской практике, так и в обществе с целью разработки мероприятий по улучшению фармакотерапии.

Методы фармакоэпидемиологических исследований.

1. по источнику получаемой информации - описательными, аналитическими ;
2. по отношению ко времени - проспективными, ретроспективными, одномоментными.

Описательные исследования.



Описание случая, например сообщение о появлении у пациента признаков приема ЛС тех или иных симптомов, чаще нежелательных. Из всех эпидемиологических методов описание случая считается наименее достоверным, так как не позволяет установить причинно-следственную связь симптомов с приемом ЛС.

Исследование **серии случаев** — сообщение о группе сходных клинических случаев у пациентов, принимавших определенный препарат. Серия одинаковых случаев повышает вероятность взаимосвязи явления с приемом ЛС.

Аналитические исследования

В отличие от описательных они предусматривают контрольную группу, что позволяет выявлять и количественно оценивать связь между применением ЛС и определенными социальнозначимыми параметрами (заболеваемость, смертность, развитие НЛР и т.п.).

Исследования «случай—контроль». В ходе данного исследования сравнивают группу пациентов с уже развившимся исходом (симптомом, заболеванием, нежелательным явлением) с контрольной группой, не имеющей данного исхода, а затем оценивают частоту приема ЛС в каждой группе.

В **когортном исследовании** отбирают группу (когарту) пациентов, использующую определенный вид лечения, и **прослеживают** ее до развития интересующего исхода. В дальнейшем оценивают частоту развития и относительный риск данного исхода в группе получавших лечение по сравнению с контрольной группой.

Исследования использования ЛС.

При проведении данного вида исследования оценивают количественные и качественные аспекты применения ЛС с точки зрения социальных, медицинских и экономических последствий. К качественным исследованиям использования ЛС относят:

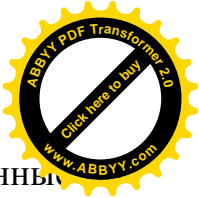
- обзор использования ЛС,
- программу оценки использования ЛС.

Обзор использования ЛС предназначен для анализа обоснованности и адекватности применения ЛС.

Программа использования ЛС представляет собой долгосрочный проект, состоящий из нескольких этапов: сбор, анализ и интерпретация данных об использовании ЛС, разработка комплексной программы по рационализации использования ЛС (обучение врачей, образовательные программы для пациентов и т.п.), контроль эффективности проведенных мероприятий путем повторного анализа данных об использовании ЛС.

Объектом качественных исследований использования ЛС обычно являются дорогостоящие или часто применяемые ЛС, а также ЛС с узким терапевтическим диапазоном или группы ЛС с высокой частотой нерациональных назначений.

Исследования потребления ЛС



Данный вид исследования позволяет получить количественные данные о использовании ЛС на разных уровнях (лечебно-профилактическое учреждение, регион, государство).

Исследования потребления ЛС используют для выявления чрезмерного или, наоборот, недостаточного их применения; это хороший инструмент для контроля эффективности программ по улучшению лекарственной терапии. Данные о потреблении ЛС позволяют получить представление о распространенности ряда хронических заболеваний (сахарный диабет, бронхиальная астма и др.), определить перспективы производства и приоритетные направления продвижения ЛС на рынок, в сочетании с информацией об исходах лечения широко используются в аналитических исследованиях.

В частности, для стандартизации исследований потребления ЛС разработана концепция DDD (Defined Daily Dose) - средняя поддерживающая доза ЛС при использовании по основному показанию у взрослых. DDD — расчетная величина, которая определяется на основании информации о реально применяемых дозах ЛС. Данные о потреблении ЛС обычно представляют как:

- DDD/1000 жителей в день или
- DDD/житель в год (для ЛС, применяемых короткими курсами)
- Для стационаров потребление ЛС обычно выражается в виде DDD/100 койко-дней.

ФАРМАКОЭКОНОМИКА

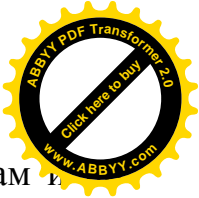
Это наука, целью которой является экономическая оценка эффективности использования ресурсов здравоохранения, направленных на фармакотерапию, другие медицинские и фармацевтические услуги.

Для объективной оценки экономической целесообразности применения того или иного лекарственного средства используются различные фармакоэкономические методы анализа.

Среди наиболее часто используемых следует отметить:

1. **Анализ «затраты – эффективность» (cost-effectiveness).** Используется для оценки альтернативных технологий, при условии, что два или более метода вмешательства дают различный (неравноценный) клинический эффект. Указанный метод позволяет одновременно учесть и сопоставить как расходы, так и эффективность вмешательства, при этом одномоментно оценивает только один показатель эффективности. Затраты и эффективность оцениваются в различных единицах измерения. Затраты имеют денежное выражение, эффект - неценовой показатель (выраженный, например, в единицах снижения артериального давления, снижения смертности, увеличения количества вылеченных больных или т.п.).

2. **Анализ прироста эффективности затрат.** Метод аналогичен анализу «затраты – эффективность», но в отличие от последнего, позволяет оценивать оправданность использования какого-либо из альтернативных методов лечения,



существенно различающихся друг от друга по экономическим затратам и полученным эффектам.

3. **Анализ «минимизации затрат» (cost-minimization analysis).** Используется для оценки альтернативных технологий, при условии, что два или более метода вмешательства дают одинаковый (равноценный) клинический эффект. Этот анализ выявляет наиболее экономный метод вмешательства (является вариантом анализа «затраты – эффективность»).

4. **Анализ «затраты – полезность (утилитарность)» (cost-utility).** Метод служит для определения эффективности медицинской помощи (является вариантом анализа «затраты – эффективность»). Используется для оценки альтернативных технологий, при условии, что два или более метода вмешательства дают различный клинический эффект. При данном анализе результаты вмешательства оцениваются в единицах «полезности» с точки зрения потребителя медицинской помощи (больного), при этом наиболее часто используется интегральный показатель «сохраненные годы качественной жизни» (QALY).

5. **Анализ «затраты – выгода (польза)» (cost-benefit).** Метод служит для определения эффективности медицинской помощи. Используется для оценки альтернативных технологий, при условии, что два или более метода вмешательства дают различный (неравноценный) клинический эффект. Имеется возможность сравнивать экономическую эффективность различных вмешательств с результатами, выраженными в различных единицах. При данном анализе и затраты и результаты вмешательства (все имеющиеся выгоды, весь экономический эффект) оцениваются в денежном выражении.

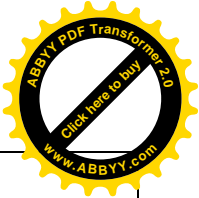
6. **Анализ «стоимости болезни».** Используется для расчета затрат, связанных с тем или иным заболеванием без соотнесения с результатами (эффективностью) вмешательства. Наиболее оправдан в рамках отдельных ЛПУ для определения тарифов на медицинскую помощь (оценивает затраты понесенные ЛПУ при проведении диагностики и лечения определенного заболевания). Является вспомогательным методом анализа.

Методология выполнения фармакоэкономического анализа.

Методология выполнения фармакоэкономического анализа, в целом, заключается в определении соотношения финансовых затрат к полученным результатам. Более детально методика расчетов показателей наиболее часто используемых типов клинико-экономического анализа представлена в таблице.

Методика оценки основных параметров различных вариантов фармакоэкономического исследования.

Вариант анализа	Методика расчета показателя
Анализ «затраты-эффективность»	$CEA = DC + IC / Ef$
Анализ прироста эффективности затрат (показатель приращения эффективности затрат)	$CEA = [(DC1+IC1) - (DC2+IC2)] / (Ef1 - Ef2)$



Анализ «минимизации затрат»	$CMA = (DC1 + IC1) - (DC2 + IC2)$
Анализ «затраты-полезность (утилитарность)»	$CUA = [(DC1+IC1) - (DC2+IC2)]/Ut1 - Ut2$
Анализ «стоимости болезни»	$COI = DC + IC$

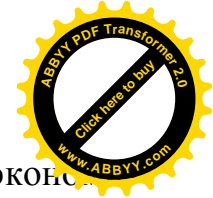
Примечание.

- СЕА - соотношение затраты - эффективность (показывает затраты, приходящиеся на единицу эффективности) или показатель приращения эффективности затрат;
- СМА - показатель разницы затрат;
- СUA - соотношение затраты - полезность (т.е. стоимость единицы полезности, например, одного года качественной жизни);
- СОI - показатель стоимости болезни;
- DC - прямые затраты;
- IC - непрямые затраты;
- DC1 и IC1 - соответственно, прямые и непрямые затраты при применении 1-го метода лечения;
- DC2 и IC2 - соответственно, прямые и непрямые затраты при применении 2-го метода лечения;
- Ef - эффективность лечения (в выбранных единицах).
- Ef1 и Ef2 - соответственно эффекты лечения при использовании 1-го и 2-го метода терапии;
- Ut1 и Ut2 - утилитарность (например, QALY- сохраненные годы качественной жизни), полученная при 1-м и 2-м методах лечения.

Характеристика параметров, используемых при проведении фармакоэкономического анализа.

Оценка эффективности изучаемого метода терапии, как правило, проводится в сопоставлении с альтернативным вмешательством, которое представляет собой один из следующих вариантов:

1. «Типичная практика» - вмешательство, чаще всего используемое по аналогичным показаниям
2. Оптимальный метод - вмешательство, являющееся наиболее эффективным на современном уровне развития медицины среди использующихся по аналогичным показаниям (при этом для определения оптимальных, наиболее эффективных вмешательств применяются результаты научных исследований, выполненных в соответствии с современными принципами клинической эпидемиологии, вмешательства, рекомендуемые стандартом, иным нормативным документом)
3. Наименее затратный метод лечения - наиболее дешевое вмешательство среди использующихся по аналогичным показаниям
4. Отсутствие терапии - отсутствие вмешательства (лечения) в тех случаях, когда оно может иметь место в клинической практике.



При проведении расчетов параметров любого варианта фармакоэкономического анализа, определяют величину экономических потерь, которая складывается из нескольких составляющих:

1. Прямые медицинские затраты (включают в свой состав все издержки, понесенные системой здравоохранения), например:

- затраты на диагностические, лечебные, реабилитационные и профилактические медицинские услуги, манипуляции и процедуры, в том числе оказываемые на дому (включая оплату рабочего времени медицинских работников);

- затраты на лекарственные препараты (для оценки структуры затрат на лекарства и услуги используются ABC анализ, VEN анализ, анализ частоты применения медицинских вмешательств);

- затраты на содержание пациента в лечебном учреждении;

- затраты на транспортировку больного санитарным транспортом;

- плата за использование медицинского оборудования, площадей и средств (распределение фиксированных затрат из статей бюджета), и др.

2. Прямые немедицинские затраты:

- наличные («карманные») расходы пациентов (например - оплата сервисных услуг в медицинском учреждении);

- затраты на немедицинские услуги, оказываемые пациентам на дому (например, услуги социальных служб);

- затраты на перемещение пациентов (личным транспортом, общественным - не санитарным) и т.п.

3. Косвенные (альтернативные) затраты (издержки упущенных возможностей):

- затраты за период отсутствия пациента на его рабочем месте из-за болезни или выхода на инвалидность, включая затраты на оплату листов нетрудоспособности, пособия по инвалидности и иные социальные выплаты, предусмотренные действующим законодательством;

- «стоимость» времени отсутствия на работе членов его семьи или друзей, связанные с его болезнью;

- экономические потери от снижения производительности на месте работы;

- экономические потери от преждевременного наступления смерти.

4. Нематериальные (неосязаемые) затраты - затраты, связанные с болью, страданиями, дискомфортом, которые испытывает пациент вследствие проходящего им курса лечения. Для оценки нематериальных издержек в последнее время используют анализ качества жизни.

Второй частью формул, необходимой для расчета исследуемых фармакоэкономических показателей, являются результаты вмешательства (полученная польза), которые могут оценивать по окончательным («жестким») или промежуточным («суррогатным») критериям.

Таким образом, клинико-экономическое исследование располагает достаточным количеством методов анализа, позволяющим проводить адекватную оценку рентабельности фармакотерапии.



ОСНОВЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

Клиническая фармакология (КФ) – наука, изучающая принципы и методы эффективной и безопасной фармакотерапии, способы определения клинической ценности и оптимального применения лекарственных средств (ЛС).

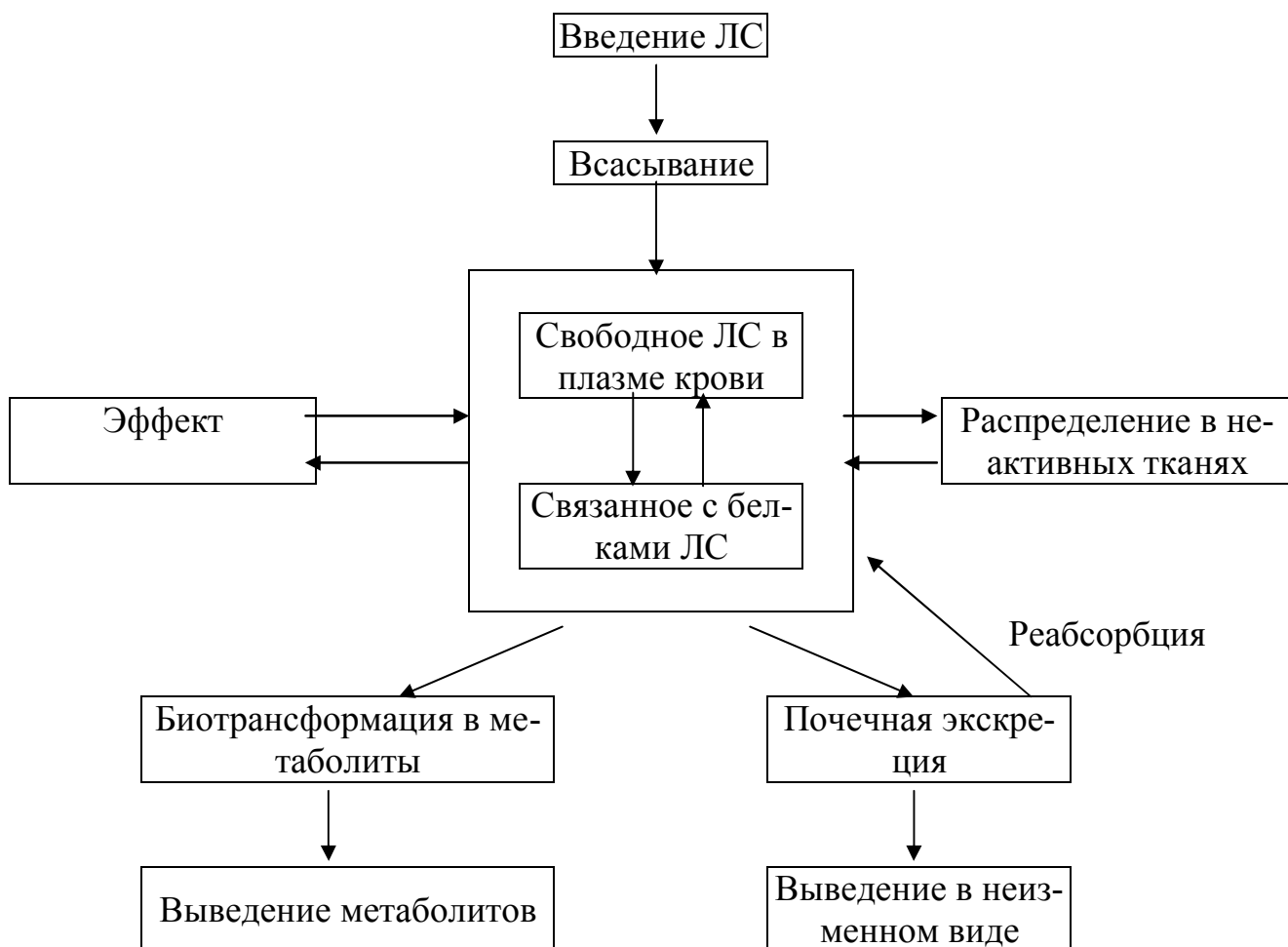
КФ включает в себя два основных раздела: фармакокинетику и фармакодинамику.

Фармакокинетика

Это наука, изучающая процессы движения ЛС в организме человека, а именно:

- всасывание (абсорбцию),
- распределение,
- биотрансформацию,
- выведение.

Общая схема фармакокинетических процессов отражена на рисунке.





Характеристика этапов ФК

I. Всасывание – процесс поступления ЛС из места их введения в системный кровоток.

Введение ЛС в организм осуществляется следующими путями:

1. Энтеральный (пероральный), сублингвальный, ректальный, буккальный.
2. Парентеральный – подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутриартериальный, ингаляционный, аппликационный (трансдермальный).

Прохождение ЛС через клеточные мембраны, основу которых составляют фосфолипиды и белки, может осуществляться следующими механизмами:

1. Пассивная диффузия (проникновение лекарств по градиенту концентрации).
2. Облегчённая диффузия (осуществление транспорта ЛС с помощью специальных переносчиков, которые имеют белковую природу и обычно переносят ионы и большие водорастворимые молекулы. Облегчённая диффузия подчиняется законам диффузии и не может осуществляться против градиента концентрации).
3. Активный транспорт (перенос ЛС против градиента концентрации, осуществляемый с затратой метаболической энергии).
4. Фильтрация (проникновение ЛС через поры в мембранах клеток).
5. Пиноцитоз (поступление ЛС в кровоток путем адсорбции его мембраной клетки с последующим впячиванием мембраны и образованием пузырька в клетке, из которого ЛС, освобождаясь, попадает в системное кровообращение).

Факторы, влияющие на всасывание ЛС

1. Форма лекарственного вещества.
2. Физико-химические свойства ЛС:
 - а) липофильность, гидрофильность,
 - б) степень диссоциации (ионизации),
 - в) молекулярная масса,
 - г) химическая природа вещества – основание или кислота.
3. Путь введения ЛС.
4. Интенсивность кровоснабжения места всасывания ЛС.
5. Сочетанный прием нескольких ЛС.
6. Прием с ЛС жидкости.
7. Прием с ЛС пищи.
8. Состояние ЖКТ
 - а) pH содержимого желудка и кишечника,
 - б) скорость опорожнения желудка,
 - в) время прохождения ЛС через кишечник,



- г) заболевания ЖКТ.
9. Возраст, пол пациентов.

Общие закономерности процесса всасывания следующие:

- лучше всего всасываются жидкие лекарственные формы,
- большая степень абсорбции характерна для неионизированных ЛС,
- в ЖКТ в большей мере всасываются липофильные ЛС, т.к. они лучше проникают через клеточные мембраны,
- при парентеральном (в/м, п/к) введении быстрее и в большем объеме всасываются гидрофильные ЛС,
- прием жидкости ускоряет всасывание ЛС,
- прием пищи замедляет и снижает абсорбцию ЛС (в основном гидрофильных препаратов; всасывание липофильных ЛС может не меняться или повышаться),
- замедление опорожнения желудка замедляет всасывание ЛС (за исключением тех случаев, когда длительное пребывание ЛС в желудке (нитрофураны, пирарцетам) способствует более полному растворению препарата или наполнителя).

Основные способы оптимизации всасывания ЛС (при пероральном приеме)

1. ЛС органического происхождения рационально применять в фазу отсутствия активного пищеварения.
2. ЛС минерального происхождения можно назначать независимо от времени приема пищи.
3. Ферментные препараты, витамины оптимально принимать во время еды.
4. ЛС, для которых характерен эффект «первичного прохождения через печень» (биотрансформация ЛС после всасывания в кишечнике и поступления в печень, до попадания в системный кровоток) рекомендуется принимать после еды, т.к. их биодоступность увеличивается за счет снижения пресистемной элиминации.
5. ЛС – слабые кислоты лучше всасываются в более кислой среде желудка, т.к. меньше диссоциируют при этом. Наиболее кислой среда желудка бывает во время и непосредственно после еды.
6. ЛС – слабые основания лучше всасываются в менее кислой среде. Их рекомендуется запивать щелочными водами, молоком и принимать в фазу отсутствия активного пищеварения (за 1 час до или через 2 – 3 часа после еды).

II. Распределение – процесс поступления ЛС из кровеносного русла в органы и ткани, характер которого зависит от того, какой фармакокинетической модели соответствует распределение данного ЛС в организме.



Выделяют следующие фармакокинетические модели распределения ЛС

- 1) Однокамерная модель – при этом подразумевается фармакокинетическая однородность тканей и распределение ЛС в организме является равномерным.
- 2) Двухкамерная модель – при этом ЛС, попав в центральную камеру (под которой обычно подразумевают кровь, интенсивно кровоснабжаемые органы и межтканевую жидкость) затем переходит в периферическую камеру (которая включает умеренно и слабо кровоснабжаемые органы и ткани).
- 3) Трехкамерная модель – при этом наблюдается кумуляция ЛС в каком-либо органе или ткани.

После проникновения ЛС в системный кровоток часть препарата связывается с белками плазмы (альбулины связываются преимущественно с ЛС–слабыми кислотами; липопротеины и кислый α_1 -глицопротеин связываются преимущественно с ЛС-слабыми основаниями), образуя связанную (фармакологически инертную) фракцию ЛС. Свободная (фармакологически активная, способная к диффузии через мембраны, подвергающаяся метаболизму и экскреции) фракция ЛС, проходя через сосудистую стенку, поступает в ткани (и часть препарата может связываться с тканевыми структурами) и органы-мишени, в которых связывается с рецепторами, оказывая тем самым фармакологический эффект. Обмен ЛС между камерами организма, связывание с белками плазмы, тканевыми субстратами, специфическими рецепторами и разрыв этих связей, является динамичным процессом.

Факторы, влияющие на распределение ЛС в организме

1. Состояние системной гемодинамики.
2. Уровень белков плазмы и степень связи с ними ЛС.
3. Липо- или гидрофильность ЛС.
4. Одновременный прием нескольких ЛС.
5. Возраст, вес, пол пациентов.

III. Биотрансформация – совокупность физико-химических и биохимических процессов, способствующих превращению ЛС в метаболиты, пригодные к удалению из организма.

Выделяют два основных типа биотрансформации:

- 1) микросомальный (катализируемый ферментами, находящимися на мембранах эндоплазматического ретикулума печени и других тканей, способные преобразовываться в везикулы-микросомы);
- 2) немикросомальный (осуществляемый ферментами другой локализации).

Основным органом метаболизма является печень. Биотрансформация в ней ЛС протекает в две фазы:



I – несинтетические реакции – окисление, восстановление, гидролиз, в результате которых образуются метаболиты, которые по своей фармакологической активности могут соответствовать исходному ЛС, превосходить его, быть неактивными.

II – синтетические реакции – конъюгирование ЛС (или их метаболитов) с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, глицин, метильные группы, сульфат и др.), образование неактивных соединений, как правило, готовых к выведению.

Факторы, влияющие на скорость и объем биотрансформации ЛС

1. Уровень печеночного кровотока.
2. Активность ферментных систем печени (генетически детерминированная).
3. Наличие заболеваний печени.
4. Липо- или гидрофильность ЛС.
5. Совместный прием нескольких ЛС
 - а) индукторов печеночных ферментов (барбитураты, транквилизаторы, кофеин, дифенин, рифампицин),
 - б) ингибиторов печеночных ферментов (циметидин, левомецетин, тетрациклин, индометацин).
6. Курение (никотин является индуктором печеночных ферментов).
7. Характер питания (вегетарианская пища снижает скорость метаболизма ЛС, белковая пища повышает скорость биотрансформации).
8. Прием алкоголя (индуцирует процесс метаболизма).
9. Возраст, пол, вес пациента.

IV. Элиминация – процесс выведения ЛС из организма в виде метаболитов или неизменном виде, осуществляемый метаболическим и/или экскреторным способом. Основные пути элиминации – через почки и ЖКТ.

Факторы, определяющие скорость и объем элиминации ЛС

1. Уровень кровотока в элиминирующих органах.
2. Наличие заболеваний элиминирующих органов.
3. Почечные факторы
 - а) клубочковая фильтрация,
 - б) канальцевая секреция,
 - в) канальцевая реабсорбция,
 - г) рН мочи (ощелачивание мочи приводит к усилению элиминации кислых соединений, т.к. они больше ионизируются; закисление мочи дает обратный эффект).
4. Липо- или гидрофильность ЛС, их константа диссоциации.
5. Одновременный прием нескольких ЛС.



6. Возраст, пол пациента.

Резюмируя вышеизложенные сведения по ФК, можно выделить некоторые закономерности: липофильные ЛС, по сравнению с гидрофильными препаратами, **как правило**, обладают большей всасывающей способностью, большей степенью связи с белками плазмы, имеют больший объем распределения, более интенсивно метаболизируются в печени, выводятся преимущественно с желчью (через почки выводятся их водорастворимые метаболиты), обладают большей кумулятивной способностью.

Основные параметры ФК и их практическое значение.

Фармакокинетический параметр	Определение	Практическое значение
Биодоступность	Относительное количество (%) вещества от введенной дозы ЛС, достигшее системного кровотока.	Служит для подбора дозировки ЛС при пероральном приеме.
Объем распределения	Гипотетический объем жидкости, необходимый для равномерного распределения введенной дозы ЛС в концентрации, аналогичной таковой в плазме крови.	Служит для подбора «нагрузочной дозы» ЛС, необходимой для создания эффективной концентрации ЛС в крови.
Период полувыведения ЛС	Время, в течение которого концентрация ЛС в крови уменьшается на 50%.	Служит для определения интервала времени, необходимого для достижения равновесной концентрации (обычно 5–7 периодов полувыведения).
Равновесная концентрация	Количество ЛС в организме, которое достигается при одинаковой скорости поступления и выведения препарата.	Служит для оценки полного терапевтического эффекта.
Клиренс (общий клиренс включает почечный и печеночный)	Объем плазмы или крови, освобождающийся от ЛС за единицу времени.	Служит для подбора поддерживающей дозы ЛС.
Константа элиминации.	Процент снижения концентрации ЛС в крови в единицу времени.	Служит для подбора поддерживающей дозы ЛС.



Фармакодинамика

Это наука, изучающая механизм действия и фармакологические эффекты ЛС.

Действие ЛС может осуществляться за счет следующих механизмов:

- 1) влияние на специфические рецепторы (например, стимуляция или блокада α - или β -адренорецепторов);
- 2) повышение или угнетение активности мембранных или внутриклеточных ферментов (для многих ЛС характерно влияние на ацетилатциклязную систему через изменение активности аденилатциклазы или фосфодиэстеразы, регулирующих уровень внутриклеточного цАМФ);
- 3) физико-химическое действие на мембраны клеток (изменение трансмембранного электрического потенциала за счет влияния на трансмембранный ионный транспорт, что имеет существенное значение для нервной и мышечной систем и наблюдается при использовании ААП, противосудорожных средств, средств для наркоза);
- 4) прямое химическое взаимодействие (например, взаимодействие некоторых антибиотиков с внутриклеточными структурами, или внеклеточные реакции – нейтрализация соляной кислоты антацидами).

Фармакотерапия

Фармакотерапия (ФТ) – это раздел клинической медицины, базирующийся на принципах, закономерностях и достижениях КФ и решающий практические вопросы лечения конкретного заболевания у конкретного больного.

Виды фармакотерапии

- 1) этиотропная – устраняет причину болезни;
- 2) патогенетическая – подавляет механизм развития болезни;
- 3) симптоматическая – устраняет отдельные проявления болезни;
- 4) заместительная – восполняет недостаток эндогенных биологически активных веществ;
- 5) профилактическая – используется для предупреждения заболевания.

Основные принципы ФТ

- эффективность,
- безопасность,
- экономичность,
- сохранение и улучшение качества жизни пациентов,
- увеличение выживаемости больных.



Общий алгоритм фармакотерапии больного.





ВЗАМОДЕЙСТВИЕ ЛС

Это изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их приеме.

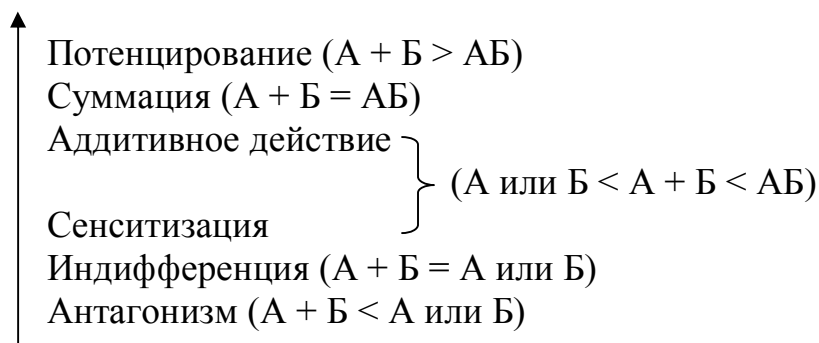
Виды взаимодействия ЛС

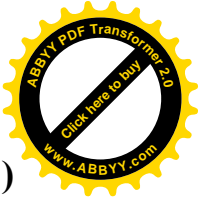
1. Фармацевтическое (до введения в организм):
 - а) физическое;
 - б) химическое.
2. Фармакологическое:
 - а) фармакокинетическое (может осуществляться на любом этапе ФК);
 - б) фармакодинамическое – осуществляется на этапе взаимодействия ЛС с рецепторами в виде конкуренции за него (взаимодействие адреномиметиков и адrenoблокаторов и т.п.), или изменения кинетики ЛС на уровне рецепторов (например, трициклические антидепрессанты нарушают поглощение гуанетидина симпатическими нейронами и, тем самым, устраняют его гипотензивный эффект); за счет влияния на медиаторы (например, устранение гипотензивного эффекта резерпина при совместном назначении его с ингибиторами МАО); взаимодействие эффектов ЛС (например, усиление гипотензивного эффекта бета-блокаторов и диуретиков за счет различия в механизмах действия).

В зависимости от конечного результата взаимодействия ЛС выделяют следующие варианты:

1. Синергизм:
 - а) сенситизация;
 - б) аддитивное действие;
 - в) суммация;
 - г) потенцирование.
2. Антагонизм.
3. Индифференция.

Схематическое изображение изменения конечного терапевтического эффекта при различных вариантах взаимодействия двух препаратов (препарат А и Б) приведено ниже.





НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЛС (ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ)

Это любая реакция на прием ЛС, не отвечающая цели его применения.

Классификация НЛР

- Тип А – частые (90% НЛР), предсказуемые, дозозависимые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС (могут наблюдаться у любого индивидуума). Механизмами развития НЛР тип А могут быть фармакокинетические (дисфункция печени, почек, взаимодействие с другими ЛС, фармакогенетические факторы) и фармакодинамические (заболевание может изменить реакцию организма на ЛС, что не связано с изменением концентрации)
- Тип В – нечастые, непредсказуемые, дозозависимые реакции (встречаются у чувствительных людей)
- Тип С – реакции, связанные с длительной терапией («химические»)
- Тип D - отсроченные

Характеристика типов НЛР.

Тип А

- Токсичность, связанная с передозировкой ЛС
- Второстепенные (сопутствующие) фармакодинамические эффекты
- Вторичные побочные эффекты (дисбактериоз, кандидоз)
- Токсичность, связанная с лекарственным взаимодействием препаратов

Тип В

- Лекарственная непереносимость
- Идиосинкразия
- Гиперчувствительность (иммунологическая)
- Псевдоаллергические реакции (неиммунологические)

Тип С

- лекарственная зависимость

Тип D

- Канцерогенные эффекты
- Мутагенные эффекты
- Тератогенные эффекты

Кроме вышеприведенной классификации НЛР может использоваться деление побочного действия на следующие категории:

- I. Абсолютная и относительная передозировка ЛС.
- II. Непереносимость ЛС (повышенная чувствительность к ЛС, обусловленная замедлением разрушения ЛС ферментными системами или повышением чувствительности рецепторов к обычным дозам препаратов).
- III. Прямые побочные эффекты:
 - 1) местное отрицательное действие ЛС;



- 2) рефлекторное отрицательное действие ЛС;
 - 3) резорбтивное отрицательное действие ЛС;
 - 4) лекарственная зависимость и пристрастие;
 - 5) привыкание, лекарственная устойчивость (снижение ответной реакции организма на регулярный прием ЛС);
 - 6) тератогенное действие ЛС;
 - 7) бластомогенное действие ЛС.
- IV. Вторичные побочные эффекты:
- 1) дисбактериоз;
 - 2) кандидоз;
 - 3) гипо- и авитаминоз.
- V. Идиосинкразия (наследственная, приобретенная) – в ее основе чаще лежит дефект ферментных систем организма.
- VI. Аллергические реакции.
- VII. Токсическое действие ЛС.
- VIII. Синдром «отмены».
- IX. Синдром «обкрадывания».

Возможность назначения того или иного ЛС у беременных (с учетом вероятного развития НЛР, обуславливающей в первую очередь тератогенное действие) определяется по категории риска применения лекарств у данного контингента, разработанные американской администрацией по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами — FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION):

A — в результате адекватных строго контролируемых исследований не выявлено риска неблагоприятного действия на плод в I триместр беременности (и нет данных, свидетельствующих о подобном риске в последующих триместрах).

B — изучение репродукции на животных не выявило риска неблагоприятного действия на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено.

C — изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие на плод, а адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

D — имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.

X — испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением лекарственного средства у беременных, превышает потенциальную пользу.



ВОЗРАСТНЫЕ АСПЕКТЫ КФ

Наиболее характерные особенности фармакокинетики, обусловленные возрастом, отражены в табл.6.

Возрастные особенности фармакокинетики

Детский возраст	Фармакокинетические этапы	Пожилой возраст
Сниженная секреция соляной кислоты в желудке. Интенсивная перистальтика кишечника. Нестабильность кровотока (при внутримышечном введении ЛС). Интенсивное трансдермальное всасывание.	Всасывание	Атрофия слизистой и снижение кровотока в ЖКТ. Снижение секреции соляной кислоты в желудке. Снижение моторики ЖКТ. Низкий уровень кровотока в мышцах (при внутримышечном введении ЛС).
Высокое относительное содержание воды в организме. Повышенная проницаемость гистогематических барьеров. Низкий уровень белков плазмы и слабая их связывающая способность.	Распределение	Снижение уровня белков плазмы. Относительное увеличение жировой ткани в организме. Ухудшение кровотока в органах и тканях. Снижение относительного содержания воды и мышц в организме.
Низкий уровень печеночного метаболизма ЛС. Нарушение процесса конъюгации.	Метаболизм	Снижение кровоснабжения печени, ее белоксинтезирующей и дезинтоксикационной функции, активности микросомальных ферментов.
Низкий уровень клубочковой фильтрации, канальцевой секреции.	Выведение	Снижение почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевой секреции.

К особенностям фармакодинамики крайних возрастных групп можно отнести:

- 1) повышение чувствительности организма к большинству ЛС;
- 2) парадоксальное действие ряда ЛС;
- 3) изменение числа активных рецепторов и их чувствительности к ЛС.

Особенности дозирования ЛС у лиц пожилого возраста:

- 1) уменьшение средней суточной дозы на 30 – 50% от указанных в справочниках;
- 2) уменьшение кратности приема ЛС;
- 3) использование наименьшего достаточного количества ЛС для достижения эффекта;
- 4) уменьшение терапевтического индекса ЛС.



Особенности подбора доз ЛС у детей

1. Расчет дозы ЛС по массе тела (при условии соответствия индивидуальной массе ребенка должной). Чаще используется у детей 1^{го} года жизни.

$$\text{Доза ребенка} = \frac{\text{Доза взрослого}}{70} \times \text{масса ребенка в кг}$$

2. Расчет дозы ЛС по площади поверхности тела (при несоответствии должной и индивидуальной массы тела ребенка).
3. Расчет дозы ЛС по возрасту (чаще используется у детей старше 1^{го} года)

$$\text{Доза ребенка} = \frac{\text{Доза взрослого}}{24} \times \text{число лет ребенка}$$

4. Расчет по дозис-фактору (исходя из средней дозы ЛС для взрослого на 1 кг его массы тела с последующим перерасчетом на возраст и массу тела ребенка).

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

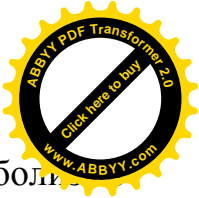
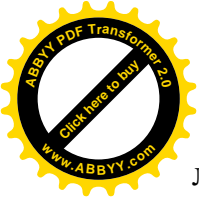
Это наука, изучающая индивидуальные особенности метаболизма и распределения ЛВ в организме, определяемые на генетическом уровне, которые задают биологический базис индивидуальной чувствительности к фармакотерапии.

Основная задача фармакогенетики - изучение индивидуальной вариабельности ответа на введение лекарственного вещества и предсказание особенностей индивидуального ответа. Под генетическим контролем находятся фармакокинетические и фармакодинамические процессы с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул-переносчиков, рецепторов и т.д.). Любые спонтанные изменения в генах (мутации) приводят к изменению фармакокинетики и/или фармакодинамики ЛС, в результате чего изменяются эффективность и безопасность терапии.

Генетический полиморфизм - это вариабельность фармакологического ответа на ЛС в популяции, обусловленная наследованием мутаций в генах белков, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику ЛС.

Генотипирование - определение мутаций в генах белков, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику ЛС с помощью метода полимеразной цепной реакции. Генотипирование позволяет прогнозировать ответ на введение ЛС, а значит, повысить эффективность и безопасность лечения, так как выявленная мутация у больного требует коррекции терапии (доза, кратность введения, путь введения, замена ЛС и т.д.). Новое направление генетики, занимающееся разработкой подобных методик, называется фармакогеномикой.

Генетические факторы влияют на все этапы фармакокинетики ЛС. Наибольшее клиническое значение имеет генетический полиморфизм ферментов метаболизма ЛС. Генетический полиморфизм свойствен как ферментам I фазы метабо-



лизма (изоферменты цитохрома P450 и др), так и ферментам II фазы метаболизма (N-ацетилтрансфераза и др.).

В зависимости от скорости метаболизма ЛС популяцию разделяют на следующие группы:

- Экстенсивные (активные) метаболизаторы, имеющие нормальный ген того или иного фермента. К активным метаболизаторам принадлежит большинство населения.

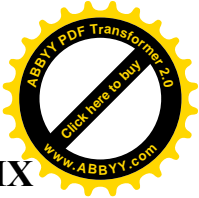
- Медленные метаболизаторы - носители мутаций гена, либо приводящих к синтезу дефектного фермента, либо вовсе не синтезирующих данный фермент. У медленных метаболизаторов ЛС накапливаются в высоких концентрациях, что приводит к появлению нежелательных лекарственных реакций вплоть до интоксикации. В связи с этим медленным метаболизаторам нужно тщательно подбирать дозу ЛС.

- Сверхактивные, или быстрые, метаболизаторы - носители мутаций, приводящих к синтезу фермента с высокой метаболизирующей активностью. Следствием этого становится недостаточная для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови. Для сверхактивных метаболизаторов доза ЛС должна быть выше среднетерапевтической.

Генетические факторы могут оказывать влияние и на фармакодинамику ЛС. Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации в генах ряда белков - фармакологических мишеней для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.).

Хорошо изучена мутация гена бета2-адренорецептора, результатом которой стала замена в положении 16 аргинина глицином. У гомозигот по этой мутации в 5 раз, а у гетерозигот в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект короткодействующих агонистов бета2-адренорецепторов (сальбутамол), что объясняется снижением плотности бета2-адренорецепторов в бронхах при применении этих препаратов («down»-регуляции).

Полиморфизм гена АПФ связан с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) 287-й пары нуклеотидных оснований и получил название I/D полиморфизма. У лиц с ii-генотипом ингибиторы АПФ вызывают более значительное снижение уровня ангиотензина II и альдостерона.



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ

Артериальная гипертония (АГ) является самым распространенным хроническим заболеванием сердечно-сосудистой системы. Повышенное АД имеют 40% населения России, причем около одной трети из них не знают об этом, а из числа принимающих антигипертензивные препараты лишь 10 – 12% больных лечатся с удовлетворительным эффектом.

Вместе с тем, АГ – главный фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости, временной и стойкой утраты трудоспособности, высокой смертности больных.

Польза фармакологического контроля АГ убедительно документирована в последние годы в многочисленных исследованиях снижением заболеваемости и смертности от cerebro-vasкулярных осложнений, застойной сердечной недостаточности, хронической почечной недостаточности.

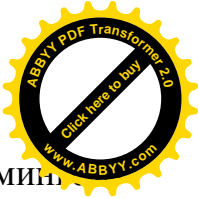
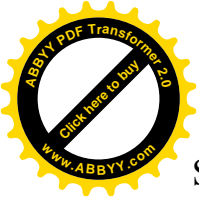
Основой для формулирования диагностического заключения и проведения немедикаментозного и фармакологического лечения является классификация АГ. Последняя учитывает в первую очередь степень повышения АД, а также наличие ФР, ПОМ, МС, СД, АКС.

Классификация уровней АД (мм рт.ст.)

Категории АД	САД		ДАД
Оптимальное	< 120	и	< 80
Нормальное	120 – 129	и/или	80 – 84
Высокое нормальное	130 – 139	и/или	85 – 89
АГ 1 степени	140 – 159	и/или	90 – 99
АГ 2 степени	160 – 179	и/или	100 – 109
АГ 3 степени	≥ 180	и/или	≥ 110
Изолированная систолическая АГ*	≥ 140	и	< 90

Примечание: * ИСАГ должна классифицироваться на 1, 2, 3 степени согласно уровню САД.

В зависимости от степени повышения АД, наличия ФР, ПОМ и АКС все больные АГ могут быть отнесены к одной из четырех групп риска: низкого, среднего, высокого и очень высокого дополнительного риска. Термин “дополнительный риск” используется, чтобы подчеркнуть, что риск ССО и смерти от них у пациентов с АГ всегда больше, чем средний риск в популяции. Эта система стратификации риска, учитывающая собственно ФР, ПОМ, СД, МС и АКС разработана на основании результатов Фремингемского исследования (“Фремингемская модель”). Согласно этой системе стратификации риск ССО определяется после завершения полного обследования пациента. Экспресс-оценка уровня риска может проводиться с использованием европейской системы стратификации



SCORE, которая имеет такую же градацию величин риска, как и “Фремингемская модель” – низкий, средний, высокий и очень высокий. Однако надо иметь в виду, что по “Фремингемской модели” оценивается риск заболеваемости и смерти, а по модели SCORE оценивается только риск смерти от заболеваний, связанных с атеросклерозом, в течение 10 лет у больных, не имеющих доказанной ишемической болезни сердца (рис.4).

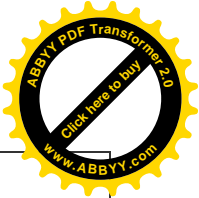
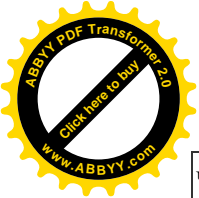
По “Фремингемской модели” низкому риску соответствует вероятность развития ССО и смерти от них в течение ближайших 10 лет <15%, среднему риску – 15–20%, высокому – 20–30% и очень высокому риску >30%.

При оценке величины риска по модели SCORE низкому риску соответствует вероятность смерти в течение ближайших 10 лет <5%, среднему риску – 5–9%, высокому – 10–14% и очень высокому риску ≥15%.

Исходя из полученной величины риска ССО и смерти строится тактика ведения больного.

Критерии стратификации риска

Факторы риска	Поражение органов мишеней
величина пульсового АД (у пожилых) возраст (мужчины > 55 лет; женщины > 65 лет) курение дислипидемия: ОХС > 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) или ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л (115 мг/дл) или ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) для мужчин и < 1,2 ммоль/л (46 мг/дл) для женщин или ТГ > 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) глюкоза плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л (102–125 мг/дл) НТГ семейный анамнез ранних ССЗ (у мужчин < 55 лет; у женщин < 65 лет) АО (ОТ > 102 см для мужчин и > 88 см для женщин) при отсутствии МС *	ГЛЖ ЭКГ: признак Соколова-Лайона > 38мм; Корнельское произведение > 2440 мм x мс ЭхоКГ: ИММЛЖ ≥ 125 г/м ² для мужчин и ≥ 110 г/м ² для женщин Сосуды УЗ признаки утолщения стенки арте- рии (ТИМ > 0,9 мм) или атеросклеротические бляшки магистральных сосудов скорость пульсовой волны от сонной к бедренной артерии > 12 м/с лодыжечно/плечевой индекс < 0,9 Почки небольшое повышение сывороточного креатинина: 115–133 мкмоль/л (1,3–1,5 мг/дл) для мужчин или 107–124 мкмоль/л (1,2–1,4 мг/дл) для женщин низкая СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² (MDRD формула) или низкий клиренс креа- тинина < 60 мл/мин (формула Кокрофта- Гаулта) МАУ 30–300 мг/сут; отношение альбумин/креатинин в моче ≥ 22 мг/г (2,5 мг/ммоль) для мужчин и ≥ 31 мг/г (3,5 мг/ммоль) для женщин
Сахарный диабет	Ассоциированные клинические состояния
глюкоза плазмы натощак ≥ 7,0 ммоль/л (126 мг/дл) при повторных измерениях глюкоза плазмы после еды или через 2	ЦВБ: ишемический МИ геморрагический МИ



часа после приема 75г глюкозы > 11,0 ммоль/л (198 мг/дл)	ТИА Заболевания сердца ИМ стенокардия коронарная реваскуляризация ХСН Заболевания почек диабетическая нефропатия почечная недостаточность: сывороточный креатинин > 133 мкмоль/л (1,5 мг/дл) для мужчин и > 124 мкмоль/л (1,4 мг/дл) для женщин Заболевания периферических артерий расслаивающая аневризма аорты симптомное поражение периферических артерий Гипертоническая ретинопатия кровоизлияния или экссудаты отек соска зрительного нерва
Метаболический синдром	
Основной критерий АО (ОТ > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин) Дополнительные критерии: АД ≥ 140/90 мм рт.ст., ХС ЛНП > 3,0 ммоль/л, ХС ЛВП < 1,0 ммоль/л для мужчин или < 1,2 ммоль/л для женщин, ТГ > 1,7 ммоль/л, гипергликемия натощак ≥ 6,1 ммоль/л, НТГ – глюкоза плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы ≥ 7,8 и ≤ 11,1 ммоль/л Сочетание основного и 2 из дополнительных критериев указывает на наличие метаболического синдрома	

Примечание.

Для мужчин:

* СКФ по MDRD формуле (мкмоль/л) = $11,33 \times \text{креатинин}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203} \times \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин} \times 0,8}$

** Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта (мкмоль/л) = $\frac{\text{креатинин} \times 0,8}{\text{креатинин}}$

Для женщин:

* СКФ по MDRD формуле (мкмоль/л) = $11,33 \times \text{креатинин}^{-1,154} \times \text{возраст}^{-0,203} \times 0,742 \times \frac{(140 - \text{возраст}) \times \text{масса тела (кг)} \times 0,85}{\text{креатинин} \times 0,8}$

** Клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Гаулта (мкмоль/л) = $\frac{\text{креатинин} \times 0,8}{\text{креатинин}}$

Стратификация риска у больных АГ

ФР, ПОМ и АКС	Артериальное давление (мм рт.ст.)			
	Высокое нормальное 130-139/85-89	АГ 1-й степени 140-159/90-99	АГ 2-й степени 160-179/100-109	АГ 3-й степени ≥ 180/110
Нет ФР	Незначимый	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Высокий доп. риск
1-2 ФР	Низкий доп. риск	Средний доп. риск	Средний доп. риск	Очень высокий доп. риск
≥ 3 ФР, ПОМ, МС или СД	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск
АКС	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск	Очень высокий доп. риск

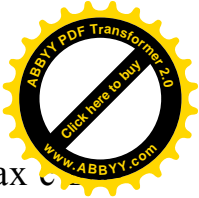
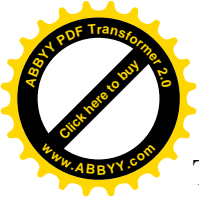
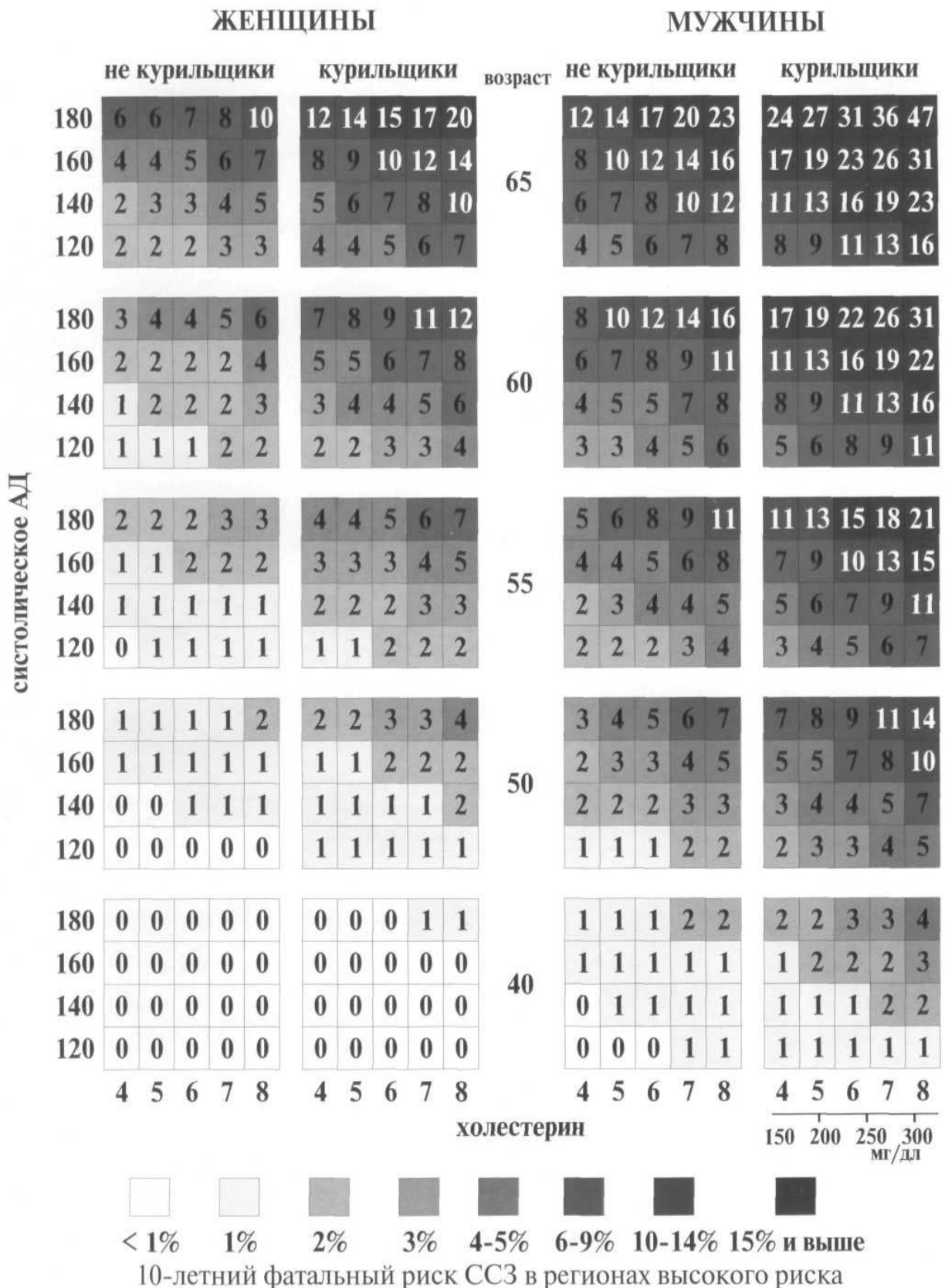


Таблица оценки 10-летнего фатального риска ССЗ в Европейских регионах с соким риском ССЗ на основании пола, возраста, САД, ОХС, и статуса курения. (SCORE).





Тактика ведения больных АГ в зависимости от риска ССО

ФР, ПОМ и АКС	Артериальное давление (мм рт.ст.)			
	Высокое нормальное 130-139/85-89	АГ 1-й степени 140-159/90-99	АГ 2-й степени 160-179/100-109	АГ 3-й степени $\geq 180/110$
Нет ФР	снижения АД не требуется	изменение ОЖ на несколько месяцев, при отсутствии контроля АД начать ФТ	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать ФТ	изменение ОЖ + немедленно начать ФТ
1-2 ФР	изменение ОЖ	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать ФТ	изменение ОЖ на несколько недель, при отсутствии контроля АД начать ФТ	изменение ОЖ + немедленно начать ФТ
≥ 3 ФР, ПОМ, МС	изменение ОЖ + рассмотреть необходимость ФТ	изменение ОЖ + начать ФТ	изменение ОЖ + начать ФТ	изменение ОЖ + немедленно начать ФТ
СД	изменение ОЖ + начать ФТ			
АКС	изменение ОЖ + немедленно начать ФТ	изменение ОЖ + немедленно начать ФТ	изменение ОЖ + немедленно начать ФТ	изменение ОЖ + немедленно начать ФТ

Примечание: ФТ – фармакотерапия, ОЖ – образ жизни.

Немедикаментозные методы лечения

Немедикаментозные методы лечения основываются на оздоровлении образа жизни и строятся на следующих правилах:

- Снижение потребления соли до 6 г в сутки.
- Снижение избыточного веса (диета насыщена фруктами, овощами, молочными продуктами с пониженным содержанием жира, богата микроэлементами, клетчаткой и содержит в умеренном количестве белок).
- Ограничение употребления алкоголя.
- Повышение физической активности (неинтенсивные нагрузки 3 – 5 раз в неделю по 30 – 60 минут).
- Отказ от курения.

Медикаментозное лечение

Клиническая медицина располагает достаточным количеством антигипертензивных препаратов различного механизма действия.



Классы антигипертензивных препаратов

Основные:

- Ингибиторы АПФ.
- Бета-адреноблокаторы.
- Диуретики.
- Блокаторы кальциевых каналов.
- Антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Дополнительные:

- Альфа-адреноблокаторы.
- Агонисты имидазолиновых рецепторов.

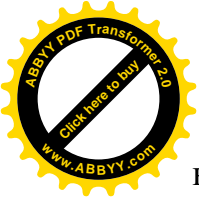
Бета-адреноблокаторы

БАБ являются конкурентными антагонистами норадреналина и адреналина, взаимодействуя с бета-адренорецепторами, блокируют повреждающее воздействие катехоламинов на сердечно-сосудистую систему, к числу которых относят:

- перенасыщение цитозола кальцием и защита миоцитов от некроза,
- стимулирующее влияние на клеточный рост и апоптоз кардиомиоцитов,
- прогрессирование фиброза миокарда и гипертрофии миокарда левого желудочка,
- повышенный автоматизм миоцитов и фибрилляторное действие,
- гипокалиемия и проаритмическое действие,
- повышенное потребление кислорода миокардом при гипертонии и гипертрофии миокарда левого желудочка,
- гиперренинемия,
- тахикардия.

Блокада бета-адренорецепторов обеспечивает устранение эффектов стимуляции соответствующих типов рецепторов. Причем эффект блокады выражен сильнее при повышенной активности симпатической нервной системы. Например, при физической нагрузке стимулированная частота сердечных сокращений урежается под действием БАБ в большей степени, чем в покое. БАБ вызывают отрицательные хроно-, дромо-, батмо-, и инотропные эффекты, повышают чувствительность барорефлекса, снижают активность СНС, уменьшают секрецию ренина в почках, ингибируют образование ангиотензина II в сосудистой стенке, усиливают секрецию предсердного натрийуретического фактора, тормозят секрецию инсулина, ингибируют апоптоз в миокарде, агрегацию тромбоцитов, уменьшают «стрессовую» нагрузку на атеросклеротическую бляшку, предупреждают ее разрыв, увеличивают активность кальциевой АТФ-азы саркоплазматического ретикулума.

Вышеперечисленные механизмы действия бета-адреноблокаторов клинически проявляются гипотензивным, антиангинальным, антиаритмическим эффектами, обеспечивают органопротективные свойства препаратов данной группы. Условием успешной длительной терапии бета-блокаторами является постоянный



контроль за действием препарата по клиническим симптомам. Наиболее простым способом контроля индивидуальной дозы является частота сердечных сокращений больного, которая не должна быть менее 50-55 уд в минуту.

Фармакологическая характеристика бета-адреноблокаторов.

Наличие основных фармакологических свойств бета-адреноблокаторов – кардиоселективность (КС), собственная симпатомиметическая активность (ССА), вазодилатирующее действие положено в основу классификации данной группы лекарственных средств (табл. 11).

Кардиоселективность (селективность по отношению к бета1-адренорецепторам) характеризует способность БАБ блокировать первый тип адренорецепторов, при этом бета2-адренорецепторы, оставаясь активными, реагируют на эндогенные катехоламины и экзогенные адреномиметики, что сопровождается эффектами стимуляции последних. Высокоселективные бета1-адреноблокаторы не повышают сопротивления сосудов предплечья, системы бедренной артерии, а также сосудов области каротид и не влияют на переносимость шаговой пробы при перемежающейся хромоте. Это свойство имеет важное клиническое значение при бронхообструктивных заболеваниях, сахарном диабете. Однако, следует помнить о том, что кардиоселективность является относительным свойством и теряется при высоких дозах БАБ (выше средних суточных).

Важным является также тот факт, что БАБ различаются между собой по степени селективности (рис. 5). Степень селективности может зависеть от фармацевтических характеристик препарата. Метопролола сукцинат обеспечивает стабильную концентрацию в крови на протяжении 24ч без резких повышений содержания, при этом изменяются и фармакодинамические свойства метопролола. У метопролола сукцината клинически установлено повышение селективности к бета1-адренорецепторам, поскольку при отсутствии пиковых колебаний концентрации менее чувствительные бета2-адренорецепторы остаются полностью интактными.

Характеристика бета-адреноблокаторов

Препараты	КС	ВСА
Надолол	–	–
Пропранолол	–	–
Флестолол	–	–
Тимолол	–	–
Карведилол	–	–
Соталол	–	–
Пиндолол	–	+
Пенбутолол	–	+
Оксспренолол	–	+
Эсмолол	+	–



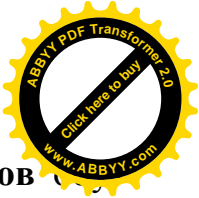
Метопролол	+	-
Небиволол	+	-
Атенолол	+	-
Бетаксоллол	+	-
Бисопролол	+	-
Талинолол	+	+
Ацебутолол	+	+

Собственная симпатомиметическая активность отражает способность БАБ одновременно стимулировать и блокировать бета-адренорецепторы. Наличие этого свойства обеспечивает реализацию некоторых фармакодинамических особенностей БАБ – препараты с ССА в незначительной степени влияют на ЧСС (особенно при низкой активности СНС), в меньшей степени ограничивают насосную функцию сердца, в определенной мере препятствуют повышению периферического сосудистого сопротивления, в меньшей степени вызывают бронхоспазм и атерогенные изменения. почти лишает препарат способности снижать ЧСС при тахикардии. В тоже время, было установлено, что препараты со свойствами частичных агонистов бета-адренорецепторов (окспренолол, пиндоллол), оказывая незначительное влияние на ЧСС, достоверно не снижали летальность у пациентов, перенесших инфаркт миокарда или имеющих хроническую сердечную недостаточность.

Вазодилатирующее действие бета-адреноблокаторов может реализовываться за счет различных механизмов: прямое вазодилатирующее действие (буциндолол), наличие свойств бета2-агониста (пиндоллол, целипролол и др.), сочетанная блокада альфа- и бета-адренорецепторов (карведилол), стимуляция синтеза оксида азота (небиволол).

Степень селективности некоторых бета-адреноблокаторов.





Мембраностабилизирующая активность бета-адреноблокаторов

словлена блокадой натриевых каналов. Она свойственна лишь некоторым бета-адреноблокаторам (в частности, имеется у пропранолола) и проявляется при использовании доз в несколько раз превосходящих терапевтические. В связи с чем, данное свойство не имеет существенного клинического значения.

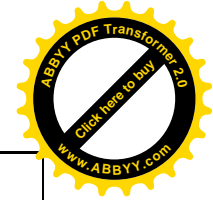
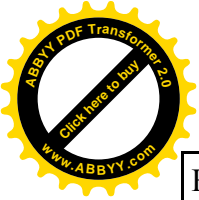
Фармакокинетическая характеристика бета-адреноблокаторов.

БАБ подразделяются на липо- и гидрофильные по способности растворяться в жирах или воде, что и определяет их фармакокинетические и фармакодинамические характеристики. Липофильные (метопролол, окспренолол, пропранолол, бетаксол и др.) инактивируются в печени, и выводятся в основном через желудочно-кишечный тракт. Гидрофильные (атенолол, надолол) выводятся почками, почти не подвергаются метаболизму в печени, меньше проникают в мозговую ткань. Бисопролол, пиндолол и др. являются гидро- и липофильными препаратами, имеют смешанный путь элиминации и частично метаболизируются в печени (табл. 12).

Специфические фармакокинетические свойства препаратов могут быть клинически важными. Так, у препаратов с очень быстрым метаболизмом в печени в системный кровоток попадает лишь небольшая часть всосавшегося в кишечнике препарата, поэтому при приеме внутрь дозы таких препаратов намного выше, чем применяемые парентерально внутривенно. У жирорастворимых бета-адреноблокаторов, таких как пропранолол, метопролол, карведилол существует генетически предопределенная вариабельность фармакокинетики, что требует более тщательного подбора терапевтической дозы. Липофильность повышает проникновение бета-адреноблокатора через гематоэнцефалический барьер. Экспериментально доказано, что при блокаде центральных бета-адренорецепторов повышается тонус вагуса, и это имеет важное значение в механизме антифибрилляторного действия. В литературе имеются клинические данные о том, что применение препаратов, обладающих липофильностью (клинически доказано для пропранолола, тимолола и метопролола) сопровождается более существенным снижением частоты внезапной смерти у пациентов высокого риска.

Основные фармакокинетические показатели бета-адреноблокаторов

Препарат	Липофильность	Биодоступность (%)	Период полужизни (ч)	Выведение (%)	
				печенью	почками
Атенолол	-1	40-60	6-9	10	90
Ацебутолол	+2	20-60	3-4	60	40
Бетаксол	+3	80-90	14-22	85	15
Бисопролол	+2	85-90	10-12	50	50
Карведилол	+3	22-24	6-7	100	0
Метопролол	+3	50	3-4	100	0
Надолол	-1	30	14-24	0	100



Небиволол	+2	12-96	10-44	60	40
Окспренолол	+3	30-60	2-3	100	0
Пиндолол	+2	90-95	3-4	60	40
Пропранолол	+3	30	2-5	100	0

Клинически важно, что:

• при заболеваниях печени, циррозах, печеночной недостаточности, в частности вследствие сердечной недостаточности, а также при совместном применении с лекарственными средствами, конкурирующими в процессе метаболической биотрансформации в печени с липофильными бета-адреноблокаторами, дозы или частоту приемов липофильных бета-адреноблокаторов следует уменьшать.

• при серьезных нарушениях функции почек требуется снижение доз или коррекция частоты приема гидрофильных бета-адреноблокаторов.

Длительность действия. Большинство современных бета-адреноблокаторов (метопролол, бисопролол и др.) обладают длительным (20-24 час.) действием. Для бетаксолола характерно сохранение фармакодинамических эффектов в течение 36 часов. Эсмолол и флестолол относятся к препаратам со сверхкороткой длительностью действия – 20-30 мин.

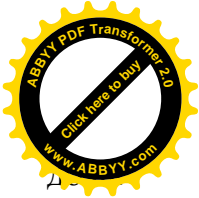
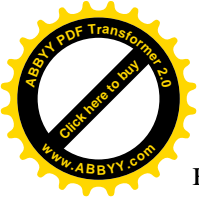
Побочные эффекты бета-адреноблокаторов.

- бронхоспазм,
- выраженная брадикардия (ЧСС менее 50 в мин.),
- нарушение проводимости (атриовентрикулярная блокада),
- застойная сердечная недостаточность,
- нарушение углеводного и липидного обменов,
- нарушение половой функции у мужчин,
- усугубление перемежающейся хромоты,
- синдром отмены.

Противопоказания к применению бета-адреноблокаторов:

- кардиогенный шок;
- острая сердечная недостаточность;
- артериальная гипотензия (САД менее 90 мм.рт.ст.);
- атриовентрикулярная блокада II-III степени;
- выраженная брадикардия < 50 уд в минуту;
- синдром слабости синусового узла;
- тяжелый облитерирующий эндартериит;
- бронхиальная астма.

Хронические обструктивные заболевания легких в стадии ремиссии, компенсированные заболевания периферических артерий начальных стадий могут быть относительным противопоказанием для БАБ. Если существует необходимость их



назначения по показаниям, предпочтительно назначать малые высококардиоселективных БАБ.

Диуретические средства

В лечении ГБ используют три класса диуретиков – тиазидные и тиазидоподобные, петлевые и калийсберегающие (подробная характеристика дана в разделе «Лечение сердечной недостаточности»). Их отличает хорошая переносимость, экономическая привлекательность. Однако, они уступают по гипотензивному действию препаратам других классов, могут вызывать гипокалиемию, атерогенные сдвиги в липидном обмене, нарушение толерантности к углеводам, уменьшение экскреции мочевой кислоты.

Для постоянной или длительной антигипертензивной терапии показаны тиазидные и тиазидоподобные диуретики, обеспечивающие в течение суток гипотензивный эффект при однократном приеме.

Петлевые диуретики используют для купирования гипертонического криза, а для длительной терапии только у больных с почечной недостаточностью.

Калийсберегающие диуретики назначают с целью коррекции гипокалиемии.

В настоящее время в группе диуретиков появились препараты, принципиально отличающиеся по своим характеристикам от традиционных. Представителем препаратов нового поколения является индапамид, который, помимо натрийуретического действия, обладает выраженным вазодилатирующим эффектом. В отличие от тиазидных, он не влияет на метаболизм глюкозы и липидов, обладает хорошей переносимостью, уменьшает гипертрофию левого желудочка. Препарат эффективно снижает повышенное АД, не уступает по степени гипотензивного действия представителям других классов и является лидером в своей группе. Оптимальным вариантом, с точки зрения фармакодинамики, является использование ретардной формы индапамида (арифон ретард), обеспечивающей стабильный и длительный (более 24 часов) гипотензивный эффект.

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Блокаторы медленных кальциевых каналов L-типа (антагонисты кальция) включают в себя несколько групп препаратов:

1. производные дигидропиридина (нифедипин) обладают максимальным вазодилатирующим действием и поэтому лидируют в лечении АГ. Они не имеют антиаритмических свойств и отрицательно инотропного эффекта;

2. производные фенилалкиламинов (верапамил) помимо вазодилатирующего действия обладают отрицательным инотропным и хронотропным эффектами. Они подавляют автоматизм синусового узла и атриовентрикулярную проводимость, в связи с чем применяются для лечения суправентрикулярных нарушений ритма;

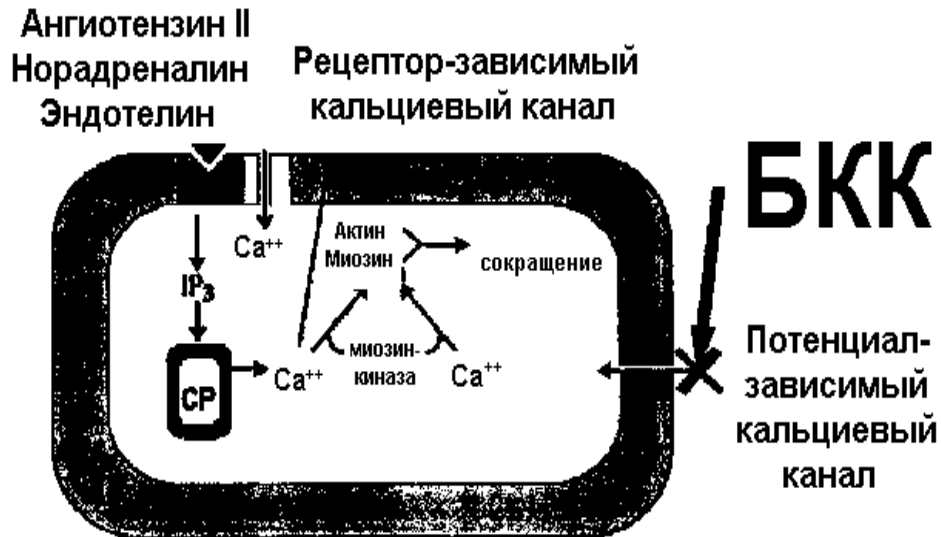
3. производные бензотиазепина (дилтиазем) занимают промежуточное положение между первыми двумя группами.

БКК последующих поколений отличаются более длительным периодом полужизни и, стало быть, продолжительностью действия, хорошей переноси-

мостью и органопротективными свойствами. В качестве «золотого» стандарта можно назвать амлодипин (табл. 13).

Механизм действия БКК связан с блокадой потенциалзависимых кальциевых каналов и снижением внутриклеточной концентрации ионов кальция в кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках сосудистой стенки.

Механизм действия БКК



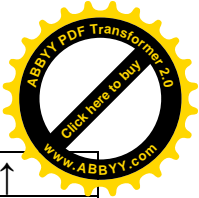
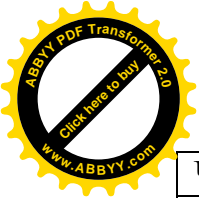
Классификация БКК

Группа	Сосудистая селективность	I поколение	II поколение		III поколение
			II a (новые формы)	II b (новые соединения)	
Дигидропиридины	Артерии > миокард	Нифедипин	Нифедипин SR Нифедипин GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Исрадипин Фелодипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин	Амлодипин Лацидипин
Бензотиазепины	Артерии = миокард	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	
Фенилалкиламины	Артерии < миокард	Верапамил	Верапамил SR	Галлопамил Анипамил	

Примечание: SR и ER - замедленного высвобождения, GITS - гастроинтестинальная терапевтическая система.

Сравнительная характеристика сердечно-сосудистых эффектов БКК

Эффекты	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Функция синусового узла	↓	↓	↓/0



ЧСС	↓↓	↓↓	0/↑
Проводимость в а/в узле	↓↓	↓	0
Сократимость миокарда	↓↓	↓	0
Системная вазодилатация	↑	↑	↑↑↑
Коронарный кровоток	↑	↑↑	↑↑↑
Антиаритмический эффект	+	+	0

Показания к назначению БКК

Заболевания	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Артериальная гипертония	+	+	+
Стенокардия напряжения	+	+	+
Стенокардия Принцметала	+	+	+
Нестабильная стенокардия	+	+	-
Инфаркт миокарда	+	+	-
Синдром Рейно	+	+	+
Наджелудочковая тахикардия	+	+	-
Фибрилляция предсердий	+	+	-
Гипертрофическая кардиомиопатия	+	+	-

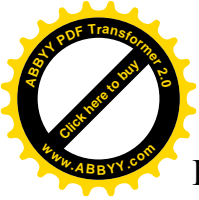
Влияние БКК на почечную гемодинамику

Препарат	Клубочковая фильтрация	Почечный кровоток	Почечное сосудистое сопротивление
Верапамил	↔	↔	↓ 13%
Дилтиазем	↑ 5% (48%)*	↑ 8% (39%)*	↓ 15% (22%)*
Нифедипин	↑ 13%	↑	↓ 25%
Фелодипин	↑ 5%	↔	↓ 22%
Амлодипин	↑ 13%	↑ 19%	↓ 25%

Примечание. * - при нарушенной функции почек

Основные группы побочных эффектов БКК

Побочные эффекты	Ряд препаратов
Вазодилатация (головная боль, головокружение, приливы крови к лицу, сердцебиение, периферические отеки, преходящая гипотония)	Н > Д > В
Отрицательный инотропный эффект	В > Д > Н
Нарушение проводимости	В > Д > Н
Желудочно-кишечные эффекты	В > Д > Н
Лекарственные взаимодействия	В > Н > Д



Примечание. Н – нифедипин
Д – дилтиазем
В – верапамил

Контроль лечения БКК осуществляют по уровню АД, ЧСС, ЭКГ (интервал P-Q) и клиническим симптомам.

Фармакокинетическая характеристика БКК

Общим свойством антагонистов кальция является липофильность, которой объясняется их хорошая всасываемость в желудочно-кишечном тракте (90-100%) и основной путь элиминации из организма – метаболизм в печени.

Биодоступность БКК более 50% - амлодипин, ретардные формы нифедипина, 30-50% - дилтиазем, менее 30% - остальные препараты.

Многие БКК обладают высокой степенью связи с белками плазмы (верапамил, нифедипин, дилтиазем, амлодипин, фелодипин, нисолдипин, нитрендипин).

Абсолютные противопоказания к назначению антагонистов кальция

1. Артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.)
2. Острый инфаркт миокарда (первые 2 недели)
3. Систолическая дисфункция левого желудочка
4. Тяжелый аортальный стеноз
5. Синдром слабости синусового узла
6. АВ-блокада II-III ст.
7. Мерцательная тахикардия при синдроме Вольфа-Паркинсона-Уайта

В целом, достоинствами БКК являются:

1. Быстрое наступление гипотензивного эффекта.
2. Отсутствие влияния на углеводный, липидный обмен.
3. Наличие антиангинальной активности.
4. Способность вызывать умеренную бронходилатацию.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ)

По химическим и фармакокинетическим свойствам существует несколько классификаций ИАПФ.

Классификация ИАПФ

1. Содержащие сульфгидрильную группу – каптоприл, зофеноприл.
2. Содержащие карбоксильную группу - эналаприл, лизиноприл, рамиприл, периндоприл, трандолаприл, квинаприл, спираприл.
3. Содержащие фосфинильную группу – фозиноприл.
4. Содержащие гидроксамовую группу – идраприл.



Фармакокинетические характеристики ИАПФ (Оrie L., 1992 с модификацией)

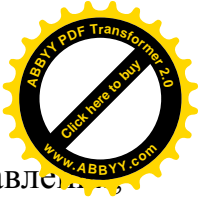
Класс ИАПФ	Препараты	Пути элиминации (%)	
		Печень	Почки
Липофильные лекарства	Каптоприл	10	90
Липофильные пролекарства	Эналаприл	30-40	60-70
	Периндоприл	30	70
	Рамиприл	40	60
	Трандолаприл	60-70	30-40
	Моэксприл	50-60	40-50
	Квинаприл	40	60
	Спирприл	50	50
	Фозиноприл	50	50
Гидрофильные лекарства	Лизиноприл		100

Продолжительность гипотензивного действия некоторых ИАПФ

1. ИАПФ короткого действия, которые необходимо принимать 2-3 раза в сутки (каптоприл)
2. ИАПФ средней продолжительности действия, которые необходимо принимать два раза в сутки (эналаприл)
3. ИАПФ длительного действия, которые в большинстве случаев достаточно принимать 1 раз в сутки

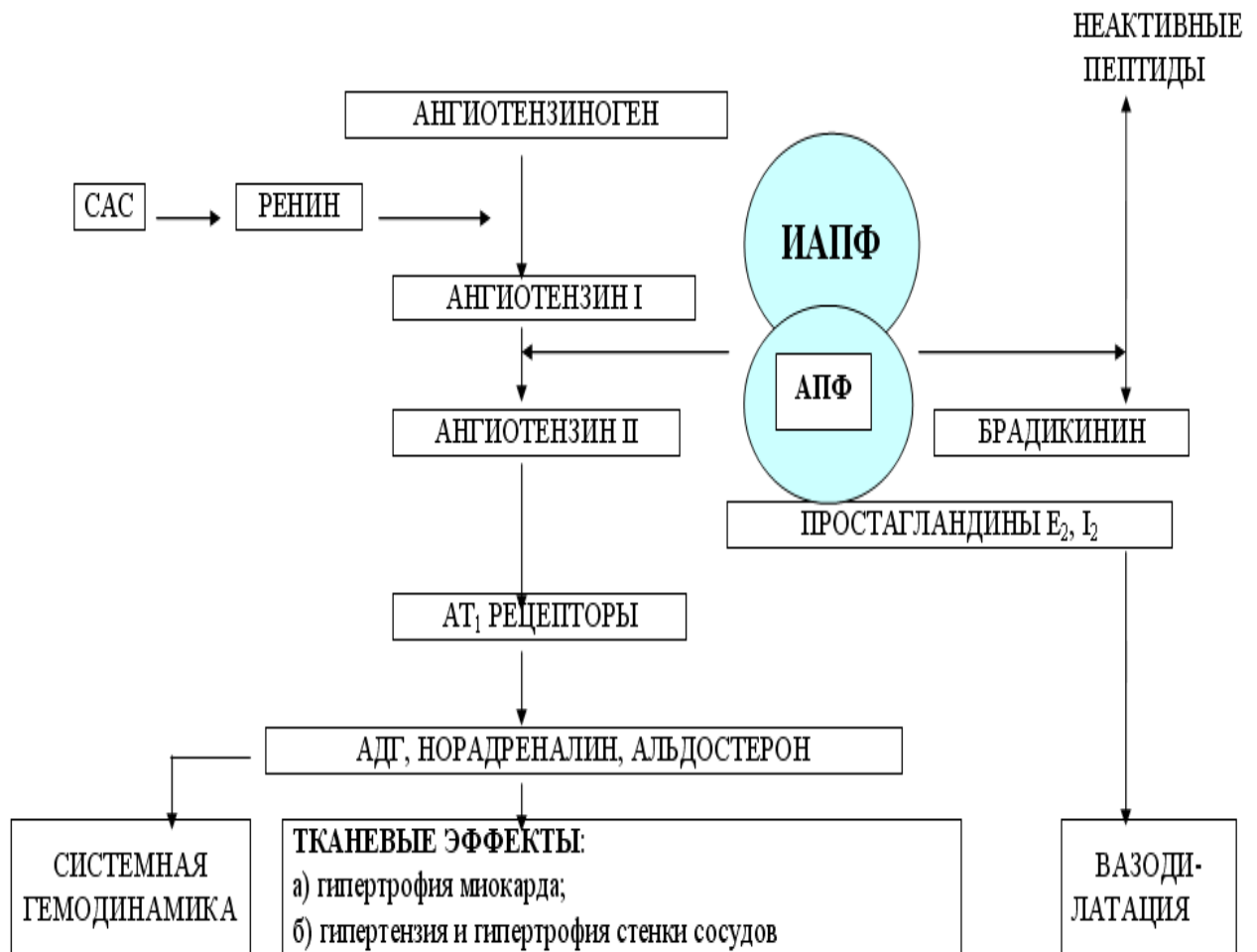
Основные фармакодинамические эффекты ИАПФ

1. Гуморальные эффекты ИАПФ
 - Снижение активности РААС (уменьшение образования ангиотензина II, альдостерона, АДГ) и САС (через блокаду стимуляции АТ1-рецепторов, чувствительных к АII). Уменьшение высвобождения эндотелина (вазоконстриктора) из сосудистого эндотелия.
 - Повышение активности калликреин-кининовой системы, уровня предсердного натрий-урического пептида и эндотелиального релаксирующего фактора
2. Гемодинамические эффекты:
 - Периферическая вазодилатация (снижение пред- и после нагрузки)
 - Снижение ОПСС и системного АД
 - Улучшение регионарного кровотока
 - Улучшение внутривисцеральной гемодинамики
3. Органопротективные эффекты
 - Кардиопротективное действие – реверсия ГЛЖ, замедление процессов ремоделирования, антиишемическое и антиаритмическое действие
 - Ангиопротективное действие – торможение пролиферации артерий, цитопротекция, антитромбоцитарный эффект



- Нефропротективное действие – снижение внутриклубочкового давления, торможение пролиферации и гипертрофии мезангиальных клеток, эпителиальных клеток почечных канальцев и фибробластов
- 4. Метаболический эффект – улучшение метаболизма глюкозы, повышение чувствительности периферических тканей к инсулину
- 5. Антиатерогенный эффект
- 6. Противовоспалительный эффект

Механизмы действия ИАПФ.



Важно отметить следующий факт: существенная доля – 90% - компонентов РААС находится на поверхности органов и тканей (эндотелий сосудов, ЦНС, сердце, почки, половые железы, лёгкие) и лишь 10% циркулирует в плазме. Поэтому гиперактивация РААС в первую очередь опасна для тканей и в первую очередь проявляет там свое негативное действие. При назначении ИАПФ в первую очередь блокируются тканевые компоненты РААС, что реализует долгосрочную перспективу - замедление ремоделирования, уменьшение гипертрофии, уменьшение доли коллагена в миокарде, сосудистой стенке и т.д. .

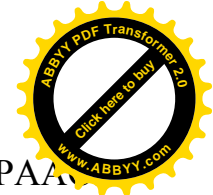


Схема действия плазменной (циркулирующей) и тканевой (локальной) РААС

РААС плазмы

Кратковременные эффекты

1. СЕРДЦЕ

Положительный хронотропный и аритмогенный эффекты

2. ПОЧКИ

задержка натрия и воды

3. СОСУДЫ

вазоконстрикция

А – II

Тканевая РААС

Долговременные эффекты

1. СЕРДЦЕ

гипертрофия миокарда

2. ПОЧКИ

клубочковая гипертензия

3. СОСУДЫ

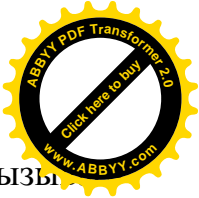
гипертензия гладкой мускулатуры сосудов

Побочные эффекты, связанные с применением ИАПФ, наблюдаются не часто. Сухой кашель у больных с АГ возникает в 3 – 5% случаев, а с хронической сердечной недостаточностью или ХОБЛ – значительно чаще (до 39%). Другие побочные эффекты (повышение уровня креатинина, гиперкалиемия, лейкопения, кожные высыпания и др.) фиксируются нечасто.

Абсолютные противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензин-превращающего эффекта

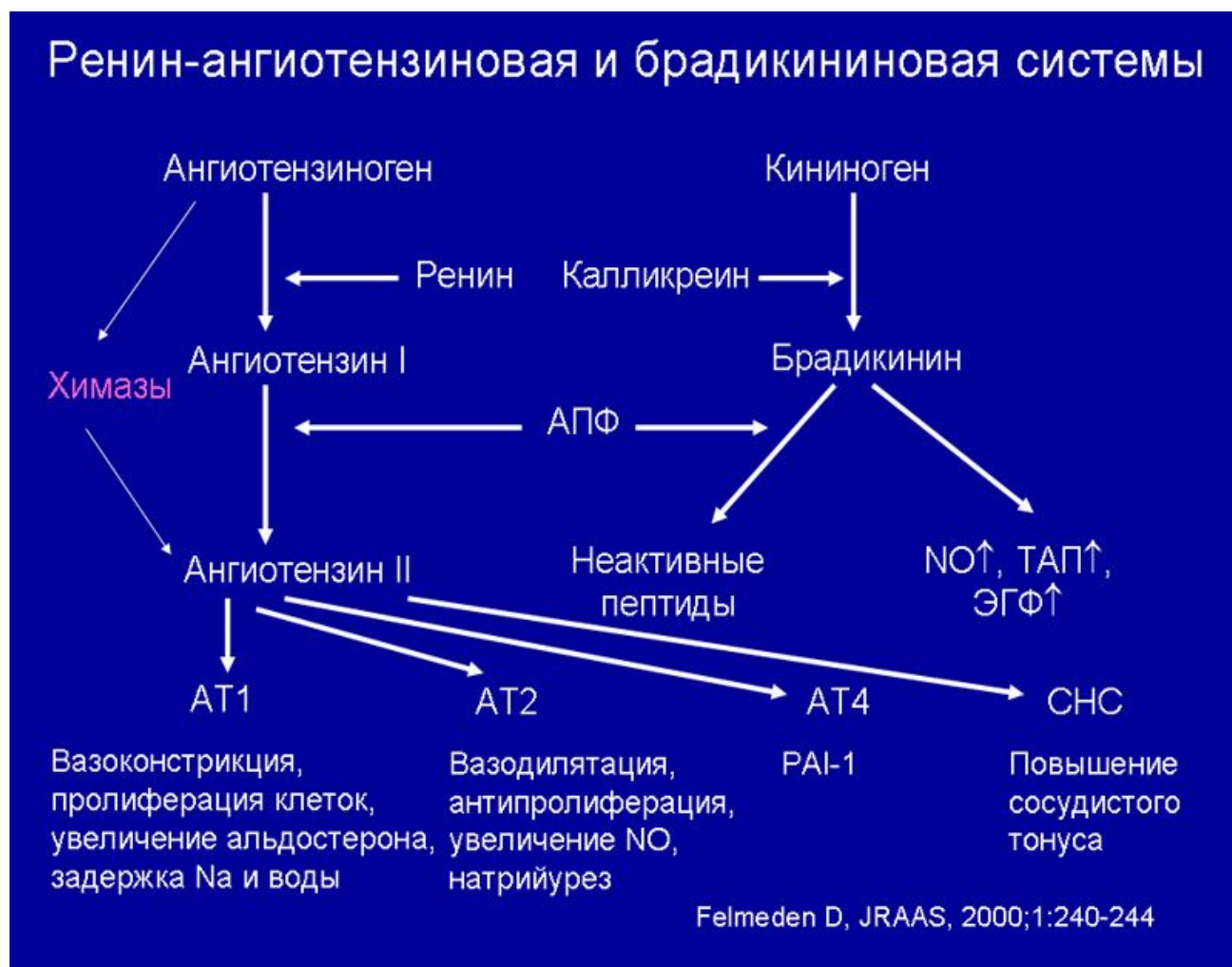
1. Беременность и грудное вскармливание.
2. Детский возраст.
3. Гиперчувствительность к ингибитору АПФ, ангионевротический отек.
4. Выраженная артериальная гипотония (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.).
5. Стеноз почечных артерий.
6. Тяжелая хроническая почечная недостаточность (сывороточный креатинин выше 300 мкмоль/л или 3,5 г/дл) или выраженная гиперкалиемия (выше 5,5 ммоль/л).
7. Гипертрофическая кардиомиопатия с выраженной обструкцией выходного тракта левого желудочка, гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапанов, констриктивный перикардит.
8. Лейкопения (число нейтрофилов меньше 1000 в 1 мм³), тяжелая анемия (гемоглобин менее 70 г/л).

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

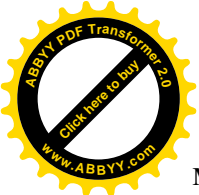


Препараты этой группы блокируя АТ₁-рецепторы предупреждают вызванную ангиотензином II артериальную вазоконстрикцию, уменьшают секрецию альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина. В условиях блокады АТ₁-рецепторов развивается реактивная гиперактивация ренин-ангиотензиновой системы, что вызывает дополнительную стимуляцию АТ₂-рецепторов. Кроме того, АРА реализуют свой эффект независимо от пути (АПФ-зависимый, химазный) образования ангиотензином II (рис. 9). В отличие от ИАПФ они не вызывают активацию брадикининовой системы и лучше переносятся больными (не возникает кашель). Высокая эффективность и хорошая переносимость обеспечивают приверженность больных к лечению.

Эффекты ренин-ангиотензиновой и брадикининовой систем.



По характеру антагонизма с ангиотензином II блокаторы АТ₁-рецепторов делятся на неконкурентные (непреодолимый антагонизм) – валсартан, ирбесартан, кандесартан и конкурентные (преодолимый антагонизм) – лосартан, эпросартан. Вальсартан, ирбесартан, эпросартан обладают фармакологической активностью. Кандесартана цилексетил является пролекарством. Лосартан образует активный



метаболит, который обладает более сильным и продолжительным действием, сам препарат.

В отличие от других АРА II эпросартан обладает двойным механизмом действия. Он воздействует на РААС, угнетая физиологические действия ангиотензина II, а также влияет на периферическое сопротивление сосудов, конкурируя за связывание с пресинаптическими АТ₁-рецепторами в окончаниях ганглионарных симпатических волокон.

Основной путь выведения АРА печеночный (65-90%). Наибольшая биодоступность отмечается у ирбесартана (60-85%), наименьшая у эпросартана (13-20%).

Самые частые побочные явления у больных, получающих АТ₁-ангиотензиновые блокаторы - головная боль, головокружение и слабость. В отличие от ИАПФ блокаторы АТ₁-рецепторов:

- не вызывают развития ангионевротического отека;
- частота сухого кашля при лечении АРА значительно ниже (в 5-10 раз), чем при лечении ИАПФ, и сопоставима с плацебо;
- повышение содержания билирубина и креатинина при лечении блокаторами АТ₁-рецепторов наблюдается значительно реже, чем при лечении ингибиторами АПФ.

Абсолютные противопоказания к назначению блокаторов АТ₁-рецепторов:

- индивидуальная гиперчувствительность к препарату,
- беременность,
- грудное вскармливание.

Относительные противопоказания к назначению блокаторов АТ₁-рецепторов:

- тяжелая почечная и печеночная недостаточности,
- обструкция желчевыводящих путей.

Альфа-адреноблокаторы

Блокада α_1 -адренорецепторов приводит к вазодилатации. Этими свойствами обладает достаточно большая группа лекарственных средств.

Основные группы альфа-адреноблокаторов

1. Неселективные альфа-адреноблокаторы:

- троподифен (тропафен) (обладает М-холинолитическим действием);
- феноксibenзамин;
- фентоламин.

2. Селективные альфа₁-адреноблокаторы:

- альфузозин;
- буназозин;
- доксазозин;



- празозин;
- теразозин;
- тримазозин.

3. Другие препараты с альфа₁-адреноблокирующим действием:

- дигидроэрготоксин (агонист ДА-дофаминовых рецепторов);
- дроперидол (нейролептик);
- индорамин (агонист центральных S₂-серотониновых рецепторов);
- карведилол (альфа-, бета-адреноблокатор);
- кетансерин (блокатор периферических S₂-серотониновых рецепторов);
- лабеталол (альфа-, бета-адреноблокатор);
- урапидил (агонист центральных S_{1A}-серотониновых рецепторов);
- хлорпромазин (нейролептик);

В кардиологии для лечения АГ в основном применяются селективные α₁-адреноблокаторы.

Характеристика селективных альфа₁-адреноблокаторов

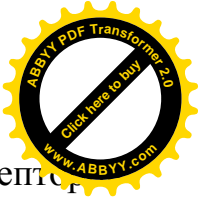
Лекарственное средство	Длительность действия, ч	Максимум действия, ч	Терапевтические дозы, мг/сут	Кратность приема в сутки
Буназозин (форма ретард)	Около 24	?	6 - 12	1
Доксазозин	18 – 36	5 – 6	1 – 20	1
Доксазозин (форма ретард)	Около 24	?	4 – 8	1
Празозин	4 – 6	0,5	1 – 20	2 – 3
Теразозин	> 18	1 – 1,7	1 – 20	1 – 2
Тримазозин	3 – 6	3 - 7	100 – 900	2 – 3

Механизм действия селективных препаратов сводится к блокированию действия норадреналина на рецепторы артериол.

Достоинствами препаратов является выраженная антигипертензивная активность и отсутствие отрицательных метаболических эффектов. Недостатками – эффект «гипотонии первой дозы», необходимость тщательного подбора («титрования») дозы в начале лечения, развитие толерантности при длительном лечении.

В связи с вышеизложенными возможными показаниями для применения неретардных форм может быть купирование гипертонического криза, а ретардных – сочетание АГ с доброкачественной гиперплазией простаты, гиперлипидемией; комбинированная терапия (на II, III ступени).

Препараты центрального действия



Препараты второго поколения – агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин) вызывают снижение активности симпатической нервной системы, секреции катехоламинов, в результате чего уменьшается периферическое сопротивление сосудов, сердечный выброс, частота сердечных сокращений и системное АД.

Моксонидин является высокоселективным лигандом по отношению к рецепторам I_1 и обладает приблизительно в 70 раз большим сродством к этим рецепторам, чем к α_{2A} -адренергическим рецепторам.

Он не уступает по эффективности применяемым в настоящее время антигипертензивным препаратам первого выбора, включая диуретики (гидрохлортиазид), бета-блокаторы (атенолол), ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл), антагонисты кальция (нифедипин).

Хорошо переносится при продолжительном применении, имеет удобный режим дозирования – прием препарата один раз в день.

Побочные эффекты

В начале терапии редко возникают ощущения сухости во рту, головная боль, сонливость, слабость, головокружение и расстройство сна. Выраженность побочных эффектов, как правило, снижается в ходе лечения.

Моксонидин показан для лечения широкого круга больных с АГ, включая лиц старшего возраста и молодых (старше 16 лет) людей, больных сахарным диабетом, бронхиальной астмой, больных с гиперлипидемией, с дисфункцией почек, с ожирением.

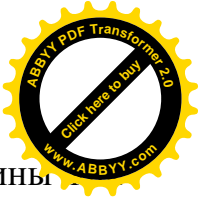
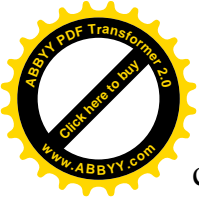
В отличие от селективных препаратов центрального действия неселективные агонисты α_2 -адренорецепторов (метилдопа, клонидин) сохранили свое значение в отдельных клинических ситуациях.

Клонидин (клофеллин) широко используется для купирования гипертонических кризов как препарат I ряда. Частые побочные эффекты (сонливость, сухость во рту, синдром отмены и др.) ограничивает его применение.

Метилдопа (допегит) уступает основным антигипертензивным препаратам по эффективности, часть вызывает побочные эффекты и, по-этому, практически не используется врачами. Вместе с тем, в связи с отсутствием отрицательного влияния на плод, он рекомендован для лечения АГ у беременных. Речь, по-видимому, может идти о тех больных, которые до наступления беременности не принимали гипотензивных препаратов. У женщин, получающих эффективную медикаментозную антигипертензивную терапию, с наступлением беременности вопрос об изменении лечения решается индивидуально (см. раздел ниже).

Комбинированные гипотензивные средства.

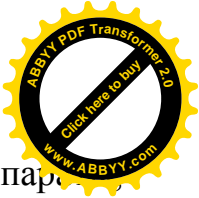
В настоящее время широко используются фиксированные комбинированные препараты, компоненты которых являются современными гипотензивными



средствами, зарекомендовавшими себя с позиций доказательной медицины, эффективные препараты.

Комбинированные препараты

Ингибитор АПФ + диуретик	
Капозид	Каптоприл 50 мг + гидрохлортиазид 25 мг
Ко-ренитек	Эналаприл 20 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг
Энап НЛ	Эналаприл 10 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг
Энап Н	Эналаприл 10 мг + гидрохлортиазид 25 мг
Нолипрел и нолипрел-форте	Периндоприл 2/4 мг + индапамид 0,625/1,2 мг
Ингибитор АПФ + антагонисты кальция	
Тарка	Трандолаприл 2 мг + верапамил 180 мг
Экватор	Лозиноприл 10 мг + амлодипин 5 мг
Лотрел	Беназеприл 10/20 мг + амлодипин 2,5/5 мг
Текзем	Эналаприл 5 мг + дилтиазем 180 мг
Лексель	Эналаприл 5 мг + фелодипин 5 мг
Бета-блокаторы + диуретик	
Тенорик	Атенолол 100 мг + хлорталидон 25 мг
Тенорик	Атенолол 50 мг + хлорталидон 12,5 мг Атенолол 100 мг + хлорталидон 25 мг
Атегексал	Атенолол 50 мг + хлорталидон 12,5 мг
комполитум	Атенолол 100 мг + хлорталидон 25 мг
Вискальдикс	Пиндолол 10 мг+ клопамид 5 мг
Лопрессор	НГТ метопролол 50/100 мг + гидрохлортиазид 25/50 мг
Индерид	Пропранолол 40/80 мг + гидрохлортиазид 25 мг
Корзоид	Надолол 40/80 мг + бендрофлюметазид 5 мг
Лодоз (Зиак)	Бисопролол 2,5/5/10 +гидрохлортиазид 6,25 мг
Бета-блокаторы + антагонисты кальция	
Логимакс	Метопролол 47,5 мг + фелодипин 5 мг
Антагонисты-АII-рецепторов + диуретик	
Гизаар	Лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 25 мг
Ко-диован	Валсартан 80 мг + гидрохлортиазид 25 мг
Лозап-плюс	Лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг
Ко-апровель	Ирбесартан 150/300 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг
Микардис плюс	Телмисартан 80 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг
Диуретик + калийсберегающий диуретик	
Триампур	Триамтерен 25 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг
Трима-Ко	Триамтерен 50 мг + гидрохлортиазид 25 мг
Модуретик	Амилорид 5 мг + гидрохлортиазид 50 мг



В ряде стран, включая Россию, применяются комбинированные препараты содержащие резерпин, дигидралазин, гидрохлортиазид в фиксированных дозах (адельфан, адельфан-эзидрекс, кристепин и др.). Периферический вазодилататор гидралазин обеспечивает быстрое наступление гипотензивного действия. Симпатолитик центрального и периферического действия резерпин вызывает длительное и стойкое снижение АД, диуретик усиливает эффект. Таким образом, применение этих препаратов сохранено не только по ценовым мотивам, но и в связи с тем, что они являются эффективными средствами, вызывающими быстрое и стойкое снижение АД.

Вместе с тем, входящий в состав комбинированных препаратов резерпин вызывает чаще, чем другие основные классы антигипертензивных средств, побочные эффекты – набухание слизистых носа, бронхов, депрессию, сексуальную дисфункцию и др. Эти побочные эффекты обычно дозозависимые. Учитывая низкую стоимость препаратов, они еще будут использоваться больными, которые хорошо их переносят (в основном это больные старших возрастных групп).

Фармакотерапия АГ

Целью лечения больных с АГ является увеличение продолжительности жизни и улучшение качества жизни. Для ее достижения необходимо добиться целевого АД, соблюдая основные принципы фармакотерапии – эффективность, безопасность, экономичность. Для всех категорий больных целевым АД является менее 140/90 мм рт. ст. При сочетании АГ с ИБС, МИ, СД, МС и у пациентов с высоким и очень высоким риском ССО - ниже 130/80 мм рт. ст. Нижняя граница безопасного снижения АД составляет 110/70 мм рт. ст.

Лекарственные режимы

I степень – монотерапия.

II степень – 2 препарата из разных групп.

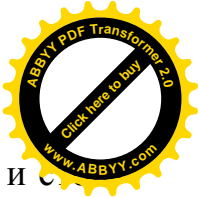
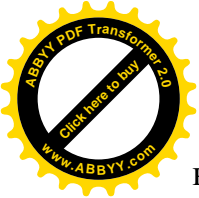
III степень – 3 препарата из разных групп.

IV степень – индивидуальная схема.

В клинической практике в значительном числе случаев у больных ГГ можно определить достаточно четко очерченные некоторые варианты течения болезни:

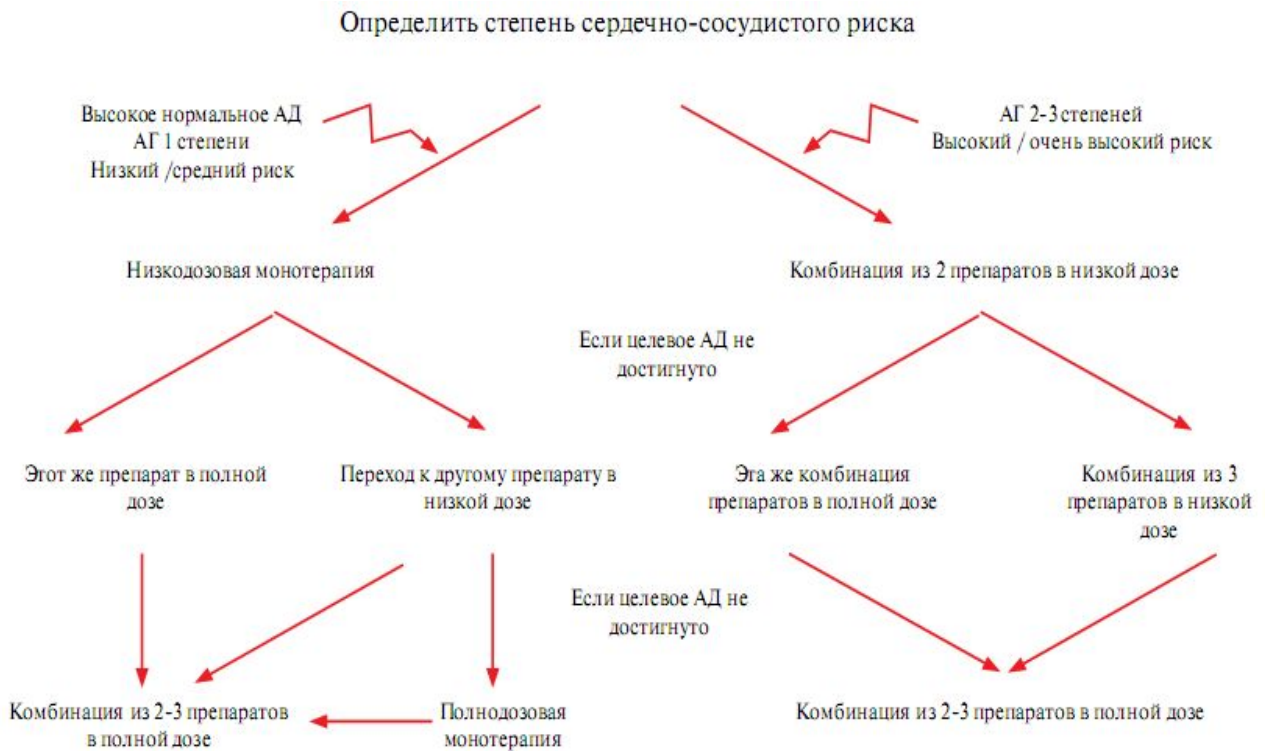
1. Гиперадренергический с признаками гиперсимпатикотонии – 15%.
2. Объем – Na-зависимый с признаками задержки воды (гипоренинный) – 20 – 30%.
3. Вазоконстрикторный с высокой и стойкой АГ, диастолическое артериальное давление (ДАД) более 130 – 140 мм рт. ст. (гиперренинный, ангиотензин – зависимый, злокачественный) – 15 – 20%.

Их выделение имеет практическое значение для выбора стартового препарата медикаментозного лечения. Например, – наличие признаков гиперсимпатикотонии у больного с АГ предполагает получение максимального эффекта от применения препаратов антиадренергического действия (бета-блокаторов, ИАПФ). У больных с ведущими в механизме АГ водно-солевыми нарушениями рационально



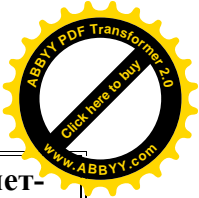
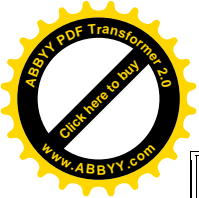
начинать лечение с диуретика. В тех случаях, когда имеет место высокая и/или высокая АГ, должно быть избрано с самого начала комбинированное лечение антигипертензивными препаратами.

Алгоритм выбора схемы гипотензивной терапии.



Преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов

<p>ИАПФ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Дисфункция ЛЖ • ИБС • Диабетическая нефропатия • Недиабетическая нефропатия • ГЛЖ • Атеросклероз сонных артерий • Протеинурия/МАУ • Мерцательная аритмия • СД • МС 	<p>БРА</p> <ul style="list-style-type: none"> • ХСН • Перенесенный ИМ • Диабетическая нефропатия • Протеинурия/МАУ • ГЛЖ • Мерцательная аритмия • СД • МС • Кашель при приеме ИАПФ 	<p>БАБ</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИБС • Перенесенный ИМ • ХСН • Тахикардия • Глаукома • Беременность 	<p>АК (дигидропиридиновые)</p> <ul style="list-style-type: none"> • ИСАГ (пожилые) • ИБС • ГЛЖ • атеросклероз сонных и коронарных артерий • Беременность
---	--	---	--



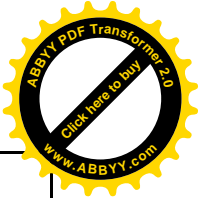
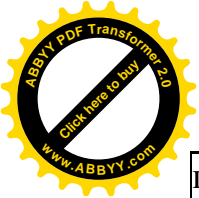
АК (верапамил / дилтиазем) • ИБС • Атеросклероз сонных артерий • Суправентрикулярные тахикардии	Диуретики тиазидные • ИСАГ (пожилые) • ХСН	Диуретики (антагонисты альдостерона) • ХСН • Перенесенный ИМ	Диуретики петлевые • Конечная стадия ХПН • ХСН
--	---	---	---

Абсолютные и относительные противопоказания к назначению различных групп АГП

Класс препаратов	Абсолютные противопоказания	Относительные противопоказания
Тиазидные диуретики	подагра	МС, НТГ, ДЛП, беременность
β-АБ	агориентрикулярная блокада 2–3 степени БА	заболевания периферических артерий, МС, НТГ, спортсмены и физически активные пациенты, ХОБЛ
АК дигидропиридиновые		тахикардии, ХСН
АК недигидропиридиновые	агориентрикулярная блокада 2–3 степени, ХСН	
ИАПФ	беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, ангионевротический отек	
БРА	беременность, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий	
Диуретики антагонисты альдостерона	гиперкалиемия, ХПН	

Выбор АГП в зависимости от клинической ситуации

Клиническая ситуация	Препараты выбора
ГЛЖ	БРА, ИАПФ, АК
Бессимптомный атеросклероз	АК, ИАПФ
Микроальбуминурия	БРА, ИАПФ
Поражение почек	ИАПФ, БРА
Предшествующее ОНМК	Любые гипотензивные ЛС. Возможен приоритет следующих ЛС: периндоприл+индапамид, рамиприл, эпросартан
Предшествующий ИМ	БАБ, ИАПФ, БРА
ИБС (стенокардия)	БАБ, АК (пролонгированные), ИАПФ
ХСН: Систолическая дисфункция Диастолическая дисфункция	ИАПФ, БРА, диуретики, БАБ, антагонисты альдостерона ИАПФ, БРА
Мерцательная аритмия пароксизмальная	ИАПФ, БРА
Мерцательная аритмия постоянная	БАБ, АК (недигидропиридиновые)
Почечная недостаточность /	ИАПФ, БРА, петлевые диуретики



протеинурия	
Заболевания периферических артерий	АК
ИСАГ (пожилые)	Диуретики, АК, БРА
Метаболический синдром	БРА, ИАПФ, АК
Сахарный диабет	ИАПФ, БРА
Бронхиальная астма	БРА, АК
ХОБЛ	БРА, АК
Беременность	Метилдопа, АК (нифедипин), БАБ (КС)

Комбинированная терапия АГ Рациональные комбинации препаратов

- ИАПФ + диуретик
- БРА + диуретик
- ИАПФ + АК
- БРА + АК
- дигидропиридиновый АК + БАБ
- АК + диуретик
- БАБ + диуретик
- БАБ + α -адреноблокатор

Возможные комбинации препаратов

- сочетание дигидропиридинового и недигидропиридинового АК
- ИАПФ + БАБ
- БРА + БАБ
- ИАПФ + БРА
- α -адреноблокатор с ИАПФ, БРА, АК, диуретиками

Нерациональные комбинации препаратов

- сочетания разных лекарственных средств, относящихся к одному классу антигипертензивных препаратов
- БАБ + недигидропиридиновый АК
- ИАПФ + калийсберегающий диуретик
- БАБ + препарат центрального действия

Рекомендуемые комбинации 3-х препаратов

- ИАПФ + дигидропиридиновый АК + БАБ
- БРА + дигидропиридиновый АК + БАБ
- ИАПФ + АК + диуретик
- БРА + АК + диуретик
- ИАПФ + диуретик + БАБ
- БРА + диуретик + БАБ



■ дигидропиридиновый АК + диуретик + БАБ

Оптимальные комбинации в зависимости от сопутствующих заболеваний или синдромов

Сопутствующая патология	Предпочтительная комбинация
Гипертрофия левого желудочка	ИАПФ + БКК
Стабильная стенокардия	БАБ + БКК (дигидропиридинового ряда)
Сердечная недостаточность	Диуретики + ИАПФ
Сахарный диабет	ИАПФ + БКК
Поражение почек	ИАПФ + БКК

Сопутствующая терапия для коррекции имеющихся ФР

■ Необходимость назначения статинов для достижения целевых уровней ОХС < 4,5 ммоль/л (175 мг/дл) и ХС ЛНП < 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) должна быть рассмотрена у больных АГ при наличии ИБС, МС, СД, а также при высоком и очень высоком риске ССО

■ Применение аспирина в низких дозах (75–100 мг/сут) рекомендуется пациентам с перенесенным ИМ, МИ или ТИА, пациентам старше 50 лет с умеренным повышением уровня сывороточного креатинина, пациентам с очень высоким риском ССО даже при отсутствии других ССЗ.

Рефрактерная АГ.

Рефрактерной или резистентной к лечению считают АГ, при которой назначенное лечение – изменение ОЖ и рациональная комбинированная АГТ с применением адекватных доз не менее трех препаратов, включая диуретики, не приводит к достаточному снижению АД и достижению его целевого уровня. Для контроля АД при рефрактерной АГ может потребоваться назначение более 3 АГП. Доказано, что включение в комбинацию спиронолактона обеспечивает значительное дополнительное снижение АД.

Злокачественная АГ

При злокачественной АГ наблюдается крайне высокий уровень АД (> 180/120 мм рт.ст.) с развитием тяжелых изменений сосудистой стенки (фибриноидный некроз), что приводит к кровоизлияниям и/или отеку соска зрительного нерва, ишемии тканей и нарушению функции различных органов. Пациентам со злокачественной АГ показано лечение комбинацией из трех и более АГП.

АГ у беременных Классификация АГ.



1. Гестационная АГ

- индуцирована беременностью и не сопровождается протеинурией, характеризуется снижением перфузии органов;
- повышение АД после 20 нед. беременности;
- нормализация АД в течение 6 нед. после родов.

Гестационная АГ ассоциирующаяся со значительной протеинурией (более 300 мг/л или более 500 мг/сут или, по крайней мере, ++), называется преэклампсией.

2. Хроническая АГ.

АГ, имевшаяся до беременности: наблюдается у 1 -5% беременных женщин. Критерием служит повышение АД >140/90 мм рт. ст. до беременности или в течение первых 20 нед, которое обычно сохраняется в течение более 6 недель после родов. Может сочетаться с протеинурией. Хроническая АГ включает два варианта - гипертоническая болезнь и симптоматическая АГ.

3. АГ, имевшаяся до беременности, в сочетании с гестационной гипертензией и протеинурией.

А Г, имевшаяся до беременности, которая характеризуется дальнейшим увеличением АД и экскреции белка с мочой более 3 г/сут после 20 нед беременности. Старый термин - «хроническая АГ сочетающаяся с преэклампсией».

4. Неклассифицируемая АГ.

АГ, сопровождающаяся или не сопровождающаяся системными проявлениями, которую диагностируют после 20 нед беременности, если предыдущие значения АД неизвестны. В таких случаях необходимо измерять АД в течение 6 недель после родов и в более поздние сроки. Если АГ проходит, то диагностируют гестационную гипертензию с протеинурией или без нее. Если АГ сохраняется, то это свидетельствует о том, что она имелаась и до беременности.

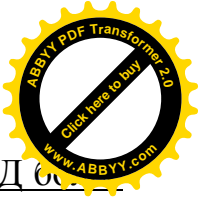
Фармакотерапия АГ у беременных

Учитываемые факторы

1. В I половине АД снижается.
2. Период развития плода:
 - а) 3 – 8 нед. – тератогенное действие;
 - б) > 8 нед. – эмбриотоксическое действие.
3. При нормальной беременности ОЦК повышен, а у беременных с АГ ОЦК снижен, что в условиях относительной гиповолемии приводит к плацентарной ишемии. Вследствие этого не рекомендуется ограничение поваренной соли и прием диуретиков без специальных показаний.

Специальные показания к назначению диуретиков.

- Признаки задержки жидкости в организме.
- Фуросемид – лечение осложнений.
- Гипотиазид – как компонент 2 и 3 ступеней.



Медикаментозная терапия целесообразна у беременных при уровне АД более 140/90 мм рт.ст. в случае:

- наличия хронической АГ с ПОМ,
- у женщин с гестационной гипертензией (в сочетании с протеинурией или без нее),
- при наличии АГ, имевшейся до беременности и сочетающейся с гестационной гипертензией.

Медикаментозная терапия целесообразна у беременных при уровне АД более 150/95 мм рт.ст. в случае наличия хронической АГ без ПОМ. При АД 140–149/90–94 мм рт.ст. и активном наблюдении за пациенткой может быть использовано немедикаментозное лечение.

При повышении систолического АД ≥ 170 мм рт. ст. или диастолического АД ≥ 110 мм рт. ст. необходима неотложная госпитализация. При уровне АД $> 170/110$ мм рт. ст. высок риск следующих событий:

- преждевременная отслойка плаценты.
- преждевременные роды.
- рост частоты эклампсии.
- кровоизлияние в мозг.
- гипоксия плода.
- плохое развитие плода.

Препаратами первой линии являются метилдопа, дигидропиридиновые БКК (нифедипин) и кардиоселективные БАБ. В качестве дополнительных препаратов для комбинированной терапии возможно назначение диуретиков (гипотиазид) и альфа-адреноблокаторов. Следует воздержаться от использования малоизученных при беременности АГП, таких как индапамид и агонисты имидазолиновых рецепторов. Противопоказаны при беременности ИАПФ, БРА, дилтиазем.

Ступенчатая терапия АГ у беременных

1 степень

Все периоды беременности (I, II, III триместр): метилдопа, нифедипин (пролонгированные формы). Преимущественно во II – III триместрах: кардиоселективные бета-адреноблокаторы (под контролем ЧСС плода) – метопролол и др.; блокаторы кальциевых каналов – амлодипин, верапамил.

2 степень

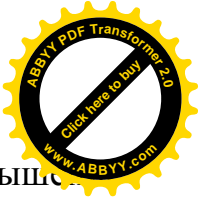
1 степень + празозин или гидралазин или диуретик.

II – III триместр – БАБ + нифедипин.

3 степень

1 степень + диуретик + празозин или гидралазин.

Гипертонический криз



Гипертонический криз (ГК) – это остро возникшее выраженное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами, требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения ПОМ.

ГК подразделяют на две большие группы – осложненные (жизнеугрожающие) и неосложненные (нежизнеугрожающие) ГК.

Осложненный ГК

ГК считают осложненным в следующих случаях:

- гипертоническая энцефалопатия;
- МИ;
- ОКС;
- острая левожелудочковая недостаточность;
- расслаивающая аневризма аорты;
- ГК при феохромоцитоме;
- преэклампсия или эклампсия беременных;
- тяжелая АГ, ассоциированная с субарахноидальным кровоизлиянием или травмой головного мозга;
- АГ у послеоперационных больных и при угрозе кровотечения;
- ГК на фоне приема амфетаминов, кокаина и др.

Осложненный ГК требует снижения АД, начиная с первых минут, при помощи парентерально вводимых препаратов. АД следует снижать постепенно, во избежание ухудшения кровоснабжения головного мозга, сердца и почек, как правило, не более чем на 25% за первые 1–2 часа. Наиболее быстрое снижение АД необходимо при расслаивающей аневризме аорты (на 25% от исходного за 5–10 минут; оптимальное время достижения целевого уровня САД 100–110 мм рт.ст. составляет не более 20 минут), а также при выраженной острой левожелудочковой недостаточности (отек легких).

Для лечения ГК используются следующие парентеральные препараты:

- эналаприлат (предпочтителен при острой недостаточности ЛЖ);
- нитроглицерин (предпочтителен при ОКС и острой недостаточности ЛЖ);
- нитропруссид натрия (является препаратом выбора при гипертонической энцефалопатии, однако следует иметь в виду, что он может повышать внутричерепное давление).
- БАБ (пропранолол, эсмолол предпочтительны при расслаивающей аневризме аорты и ОКС);
- антиадренергические средства (фентоламин при подозрении на феохромоцитому);
- диуретики (фуросемид при острой недостаточности ЛЖ, судорожном варианте криза);
- нейролептики (дроперидол при нейровегетативном варианте);
- ганглиоблокаторы (судорожный вариант криза, острая недостаточность ЛЖ).



Неосложненный ГК

При неосложненном ГК возможно как внутривенное, так и пероральное, либо сублингвальное применение АГП (в зависимости от степени выраженности повышения АД и клинической симптоматики). Лечение необходимо начинать немедленно, скорость снижения АД не должна превышать 25% за первые 2 часа, с последующим достижением целевого АД в течение нескольких часов (не более 24–48 часов) от начала терапии.

Используют препараты с относительно быстрым и коротким действием перорально либо сублингвально: нифедипин, каптоприл, клонидин, пропранолол, празозин.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца – хроническое заболевание, основой которого является атеросклероз, протекает с периодами обострений и стабильного течения.

Периоды обострений называют острым коронарным синдромом, который включает в себя острый инфаркт миокарда и нестабильную стенокардию, являющиеся следствием тромбоза коронарных артерий различной степени.

Варианты ИБС

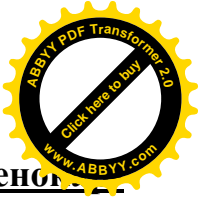
- Стабильная стенокардия.
- Безболевого ишемия миокарда.
- Нестабильная стенокардия.
- Инфаркт миокарда.
- Сердечная недостаточность.
- Нарушения ритма.
- Внезапная смерть.

Медикаментозное лечение остается основным методом устранения симптомов ИБС, улучшения прогноза и увеличения продолжительности жизни больных.

Стабильная стенокардия напряжения.

Фармакотерапия больных стабильной стенокардией включает два основных направления:

- использование ЛС, улучшающих прогноз (продолжительность жизни) у больных стабильной стенокардией;
- использование ЛС, устраняющих симптомы заболевания (антиангинальная терапия).



Лекарственные препараты, улучшающие прогноз у больных стенокардией, рекомендуются всем больным с диагнозом стенокардии при отсутствии противопоказаний:

- Антитромбоцитарные препараты
- Бета-адреноблокаторы
- Гиполипидемические средства
- Ингибиторы АПФ

Антитромбоцитарные препараты

Длительный регулярный прием АСК больными стенокардией, особенно перенесшими ИМ, снижает риск развития повторного ИМ в среднем на 30%. Отмечена высокая эффективность как средних (325 мг), так и малых доз (75–100 мг) АСК. Доза аспирина должна быть минимально эффективной, чтобы обеспечить баланс между терапевтическим действием и возможными желудочно-кишечными побочными эффектами. Оптимальная доза АСК составляет 75–150 мг/сут. При необходимости приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) отменять АСК не следует. В этих случаях предпочтительнее применять селективные ингибиторы циклооксигеназы (иЦОГ-2) (мелоксикам, целекоксиб).

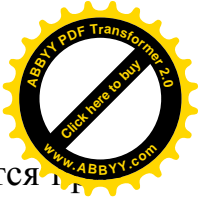
При невозможности по каким-либо причинам назначения АСК может использоваться клопидогрель как средство с доказанными эффективностью и безопасностью. После коронарного стентирования или при ОКС клопидогрель применяют в комбинации с АСК в течение определенного срока (12 мес.); комбинированная терапия двумя препаратами при СС не обоснована. Совместное применение эзомепразола и АСК (75 мг/сут.) более эффективно в профилактике повторных язвенных кровотечений у больных язвенной и сосудистыми болезнями, чем перевод их на клопидогрель.

Дипиридамол не рекомендуется использовать в качестве антитромботического препарата при СС, учитывая его низкую эффективность и возможность усугубления феномена межкоронарного обкрадывания.

Бета-адреноблокаторы.

В многочисленных исследованиях было показано, что БАБ существенно уменьшают вероятность ВС, повторного ИМ и увеличивают общую продолжительность жизни больных, перенесших ИМ. БАБ значительно улучшают прогноз жизни больных в том случае, если ИБС осложнена СН. В настоящее время, очевидно, что предпочтение следует отдавать селективным БАБ без внутренней симпатомиметической активности. На эффект этих препаратов при СС можно рассчитывать лишь в том случае, если при их назначении достигают отчетливой блокады бета-адренорецепторов. Для этого необходимо поддерживать ЧСС покоя в пределах 55–60 уд/мин. У больных с более выраженной стенокардией можно уменьшать ЧСС до 50 уд/мин. при условии, что такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений и не развивается АВ-блокада.

Гиполипидемические средства.



Важнейшим аспектом медикаментозного лечения больных СС является изменение лекарственных средств, понижающих содержание липидов в крови – липиднормализующая терапия. Она назначается в тех случаях, когда строго соблюдаемая диета и коррекция образа жизни, не приводят к тем целевым показателям липидов крови, которые желательны для больных СС. Основными средствами, снижающими уровни ХС и ХС ЛНП в плазме крови являются ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы – статины.

Более подробная тактика терапии статинами у отдельных категорий больных с различной степенью риска изложена в разделе «Гиполипидемические средства».

Ингибиторы АПФ.

Применение ИАПФ целесообразно у больных стенокардией в сочетании с АГ, СД, СН, бессимптомной дисфункцией ЛЖ или перенесенным ИМ. При отсутствии последних следует взвешивать ожидаемую пользу лечения и затраты/риск побочных эффектов.

В исследованиях HOPE и EUROPA, в которых использовали рамиприл (10мг/сут) и периндоприл (8мг/сут), соответственно, у больных со СС было доказано положительное влияние этих препаратов на вероятность возникновения ССО. Успех от лечения периндоприлом был получен у больных на фоне применения антиагрегантов, БАБ и гиполипидемических средств. Это указывает на целесообразность такой схемы лечения у всех больных стенокардией для улучшения прогноза.

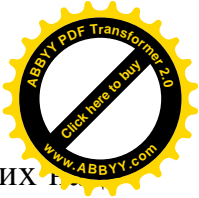
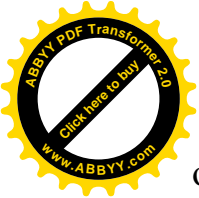
Лекарственные препараты, устраняющих симптомы заболевания (антиангинальная терапия):

- бета-адреноблокаторы,
- блокаторы кальциевых каналов,
- нитраты и нитратоподобные препараты,
- ингибиторы I_f каналов
- миокардиальные цитопротекторы.

Рекомендуется именно в такой последовательности назначать эти классы лекарственных средств для лечения СС, а также использование их различных комбинаций. До сих пор не ясен вопрос о том, влияет ли терапия антиангинальными препаратами на прогноз жизни больных с неосложненным течением СС (без ИМ в анамнезе).

Бета-адреноблокаторы.

Эти препараты решают две задачи терапии: улучшают прогноз жизни больных ИМ в анамнезе и обладают выраженным антиангинальным действием. Поэтому БАБ необходимо назначать всем больным СС, если нет противопоказаний к их использованию. Если больной не переносил ранее ИМ, то можно назначать любой препарат этой группы в соответствии с принципами, указанными выше. Предпочтение следует отдавать все же кардиоселективным БАБ, т. к. их прием



обычно больные лучше переносят. Принцип применения всех БАБ един: их назначают в дозах, дающих явный эффект бета-блокады.

Роль бета-блокаторов в кардиологии

- I. Снижение смертности при:
 - инфаркте миокарда;
 - артериальной гипертонии;
 - сердечной недостаточности.
- II. Снижение необходимости в госпитализации.
- III. Снижение частоты осложнений гипертонии.
- IV. Уменьшение прогрессирования патологии сердечной мышцы.

Блокаторы кальциевых каналов.

Все БКК оказывают выраженное антиангинальное действие при стенокардии, в механизме которой ведущим является спазм коронарных артерий (вазоспастическая, вариантная стенокардия Принцметала).

При нестабильной стенокардии БКК не уменьшают риск развития инфаркта миокарда и, поэтому, могут назначаться только по специальным показаниям (например, наджелудочковая пароксизмальная тахикардия).

Препараты нифедипина короткого действия не следует назначать больным стенокардией. Колебания АД и рефлекторная тахикардия могут ухудшать кровообращение в миокарде. Нифедипин может применяться при вазоспастической стенокардии.

Приоритет в назначении БКК принадлежит ретардным формам, принимаемым один раз в сутки. Действие дигидропиридиновых БКК имеет определенное сходство с эффектом нитратов; их можно использовать тогда, когда нитраты плохо переносятся больными. Недигидропиридиновые БКК используют вместо БАБ в тех случаях, когда последние противопоказаны (ХОБЛ, выраженный атеросклероз периферических артерий нижних конечностей).

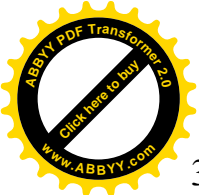
Ряд новых БКК применяют только при АГ (исрадипин, лацидипин). Для профилактики стенокардии используют амлодипин, фелодипин.

Нитроvasодилататоры.

Нитраты обладают выраженным антиангинальным действием, по крайней мере не уступающим БАБ и БКК, однако при их регулярном приеме этот эффект может ослабевать или даже исчезать (развитие привыкания или толерантности).

Фармакодинамические эффекты нитратов

1. Расширение периферических вен. Уменьшение преднагрузки. Уменьшение напряжения стенок желудочков. Снижение потребности миокарда в кислороде.
2. Расширение периферических артерий. Уменьшение постнагрузки. Уменьшение напряжения стенок желудочков. Снижение потребности миокарда в кислороде.



3. Расширение коронарных артерий, увеличение коллатерального кровотока коронарным артериям. Увеличение доставки кислорода к миокарду.

Реализация фармакодинамического действия нитратов обеспечивается (на клеточном уровне) их способностью усиливать синтез оксида азота (NO), который является эндотелийрелаксирующим фактором и при участии SH-групп активирует гуанилатциклазу, которая способствует превращению гуанозинтрифосфата в циклический гуанозин-3-5-монофосфат. Внутриклеточное накопление последнего приводит к расслаблению гладкой мускулатуры вен и артерий.

Физиологическая роль NO

- Расслабление гладкой мускулатуры.
- Физиологический антиагрегант.
- Ингибитор адгезии и инфильтрации моноцитов.
- Ингибитор миграции и пролиферации гладкомышечных клеток.
- Физиологический антиоксидант.
- Антиатеросклеротический фактор.
- Тормозит ремоделирование сосудов.

Классификация нитратов

1. по лекарственным формам

- всасывающиеся через слизистую оболочку рта;
- всасывающиеся в ЖКТ;
- для кожного применения;
- для внутривенного введения;

2. по продолжительности действия

- препараты короткого действия – продолжительность эффекта < 1 часа, предназначенные для быстрого купирования ангинозного приступа;
- умеренно пролонгированного действия – длительность эффекта 1 – 6 часов;
- значительно пролонгированного действия – продолжительность эффекта > 6 часов.

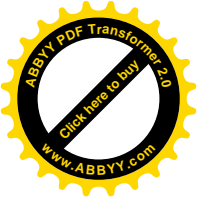
Распределение нитратов по цели применения

1. купирование приступов

- сублингвальные формы;
- парэнтеральные формы;
- буккальные формы (тринитролонг).

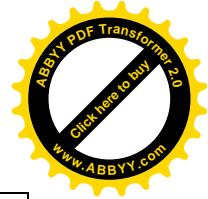
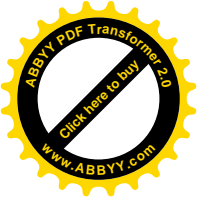
2. предупреждение приступов

- энтеральные формы;
- трансдермальные формы;
- буккальные формы (сускард, сустабукал, динитросорбилонг).



Фармакокинетические характеристики нитратов

Показатели	Сублингвальные формы	Пероральные формы	Трансдермальные формы	Буккальные Формы	Парентеральные формы
I. Препараты нитроглицерина					
Представители	Нитроглицерин аэрозоли (нитролингвал-спрей, нитро-минт)	Сустанг, нитронг, нитромак, нитрогранулонг, сустонит.	Нитроглицериновая мазь, нитродерм, нитродур, нитроперкутен	Тринитролонг Сустанбукал Сустанкард	Раствор нитроглицерина. АМПУЛЫ: нитролингвал, нитро-мак, перлингванит. ФЛАКОН: нитроник
Начало действия	1 – 2 мин	30 – 60 мин	30 – 60 мин	1 – 2 мин	1 – 5 мин
Максимум действия	5 мин	1 – 1,5 час	2 часа	1 – 1,5 час	15 – 20 мин
Длительность действия	15 – 20 мин	5 – 8 час	4 – 6 час (мазь); до 24 часов (пластырь)	4 – 6 час (дозозависимая)	Окончание действия через 30 мин. после прекращения инфузии
II. Препараты изосорбида динитрата					
Представители	Нитросорбид Аэрозоль: изокет	Нитросорбид, изодинит, изокет, изомак	Мазь и аэрозоль изосорбида динитрата. Пленка – сорбоперкутен	Динитросорбилонг	Раствор изосорбида динитрата. Ампулы: изокет.
Начало действия	2 – 3 мин	20 – 30 мин	30 – 60 мин	10 мин	1 – 5 мин
Максимум действия	10 – 15 мин	1,5 – 2 часа	2 часа	5 – 7 час	15 – 20 мин
Длительность действия	1,5 – 2 часа; 0,5 – 1 час (аэрозоль)	6 – 8 час; ретардные формы 12 – 24 часа	до 12 час. (мазь); до 24 час. (пленка и аэрозоль)	12 час	Окончание действия через 30 мин. после прекращения инфузии

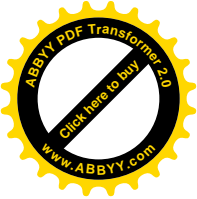


III. Препарата изосорбида-5-мононитрата

Представители		Моночинкве, изомонат, мо- низид, элантан. Депо фор- мы: моно мак депо, оликард элантан лонг.			
Начало действия		30 – 45 мин; 1 – 1,5 час (де- по)			
Максимум дей- ствия		2 часа; депо – 3 – 4 ча- са			
Длительность действия		12 час; депо – 24 часа			

IV. Производные сиднонимина

Представители	Молсидомин	Молсидомин			
Начало действия	2 – 10 мин	20 – 30 мин			
Максимум действия	30 – 60 мин	1 – 1,5 час			
Длительность действия	5 – 6 час	5 – 8 час			



Фармакокинетические различия изосорбид-5-мононитрата (ИС5МН) и изосорбид-динитрата (ИСДН)

ИС5МН	ИСДН
Отсутствие эффекта «первого прохождения», биодоступность после введения внутрь составляет 100%.	Выраженный эффект «первого прохождения», биодоступность после введения внутрь составляет 20%.
В процессе метаболизма образуется одно активное вещество с определенной кинетикой.	В процессе метаболизма образуются три вещества с различным сосудорасширяющим эффектом и различной кинетикой.
Строгая связь между концентрацией и эффектом.	Плохая корреляция между дозой, концентрациями активных веществ и фармакологическим эффектом.
$T_{1/2}$ после однократного и многократного введения составляет 4 – 5 часов.	$T_{1/2}$ после однократного введения составляет 0,5 – 1,0 час., после многократного введения – около 7 часов
Строго линейная, соответствующая дозе кинетика.	Нелинейная кинетика.

Преимущества производных изосорбида-5-мононитрата (по сравнению с производными нитроглицерина и изосорбида динитрата)

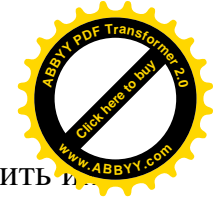
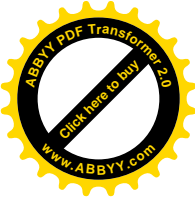
3. Отсутствует эффект первичного прохождения через печень.
4. Почти 100%-ная биодоступность.
5. Большая длительность действия.
6. Отсутствует синдром отмены.

Преимущества производных сиднонимина

1. Редкое развитие толерантности к препарату.
2. Более редкое развитие побочных эффектов.

Тактика применения нитровазодилататоров

1. При стенокардии напряжения I ФК нитраты назначают только прерывисто, в лекарственных формах короткого действия.
2. При стенокардии напряжения II ФК нитраты также назначают прерывисто, перед предполагаемыми ФН. Наряду с препаратами короткого действия можно использовать формы умеренно пролонгированного действия.
3. При стенокардии III ФК нитраты принимают постоянно в течение дня – асимметричный прием с безнитратным периодом в 5–6 часов.



4. При стенокардии IV ФК нитраты следует назначать так, чтобы обеспечить и круглосуточный эффект и, как правило, в комбинации с другими антиангинальными препаратами, в первую очередь ББ.

Побочные эффекты нитратов

- головная боль
- шум в голове
- головокружение
- покраснение лица
- сердцебиение
- тахикардия
- тошнота, рвота
- гипотония
- синдром отмены

При приеме нитратов у части больных развивается толерантность к препаратам, обусловленная снижением чувствительности рецепторного аппарата к нитратам; истощением сульфгидрильных групп, нейрогормональной активацией. Для восстановления чувствительности рекомендуют делать 3 – 5-дневные перерывы в приеме нитратов (если позволяет состояние больного) или заменить нитраты на другую группу антиангинальных средств. Допустимо назначать нитраты в дневное время с наличием 10 – 12-часового ночного перерыва (если позволяет состояние больного). Толерантность может быть перекрестной, например, снижение или отсутствие эффекта от сублингвальных форм нитратов на фоне регулярного перорального их приема.

Противопоказания к нитратам

- непереносимость нитратов
- гипотония
- кровоизлияние в мозг, церебральная ишемия
- выраженный аортальный стеноз
- закрытоугольная глаукома
- повышенное внутричерепное давление

Ингибиторы If каналов.

Препарат данного класса – ивабрадин (кораксан) - ингибирует If каналы клеток синусового узла, селективно урежающие синусовый ритм. Ивабрадин (Кораксан) показал выраженный антиангинальный эффект, сопоставимый с эффектом β -АБ. Этот препарат рекомендуется больным с противопоказаниями к β -АБ или при невозможности принимать β -АБ из-за побочных эффектов. Появились данные об усилении антиишемического эффекта при добавлении ивабрадина к атенололу при безопасности этой комбинации. По результатам исследования



BEAUTIFUL назначение ивабрадина больным СС, дисфункцией ЛЖ и при ЧС ≥ 70 уд/мин снижает повышенный риск развития ИМ на 36% и реваскуляризации миокарда на 30%.

Миокардиальные цитопротекторы.

Из известных в настоящее время миокардиальных цитопротекторов, наиболее изученным препаратом с доказанными антиангинальным и антиишемическим действиями, является триметазидин. Триметазидин модифицированного высвобождения (триметазидин МВ) может быть назначен в дозе 35 мг 2 раза в день на любом этапе терапии СС для усиления антиангинальной эффективности ББ, АК и нитратов.

Препараты, которые не рекомендуется назначать больным для лечения стенокардии

К настоящему времени известна бесполезность или нет доказательств эффективности кратковременного и длительного применения при стенокардии таких групп препаратов, как витамины, антиоксиданты, женские половые гормоны, рибоксин, АТФ, кокарбоксилаза.

Критерии эффективности лечения СС.

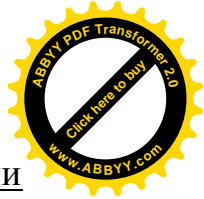
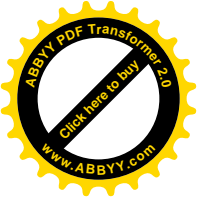
- Количество приступов стенокардии
- Перечень и дозы, принимаемых лекарств
- Общий уровень физической активности

Антиангинальную терапию считают эффективной, если удается стенокардию устранить полностью или перевести больного в I ФК из более высокого класса при сохранении хорошего качества жизни. Для более объективной оценки эффективности терапии используют пробы с дозированной ФН. Антиангинальную терапию считают эффективной, если на ее фоне переносимость ФН увеличилась не менее, чем на 1 ступень стандартного протокола теста с ФН (в сравнении с результатами до лечения).

Тактика лечения стабильной стенокардии

Ступенчатая схема лечения стенокардии

- I ступень – монотерапия любым из трех основных групп антиангинальных препаратов по индивидуальному выбору.
- II ступень – сочетание двух препаратов из разных групп.
- III ступень – сочетание препаратов из трех разных групп.

Соотношение ступеней лечения и функциональных классов стенокардии

Ступень лечения	Функциональные классы			
	I	II	III	IV
I	—	+	—	—
II	—	+	+	—
III	—	—	+	+

Больные с I ФК нуждаются в купировании редко возникающих приступов нитроглицерином или в приеме длительно действующих нитратов перед нагрузкой, которая вызывает ангинозный приступ.

Выбор конкретного препарата для монотерапии зависит от сопутствующей патологии, переносимости антиангинальных средств у конкретного больного.

Дифференцированная терапия стенокардии в зависимости от сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Нитраты	БАБ	БКК		
			В	Д	Н
Гипертрофия ЛЖ	0	+	+	+	+
Сердечная недостаточность	++	—	—	—	?
Желудочковые аритмии	0	++	0	0	0
Наджелудочковые аритмии	0	++	++	+	0
Нарушение проводимости	++	—	—	—	+
ХОБЛ, Бронхиальная астма	0	—	+	+	++
ИМ в анамнезе	—	++	+	+	—
Дислипидемия	0	—	+	+	+
Сахарный диабет	0	—	0/+	0/+	0/+
Цереброваскулярная недостаточность	0	0 (?)	0	0	++
Почечная недостаточность	0	— (?)	++	++	++
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	0	—	+	+	++
Язвенная болезнь	0	—	+	+	+
АГ	0	++	++	++	++

++ препарат выбора

+ препарат, оказывающий благоприятное действие

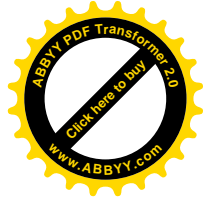
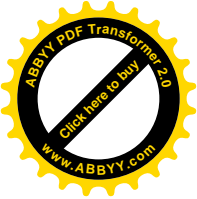
0 препарат, не оказывающий существенного влияния

— препарат, оказывающий неблагоприятное действие

? данные литературы противоречивы

В – верапамил

Д – дилтиазем



Н – нифедипин

Комбинированная терапия стенокардии антиангинальными средствами

Препараты	Нитраты	БАБ	Верапамил
Бета-адреноблокаторы	+		
Верапамил и аналоги	+	—	
Нифедипин и аналоги	—	+	—

+ комбинация рациональная

— комбинация нерациональная

Дифференцированный выбор антиангинальных средств при различных формах ИБС

Форма ИБС	Препарат выбора	Альтернативный препарат
Вазоспастическая (вариантная) стенокардия.	Ретардные формы дигидропиридиновых БКК.	Нитровазодилататоры.
Кардиальный синдромом Х (микрососудистая стенокардия).	Нитровазодилататоры. БКК. БАБ.	Триметазидин.
Нестабильная (впервые возникшая, прогрессирующая) стенокардия.	БАБ. Нитровазодилататоры.	Дилтиазем, верапамил – при наличии противопоказаний к БАБ.
Бессимптомная ишемия миокарда.	БАБ	

Выбор лекарственных средств по специальным показаниям при стабильной стенокардии

Синусовая тахикардия – БАБ или БКК с отрицательным хронотропным действием (дилтиазем, верапамил).

Синусовая брадикардия – дигидропиридиновые БКК либо низкие дозы ББ с ВСА.

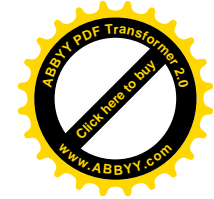
АВ-блокада – дигидропиридиновые БКК.

Мерцательная аритмия, трепетание предсердий, НЖТ – БАБ, верапамил или дилтиазем.

Хронические обструктивные заболевания легких – БКК или малые дозы селективных БАБ.

Инсулинозависимый сахарный диабет и гипогликемия – дилтиазем, верапамил, селективные БАБ.

Гиперхолестеринемия – БКК, нитраты.



АГ – БАБ, БКК.

Заболевания периферических артерий – БКК, селективные БАБ с ВСА.

Синдром Рейно – дигидропиридиновые БКК.

Легочная гипертензия – БКК (нифедипин, дилтиазем).

Показания для назначения КАГ больному СС при решении вопроса о возможности выполнения ЧКВ или КШ:

- тяжелая стенокардия III-IV ФК, сохраняющаяся при оптимальной антиангинальной терапии
- признаки выраженной ишемии миокарда по результатам неинвазивных методов;
- наличие у больного в анамнезе эпизодов ВС или опасных желудочковых нарушений ритма;
- прогрессирование заболевания по данным динамики неинвазивных тестов;
- раннее развитие тяжелой стенокардии (ФК III) после ИМ и реваскуляризации миокарда (до 1 мес.);
- сомнительные результаты неинвазивных тестов у лиц с социально значимыми профессиями (водители общественного транспорта, летчики и др.).

Коронарное шунтирование

КШ может обеспечивать улучшение прогноза и уменьшение симптомов у больных СС. Снижение смертности и риска развития ИМ убедительно не доказано. По влиянию на прогноз операция КШ не выявила преимуществ перед фармакотерапией у пациентов группы низкого риска (ежегодная смертность < 1 %). В связи с чем группа низкого риска не подлежит хирургическому вмешательству на КА. КШ улучшало прогноз только в группах среднего и высокого риска при определенных анатомических изменениях КА:

- значительный стеноз главного ствола ЛКА;
- значительный проксимальный стеноз 3 основных КА;
- значительный стеноз 2 основных КА, включая выраженный стеноз проксимального сегмента левой передней нисходящей КА.

Критерием значимого стеноза в этих исследованиях было сужение основных КА ≥ 70 % и главного ствола ЛКА ≥ 50 %. При дисфункции ЛЖ хирургическое лечение имеет преимущества перед фармакотерапией.

У больных, страдающих серьезными сопутствующими заболеваниями, целесообразно выполнять малоинвазивные вмешательства без искусственного кровообращения, которые могут привести к снижению периоперационной летальности и риска осложнений. Однако результаты завершившихся недавно рандомизированных исследований не показали разницы исходов малоинвазивных вмешательств и операций на открытом сердце с использованием искусственного кровообращения в течение ближайших 3 лет наблюдения.

Чрескожные вмешательства на коронарных артериях

С позиций доказательной медицины ЧКВ имеет преимущество перед медикаментозной терапией по влиянию на КЖ больных СС (переносимость ФН, приступы стенокардии, одышка, повторные госпитализации и др.). Смертность и частота ИМ были сопоставимыми в 2 группах. Стенты с лекарственным покрытием (паклитаксель, сиролимус, эверолимус) значительно улучшают результаты лечения, снижают риск рестеноза и неблагоприятных исходов, включая необходимость в повторной реваскуляризации пораженной КА.

Показания к реваскуляризации.

Кандидатами на реваскуляризацию миокарда являются больные, у которых имеются показания к КАГ (см. выше).

Дополнительными показаниями являются следующие:

- высокая вероятность успеха при допустимом риске послеоперационных осложнений;
- больной предпочитает инвазивное лечение и имеет полную информацию о риске, связанном с вмешательством.

Противопоказания к реваскуляризации миокарда.

1. Больные со стенозированием 1 или 2 КА без выраженного проксимального сужения передней нисходящей артерии, у которых имеются легкие симптомы стенокардии или отсутствуют симптомы и не проводилась адекватная медикаментозная терапия. В таких случаях инвазивное вмешательство нецелесообразно, как и при отсутствии признаков ишемии миокарда во время неинвазивных тестов или при наличии ограниченных участков ишемии жизнеспособного миокарда.

2. Пограничный стеноз (50-70 %) КА, помимо главного ствола ЛКА, и отсутствие признаков ишемии миокарда при неинвазивном исследовании.

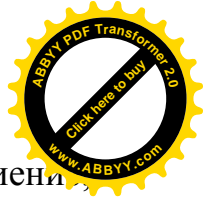
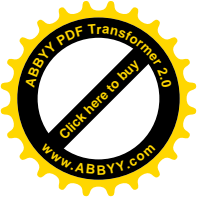
3. Незначимый стеноз КА (< 50 %).

4. Высокий риск осложнений или смерти (возможная летальность > 10–15 %) за исключением тех случаев, когда он нивелируется ожидаемым значительным улучшением выживаемости или КЖ.

Принципы ведения больных после реваскуляризации миокарда

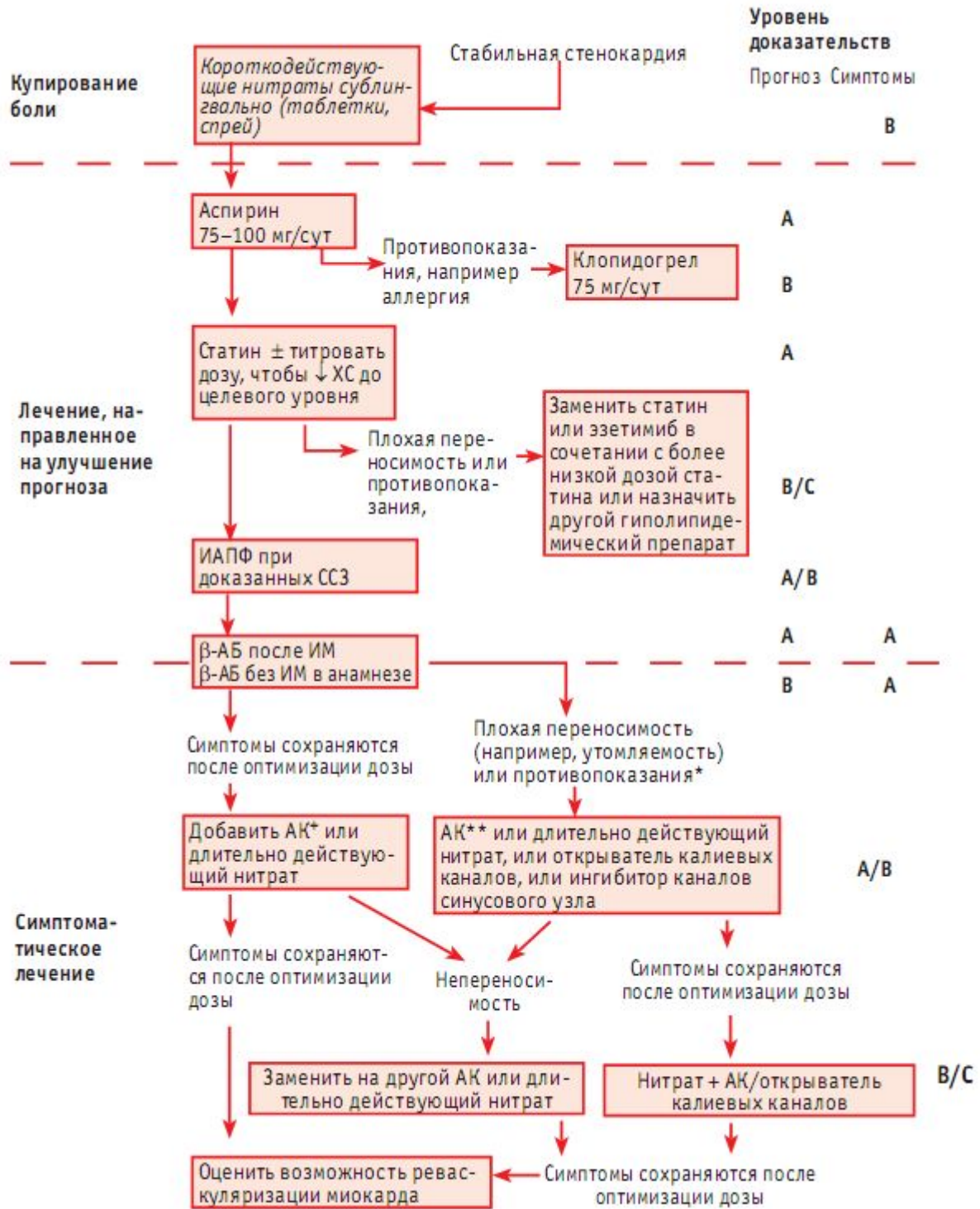
Пациенты после реваскуляризации миокарда должны пожизненно:

- соблюдать гиполипидемическую диету,
- принимать холестеринснижающие препараты,
- принимать антиагреганты, БАБ, ИАПФ,
- 2–3 раза в неделю по 30–45 минут заниматься физическими тренировками (тренировочная ЧСС во время ДФТ должна составлять 60–75 % от пороговой. Ориентировочно ЧСС должна быть на 10–12 уд/мин ниже того уровня (поро-

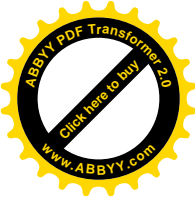


гового), при котором возникают ангинозная боль, одышка, сердцебиение, ощущение усталости или ишемические изменения на ЭКГ.).

Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии Рекомендации ЕОК, 2006 г.



Примечание: * Относительные противопоказания к назначению БАБ: БА, клинические проявления поражения периферических артерий и АВ блокада I степени.



** Следует избегать применения коротко действующих дигидропиридиновых БКК, если больной не получает БАБ.

Улучшение прогноза предполагает снижение сердечно-сосудистой смертности или частоты сердечно-сосудистой смертности/ИМ. Улучшение симптомов включает уменьшение потребности в реваскуляризации и частоты госпитализаций по поводу боли в груди

Варианты острого коронарного синдрома.

ОКС – любая группа клинических признаков или симптомов, позволяющих подозревать ОИМ (ИМП ST, ИМБП ST) или НС. Термин ОКС появился в связи с необходимостью выбирать лечебную тактику до окончательного диагноза перечисленных состояний. Используется для обозначения больных при первом контакте с ними и подразумевает необходимость лечения как больных ИМ или НС.

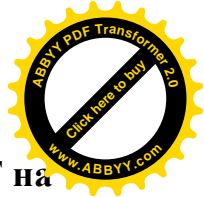
НС – острый процесс ишемии миокарда, тяжесть и продолжительность которого недостаточны для развития некроза миокарда. Обычно на ЭКГ нет подъемов ST. Отсутствует выброс в кровоток биомаркеров некроза миокарда в количествах, достаточных для диагноза ИМ.

ОКСБП ST (ИМБП ST) – острый процесс ишемии миокарда достаточной тяжести и продолжительности, чтобы вызвать некроз миокарда. На начальных ЭКГ отсутствуют подъемы ST. У большинства больных, у которых болезнь начинается как ИМБП ST, зубцы Q не появляются и в конце концов диагностируется неQ-ИМ. ИМБП ST отличается от НС наличием (повышением уровней) маркеров некроза миокарда, которые при НС отсутствуют.

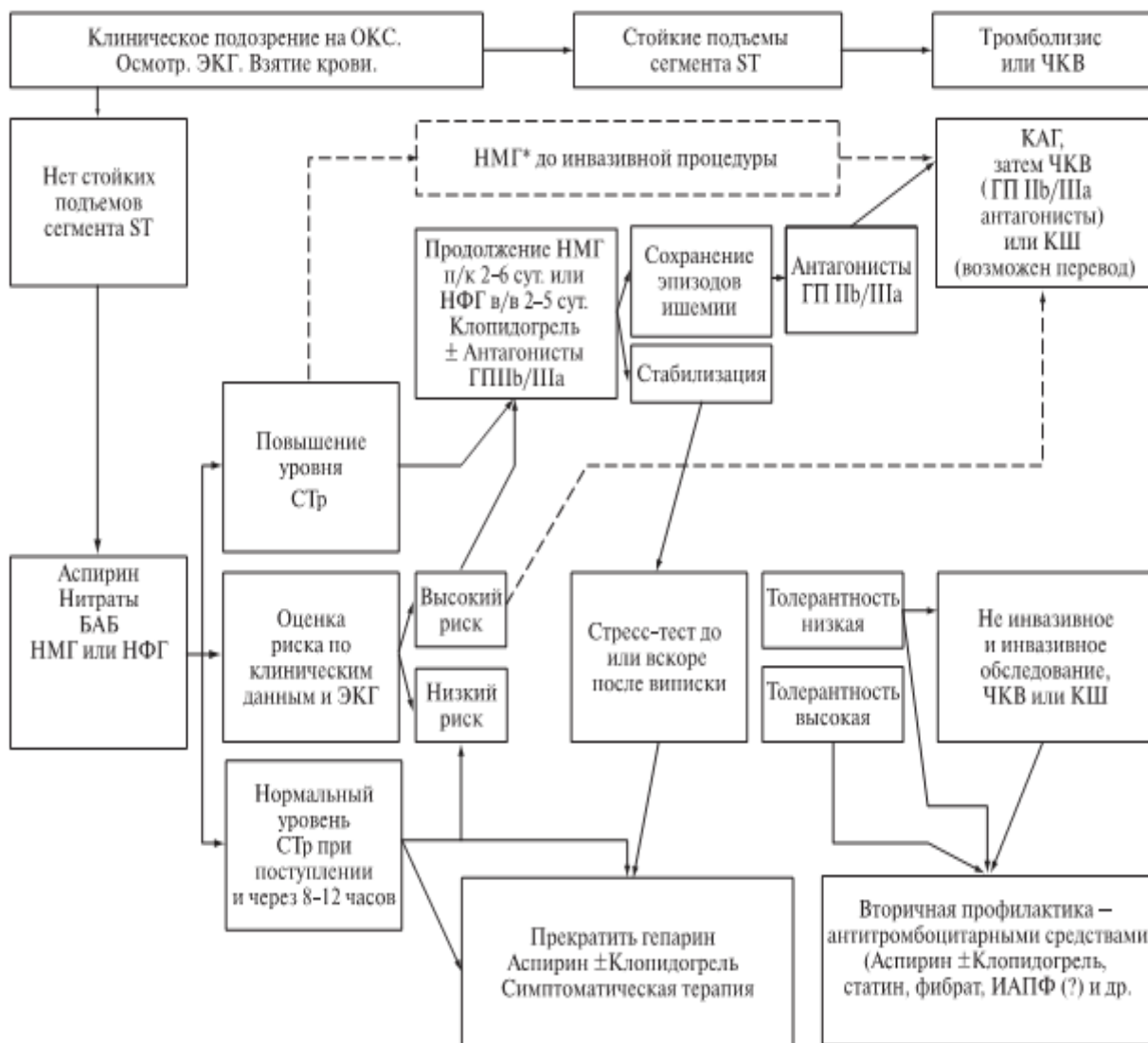
ОКСП ST - острый процесс характеризующийся наличием боли или других неприятных ощущений (дискомфорта) в грудной клетке и стойкими подъемами сегмента ST или «новой», впервые возникшей, или предположительно впервые возникшей БЛНПГ на ЭКГ. Стойкие подъемы сегмента ST отражают наличие острой полной окклюзии КА. Целью лечения в данной ситуации является быстрое и стойкое восстановление просвета сосуда. Для этого при отсутствии противопоказаний используются тромболитические агенты или прямая ангиопластика – ЧКВ.

Биохимические маркеры инфаркта

- I. Сердечные тропонины (белки сердечных миоцитов) T и I – золотой стандарт (повышены в течение 1 – 2 недель).
- II. Креатинфосфокиназа (КФК).
 - Изофермент – МВ КФК (повышен в течение 2 дней).
 - Миоглобин – ранний маркер (восстанавливается к норме в течение нескольких часов).
 - Показатели гемостаза не являются показателем риска или выбора лечения у больных с ОКС.



Алгоритм лечения больных с ОКС без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ.

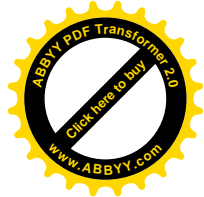
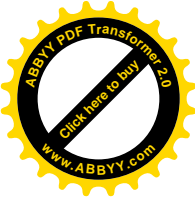


Острый инфаркт миокарда

Догоспитальный и стационарный этапы лечения ОИМ.

1. Купирование болевого синдрома:

- нитроглицерин (в дозе 0,4 мг повторно трехкратно (при сохранении боли) с интервалом 5 мин).
- морфин (внутривенно по 2-4 мг каждые 5-15 минут до купирования боли или достижения дозы 10мг).
- нейролептаналгезия (фентанил 0,05-0,1 мг + дроперидол 2,5-10 мг (в зависимости от уровня АД).
- атаралгезия (фентанил 0,05-0,1 мг + диазепам внутривенно 2,5-10 мг).



2. Тромболитики.

Показаны: при подъеме сегмента ST > 0,1 мВ в двух и более отведениях ЭКГ при передней, боковой, нижней ограниченной локализации ИМ левого желудочка; ИМ правого желудочка; депрессия сегмента ST в правых грудных отведениях при ИМ задней стенки левого желудочка в первые 12 час от начала ангинозного приступа, а также со свежей блокадой левой ножки пучка Гиса.

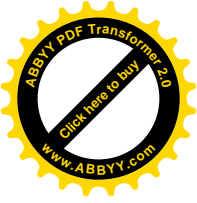
ТЛТ следует проводить у больных ИМпST, если время от начала ангинозного приступа не превышает 12 часов. Тромболитики используются в сочетании с АСК, клопидогрелом и антикоагулянтами прямого действия. Стрептокиназу можно применять без введения антикоагулянтов.

Алтеплаза	Общая доза - 1 мг/кг массы тела в/в (но не более 100 мг). 1. болюс 15 мг; 2. последующая инфузия 0,75 мг/кг массы тела за 30 мин (но не более 50 мг), 3. затем 0,5 мг/кг (но не более 35 мг) за 60 минут Общая продолжительность инфузии 1,5 часа.
Пуrolаза	Внутривенно: болюс 2 000 000 МЕ, последующая инфузия 4 000 000 МЕ в течение 30-60 мин.
Стрептокиназа	Внутривенно инфузионно 1 500 000 МЕ за 30-60 минут.
Тенектеплаза	Внутривенно болюсом: 30 мг при массе <60 кг; 35 мг при 60-70 кг, 40 мг при 70-80 кг; 45 мг при 80-90 кг; 50 мг при массе тела >90 кг.

3. Антикоагулянты прямого действия

При неосложненном ОИМ, при отсутствии противопоказаний, назначается НФГ или НМГ (эноксапарин, далтепарин, надропарин) в качестве сопровождения ТЛТ, при проведении ЧКВ, при высоком риске артериального тромбоза, для профилактики венозного тромбоза и тромбоемболии легочной артерии.

В качестве альтернативы НФГ и НМГ может использоваться фондапаринукс. Он показан при высоком риске геморрагических осложнений или наличии гепарин-индуцированной тромбоцитопении у больных, которым проводится тромболитическая терапия стрептокиназой, а также в случаях когда реперфузионное лечение не проводится.



4. Антиагреганты.

Ацетилсалициловая кислота - начальная доза 250 мг. Поддерживающая доза 75-160 мг 1 раз в сутки (пожизненно). При непереносимости ацетилсалициловой кислоты используется клопидогрел в нагрузочной дозе 300 мг. Поддерживающая доза 75 мг/сут. Длительность применения клопидогрела в сочетании с АСК после ТЛТ или в случаях, когда реперфузионное лечение не проводилось, – до 4 недель (по некоторым данным возможен прием до 1 года), после ТБА со стентированием – до 1 года.

5. Нитраты

Их применение показано при сохраняющейся ишемии миокарда, артериальной гипертензии или застойной сердечной недостаточности. Используют инфузию нитратов до 24-48 часов и более.

6. Бета-адреноблокаторы.

Лечение бета-адреноблокаторами, начатое в первые сутки заболевания, при отсутствии противопоказаний должно продолжаться неопределенно долго.

С первых суток заболевания рекомендовано использование метопролола или пропранолола или эсмолола. В более отдаленные сроки заболевания целесообразно применение карведилола или метопролола или других БАБ в надлежащих дозах, не обладающие внутренней симпатомиметической активностью.

7. ИАПФ

Лечение ИАПФ следует начать как можно раньше (с первых часов заболевания), как только стабилизируется гемодинамика (в частности, систолическое АД станет не менее 100 мм рт.ст.) и при отсутствии противопоказаний продолжать неопределенно долго.

С первых суток заболевания целесообразно использование каптоприла или зофеноприла или лизиноприла. В более отдаленные сроки заболевания может использоваться один из следующих ИАПФ: каптоприл*, рамиприл* &, трандолаприл*, эналаприл*, периндоприл[&] (* - доказательства пользы получены у больных с существенной сократительной дисфункцией ЛЖ (сердечная недостаточность и/или ФВ менее 40%); & - доказательства пользы получены у больных без выраженного снижения сократительной способности ЛЖ).

8. Антагонисты рецепторов ангиотензина II.

АРА показаны при непереносимости иАПФ у больных ИМпСТ со сниженной сократительной функцией ЛЖ (ФВ менее 40%) и/или признаками сердечной недостаточности.

9. Блокаторы кальциевых каналов.

Верапамил или дилтиазем (для устранения приступов стенокардии и контроля ЧСС при ФП) только при наличии противопоказаний к бета-адреноблокаторам, а также отсутствии у больных выраженной дисфункции ЛЖ и симптомов СН. Если контролировать стенокардию или артериальную гипертензию другими средствами не удастся, возможно применение длительно действующих производных дигидропиридина в дополнение к бета-адреноблокаторам.

10. Статины.

Если статины были назначены в БИК, то следует продолжить их прием. Если больной не получал статины, то при отсутствии противопоказаний их следует назначить.

11. Блокаторы рецептора альдостерона.

Больным, имеющим ФВ меньше 40% и симптомы сердечной недостаточности или сахарный диабет, в дополнение к АСК, бета-адреноблокаторам и терапевтическим дозам ИАПФ рекомендуется длительный прием блокаторов рецептора альдостерона (спиронолактон в дозе 25-50 мг 1 раз/сут).

Выбор лекарственных средств по специальным показаниям

Нарушения ритма (наджелудочковые и желудочковые нарушения ритма сердца) – применение бета-адреноблокаторов. Назначение амиодарона целесообразно при наличии пароксизмов ЖТ у больных с признаками систолической дисфункции ЛЖ. Сочетание амиодарона и бета-адреноблокаторов или использование соталола в качестве монотерапии показано в случае когда бета-адреноблокаторы не оказывают влияния на течение рецидивирующих пароксизмов ЖТ (в том числе после выполненной ИКД). При пароксизмах ЖТ типа «пирует» в сочетании с удлинением интервала QT показано применение сульфата магния. Для быстрого купирования желудочковых аритмий может использоваться в/в лидокаин или амиодарон.

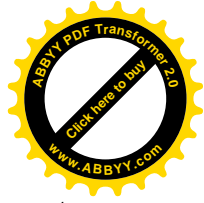
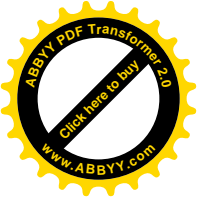
Постинфарктный аутоиммунный синдром Дресслера – глюкокортикоиды (преднизолон 30 – 40 мг/сут), диклофенак и др.

Кардиогенный шок:

1) истинный – симпатомиметические амины (допамин в/в 1 – 5 мкг/кг/мин, добутамин (в/в 2,5 мг/кг/мин); ингибиторы фосфодиэстеразы (амринон в/в 0,75 мг/кг). При диастолическом давлении в легочной артерии < 18 мм.рт.ст. – плазмозаменители (низкомолекулярные декстраны): реополиглюкин 400 – 1200 мл, при отсутствии эффекта – допамин 3 – 5 мг/кг/мин в/в. При давлении в легочной артерии > 20 мм.рт.ст. – вазодилататоры в/в: нитроглицерин 5 – 200 мкг/мин, изокет и др.

Коррекция электролитного и кислотно-щелочного баланса (поляризующая смесь с хлоридом калия, 25% раствор сульфата магния на физиологическом растворе). Оксигенотерапия.

2) аритмический: при синусовой брадикардии и синоатриальных блокадах – атропин в/в каждые 4 – 6 часов при общей дозе не более 2 мл 0,1% раствора.

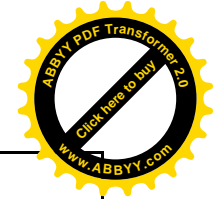
Острая сердечная недостаточность:

При нормотензии или гипертензии – нитроглицерин в/в, фуросемид в/в, наркотические анальгетики, нитропруссид натрия (0,1-5 мкг/кг/мин).

При гипотонии – допамин 5 – 20мкг/кг/мин, если систолическое АД < 80 мм.рт.ст. добавить норадреналин (0,5 – 30 мкг/мин).

Лечение больных ИМпСТ после выписки из стационара.

Вмешательство	Цель
Отказ от курения	Полное прекращение курения. Избегать пассивного курения.
Нормализация уровня артериального давления	АД должно быть ниже 130/80 мм рт.ст. Для медикаментозной коррекции АД предпочтительны бета-адреноблокаторы и/или иАПФ
Нормализация веса	Индекс массы тела $18,5-25 \text{ кг/м}^2$ Окружность талии: для женщин менее 80-88 см, для мужчин менее 94-102см
Контролируемые физические нагрузки	При отсутствии противопоказаний - аэробная физическая активность умеренной интенсивности в течение 30-40 мин 4-5 дней в неделю.
Лечение СД	Уровень $\text{HbA}_{1\text{C}}$ не выше 6,5%.
Нормализация липидного обмена	Снижение ХС ЛНП <100 мг/дл [2,6 ммоль/л] Препаратами выбора для снижения уровня холестерина являются статины, которые следует использовать неопределенно долго.
Антиагреганты	АСК 75-100 мг 1 раз в сутки неопределенно долго. Клопидогрел 75 мг 1 раз/сут до 1 года в сочетании с АСК или неопределенно долго в качестве монотерапии при невозможности применения АСК.
Блокаторы бета-адренергических рецепторов	Следует использовать неопределенно долго у всех больных, перенесших ИМ и не имеющих противопоказаний к бета-адреноблокаторам. Предпочтение отдается препаратам селективного действия.
Ингибиторы АПФ	Следует использовать неопределенно долго у всех больных, перенесших ИМ и не имеющих противопо-



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ПРИМЕНЯЕМЫХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это синдром, развивающийся в результате различных заболеваний сердечно-сосудистой системы, приводящих, как правило, к снижению систолической функции сердца, хронической гиперактивации нейрогормональных систем, и проявляющийся одышкой, сердцебиением, повышенной утомляемостью, ограничением физической активности и избыточной задержкой жидкости в организме.

Практически любое заболевание сердечно-сосудистой системы может осложняться развитием ХСН. Тремя главными причинами ХСН являются: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (или сочетание этих заболеваний), приобретенные (чаще ревматические) клапанные пороки сердца.

Согласно классификации ХСН Василенко В.Х. и Стражеско Н.Д. (1935) выделяют следующие стадии ХСН:

Стадия I – начальная скрытая недостаточность кровообращения, проявляющаяся только при физической нагрузке (одышка, сердцебиение, чрезмерная утомляемость). В покое эти явления исчезают. Гемодинамика не нарушена.

Стадия II – выраженная длительная недостаточность кровообращения, нарушения гемодинамики (застой в малом и большом кругах кровообращения) выражены в покое.

Период А – признаки недостаточности кровообращения в покое выражены умеренно. Нарушения гемодинамики лишь в одном из отделов сердечно-сосудистой системы (в большом или малом круге кровообращения).

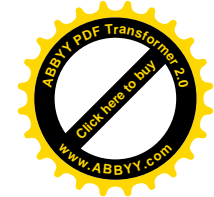
Период Б – окончание длительной стадии, выраженные гемодинамические нарушения, в которые вовлечена вся сердечно-сосудистая система (и большой, и малый круги кровообращения).

Стадия III – конечная дистрофическая с тяжелыми нарушениями гемодинамики, стойкими изменениями обмена веществ и необратимыми изменениями в структуре органов и тканей.

Наряду с этим существует классификация сердечной недостаточности Мухарлямова Н.М. (1978), включающая не только стадии, но и другие критерии, важные для оценки патогенеза ХСН и определения лечебной тактики:

I. По происхождению:

1. Перегрузка давлением.
2. Перегрузка объемом.
3. Первично миокардиальная недостаточность.



- II. По сердечному циклу:
1. Систолическая недостаточность.
 2. Диастолическая недостаточность.
 3. Смешанная недостаточность.
- III. Клинические варианты:
1. Преимущественно левожелудочковая.
 2. Преимущественно правожелудочковая.
 3. Тотальная.
 4. Гиперкинетическая.
 5. Коллаптоидная.
 6. С сохраненным синусовым ритмом.
 7. Брадикардитическая.
- IV. Стадия: I – период А, период Б;
II – период А, период Б;
III – период А, период Б.

Некоторые компоненты этой классификации используют в диагностических заключениях для более полного отражения клинического варианта ХСН.

Вместе с тем, для оценки динамики заболевания под влиянием фармакотерапии оптимально использование функциональной классификации ХСН Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), которая была принята в 1964 г. Согласно данной классификации выделяют четыре функциональных класса (ФК):

I ФК. Больной не испытывает ограничений в физической активности. Обычные нагрузки не провоцируют возникновения симптомов сердечной недостаточности (слабости, сердцебиения, одышки).

II ФК. Умеренное ограничение физических нагрузок. Выполнение обычных физических нагрузок вызывает слабость, сердцебиение, одышку. В покое больной чувствует себя комфортно.

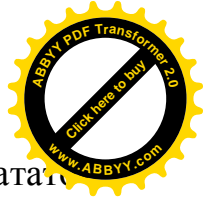
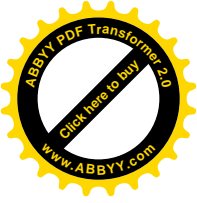
III ФК. Выраженное ограничение физических нагрузок. Физические нагрузки меньшие, чем обычные приводят к развитию слабости, сердцебиения, одышки. Больной чувствует себя комфортно только в состоянии покоя.

IV ФК. Неспособность выполнять какие-либо нагрузки без появления симптомов сердечной недостаточности. Они могут проявляться в покое. При выполнении минимальной нагрузки нарастает дискомфорт.

В ближайшие годы в нашей стране предполагается совместное использование двух классификаций: определение стадийности процесса по классификации Василенко В.Х. и Стражеско Н.Д., оценка функциональных возможностей пациента по NYHA.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ЛЕЧЕНИЯ ХСН

- нормализация сердечного выброса (сердечные гликозиды, негликозидные инотропные средства),
- удаление избытка воды и натрия (диуретики),



- снижением периферического сосудистого сопротивления (вазодилаторы),
- подавление патологического нейрогуморального влияния на органы-мишени (ИАПФ, БАБ, альдактон),
- использование лекарственных средств по специальным показаниям (антиаритмические, антитромботические препараты и др.).

Немедикаментозное лечение ХСН

Диета больных с ХСН

1. Ограничение приема поваренной соли:

I ФК – не употреблять соленой пищи (до 3 г NaCl);

II ФК – плюс не досаливать пищу (до 1,5 г NaCl);

III ФК – плюс продукты с уменьшенным содержанием соли и приготовление без соли (<1,0 г NaCl).

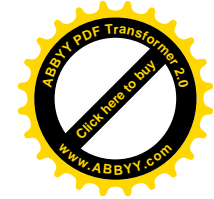
2. Ограничение потребления жидкости : при декомпенсированном тяжелом течении ХСН.

В обычных ситуациях объем жидкости не более 2 л/сутки (минимум приема жидкости – 1,5 л / сут).

Медикаментозное лечение ХСН

Лекарственные средства для терапии больных ХСН делятся на три категории.

ОСНОВНЫЕ	ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ	ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ
Их эффект на клинику, КЖ и прогноз доказан и сомнений не вызывает	Эффективность и безопасность исследованы, но требуют уточнения	Влияние на прогноз неизвестно, применение диктуется клиникой
1. ИАПФ 2. БАБ 3. Ант. Альдо 4. Диуретики 5. Гликозиды 6. АРА	1. Статины 2. Антикоагулянты (при мерцательной аритмии)	1. ПВД 2. БМКК 3. Антиаритмики 4. Аспирин 5. Негликозидные инотропные средства
(A)	(B)	(C)



Основные средства

- Ингибиторы АПФ показаны всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации.
- бета–адреноблокаторы (БАБ) – нейрогормональные модуляторы, применяемые «сверху» (дополнительно) к ИАПФ.
- Антагонисты рецепторов к альдостерону, применяемые вместе с ИАПФ и БАБ у больных с выраженной ХСН.
- Диуретики – показаны всем больным с избыточной задержкой натрия и воды в организме.
- Сердечные гликозиды – в малых дозах и с осторожностью при синусовом ритме, хотя при мерцательной аритмии они остаются средством выбора.
- Антагонисты рецепторов к АП в случаях непереносимости ИАПФ, и наряду с ИАПФ у больных с клинически выраженной декомпенсацией.

Дополнительные средства

- Статины у больных с ИБС;
- Непрямые антикоагулянты у больных с ХСН на фоне мерцательной аритмии.

Вспомогательные средства

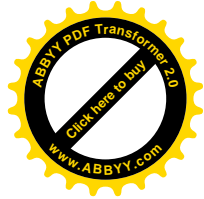
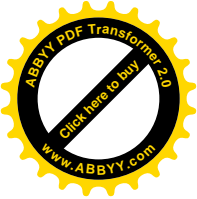
- Периферические вазодилататоры (ПВД) - нитраты только при сопутствующей стенокардии;
- Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК) – длительнодействующие дигидропиридины при упорной стенокардии и стойкой АГ;
- Антиаритмические средства при желудочковых аритмиях;
- Антиагреганты после перенесенного ИМ;
- Инотропные стимуляторы – при ХСН с низким сердечным выбросом и упорной гипотонией.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Механизм положительного действия ИАПФ у больных с сердечной недостаточностью обусловлен блокадой эффектов, катализируемых АПФ, что сопровождается:

- уменьшением образования ангиотензина II, альдостерона, АДГ;
- увеличением образования кининов, простагландинов E₂ и J₂, предсердного натрийуретического фактора;
- артериальной и венозной вазодилатацией;
- подавлением и обратным развитием гипертрофии, фиброза миокарда, стенки артерий (кардио-, ангиопротекция).

Указанные эффекты реализуются за счет действия как на системную, так и на локальную РААС.



Основные позиции по применению ИАПФ в лечении ХСН

- ИАПФ показаны всем больным ХСН (при любой этиологии и стадии процесса);
- ИАПФ улучшают клиническую симптоматику, качество жизни (КЖ), замедляют прогрессирование болезни, снижают заболеваемость и улучшают прогноз больных с ХСН;
- неназначение ИАПФ не может считаться оправданным и ведет к сознательному повышению риска смерти декомпенсированных больных.

Лизиноприл не метаболизируется в печени и выводится на 100% почками в неизменном виде, его применение должно быть ограничено при тяжелой ХСН.

Практические вопросы применения ИАПФ при ХСН

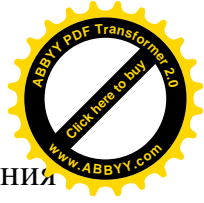
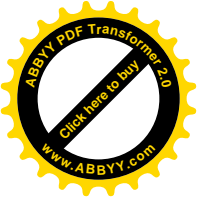
Назначение всех ИАПФ начинается с маленьких доз, при постепенном титровании до оптимальных (средних терапевтических) доз:

- не допускать чрезмерного диуреза перед началом лечения, отменить диуретики за 24 часа до первого применения иАПФ в случае их использования;
- при существенном ухудшении функции почек перевести больных на наиболее безопасные иАПФ (фозиноприл или спираприл) уменьшить дозы применяемых иАПФ вдвое;
- избегать назначения калийсберегающих диуретиков в начале лечения ИАПФ. Это не противоречит рекомендациям по совместному применению ИАПФ с малыми дозами антагонистов альдостерона при длительном лечении ХСН;
- избегать назначения НПВП;
- контролировать АД и содержание электролитов в крови через 2 недели после каждого последующего увеличения дозы.

Дозировки (в мг) ИАПФ для лечения ХСН.

	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза	Стартовая доза (при гипотонии)
Эналаприл	2,5 × 2	10 × 2	20 × 2	1,25 × 2
Каптоприл	6,25 × 3 (2)**	25 × 3 (2)	50 × 3 (2)	3,125 × 3 (2)
Фозиноприл	5 × 1 (2)	10–20 × 1 (2)	20 × 1 (2)	2,5 × 1 (2)
Периндоприл	2 × 1	4 × 1	8 × 1	1 × 1
Лизиноприл	2,5 × 1	10 × 1	20 × 1*	1,25 × 1
Рамиприл	2,5 × 2	5 × 2	5 × 2	1,25 × 2
Квинаприл	5 × 1 (2)	10–20 × 1 (2)	40 × 1 (2)	2,5 × 1 (2)
Спираприл	3 × 1	3 × 1	6 × 1	1,5 × 1

* В исследовании ATLAS лизиноприл назначался в дозах до 35 мг, но дополнительный эффект был минимальным и такие дозы не могут быть рекомендованы;



** цифры в скобках показывают возможность различной кратности назначения ИАПФ при ХСН.

Ингибиторы АПФ можно назначать больным с ХСН при уровне САД выше 85 мм. рт. ст. При исходно низком САД (85–100 мм рт. ст.) эффективность ИАПФ сохраняется, поэтому их всегда и обязательно следует назначать, снижая стартовую дозу в два раза (для всех ИАПФ).

Препаратами выбора из группы ИАПФ считают: эналаприл, каптоприл, фозиноприл, периндоприл, лизиноприл, рамиприл, квинаприл, спираприл, поскольку их эффективность и безопасность является доказанной. В зависимости от цели, выбор конкретных препаратов может различаться:

1. Лечение ХСН - эналаприл и каптоприл (степень доказанности А), фозиноприл, лизиноприл и периндоприл (степень доказанности В). При тяжелой ХСН с ухудшением функции почек показано использование фозиноприла и спироприла, имеющие два пути выведения из организма.

2. Профилактика ХСН у больных, перенесших острый ИМ - каптоприл, рамиприл и фозиноприл (степень доказанности А).

3. Профилактика ХСН у пациентов с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (в частности, ИБС) - периндоприл и рамиприл (степень доказанности А).

Побочные эффекты

• Повышение креатинина - связано с основным механизмом действия ИАПФ - блокадой влияния АП на уровень почечной фильтрации. В этих случаях показано применение ИАПФ, имеющих два пути выведения из организма: фозиноприла и спироприла.

• Сухой кашель

Побочный эффект всех ИАПФ и минимально выражен у фозиноприла.

• Симптомная гипотония

При развитии гипотонии на фоне лечения ИАПФ дозу нужно уменьшить.

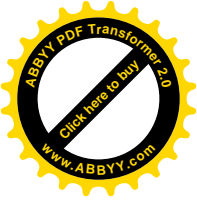
• Непереносимость ИАПФ

При длительном приеме ИАПФ возможен феномен «ускользания эффекта», обусловленный активацией неАПФ-зависимых механизмов синтеза ангиотензина II и альдостерона (химазный, нейроэндопептидазный механизмы).

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Положительное действие АРА II у больных с ХСН связывают с фармакологическими эффектами, обусловленными блокадой АТ₁ рецепторов и косвенной стимуляцией АТ₂ – рецепторов. К числу основных эффектов АРА II можно отнести:

- вазодилатацию,



- увеличение почечного кровотока,
- натрийурез,
- снижение секреции альдостерона,
- антипролиферативное действие,
- антифибротическое действие,
- цитопротективное действие.

Тактика применения основных представителей АРА у больных ХСН отражена в таблице.

Показания к применению и дозировки АРА, рекомендуемых для профилактики и лечения ХСН

Препарат	Показания	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Кандесартан	ХСН I–IV ФК, диаст. ХСН	4 мг × 1 р/д	16 мг × 1 р/д	32 мг × 1 р/д
Валсартан	ХСН II–IV, после ОИМ	20 мг × 2 р/д	80 мг × 2 р/д	160 мг × 2 р/д
Лозартан	Непереносимость ИАПФ, профилактика ХСН	25 мг × 1 р/д	50 мг × 1 р/д	100 мг × 1 р/д

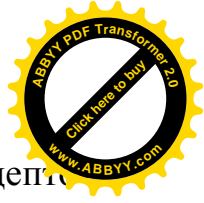
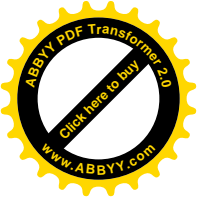
В отличие от валсартана и лозартана, кандесартан может применяться в лечении больных ХСН со сниженной ФВ наравне с ИАПФ.

Исходя из имеющихся сегодня данных, АРА можно назначать дополнительно к ИАПФ, хотя предпочтение всегда должно отдаваться сочетанию ИАПФ с БАБ. Только при непереносимости БАБ следует переходить к комбинации ИАПФ плюс АРА.

Бета-адреноблокаторы

Положительное действие БАБ у больных с ХСН, обосновывающее правомерность их использования, заключается в следующих основных эффектах:

- блокирование процессов ремоделирования сердца (уменьшение гипертрофии миокарда и сокращение размеров полостей сердца);
- нормализация диастолической функции ЛЖ;
- уменьшение ЧСС (тахикардии);
- увеличение СВ (при длительной терапии);
- антиаритмическое и антифибрилляторное действие, уменьшение электрической нестабильности миокарда;
- уменьшение ишемии и гипоксии миокарда, уменьшение фиброза миокарда и дегенерации коллагенового матрикса;



- восстановление жизнеспособности КМЦ и чувствительности бета-рецепторов к внешним стимулам;
- опосредованное уменьшение выраженности застойных явлений (через блокаду РААС).

Кроме теоретических аргументов использования БАБ у больных ХСН, к настоящему времени завершен ряд исследований, результаты которых позволяют рекомендовать БАБ к применению в качестве основных средств лечения ХСН, дополнительно к ИАПФ и при необходимости мочегонным, сердечным гликозидам, у больных с любой тяжестью декомпенсации.

Тактика применения бета-адреноблокаторов базируется на выполнении правил безопасного назначения у больных ХСН:

- пациенты должны находиться на терапии ИАПФ или АРА;
- пациенты должны находиться в относительно стабильном состоянии без внутривенной инотропной поддержки;
- лечение начинать с небольших доз, доза препарата удваивается не чаще, чем один раз в 2 недели;
- при нарастании симптомов СН увеличивать дозу диуретиков, снизить дозу бета-адреноблокатора;
- при развитии гипотонии: снижение дозы БАБ (до стабилизации АД);
- при возникновении брадикардии: уменьшить дозу либо полная отмена БАБ;
- по достижении стабильного состояния возобновить лечение или продолжить титрование дозы бета-блокаторов;
- если пациент нуждается в инотропной поддержке, то средством выбора считать левосимендан.

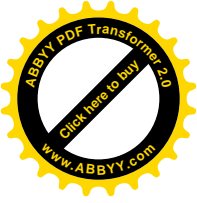
Тактика титрования доз рекомендованных БАБ у больных ХСН представлена в таблице.

Дозы БАБ для лечения больных ХСН

	Стартовая доза	Терапевтическая доза	Максимальная доза
Бисопролол	1,25 мг × 1	10 мг × 1	10 мг × 1
Метопролол сулфинат	12,5 мг × 1	100 мг × 1	200 мг × 1
Карведилол	3,125 мг × 2	25 мг × 2	25 мг × 2
Небиволол*	1,25 мг × 1	10 мг × 1	10 мг × 1

* – у больных старше 70 лет

Применение **атенолола и метопролола тартрата** для лечения больных ХСН противопоказано (степень доказанности А).



Антагонисты альдостерона

Спиронолактон в дозах 100-300 мг/сут может применяться в комплексной диуретической терапии тяжелой ХСН, как калийсберегающий диуретик. В качестве надежного партнера тиазидных и петлевых диуретиков следует рассматривать назначение спиронолактона.

Не рекомендуется сочетание больших доз спиронолактона и высоких доз ИАПФ при длительном лечении ХСН.

При обострении явлений декомпенсации спиронолактон используется в высоких дозах (100-300 мг однократно утром или в два приема утром и в обед) на период 1-3 недели до достижения компенсации.

В дальнейшем для длительного лечения больных с выраженной декомпенсацией III-IV ФК рекомендуется использование малых (25-50мг) доз спиронолактона дополнительно к ИАПФ и БАБ в качестве нейрогуморального модулятора, позволяющего более полно блокировать РААС, улучшать течение и прогноз больных с ХСН.

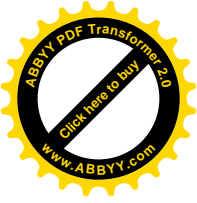
При наличии повышенного уровня креатинина сыворотки (>130 мкмоль/л), почечной недостаточности в анамнезе, гиперкалиемии, причем даже умеренной ($>5,2$ мкмоль/л), сочетание антагонистов альдостерона с ИАПФ требует тщательного клинического и лабораторного контроля. При таких ситуациях должен быть предусмотрен контроль уровней калия и креатинина плазмы через 2 и 4 недели лечения, затем через 2 и 3 месяца лечения.

Сердечные гликозиды

По химической структуре все сердечные гликозиды очень похожи и состоят из двух частей – генина, представляющего собой циклопентанпергидрофенантроновую систему (основу химической структуры большинства гормонов), дополненную лактонным кольцом и сахаристого остатка гликона, присоединяющегося к третьему атому углерода в структуре гликона. Особенности сердечных гликозидов в наибольшей степени зависят от структуры гликона и наличия в нем свободных гидроксильных групп.

Классификация СГ

7. Полярные СГ (содержат в молекуле 4-5 свободных гидроксильных групп): строфантин; коргликон.
8. Относительно полярные СГ (содержат в молекуле 2-3 свободные гидроксильные группы): дигоксин; целанид.
9. Неполярные СГ (содержат в молекуле не более одной свободной гидроксильной группы): дигитоксин.

Механизм действия СГ

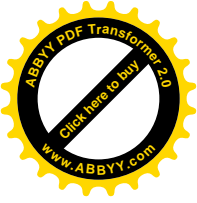
СГ ингибируя $K^+ Na^+$ -зависимую АТФ-азу, блокируют натрий-калиевый насос. При этом активируется специальный $Na^+ Ca^{2+}$ -переносчик, который выводит ионы натрия из клетки, освобождаясь от них, захватывает ионы кальция и вводит их внутрь клетки, тем самым увеличивая внутриклеточное содержание ионов кальция, что приводит к положительному ионотропному эффекту. Кроме вышеуказанного механизма действия СГ возможно влияют на проницаемость клеточной мембраны для быстрообменной фракции кальция; проникая внутрь клетки действуют на саркоплазматический ретикулум.

Фармакокинетические характеристики СГ

Свойства	Группы СГ		
	Полярные	Относительно полярные	Неполярные
Растворимость в воде	++	+	-
Растворимость в жирах	-	+	++
Всасываемость в ЖКТ	-	+	++
Степень связи с белками плазмы	-	+	++
Биотрансформация в печени	-	+	++
Выведение почками в неизмененном виде	++	+	-
Степень кумуляции в организме	-	+	++
Рациональный способ применения	в/в	в/в или внутри	внутри

Препарат	Время действия			Ср.нас. доза		Ср.подд. доза		Kel (%)
	Начало	Макс.	Длит.	мл	мг	мл	мг	
Строфантин 0,05%-1,0мл (0,5мг)	5-10 мин	1 ч	2-3 сут	1,25	0,6	0,5	0,25	40
Коргликон 0,06%-1мл (0,6мг)	5-10 мин	1 ч	2-3 сут	3,0	1,8	1,0	0,65	40
Дигоксин 0,025%-1мл (0,25мг)	15-30 мин	1,5-2 ч	5-6 сут	6,0	1,4	1,6 (2,0)	0,4	33
1 табл=0,00025г	1,5-2 ч	3-6 ч	5-6 сут	7 табл	1,8	2 табл	0,55	33
Целанид 0,02%-1мл (0,2мг)	15-30 мин	1,5-2 ч	5-6 сут	7,5	1,5	2,25	0,45	33
1 табл=0,00025г	1,5-2 ч	3-6 ч	5-6 сут	16 табл	3,5	3 табл	0,8	33
Дигитоксин 1табл=0,0001г	3-6 ч	8-12 ч	14-21 сут	12 табл	1,2	1,5 табл	0,12	8

Kel - константа элиминации.



Структура фармакотерапии ХСН сердечными гликозидами

Периоды фармакотерапии СГ.	Темпы насыщения.	Тактика введения СГ.	Критерии дигитализации
Период насыщения	Быстрый (введение насыщающей дозы СГ за 1 сутки).	Первое введение болюсное – 30– 50% от средней насыщающей дозы, оставшуюся часть дозы вводят через равные интервалы времени за 3 инъекции.	- урежение ЧСС (до 60-70 уд. в 1 мин); - нормализация ЧДД или уменьшение одышки;
	Умеренный (введение насыщающей дозы СГ за 3 суток).	1 день - 50% от средней насыщающей дозы; 2 день - 50% от насыщающей дозы, 3 день - часть дозы, которую необходимо ввести до достижения средней насыщающей дозы.	- увеличение диуреза; - уменьшение или исчезновение симптомов застоя в малом круге кровообращения; - уменьшение размеров печени;
	Медленный (достижение насыщения СГ за 5 - 10 суток).	С первого дня назначается средняя поддерживающая доза СГ.	- исчезновение набухания шейных вен; ЭКГ критерии (укорочение Q-T, удлинение P-Q, удлинение R-R, корытообразная депрессия S-T, снижение амплитуды или инверсия зубца T).
Период поддерживающей терапии	Назначают индивидуальную поддерживающую дозу (ИПД) гликозида, которую рассчитывают исходя из индивидуальной насыщающей дозы (ИНД) и константы элиминации СГ : $\text{ИПД} = (\text{ИНД} \cdot \text{Kel}) / 100.$		

Учитывая, что в последнее десятилетие в комплексной терапии ХСН наряду с СГ используются такие эффективные препараты как ИАПФ, диуретики, ББ, необходимость проведения быстрой и умеренной дигитализации, в большинстве случаев, не является первостепенным лечебным мероприятием.

Применение короткодействующих сердечных гликозидов для внутривенного введения (строфантин К) очень ограничено: только в случаях обострения СН на фоне тахисистолической формы мерцания предсердий. В связи с риском гликозидной интоксикации. оптимально использование невысоких доз СГ. Препаратом выбора считают дигоксин. Он у больных ХСН всегда должен применяться в малых дозах: до 0,25 мг/сут (для больных с массой тела более 85 кг до 0,375 мг/сут, а при массе тела менее 55 кг до 0,125 мг/сут).

При применении сердечных гликозидов у женщин чаще возникают интоксикация и смертельные осложнения, что связано с более высокими концентрациями дигоксина, создающимися в крови при приеме одинаковых доз, чем у

мужчин. Поэтому рекомендуется назначать им более низкие дозы и контролировать уровень дигоксина в крови.

Предикторами успеха лечения гликозидами больных с ХСН и синусовым ритмом является низкая ФВ (<25 %), большие размеры сердца (кардиоторакальный индекс >55 %), неишемическая этиология СН. Предпочтительным является сочетание сердечных гликозидов с БАБ, при котором лучше контролируется ЧСС, снижается риск опасных для жизни желудочковых нарушений ритма сердца и уменьшается опасность обострения коронарной недостаточности.

Показания к назначению СГ

- ХСН II-IV ФК в сочетании с постоянной мерцательной аритмией (преимущественно тахисистолической формой). В ряде случаев возможно назначение СГ у больных с ХСН I ФК и мерцательной аритмией. Для контроля частоты желудочковых сокращений, вместо больших доз дигоксина, рациональнее использовать сочетание СГ с бета-адреноблокаторами либо кордароном.
- ХСН II-IV ФК с синусовым ритмом и ФВ < 35%, если нет эффекта от комбинации ИАПФ + диуретики.

Противопоказания к назначению сердечных гликозидов

I. Абсолютные:

- интоксикация СГ,
- а/в блокада выше II степени,
- аллергия на СГ,
- ЧСС менее 50 в 1 мин.

II. Относительные:

- СССУ,
- ЧСС 50 – 55 в 1 мин,
- мерцательная аритмия брадисистолическая форма,
- а/в блокада I степени,
- синдром WPW,
- гипертоническое сердце (особенно при ФВ > 40%),
- легочная недостаточность II – III степени.

Состояния, при которых использование СГ нецелесообразно

- заболевания, сопровождающиеся диастолической дисфункцией ЛЖ,
- ХНК с высоким сердечным выбросом (при отсутствии МА),
- острый инфаркт миокарда.



Интоксикация СГ

Клинические проявления

- 1) Кардиологический синдром:
 - нарушение ритма,
 - нарушение проводимости,
 - изменения QRST более выраженные, чем при дигитализации.
- 2) Желудочно-кишечный синдром:
 - боли в эпигастрии,
 - потеря аппетита,
 - тошнота,
 - рвота.
- 3) Неврологический синдром:
 - бессонница,
 - головная боль,
 - депрессия,
 - головокружение.
- 4) Офтальмологический синдром:
 - видение окружающих предметов в желтом свете,
 - восприятие предметов в уменьшенном или увеличенном виде.

Принципы лечения гликозидной интоксикации

I. Недифференцированная терапия:

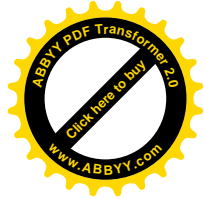
- отмена СГ,
- унитиол 5% – 1 мл /10 кг веса тела 3 р. в сут.,
- лимоннокислый натрий - 2% 50-250 мл, в/в,
- Na-2-ЭДТА (трилон Б) – 3-4 г в 250 мл 5% глюкозы, в/в.

II. Дифференцированная терапия.

1) Нарушение ритма при нормальной а/в проводимости и на фоне гипокалиемии: препараты калия (хлорид или ацетат калия): насыщающая доза калия 6 – 8 г/сут., поддерживающая – 2 – 4 г/сут. Можно вводить калий в виде поляризующей смеси (2% 200 мл хлорида калия + 5% 200 мл глюкозы + 4-6 ед. инсулина) или раствор панангина 8 – 12 ампул/сут.

2) Нарушение ритма при нормальной проводимости и нормальном уровне калия в плазме: антиаритмические препараты IB и II групп (Дифенин – 100 – 150 – 250 мг в/в в течение 5 мин., повторно при необходимости через каждые 10 мин. Лидокаин – 100 – 150 мг в/в струйно, затем капельно со скоростью 1 – 2 мг/мин. Анаприлин – 1 – 5 мг, в/в медленно, при необходимости повторное введение через 3 – 4 часа).

Допустимо использование антиаритмических средств IA, IC, IV групп.



- 3) Нарушение проводимости (а/в блокада).
 - атропин – 0,5 – 1 мг каждые 4 часа;
 - временная эндокардиальная стимуляция.
- 4) Сочетание нарушения ритма и проводимости.
 - лечебные мероприятия указанные в п.п. 2, 3 (их очередность определяется тяжестью аритмии или блокады).

Негликозидные инотропные средства

Классификация

1. Агонисты адренергических рецепторов:
 - адреналин,
 - добутамин,
 - изопротеренол,
 - норадреналин,
 - сальбутамол.
2. Агонисты допаминергических рецепторов:
 - допамин (дофамин),
 - леводопа,
 - допексамин,
 - ибопамин.
3. Ингибиторы фосфодиэстеразы:
 - амринон,
 - милринон,
 - эноксимон.

Препараты данной группы повышают риск смерти больных ХСН, поэтому не рекомендованы для лечения ХСН. В ряде клинических ситуаций (по витальным показаниям) негликозидные инотропные средства могут использоваться. Основными показаниями к применению негликозидных инотропных средств являются: острая СН, выраженная декомпенсация у больных с ХСН III – IV ФК, рефрактерная ХСН, коллаптоидная форма ХСН. Применение препаратов данного класса возможно при наличии признаков периферической гипоперфузии - артериальная гипотония, ухудшение функции почек (независимо от наличия венозного застоя или отека легких, рефрактерного к введению жидкости, диуретиков и вазодилататоров в оптимальных дозах). Длительность курсового лечения 1 – 3 недели. Ингибиторы фосфодиэстеразы к применению не рекомендуются в связи с увеличением смертности больных при лечении препаратами этой группы. При критическом состоянии (при обострении ХСН) лучше использовать сенситизатор кальция левосимендан (болус 12 мкг / кг, затем внутривенно капельно 0,1–0,21 мкг / кг / мин).

Допамин. Инфузия низких доз <3 мкг/кг·мин способна улучшить почечный кровоток и усилить диурез при острой декомпенсации СН с артериальной гипотонией и олигурией. В/в инфузию в дозе >3 мкг/кг мин можно использовать для инотропной поддержки при ОСН, сопровождающейся артериальной гипотонией. При отсутствии клинического ответа терапию следует прекратить

Добутамин. Применяется для увеличения СВ. Длительная инфузия добутамина более 24-48 часов приводит к развитию толерантности и частичной потере гемодинамического эффекта.

Инотропные средства, рекомендуемые к применению у больных с ОСН

Препарат	Болюс	Инфузия
Добутамин	Нет	2-20 мкг/кг·мин
Допамин	Нет	< 3 мкг/кг·мин: почечный эффект 3-5 мкг/кг·мин: инотропное действие > 5 мкг/кг·мин: вазопрессорное действие

Диуретики

Классификация диуретиков по локализации действия в нефроне

I. Действующие на проксимальный каналец.

1. Ингибиторы карбоангидразы:
 - ацетазоламид (диакарб).
2. Осмотические диуретики:
 - мочевины,
 - маннитол.

II. Действующие на всём протяжении восходящей части петли Генле (петлевые диуретики):

- фуросемид (лазикс),
- этакриновая кислота (урегит),
- буметанид(буринекс, буфенокс),
- торасемид (диувер).

III. Действующие преимущественно в кортикальном сегменте восходящей части петли Генле и начальной части дистального канальца.

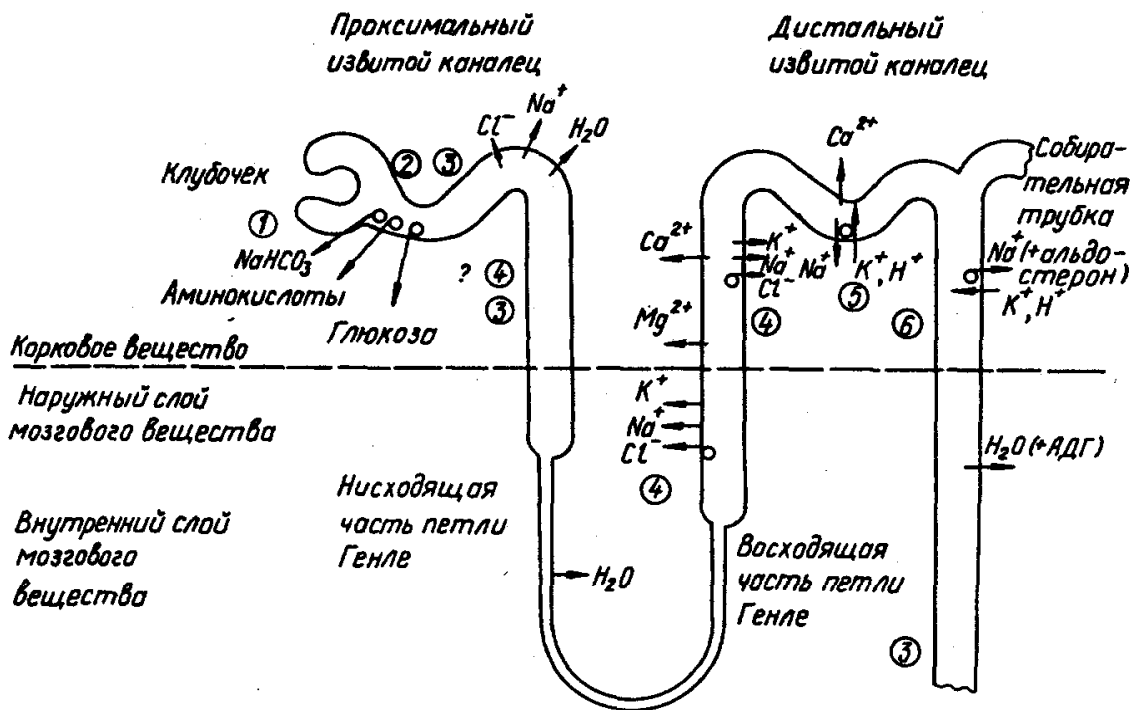
1. Тиазидные диуретики:
 - гидрохлортиазид (гипотиазид),
 - циклометиазид (навидрекс),

- метолазон,
 - политиазид (ренез).
2. Тиазидоподобные препараты:
- клопамид (бринальдикс),
 - ксипамид (аквафор),
 - индапамид (арифон),
 - хлорталидон (оксадолин, гигротон).

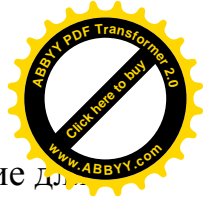
IV. Действующие преимущественно в собирательных трубочках и, отчасти, в дистальном канальце (калийсберегающие препараты).

1. Конкурентные антагонисты альдостерона:
- спиронолактон (верошпирон, альдактон).
2. Неконкурентные антагонисты альдостерона – прямое ингибирование реабсорбции натрия:
- триамтерен (птерофен, дайрениум);
 - амилорид (мидамор).

Более наглядно локализация действия мочегонных средств в нефроне представлена на следующем рисунке.



Примечание: 1 – СГ, ксантины, 2 – ацетазоламид, 3 – осмотические диуретики, 4 – петлевые диуретики, 5 – тиазидные и тиазидоподобные диуретики, 6 – калийсберегающие препараты.



Из перечисленных выше диуретиков наибольшее практическое значение для терапии больных с ХСН имеют петлевые, тиазидные, тиазидоподобные и калийсберегающие препараты.

Классификация диуретиков по силе действия

I. Мощные диуретики:

- петлевые,
- осмотические.

II. Умеренные диуретики:

- тиазидные,
- тиазидоподобные.

III. Слабые диуретики:

- калийсберегающие,
- ингибиторы карбоангидразы.

Классификация диуретиков по длительности действия

I. Короткого действия (длительность действия 6-8 часов):

- фуросемид,
- этакриновая кислота,
- буметанид.

II. Средней длительности действия (длительность действия 12-24 часов):

- торасемид,
- гидрохлортиазид,
- циклометиазид,
- метолазон,
- ксипамид,
- клопамид,
- индапамид,
- спиронолактон,
- триамтерен,
- амилорид.

III. Длительного действия (длительность действия 48-72 часа):

- политиазид,
- хлорталидон.

Следует отметить, что диуретический эффект калийсберегающих препаратов развивается через 2 – 3 дня регулярного их приёма. В связи с чем, они считаются диуретики с отсроченным действием.

Механизм действия диуретиков

Препараты тормозят обратную реабсорбцию ионов натрия за счет угнетения активной реабсорбции ионов хлора (петлевые диуретики), непосредственное уменьшение проницаемости канальца для ионов натрия (тиазидные и тиазидоподобные диуретики), блокада рецепторов альдостерона в собирательных трубочках с последующим торможением реабсорбции натрия и секреции калия или прямое ингибирование входа натрия в клетку (калийсберегающие диуретики). Для индапамида, помимо диуретического эффекта, характерно вазодилатирующее действие, которое реализуется за счет блокады кальциевых каналов, стимуляции синтеза простаглицина, агонистического эффекта в отношении калиевых каналов.

В лечении сердечной недостаточности диуретиками выделяют два периода:

- 1) насыщения (активная терапия);
- 2) поддерживающей терапии.

Критерии эффективности диуретиков при активной терапии:

- 1) суточный диурез – до 2 – 2,5 л.;
- 2) превышение объема выделенной над количеством принятой жидкости на 1 – 1,5 (2) л/сут.;
- 3) исчезновение отеков.

Критерии эффективности диуретиков при поддерживающей терапии:

- положительный диурез (+ 200мл/сут);
- стабильная масса тела (свидетельство отсутствия скрытых отеков);
- отсутствие появления явных отеков.

Основным показанием к назначению мочегонных препаратов является наличие клинических признаков и симптомов избыточной задержки жидкости в организме.

Использование диуретиков у больных ХСН строится на основе следующего алгоритма:

- I ФК – не лечить мочегонными;
- II ФК (без застоя) – не лечить мочегонными;
- II ФК (застой) – тиазидные диуретики;
- III ФК (декомпенсация) – петлевые (тиазидные) + антагонисты альдостерона, в дозах 100– 300 мг / сут;

III ФК (поддерживающее лечение) – тиазидные (петлевые) + спиронолактон (малые дозы) + ацетазоламид (0,25 × 3 раза / сут в течение 3–4 дней 1 раз в 2 недели);

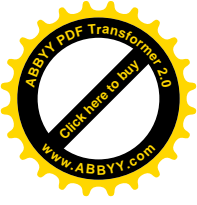
IV ФК – петлевые + тиазидные + антагонисты альдостерона + ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид по 0,25 × 3 раза / сут в течение 3–4 дней 1 раз в 2 недели).

Тактика применения рекомендованных диуретиков у больных ХСН отражена в таблице.

Лечение диуретиками начинают с применения слабейшего из эффективных у данного конкретного больного препаратов. Основную роль в лечении отечного синдрома у больных ХСН играют тиазидные и петлевые диуретики. Их применение должно сочетаться с блокаторами РААС (ИАПФ, АРА, антагонисты альдостерона). Назначение мочегонных препаратов должно осуществляться ежедневно в минимальных дозах, позволяющих добиться необходимого положительного диуреза. При сочетании ХСН и ХПН препаратами выбора являются петлевые диуретики (тиазидные препараты могут быть использованы при уровне сывороточного креатинина менее 220 мкмоль/л).

В России в настоящее время недостаточно широко используются некоторые диуретики, ряд положительных свойств которых, позволяет рассматривать нижеуказанные средства как препараты-лидеры соответствующих групп диуретиков.

Торасемид является самым эффективным петлевым диуретиком. Характеризуется высокой биодоступностью. Препарат на 80% метаболизируется в печени, поэтому почечная недостаточность почти не влияет на его фармакодинамические свойства. В отличие от фуросемида торасемид не вызывает «рикошетной» задержки натрия.



Показания, дозировки и продолжительность действия диуретиков при лечении больных с ХСН

		Показания	Стартовая доза	Максимальная доза	Длительность действия
Тиазидные	Гидрохлоротиазид	II–III ФК (СКФ > 30 мл/мин)	25 мг × 1–2	200 мг/сут	6–12 час
	Индапамид СР	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)	1,5 мг × 1	4,5 мг/сут	36 час
	Хлорталидон	II ФК (СКФ > 30 мл/мин)	12,5 мг × 1	100 мг/сут	24–72 часа
Петлевые	Фуросемид	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	20 мг × 1–2	600 мг/сут	6–8 час
	Буметанид	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	0,5 мг × 1–2	10 мг/сут	4–6 час
	Этакриновая к-та	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	25 мг × 1–2	200 мг/сут	6–8 час
	Торасемид	II–IV ФК (СКФ > 5 мл/мин)	10 мг × 1	200 мг/сут	12–16 час
ИКАГ	Ацетазоламид	Легочно–сердечная недостаточность, апноэ сна, устойчивость к активным диуретикам (алкалоз)	250 мг × 1 3–4 дня с перерывами 10–14 дней*	750 мг/сут	12 час
Калий-сберегающие	Спиронолактон**	Декомпенсация ХСН	50 мг × 2	300 мг/сут	До 72 час
	Триамтерен***	Гипокалиемия	50 мг × 2	200 мг/сут	8–10 час

* – при выраженном апноэ сна ацетазоламид назначается в дозах 250–500 мг ежедневно, за 1 час до отхода ко сну. ** – имеется в виду применение спиронолактона при обострении ХСН вместе с петлевыми диуретиками в качестве калийсберегающего диуретика. *** – применении неонкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь случаями гипокалиемии на фоне активных диуретиков при непереносимости (или невозможности использования) спиронолактона



Побочные эффекты диуретиков

1. Петлевые, тиазидные, тиазидоподобные диуретики могут вызывать:

- гиповолемию,
- гипокалиемию,
- гипомагниемию,
- гиперурикемию,
- гипохлоремический алкалоз,
- гипергликемию,
- гипонатриемию,
- гиперлипидемию.

* Индапамид не вызывает отрицательных изменений углеводного и липидного обменов.

2. Калийсберегающие препараты могут вызвать:

- гиперкалиемию,
- гинекомастию,
- импотенцию,
- дисменорею,
- гипонатриемию,
- гиперхлоремический ацидоз.

3. Общие нежелательные реакции диуретиков.

- аллергические реакции,
- желудочно-кишечные расстройства,
- гематотоксическое действие,
- нефротоксическое действие.

Отдельно следует остановиться на такой нежелательной реакции как рефрактерность к диуретикам. Принято выделять:

- **раннюю рефрактерность**, развивающуюся через несколько дней активной диуретической терапии. Причиной ее является резкая активация нейрогормонов (АП, катехоламинов, вазопрессина) в ответ на резко развивающуюся гиповолемию. При этом происходит «рикошетная» задержка натрия, направленная на восстановление водного гомеостаза организма (Dormans и соавт., 1998; Brater, 1999).

- **позднюю рефрактерность**, развивающуюся спустя несколько месяцев непрерывного лечения и связанную с гипертрофией эпителиальных клеток в ответ на постоянно повышенную абсорбцию электролитов (Kramer и соавт., 1999).

Методы устранения рефрактерности к диуретикам

- Предпочсть торасемид на фоне ИАПФ и спиронолактона;
- Введение диуретика внутривенно;

- Сочетание диуретиков с препаратами, улучшающими клубочковую фильтрацию – эуфиллин (10 мл 2,4 % раствора внутривенно капельно и сразу после капельницы – внутривенно лазикс) или сердечные гликозиды, при низком АД – допамин (2–5 мкг / мин);
- Применение диуретиков с альбумином или плазмой;
- При выраженной гипотонии – комбинация с инотропными средствами (левосимендан, добутамин, допамин) и с глюкокортикоидами (только на период критической гипотонии);
- Механические способы удаления жидкости по витальным показаниям.

Противопоказания к назначению диуретиков

Противопоказаниями для длительного применения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков гипокалиемия, гипонатриемия, гиперкалициемия, подагра, бессимптомная гиперурикемия (относительное противопоказание), декомпенсированный цирроз печени. В высоких дозах тиазидные диуретики противопоказаны при сахарном диабете, в особенности 1 типа. Тяжелая почечная недостаточность также является противопоказанием для назначения тиазидных и тиазидоподобных диуретиков (за исключением метолазона и ксипамида).

Все калийсберегающие диуретики противопоказаны при гиперкалиемии ($\geq 5,5$ ммоль/л), почечной недостаточности (сывороточный креатинин более 2,5 – 3,0 мг/дл или более 220-265 мкмоль/л), гипонатриемии, диабетической нефропатии (сывороточный креатинин более 1,5 мг/дл или более 135 мкмоль/л), интерстициальном нефрите.

Статины

При ишемической этиологии ХСН в схему лечения заболевания рационально включать какой-либо статин:

- аторвастатин 10–20 мг;
- правастатин 20–40 мг;
- розувастатин 5–10 мг;
- симвастатин 10–40 мг;
- флувастатин 40–80 мг.

При повышении уровня АСТ и АЛТ более чем в три раза от исходных или КФК в 10 раз выше нормы, а также при появлении мышечных болей лечение статинами необходимо прервать.

Антитромботические средства в лечении ХСН

Пероральные непрямые антикоагулянты (синкумар, варфарин) обязательны для лечения больных с фибрилляцией предсердий и повышенным риском тромбоэмболий. Повышенный риск регистрируется у пациентов, имеющих мерцательную аритмию в сочетании с одним из следующих факторов:

- пожилой возраст;
- наличие тромбоэмболий в анамнезе;
- сведения об инсультах и транзиторных нарушениях мозгового кровообращения;
- наличие внутрисердечных тромбов;
- резкое снижение ФВ (<35 %) и расширение камер сердца (КДР>6,5 см);
- наличие в анамнезе операций на сердце.

Доказательств эффективности антикоагулянтов у больных с ХСН и синусовым ритмом (даже при дилатации сердца и наличии тромбов) в настоящее время нет, поэтому в этих случаях их применение остается в компетенции лечащего врача.

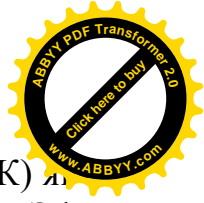
Антиагреганты (в частности аспирин) в лечении ХСН

- Убедительных данных о целесообразности применения антиагрегантов для лечения ХСН нет (за исключением острого периода ИМ).
- Назначение аспирина достоверно увеличивает число госпитализаций.
- Эффективность и безопасность использования низких доз двух антиагрегантов аспирина (до 75 мг) и клопидогрела (до 75 мг), которое является абсолютно показанным для больных с перенесенным ОИМ, не может быть рекомендовано у пациентов с ХСН.
- Нужно избегать назначения НПВП (включая дозы аспирина >325 мг) больным ХСН, находящимся на лечении ИАПФ, диуретиками и спиронолактоном.

Антиаритмические средства в лечении ХСН

Лечение желудочковых аритмий

- Лечение при ХСН требуют лишь опасные для жизни и симптомные желудочковые нарушения ритма сердца.
- Антиаритмики I и IV классов противопоказаны больным ХСН.
- Во всех случаях средством выбора являются БАБ, обладающие умеренным антиаритмическим, но выраженным антифибрилляторным действием.
- При неэффективности БАБ применяются препараты III класса (амиодарон, соталол, дофетилид).



- Средством выбора у больных с умеренно выраженной ХСН (I–II ФК) является амиодарон следует использовать в малых дозах – 100–200 мг / сут. Эффект амиодарона проявляется максимально ярко лишь при сочетании с БАБ.

- У больных с выраженной ХСН (III–IV ФК) использование амиодарона противопоказано.

- Соталол имеет меньше внесердечных побочных реакций в сравнении с амиодароном, но чаще вызывает проаритмии. Доза соталола титруется подобно другим БАБ (начиная с 20 мг 2 раза в сутки). Через 2 недели дозу увеличивают до 40 мг 2 раза в сутки и далее до максимальной – 160 мг 2 раза в сутки.

Фибрилляция предсердий

- При ФП нет доказательств, что восстановление сердечного ритма превосходит терапевтическую тактику, предполагающую контроль ЧСС.

- Из медикаментозных средств наиболее эффективным представляется амиодарон, превосходящий соталол и антиаритмики I класса.

- Эффективность электрической дефибрилляции достигает 90%, но в течение первого года синусовый ритм удерживается не более чем у 30% больных.

- Удержание синусового ритма после купирования фибрилляции предсердий наиболее эффективно с помощью амиодарона.

- Для контроля ЧСС при постоянной форме фибрилляции предсердий наиболее эффективным может быть использование комбинации сердечных гликозидов и БАБ.

К факторам, способствующим рецидивированию фибрилляции предсердий, относятся:

- пожилой возраст (более 65 лет);
- давняя (более 6 месяцев) фибрилляция предсердий;
- частые пароксизмы (рецидивы) фибрилляции предсердий;
- большие размеры левого предсердия (передне–задний размер более 4,2 см);
- наличие тромбов в полостях сердца (в том числе в ушке левого предсердия);
- низкая ФВ ЛЖ (<35 %).

В этих случаях восстановление синусового ритма противопоказано.

Периферические вазодилататоры

ПВД не входят в число препаратов, используемых для лечения ХСН.

Нитраты могут назначаться при ХСН лишь при наличии доказанной ИБС и стенокардии, которая проходит именно (только) от нитропрепаратов. Во всех остальных случаях нитраты при ХСН не показаны.



Блокаторы медленных кальциевых каналов

Блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), замедляющие ЧСС, могут использоваться лишь у больных с начальными стадиями ХСН (I–II) с преимущественно диастолической ХСН.

Короткодействующие дигидропиридины больным с ХСН противопоказаны.

Показаниями к использованию амлодипина или фелодипина в лечении ХСН являются:

- наличие упорной стенокардии;
- наличие сопутствующей стойкой гипертонии;
- высокая легочная гипертония;
- выраженная клапанная регургитация.

Использование кальциевых антагонистов обязательно сочетается с лечением основными средствами терапии ХСН (ИАПФ, антагонисты альдостерона, БАБ, диуретики).

Метаболически активные препараты (цитопротекторы) при лечении ХСН

Хотя сегодня нельзя рекомендовать применение триметазидина для лечения ХСН, назначение этого препарата не вредит больным, если триметазидин назначается дополнительно к основным средствам лечения декомпенсации.

Использование таурина, карнитина, коэнзима Q₁₀, милдроната в лечении ХСН не показано.

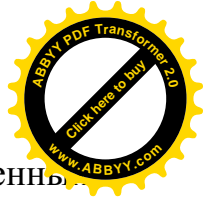
Средства, не рекомендованные к применению при ХСН

- НПВП (селективные и неселективные, включая дозы аспирина >325 мг), особенно больным, находящимся на терапии иАПФ, диуретиками и альдактоном;
- Глюкокортикоиды - возможность опасных для жизни осложнений;
- Трициклические антидепрессанты;
- Антиаритмики I класса;
- БКК (верапамил, дилтиазем, коротко действующие дигидропиридины).

Медикаментозная терапия больных с ХСН и сохраненной систолической функцией ЛЖ или диастолической ХСН

Ингибиторы АПФ

Ингибиторы АПФ способны напрямую улучшать релаксацию и растяжимость миокарда. Их применение у таких больных оправдано в связи с улучшени-



ем функционального статуса пациентов и уменьшением риска вынужденных госпитализаций.

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II

По степени положительного влияния на ГЛЖ и выраженность фиброза АРА не уступают иАПФ. Применение АРА кандесартана позволяет снизить частоту госпитализаций, и его использование обосновано, особенно при непереносимости иАПФ.

Блокаторы бета–адренергических рецепторов

БАБ могут быть назначены с целью уменьшения ЧСС (увеличения периода диастолического наполнения ЛЖ) и выраженности ГЛЖ.

Верапамил

Назначение верапамила больному с ДСН для снижения ЧСС может быть рекомендовано только в случае непереносимости БАБ и при отсутствии выраженной СН.

Диуретики

Диуретики могут быть необходимы в случае задержки жидкости в организме. Среди других следует выделить новый для России петлевой диуретик торасемид, обладающий собственным антифибротическим влиянием на миокард.

Антагонисты альдостерона

Антагонисты альдостерона у больных с диастолическими расстройствами должны рассматриваться не столько как калийсберегающие диуретики, сколько как антифибротические препараты.

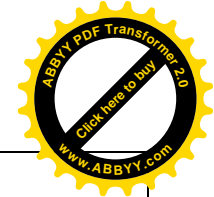
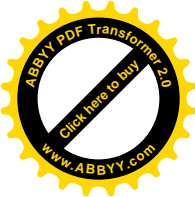
Сердечные гликозиды

Ритмоурежающее действие сердечных гликозидов (дигоксина) может быть полезно для больных с мерцательной аритмией. Вне зависимости от характера основного ритма применение дигоксина ассоциируется с более чем 30 %–м снижением госпитализаций из–за декомпенсации ХСН у больных как со сниженной (<45 %), так и с относительно сохраненной (>45 %) ФВ ЛЖ.

При необходимости снижения ЧСС отдать предпочтение БАБ. При невозможности применения БАБ и выборе терапии в пользу дигоксина доза препарата не должна превышать 0,25 мг / сут.

Особенности терапии больных ХСН, обусловленных пороками сердца

Порок сердца	Характеристика ХСН	Показанные ЛС	Допустимые ЛС	Нерациональные ЛС
Стеноз АК	Систолическая дисфункция ЛЖ	СГ, диуретики	Следует избегать массивного диуреза при назначении диуретиков (из-за уменьшения преднагрузки) При тяжелом стенозе АК и неэффективности сочетания СГ + диуретики можно назначать ИАПФ	Нитраты БАБ Верапамил
Недостаточность АК	Бессимптомная с нормальной ФВ: -легкая (Iст) -умеренная (IIст) -тяжелая (IIIст) Декомпенсированная	Наблюдение. ИАПФ. Вазодилататоры (преимущественно артериальные) Вазодилататоры, СГ, диуретики		БАБ Верапамил
Недостаточность МК	Бессимптомная: -легкая (Iст) -умеренная (IIст) -тяжелая (IIIст) ФП Декомпенсированная недостаточность МК	Наблюдение. ИАПФ. ИАПФ. Антикоагулянты непрямого действия, СГ. ИАПФ+диуретики. Нитраты + артериальные вазодилататоры.		
Стеноз МК	Застойные явления в легких Тахикардия	Диуретики БАБ	Нитраты	Артериальные вазодилататоры



	ФП ФП + выраженная декомпенсация ХСН	Антикоагулянты непрямого действия Диуретики	СГ (?)	Вазодилататоры смешанного действия (?)
--	---	--	--------	--

Показания к оперативному лечению больных ХСН, обусловленной пороками сердца.

Аортальный стеноз

Показаниями к оперативному лечению аортального стеноза в сочетании с данными инструментального исследования являются следующие клинические признаки: СН, стенокардия, обморочные состояния. При этом определяющую роль играют данные ЭхоКГ:

■ наличие градиента на аортальном клапане более 60 мм рт.ст., кальциноз 2-3 ст., гипертрофия миокарда ЛЖ и межжелудочковой перегородки более 1,2-1,4 см в сочетании с клиническими признаками считаются абсолютными показаниями к протезированию аортального клапана.

■ в некоторых случаях при градиенте менее 60 мм рт. ст. наличие выраженного кальциноза 2-3 ст. с пиковой скоростью кровотока на клапане $>4\text{ м/с}$ и ее быстрым нарастанием (на 0,3 м/с в год) при динамическом наблюдении является показанием к хирургической коррекции порока.

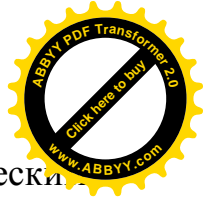
■ при комбинированном аортальном пороке определяющими признаками являются наличие градиента 50-60 мм рт. ст., регургитация 2-3 ст. с явлениями «митрализации» порока (увеличение конечного диастолического давления (КДД) ЛЖ, относительная недостаточность митрального клапана, возрастающая легочная гипертензия, нарушение кровообращения по большому и малому кругам, а также снижение систолической функции ЛЖ сердца (фракция изгнания ЛЖ $<50\%$).

■ пациентам с бессимптомным аортальным стенозом, но площадью отверстия аортального клапана $< 1,0\text{ см}^2$ или $< 0,6\text{ см}^2/\text{м}^2$ площади поверхности тела, пиковая скорость потока крови на аортальном клапане при доплер-ЭхоКГ $>4\text{ м/с}$, кардиохирургическая операция показана при возникновении указанной клинической симптоматики во время пробы с возрастающей физической нагрузкой.

Аортальная недостаточность

Оперативное лечение показано:

- больным с выраженной аортальной недостаточностью (аортальная регур-



гитация 2-3 ст., проявляющуюся хорошо выслушиваемым протодиастолическим шумом и тоногенной дилатацией ЛЖ; площадь начальной части струи регургитации в режиме ЦДК на уровне короткой оси аортального клапана превышает 60% площади его фиброзного кольца, а длина струи достигает середины ЛЖ и более) и симптомами на уровне III-IV ФК по NYHA с сохраненной (ФВ >50%) или сниженной систолической функцией ЛЖ сердца;

- пациентам с регургитацией 3 ст. и быстро прогрессирующей дилатацией и/или уменьшением фракции изгнания ЛЖ, или снижением переносимости дозированной физической нагрузки при повторных исследованиях с симптоматикой на уровне II-III ФК по NYHA и сохраненной систолической функцией ЛЖ сердца;

- больным с аортальной недостаточностью 2-3 ст. и II ФК и выше стенокардии (по Канадской классификации) без поражения коронарных артерий;

- при бессимптомной аортальной недостаточности с наличием признаков прогрессирующей дисфункции ЛЖ сердца по данным ЭхоКГ исследования (КДР ЛЖ больше 70 мм, КСР ЛЖ больше 50 мм или больше 25мм/м² площади поверхности тела, при фракции изгнания ЛЖ <50% или быстрое увеличение размеров ЛЖ при повторных исследованиях);

- больным с бессимптомной гемодинамически незначимой аортальной недостаточностью и выраженной дилатацией корня и восходящей аорты (с диаметром >55 мм, а с бicuspidальным клапаном или синдромом Марфана ->50мм) должны рассматриваться, как кандидаты на кардиохирургическое лечение, в т. ч. реконструкцию корня аорты.

Двухстворчатый аортальный клапан

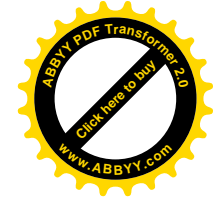
При выявлении этой врожденной аномалии в детстве или в молодом возрасте показано постоянное наблюдение. При появлении кальцификации клапана, его стеноза или недостаточности и клинической симптоматики порока показана кардиохирургическая операция (как и при ревматическом пороке)

Митральный стеноз

Хирургическая коррекция при стенозе левого атрио-вентрикулярного клапана показана:

- больным с клинической симптоматикой СН III-IV ФК по NYHA и площадью митрального отверстия менее 1,5 см² (умеренный или выраженный стеноз), с фиброзом и/или кальцинозом клапана и подклапанных структур, градиентом на клапане более 10 мм рт. ст., наличием ФП и тромбоза левого предсердия;

- пациентам с II-III ФК с градиентом на левом атрио-вентрикулярном клапане от 8 до 10 мм рт. ст. без кальциноза створок и подклапанных структур, отсутствием регургитации показано проведение открытой комиссуротомии, при необходимости дополненной пластикой створок, под-клапанного аппарата и фиброзного кольца. Окончательное решение о методе коррекции порока прини-



мается после интраоперационной оценки клапана;

- при умеренном стенозе (II-III ФК и градиент 8-10 мм рт. ст.) с сопутствующим тромбозом левого предсердия и эмболическим синдромом;
- больным с клинической симптоматикой II -III ФК с выраженным митральным стенозом (площадь митрального отверстия 1 см² и менее) с высокой легочной гипертензией (систолическое давление в легочной артерии более 60-80 мм рт. ст.).

Митральная недостаточность

Хирургическое лечение гемодинамически значимой митральной регургитации показано:

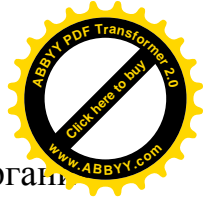
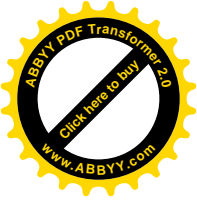
- пациентам с хронической митральной регургитацией 2-3 ст. с симптоматикой на уровне III - IV ФК с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ >60%, КСР <45мм.);
- пациентам со слабовыраженной симптоматикой при ФВ ЛЖ сердца меньше 60 % и КСР более 45 мм; или при сохраненной функции ЛЖ сердца и наличии ФП и тромбоза левого предсердия; или при сохраненной функции ЛЖ и высокой легочной гипертензии (систолическое давление в легочной артерии >50ммрт. ст. в состоянии покоя и более 60 мм рт. ст. - во время пробы с физической нагрузкой).

При дилатационной кардиомиопатии хирургическое восстановление функции митрального клапана у тщательно отобранной группы больных ХСН и тяжелой митральной регургитацией, развившейся вследствие дилатации ЛЖ, приводит к значительному улучшению их клинического состояния.

У пациентов с ИБС хирургическая операция на митральном клапане должна рассматриваться при следующих обстоятельствах:

- у больных со стенокардией, сочетающейся с появлением митральной регургитации и симптомов СН, вплоть до отека легких;
- при приступах острой ишемии или ИМ нижнебазальной локализации, вызывающих внезапную дисфункцию задне-медиальной папиллярной мышцы и гемодинамически значимую митральную регургитацию. У данной категории пациентов вопрос о хирургической коррекции митральной недостаточности следует ставить после проведения коронарографии и возможной ангиопластики со стентированием пораженных артерий, так как после реканализации коронарного русла и улучшения кровоснабжения в пораженной зоне функция папиллярных мышц иногда восстанавливается с нормализацией работы митрального клапана;
- при остром отеке легких вследствие разрыва папиллярной мышцы (в 75% случаев - нижнебазальной) в ближайшие сроки после ИМ;
- у пациентов с ХСН III и IV ФК после перенесенного ИМ с формированием аневризмы ЛЖ и митральной недостаточности.

Пороки трикуспидального клапана



Показанием для протезирования трехстворчатого клапана являются органический порок с выраженными изменениями створок, значительная дилатация правых камер сердца и фиброзного кольца (так называемая относительная недостаточность трикуспидального клапана), наличии ХСН III ФК. Клапаном выбора при протезировании трикуспидального клапана является биологический искусственный клапан сердца (ксеноаортальный или ксеноперикардальный).

При многоклапанном поражении показания к хирургической операции основываются на степени поражения каждого клапана и ФК пациента.

Инфекционный эндокардит

При инфекционном эндокардите практически всегда производится протезирование клапанов. Имплантация искусственных клапанов показана при:

- отсутствию эффекта от антибиотиков в течение 2-х недель
- выраженных нарушениях гемодинамики и быстром про-грессировании СН
- повторных эмболических событиях
- наличии внутрисердечного абсцесса.

Противопоказанием к кардиохирургической операции может быть только терминальная стадия заболевания с дистрофическими изменениями внутренних органов, но и в этой ситуации каждый случай должен быть тщательно рассмотрен совместно с кардиохирургом, т.к. нередко после операции эти изменения оказываются обратимыми. Противопоказанием также являются болезни, безусловно укорачивающие продолжительность жизни (такие как онкологические процессы и т.д.).

Коронарография должна производиться перед операцией на клапанах у лиц с симптомами, дающими основание подозревать ИБС у лиц старше 35 лет и в отсутствие таких симптомов - у мужчин старше 40 и у женщин старше 50 лет.

Электрофизиологические методы лечения ХСН

1. Постановка (имплантация) обычных электрокардиостимуляторов (ЭКС) для пациентов с синдромом слабости синусового узла и атриовентрикулярными блокадами.

2. Метод сердечной ресинхронизирующей терапии (СРТ) (схема трехкамерной стимуляции сердца). Сердечная ресинхронизирующая терапия (предсердно–двухжелудочковая стимуляция) показана больным ХСН III–IV ФК, желудочковой диссинхронией ($QRS \geq 120$ мс и по данным ЭхоКГ) и сниженной ФВ ЛЖ, которые не могут быть компенсированы на максимальной медикаментозной терапии.

3. Постановка имплантируемого кардиовертера–дефибриллятора (ИКД) больным с ХСН и опасными для жизни желудочковыми нарушениями ритма сердца – желудочковой тахикардией или фибрилляцией желудочков сердца.

• Имплантация ИКД с возможностью сердечной ресинхронизирующей терапии показана больным с ХСН III–IV ФК, сниженной ФВ ЛЖ и желудочковой



диссинхронией ($QRS \geq 120$ мс и по данным ЭхоКГ), для улучшения течения заболевания и снижения смертности.

- Имплантация ИКД рекомендуется для улучшения прогноза всем больным, имевшим эпизод остановки сердца или желудочковой тахикардии (вторичная профилактика внезапной сердечной смерти – ВСС) при наличии сниженной ФВ ЛЖ (менее 40 %).

- Имплантация ИКД рекомендуется больным с целью первичной профилактики ВСС при ишемической систолической дисфункции ЛЖ, после перенесенного не менее 40 дней назад ИМ, ФВ ЛЖ менее или равной 30–40 %, ФК II или III, а также неишемической систолической дисфункцией ЛЖ и ФВ ЛЖ менее или равной 30–35 %, ФК II или III.

- Постановка ИКД не показана пациентам с рефрактерной ХСН.

- Имплантация ИКД может быть рекомендована больным с ишемической дисфункцией ЛЖ (не менее чем через 40 дней после перенесенного ИМ), с ФВ ЛЖ менее или равной 30–35 %, находящимся в I ФК.

- Имплантация ИКД может быть показана больным с пароксизмальной стабильной ЖТ, с удовлетворительной насосной функцией ЛЖ, на фоне оптимальной медикаментозной терапии ХСН.

Применение всех электрофизиологических методов лечения ХСН должно начинаться только на фоне максимальной активной терапии при ее недостаточной эффективности.

Хирургическое лечение ХСН

1. Операция по реваскуляризации миокарда (аорто–коронарное или маммарно–коронарное шунтирование).

2. Операция по коррекции митральной регургитации.

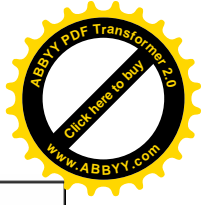
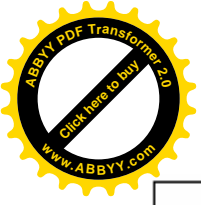
3. Операция трансплантации сердца традиционно считается средством выбора в лечении финальной стадии ХСН. Однако, трансплантация сердца не имеет серьезного будущего и, количество вмешательств неуклонно уменьшается.

4. Механические искусственные желудочки сердца стали весьма миниатюрными, надежными в техническом отношении, полностью имплантируются в полость тела пациента.

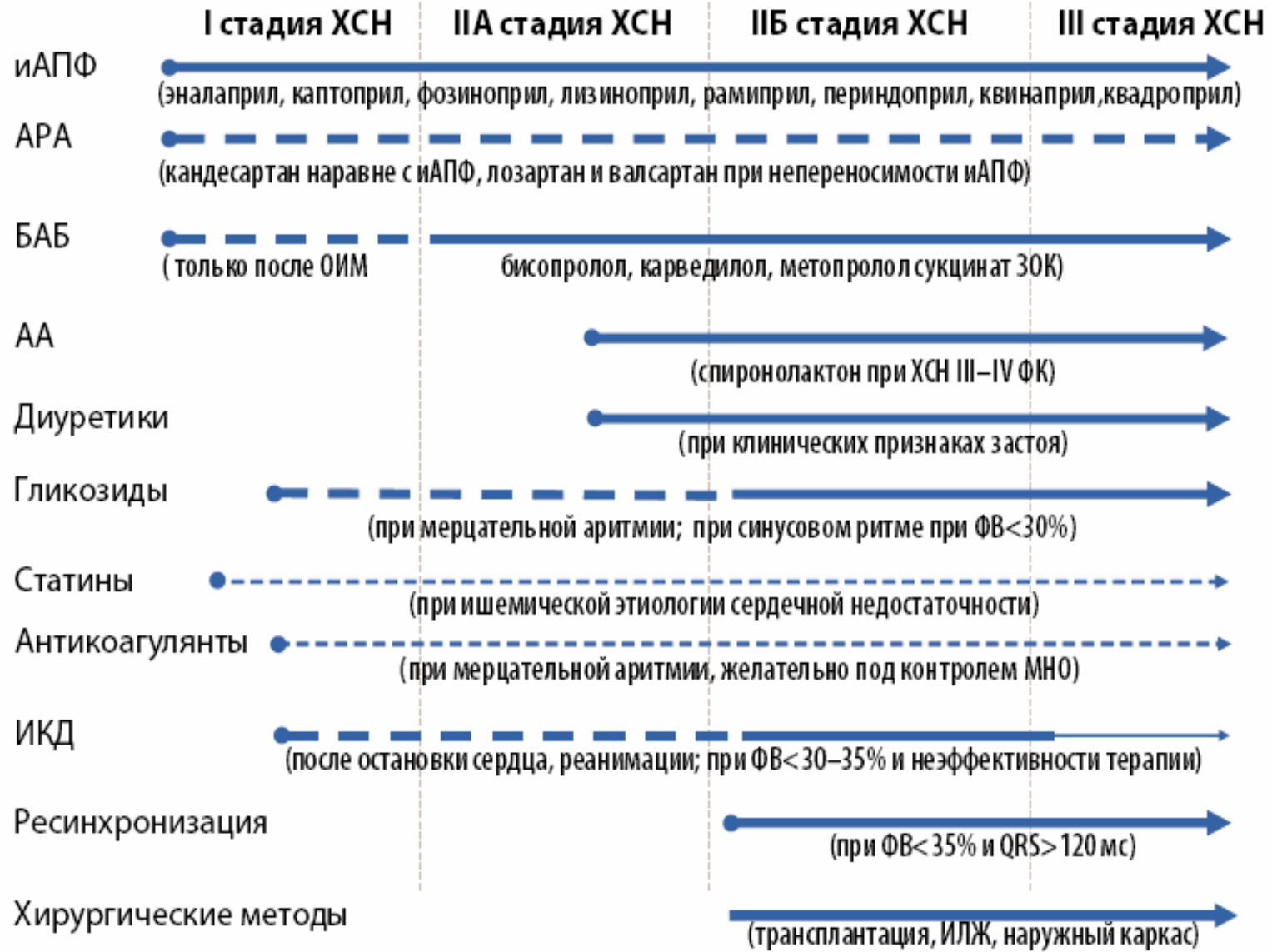
В клинической практике применяют миниатюрные искусственные желудочки, представляющие собой микротурбину, приводимую в движение маленьким электродвигателем, делающим до 50.000 оборотов в минуту. По своей эффективности (влиянию на выживаемость) метод постановки искусственного ЛЖ превосходит все терапевтические методы лечения.

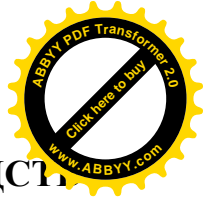
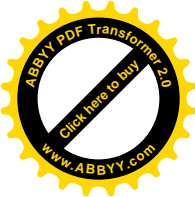
Использование на начальных стадиях дилатационной кардиомиопатии имплантация сетчатого каркаса во многих случаях обеспечивает обратное развитие процесса патологического ремоделирования желудочков.

Механические методы лечения ХСН на сегодняшний день сводятся, по сути, к использованию ограничительной наружной эластической сетки, ограничивающей дилатацию сердца.



Стратегия терапии ХСН





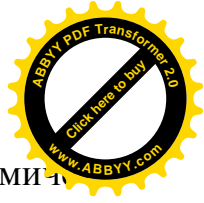
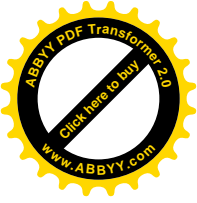
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ АНТИАРИТМИЧЕСКИХ СРЕДСТВ

Классификация антиаритмических средств
(по Vaughan Williams E.M., 1970, 1972; Harrison D., 1979 – 1985)

Класс	Препараты
<u>I. Блокаторы натриевых каналов</u> IA: умеренное замедление проведения, реполяризации – угнетение V_{max} ; умеренное влияние на фазу 0 и ЭРП, увеличение продолжительности ПД, интервала QT, QRS, отрицательный инотропный эффект.	хинидин, новокаинамид (прокаинамид), дизопирамид
IB: максимальный эффект на проводимость, реполяризацию - угнетение V_{max} ; уменьшение продолжительности ПД; неизменные QT, QRS; ЭРП; незначительный эффект на фазу 0 и невыраженный отрицательный инотропный эффект.	Местные анестетики: лидокаин, мексилетин, токаинид, дифенин
IC: выраженное замедление проводимости – угнетение V_{max} ; неизменный ПД; уширение QRS и неизменный интервал QT; минимальный эффект на ЭРП; менее выражен отрицательный инотропный эффект.	флекаинид, энкаинид, этмозин (морицизин), пропафенон
<u>II. Блокаторы β-адренергических рецепторов</u> Торможение симпатической активности, уменьшение интервала QT	пропранолол, надолол и др.
<u>III. С частичным антиадренергическим эффектом</u> удлинение реполяризации – увеличение продолжительности ПД и QT	амиодарон, бретилия тозилат, соталол, нибентан, дофетилид ибутилид
<u>IV. Блокаторы кальциевых каналов</u>	верапамил, дилтиазем

Условные обозначения: ПД - потенциал действия, ЭРП - эффективный рефрактерный период, V_{max} - максимальная скорость деполяризации в фазу 0.

Кроме вышеуказанных классов антиаритмических средств (ААП) выделяют т.н. «другие» или «прочие», к числу которых относят аденозин, дигоксин, а также препараты, устраняющие брадиаритмии – М-холинолитики (атропин), бета-адреномиметики (изадрин, добутамин).



Механизмы действия и электрофизиологические эффекты антиаритмических средств разнообразны и, помимо основных, указанных в таблице, некоторые препараты обладают дополнительными свойствами:

- пропafenон способен блокировать калиевые, кальциевые каналы и бета-адренорецепторы,
- пропранолол блокирует натриевые каналы,
- амиодарон тормозит альфа- и бета-адренорецепторы, калиевые каналы,
- соталол обладает свойствами II и III классов,
- этmozин обладает свойствами как IB, так и IC классов,
- этацизин блокирует кроме натриевых и кальциевые каналы,
- аймалин обладает адренолитическим действием,
- дилтиазем блокирует калиевые каналы,
- бепридил блокирует натриевые, калиевые и кальциевые каналы.

Степень влияния ААП на отдельные участки проводящей системы сердца различается в зависимости от класса и отдельных представителей.

Действие ААП на различные отделы проводящей системы сердца

Отделы проводящей системы сердца	ААП
Синусовый узел	II, CG, атропин
Предсердно-желудочковый узел	II, CG, IV, аденозин
Предсердие Дополнительные проводящие пути	Ia, Ic, III
Желудочек (система Гиса-Пуркинье)	I, III, II

Влияние антиаритмических препаратов на показатели электрокардиограммы.

Класс	PR	QRS	QT
IA	0	↑	↑
IB	0	0	0 или ↓
IC	↑	↑	0 или ↑
II	0 или ↑	0	0 или ↓
III	0 или ↑	↑	↑
IV		0	0

Основные нежелательные реакции различных классов антиаритмических препаратов.

Побочные эффекты	I			II	III	IV
	A	B	C			

Аритмогенное действие	+	±	+	±	+	+
Гипотония	+	+		+	+	+
Усугубление ХСН	+		+	+	+	+
Расстройство ЦНС (бессонница, депрессия, головокружение и др.)	+	+	+	+	+	
Расстройство ЖКТ	+	+	+		+	+
Антихолинергические эффекты	+					
Аллергические реакции	+	+			+	
Волчаночноподобный синдром	+				+	
Гематотоксическое действие	+		+			
Брадикардия, блокады	+	+	+	+	+	+
Гепатотоксическое действие			+		+	
Бронхоспазм				+		
Нарушение толерантности к углеводам				+		
Пневмонит, отложение в роговице промеланина, нарушение функции щитовидной железы					+	(амиодарон)

Примечание: + побочное действие характерно; ± побочное действие возможно.

Противопоказания к назначению ААП, которые следует учитывать при назначении данной группы лекарственных средств отражены в таблице.

Основные противопоказания к применению антиаритмических препаратов.

Противопоказания	I			II	III	IV
	A	B	C			
Атриовентрикулярная блокада и/или блокада ножек пучка Гиса	+	±	+	+	+	+
Выраженная ХСН	+		+	+	+	+
Выраженная печеночная и/или почечная недостаточность	+		+	±	+	
Гиперчувствительность к препаратам	+	+	+	+	+	+
Коллапс, шок	+	±	+	+	+	±
Синдром WPW		+				+
Синдром слабости синусового узла	+	+	+	±	+	±
Патология щитовидной железы					+	(амиодарон)

Примечание: + абсолютные противопоказания; ± относительные противопоказания

Классификация желудочковых экстрасистол по В. Lown et al. (1971, 1983).

Градация	Характеристика ЖЭС
----------	--------------------

0	ЖЭС отсутствуют
I	Мономорфные или монотопные (менее 30/час)
II	Мономорфные или монотопные (более 30/час)
III	Полиморфные или политопные
IV A	Парные
IV B	Групповые (3-5 ЖЭС подряд). Пробежки ЖТ (6 ЖЭС подряд и более)
V	Ранние экстрасистолы (феномен R на T)

В последнее время достаточно широко используется **классификация желудочковых аритмий по R.J. Myerburg et al. (2001)**.

Классификация желудочковых аритмий
(Myerburg R.J. et al., 2001)

Частота экстрасистол (градации)	Форма аритмии (градации)
1 – редкие (< 1 в час)	A – единичные мономорфные экстрасистолы
2 – нечастые (1-9 в час)	B - единичные полиморфные экстрасистолы
3 – умеренно частые ($\geq 10 < 30$ в час)	C – парные, залповые (2-5 экстрасистол)
4 – частые ($\geq 30 < 60$ в час)	D – нестойкая желудочковая тахикардия (менее 30 сек)
5 – очень частые (≥ 60 в час)	E - стойкая желудочковая тахикардия (более 30 сек)

Достаточно тесно связана с предшествующими классификациями желудочковых аритмий, предложенное T.Bigger и J.Monganroth (1990) **разделение ЖА на следующие прогностические группы:**

1. Доброкачественные ЖА. К ним относят желудочковые экстрасистолы любой градации (в том числе политопные, парные, групповые, ранние ЖЭС и даже короткие “пробежки” желудочковой тахикардии), которые регистрируют у пациентов, не имеющих признаков органических заболеваний сердца (так называемая “идиопатическая” ЖЭС) и объективных признаков дисфункции левого желудочка. У пациентов с доброкачественной ЖА риск внезапной сердечной смерти минимален.

2. Потенциально злокачественные ЖА - это ЖЭС, возникающие у больных с органическими заболеваниями сердца и снижением систолической функции ЛЖ (фракция выброса ЛЖ от 50% до 30%). Эти больные имеют повышенный риск внезапной сердечной смерти, особенно при ЖЭС выше I класса по B. Lown.



3. Злокачественные ЖА - пароксизмы ЖТ (особенно устойчивые – более 30сек) и/или фибрилляции желудочков, которые появляются у больных с тяжелыми органическими поражениями сердца и выраженной дисфункцией ЛЖ (фракция выброса ЛЖ меньше 30%). Больные со злокачественными ЖА имеют максимальный риск внезапной смерти. У этих больных могут регистрироваться ЖЭС любых градаций.

Общие подходы к терапии нарушений ритма.

1. При пароксизмальных формах нарушения ритма сердца, сопровождающихся нестабильной гемодинамикой или жизнеугрожающих аритмиях в качестве первого этапа терапевтического вмешательства рационально использование электрической кардиоверсии.

2. У пациентов с нарушением ритма, имеющих органическую патологию сердца (инфаркт миокарда, кардиомиопатия и пр.) длительное применение антиаритмических средств IA и IC классов противопоказано (снижают выживаемость больных). Некоторые кардиологи считают, что при острых формах ИБС использование препаратов IA и IC классов с целью купирования аритмий также нецелесообразно. Оптимальными ААП для данного контингента больных являются бета-адреноблокаторы и/или амиодарон.

3. При идиопатических вариантах аритмий (возникающие у больных без органического поражения сердца) в большинстве случаев назначения антиаритмических ЛС не требуется. Лечение этих пациентов в первую очередь направлено на устранение вегетативной или гормональной дисфункции, нормализацию функции ЦНС, устранение патологических висцеро-висцеральных рефлексов, хронической эндогенной или экзогенной интоксикации и т.п. (психотропные, вегетотропные средства, рациональная психотерапия, лечение гормональных дисфункций и т.д.). При необходимости назначения ААП (пациенты, активно предъявляющие жалобы на тягостное ощущение перебоев и «замираний» (остановок) в работе сердца, связанные с желудочковой экстрасистолией) - оптимально использование пропafenона. Альтернативой могут быть (в зависимости от вида нарушения ритма) бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, препараты IA класса.

4. Для профилактики аритмий (после восстановления синусового ритма), как правило, используется тот препарат, применение которого устранило нарушение ритма сердца (при отсутствии противопоказаний для его длительного применения).

5. При неэффективности антиаритмической монотерапии (последовательное назначение 2-3 препаратов) показано использование комбинированного лечения ААП, которые применяются, как правило, в половинных дозах.

Тактика ведения и лечения больных с нарушениями ритма сердца:

- впервые возникшие нарушения ритма сердца: госпитализация;



- жизнеопасные нарушения ритма сердца: купирование и срочная госпитализация;
- легко переносимые, не влияющие на прогноз нарушения ритма сердца: самостоятельное купирование;
- тяжело протекающие приступы, постоянная форма тахикардии, прогностически неблагоприятные нарушения ритма сердца: постоянный прием препаратов с целью профилактики аритмий.

Общие подходы к терапии наджелудочковых экстрасистолий.

1. НЖЭ менее 30 в час (по ХМ) - допустимая норма – лечения ААП не требует
2. Симптомные редкие НЖЭ – непостоянный прием ААП (купирование ЭКС в период их манифестации)
3. Показаниями к применению ААП при НЖЭ являются:
 - частая НЖЭ (более 30 в час по данным ХМ)
 - НЖЭ (редкая или частая) при наличии органического поражения сердца, сопровождающаяся прогрессирующей перегрузкой и дилатацией предсердий при манифестации аритмии
 - наличие постоянного этиологического фактора, приводящего к НЖЭ (последние два состояния увеличивают риск развития ФП)

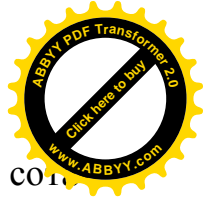
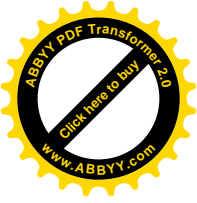
Критерии эффективности антиаритмической терапии у больных с наджелудочковой экстрасистолией.

(по данным мониторинга ЭКГ по Холтеру)

- уменьшение количества НЖЭ более чем на 75-80% от исходного числа

Общие подходы к терапии желудочковых экстрасистолий.

1. При отсутствии клинических проявлений ЖЭС (доброкачественная асимптомная ЖЭС - как правило I-II градация по В. Lown) применения антиаритмических средств не требуется. Целесообразно устранение факторов, провоцирующих нарушение ритма (курение, алкоголь, прием кофе)
2. При ухудшающемся самочувствии пациентов ЖЭС (I-II градация по В. Lown) в отсутствие органической патологии сердца (доброкачественная симптомная или частая ЖЭС – более 30 в час) возможно использование антиаритмиков IA и IC классов. При наличии органического заболевания сердца оптимально применение ААП II или III классов.
3. При потенциально злокачественных ЖЭС неишемической этиологии, без выраженной ГЛЖ (толщина стенки менее 1,4см) – возможно назначение ААП I класса. При неэффективности I класса – замена на III класс.
4. При злокачественных и потенциально злокачественных ЖЭС ишемической этиологии – предпочтительно назначение ААП III класса. Препарат выбора



– амиодарон или его сочетание с БАБ. При неэффективности амиодарона – соталол.

5. Для быстрого купирования ЖЭС высоких градаций (III-V градация по В. Lown) препаратами выбора являются антиаритмики IB класса, у больных с органическим заболеванием сердца - амиодарон, бета-адреноблокаторы, соталол.

У больных с ХСН и постоянной ЖЭ использование ААП показано при симптомных и/или опасных ЖЭ (≥ 3 класс по В. Lown). Препаратами выбора в этом случае являются:

- БАБ
- При неэффективности БАБ - у больных ХСН I-II ФК – амиодарон или амиодарон+БАБ; у больных ХСН III-IV ФК – соталол

Указанной категории пациентов противопоказаны ААП I и IV классов.

Критерии эффективности антиаритмической терапии у больных с желудочковой экстрасистолией.

(по данным мониторинга ЭКГ по Холтеру)

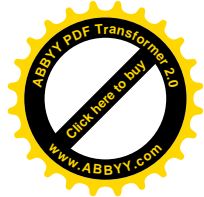
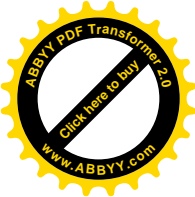
1. Уменьшение общего количества ЖЭС, зарегистрированных за сутки, более чем на 50%.
2. Уменьшение количества парных ЖЭС не менее чем на 90%.
3. Полное устранение групповой ЖЭС и «пробежек» ЖТ.

Эмпирический подход к дифференциальной диагностике наджелудочковых тахиаритмий, основанный на фармакологическом вмешательстве.

В ряде случаев использование традиционной ЭКГ не позволяет верифицировать различные варианты наджелудочковых тахиаритмий. В то же время в большинстве случаев препаратом выбора для купирования пароксизмов служит аденозин (АТФ). В связи с чем возможно использование результатов введения АТФ для дифференциальной диагностики наджелудочковых тахиаритмий.

Изменения на ЭКГ после внутривенного введения АТФ и их диагностическое значение

Изменения ритма	Форма аритмии
Ритм не изменяется	- желудочковая тахикардия с шириной QRS $<0,12$ сек - введена недостаточная доза препарата
Ритм замедлился, но приступ не купировался	- фокальная предсердная тахикардия - непароксизмальная тахикардия из АВ-соединения



Синусовый ритм восстановился	- синусовая узловая тахикардия - фокальная предсердная тахикардия - АВ узловая тахикардия - АВ реципрокная (с участием ДПП)
Пароксизм не купировался, но возникла преходящая АВ-блокада	- предсердная тахикардия - трепетание предсердий

При отсутствии условий для проведения указанной пробы с АТФ, рационально верифицировать НЖТ на две категории:

1. НЖТ с узким комплексом QRS
2. НЖТ с широким комплексом QRS

НЖТ с узким комплексом QRS чаще всего представлена атриовентрикулярной узловой реципрокной тахикардией без ДПП (около 50-55% больных), ортодромной атриовентрикулярной реципрокной тахикардией с ДПП (около одной трети случаев) и предсердной тахикардией (не более 10% пациентов).

Наиболее частыми вариантами НЖТ с широким комплексом QRS являются: антидромная атриовентрикулярная реципрокная тахикардия с ДПП (синдром WPW), НЖТ на фоне блокады ножки пучка Гиса, НЖТ с абберантным проведением. При невозможности дифференцировать вариант НЖТ с широким комплексом QRS - следует расценивать ее как желудочковую тахикардию.

Указанный подход к верификации НЖТ по величине комплекса QRS позволяет проводить целенаправленную фармакологическую коррекцию тахиаритмий.

Тактика ведения больных с различными нарушениями ритма сердца представлена в таблице.

Алгоритмы фармакотерапии аритмий.

Вид нарушения ритма сердца	Купирование аритмии		Профилактика аритмии
	Препараты выбора	Альтернативные средства	
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия с узким комплексом QRS*	АТФ, аденозин БКК БАБ	Пропафенон Прокаинамид Амиодарон (при ХСН) Дигоксин (при ХСН)	БКК БАБ Пропафенон Амиодарон Соталол
*Данный алгоритм лечения (начало терапии с АТФ или аденозина) наиболее актуален для АВУРТ и ортодромной атриовентрикулярной реципрокной тахикардии с ДПП.			
Пароксизмальная наджелудочковая	Прокаинамид Амиодарон	Флекаинид Пропафенон	Амиодарон Соталол

тахикардия с широким комплексом QRS (синдром WPW)	Ибутилид	Дизопирамид	Дизопирамид Пропафенон
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия с широким комплексом QRS (неуточненный вариант)	Прокаинамид Амиодарон	Соталол	Амиодарон Соталол
Пароксизмальная наджелудочковая тахикардия с широким комплексом QRS (неуточненный вариант + ХСН)	Амиодарон	Лидокаин	Амиодарон
Пароксизмальная желудочковая тахикардия	Лидокаин Амиодарон (при ХСН и/или полиморфной ЖТ) Соталол Прокаинамид (при нормальной сократительной функции ЛЖ и мономорфной ЖТ)	Дизопирамид Бретилия тозилат Магния сульфат или лидокаин (при пируэтной ЖТ на фоне увеличенного QT)	Амиодарон (при ХСН, ИБС) Соталол (при ИБС) Дизопирамид (при ишемиическом заболевании сердца)
Пароксизмальная желудочковая тахикардия на фоне гликозидной интоксикации	Дифенин Лидокаин Хлорид калия (при гипокалиемии)	Эсмолол	
Фибрилляция желудочков	Лидокаин Бретилия тозилат Амиодарон Прокаинамид	Соталол	Амиодарон Соталол Пропранолол
Трепетание предсердий	Ибутилид Дофетилид Нибентан	Дигоксин Пропранолол Верапамил	Пропафенон Кордарон Хинидин

	Флекаинид Амиодарон Пропафенон Прокаинамид		Пропранолол Дигоксин (при ХСН)
Наджелудочковая экстрасистолия	БКК БАБ	Ia Ic III (амиодарон, соталол – при неэффективности других ААП)	БКК БАБ
Желудочковая экстрасистолия	Лидокаин Тримекаин Мексилетин Дифенин Прокаинамид Дизопирамид	Пропафенон Амиодарон	Дизопирамид Пропафенон Амиодарон Соталол Пропранолол
Аритмии на фоне ОИМ	Ib (лидокаин) II (пропранолол)	III (амиодарон, соталол)	
Аритмии у больных с синдромом WPW	III (амиодарон) Ia (прокаинамид)	Ia (дизопирамид) Ic (пропафенон)	Амиодарон Соталол Пропафенон
Аритмии на фоне синдрома удлиненного QT.	Дифенин Лидокаин Магния сульфат (при пируэтной ЖТ)	Пропранолол	Пропранолол
Синусовая тахикардия	БАБ	БКК	БАБ БКК
Синусовая брадикардия	Атропин	Изадрин	Атропин Изадрин

Выбор ААП при беременности и кормлении грудью определяется в зависимости от вида нарушения ритма сердца с учетом соотношения пользы для матери и риска для плода или младенца.

Относительно безопасными у беременных могут быть:

- Бета-адреноблокаторы – для длительной терапии в I триместре лучше не использовать;
- Дигоксин.

Допустимо использование следующих ААП в случае жизненных показаний и превышении пользы от применения препаратов над риском нежелательных реакций:

- Прокаинамид (рационально использовать для купирования аритмий, но не для профилактического приема);
- Верапамил (в III триместре);
- Аденозин.

Противопоказанные:

- Дифенин;
- Дилтиазем;
- Бретилия тозилат;
- Пропафенон;
- Амiodарон.

СИНДРОМ СЛАБОСТИ СИНУСОВОГО УЗЛА.

1. При вторичных (вагусных) нарушениях функции СА-узла, показаны:

- антихолинергические средства (атропин, беллоид, белласпон и др.);
- симпатомиметики (изадрин сублингвально);

2. При синдроме «тахикардии–брадикардии» и аритмиях, возникающих на его фоне более целесообразно использование дизопирамида, прокаинамида, хинидина, возможно применение аллапинина, дифенина, верапамила.

В большинстве случаев оптимальной терапией СССУ является постоянная электрокардиостимуляция, которая показана:

- при появлении у больного СССУ первых приступов Морганьи–Адамса–Стокса;
- при документированной симптомной брадикардии (менее 40уд/мин) или длительных (более 3сек) спонтанных симптомных синусовых паузах;
- при прогрессировании признаков сердечной недостаточности;
- при появлении тромбоэмболических осложнений, обусловленных быстрым переходом ритма от брадикардии к тахикардии;
- при тяжело протекающих приступах наджелудочковой тахикардии;
- при брадикардии, являющейся результатом длительной медикаментозной терапии, которая не может быть прекращена или заменена другой терапией;
- при симптоматической хронотропной некомпетентности (ХН).

Под ХН подразумевают состояние, когда максимальная частота, которая должна быть в ответ на выполнение нагрузки, снижена. При этом отсутствует возможность спонтанного ритма достигнуть 70% от расчетной максимальной частоты для данного возраста или 120 ударов в мин. в зависимости от того, что меньше. Расчетная частота определяется по формуле: $0,7 \cdot (220 - \text{возраст})$. При наличии



ХН следует осуществлять имплантацию только частото-адаптирующего кардиостимулятора.

АТРИОВЕНТРИКУЛЯРНЫЕ БЛОКАДЫ.

АВ-блокада I степени.

Обычно не требует специального лечения.

АВ-блокада II степени типа I Мобитца.

При возникновении на фоне данного типа блокады гемодинамических расстройств необходимо внутривенное введение 0,5–1,0мл 0,1% раствора атропина (общая доза до 2мг), а при отсутствии эффекта - решение вопроса о целесообразности временной или постоянной ЭКС.

АВ-блокада II степени типа II Мобитца.

При наличии гемодинамических расстройств показана временная, а при необходимости и постоянная ЭКС.

АВ-блокада III степени (полная).

Если полная АВ-блокада развивается **остро** и ее причины потенциально обратимы (гиперкалиемия, острый заднедиафрагмальный инфаркт миокарда, передозировка лекарственных препаратов и др.), можно ограничиться атропинизацией больного и временной ЭКС. Успешное лечение основного заболевания нередко приводит к исчезновению АВ-блокады.

При **хроническом** нарушении АВ-проводимости характер лечения во многом зависит от уровня поперечной блокады и вида замещающего ритма. При **проксимальной АВ-блокаде III степени** и АВ-узловом ритме (ЧСС около 60 уд. в мин) временную ЭКС устанавливают, как правило, только при прогрессировании гемодинамических нарушений.

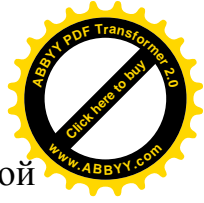
Дистальный тип хронической полной АВ-блокады является прямым показанием к временной, а затем постоянной ЭКС, независимо от наличия или отсутствия в момент исследования церебральных или гемодинамических расстройств.

Следует добавить, что появление первого и единственного развернутого **приступа Морганьи–Адамса–Стокса** является **безусловным показанием для ЭКС**, независимо от степени зарегистрированной на ЭКГ АВ-блокады.

ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ.

Классификация фибрилляций предсердий:

- I. Впервые выявленный эпизод;
- II. Рецидивирующая ФП (2 и более приступов):
 - A. *Пароксизмальная* форма (обычно длится < 7 дней; часто < 24 часов; предыдущий приступ купировался самостоятельно);
 - B. *Персистирующая* форма (сохраняется в течение >7 суток; предыдущий приступ купировался при помощи ФК или ЭК;);



III. Постоянная форма ФП - длительно существующая ФП, при которой кардиоверсия была неэффективна или не проводилась;

IV. Вторичная ФП - связанная с острыми, временными причинами;

V. Идиопатическая ФП - у людей в возрасте до 60 лет без клинических или ЭХО КГ признаков сердечно – легочного заболевания.

Основные направления лечения фибрилляции предсердий:

1) Купирование аритмии:

- восстановление и поддержание синусового ритма (кардиоверсия фармакологическая или электрическая);

- контроль ЧСС при сохранении ФП;

2) Антиромботическая терапия.

Согласно международных рекомендаций Европейского кардиологического общества по ФП (август 2007 год) к факторам, влияющим на гемодинамику при ФП и определяющим лечение аритмий относят:

- отсутствие систолы предсердий;

- беспорядочность ответа желудочков;

- высокая частота желудочковых сокращений.

И поэтому, важно в первую очередь уредить ритм, и лишь затем восстановить и поддержать синусовый ритм.

ЛС, применяемые для урежения ЧЖС:

1. БАБ (метопролол, атенолол, пропранолол);

2. БКК (дилтиазем, верапамил);

3. Сердечные гликозиды (дигоксин);

4. Амиодарон.

Следует помнить, что у больных с ФП:

•БАБ, БКК – противопоказаны при WPW, гипотонии;

•Монотерапия дигоксином малоэффективна, оптимально его сочетание с БАБ, АК;

•Предпочтение дигоксину отдается при сердечной недостаточности;

•При впервые возникшей ФП дигоксин противопоказан.

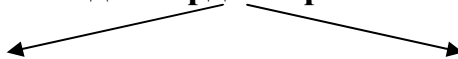
Критерии контроля ЧЖС:

1) 60 – 80 ударов в минуту в покое;

2) 90 – 115 ударов в минуту при умеренной физической нагрузке.

Кардиоверсия – восстановление синусового ритма.

Виды кардиоверсии:





Электрическая (ЭК)

экстренная

Фармакологическая (ФК)

плановая

ЭК – это нанесение электрического разряда, синхронизированного с электрической активностью сердца, обычно с зубцом R на ЭКГ.

Показания к проведению электрической кардиоверсии:

- нестабильная гемодинамика или острая ишемия миокарда, стенокардия или сердечная недостаточность, надлежащим образом не отвечающие на медикаментозное лечение ;
- длительность эпизода ФП > 1 мес;
- низкая вероятность немедленного рецидива;
- повышенный риск развития аритмогенных событий при лечении ААП;
- интервал Q—Tс \geq 460 мсек;
- тяжелое структурное заболевание сердца;
- гипокалиемия или гипомагниемия;
- выраженная брадикардия;
- больной находится на медикаментозной антиаритмической терапии
- наличие дисфункции синусового узла или нарушений внутрисердечной проводимости, которые исключают применение ААП без электрокардио-стимуляции;
- отсутствие эффекта от антиаритмической терапии.

Проведение экстренной ЭК

1. Одновременно в/в болюсно вводится гепарин в дозе, которая позволяет достичь АЧТВ в 1,5-2 раза увеличенную по сравнению с контрольным значением;
2. После ЭК проводится терапия оральными АК с целевым МНО 2,0-3,0 в течение 4-х недель;
3. В дальнейшем ААТ и АТТ с учетом риска ТЭ осложнений (предпочтение стоит отдавать НМГ).

Проведение плановой ЭК:

1. Урежение ЧСС (кордарон, БАБ, АК, СГ);
2. ОАК 3-4 недели (целевое МНО 2,0-3,0), возможно добавление гепарина для быстрого достижения целевого МНО;
3. Проведение ЭК;
4. ААТ + ОАК 4 недели (целевое МНО 2,0-3,0);
5. ААТ+АТТ с учетом риска тромбоемболических осложнений.

Фармакологическая кардиоверсия (ФК) – это медикаментозное восстановление синусового ритма.

Тактика фармакологической кардиоверсии пароксизмальной и персистирующей ФП отражена в таблице.

Рекомендации по фармакологической кардиоверсии при пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий.

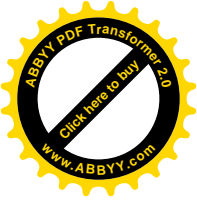
Препарат	Способ назначения	Пароксизмальная ФП		Персистирующая ФП	
		Класс рекомендации	Уровень доказанности	Класс рекомендации	Уровень доказанности
<u>Агенты с доказанной эффективностью</u>					
Дофетилид	Внутрь	I	A	I	A
Ибутилид	В/в	I	A	IIa	A
Флекаинид	Внутрь или в/в	I	A	IIb	B
Амиодарон	Внутрь или в/в	IIa	A	IIa	A
Пропафенон	Внутрь или в/в	I	A	IIb	B
Хинидин	Внутрь	IIb	B	IIb	B
<u>Менее эффективные или недостаточно изученные агенты</u>					
Прокаинамид	В/в	IIb	C	IIb	C
Дигоксин	Внутрь или в/в	III	A	III	C
Соталол	Внутрь или в/в	III	A	III	A

При проведении кардиоверсии при ФП следует учитывать:

а) обстоятельства в пользу внутривенного введения ААП III класса

- длительность эпизода МП < 1 мес;
- отсутствие факторов риска развития ЖТ типа «пируэт»;
- нормальная длительность интервала Q—Т (сек);
- содержание калия и магния в крови в пределах нормы (калий $\geq 4,0$ мэкв/л, магния $\geq 1,5$ мэкв/л);
- отсутствие брадикардии;
- отсутствие значительной гипертрофии левого желудочка;
- отсутствие левожелудочковой недостаточности ;
- больной не принимает других ААП;

б) обстоятельства в пользу назначения ААП IC внутрь или внутривенно



- длительность эпизода МП < 5 дней;
- отсутствие нарушений проводимости в системе Гиса-Пуркинье;
- отсутствие дисфункции синусового узла;
- отсутствие структурного заболевания сердца;
- отсутствие активной ишемии миокарда;
- отсутствие систолической дисфункции левого желудочка (или левожелудочковой недостаточности);
- отсутствие острых нарушений гемодинамики.

Схемы дозирования ААП для фармакологической кардиоверсии и поддержания синусового ритма у больных пароксизмальной и персистирующей фибрилляции предсердий представлены в таблице.

Рекомендованные дозы ААП, применяемых для фармакологической кардиоверсии фибрилляции предсердий.

Препарат	Доза для ФК	Поддерживающая доза (ежедневная)
Амиодарон	В/в 300 – 450 мг – болюс в течение 30 с – 3 мин.; далее поддерживающая инфузия – 300 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 1 – 2 ч при скорости введения 5 – 2,5 мг/мин. (80 – 40 кап. в мин.). Внутрь 600 – 800 мг/сут. 1 – 2 нед., затем 200 – 400 мг/сут.	100-400 мг
Дофетилид	Клиренс креатинина (мкг 2р/сут) (мл/мин) >60 500 40-60 250 20-40 125 <20 противопоказан	500-1000мкг
Флекаинид	Per os 200-300мг	200-300мг
Ибутилид	в/в 1мг в течение 10 ми-	нет

Пропафенон	нут; при необходимости повторить введение 1 мг per os 450-600мг в/в 1,5-2,0мг/кг веса в течение 10-20 минут	450-900мг
Хинидин сульфат	per os 0,75-1,5г в несколько приемов в течение 6-12 часов, обычно в сочетании с препаратом, снижающим ЧЖС 10 мл в/в капельно на 5% глюкозе	600-1500мг
Новокаинамид		1000-4000мг
Соталол		240-320мг

Внутривенное введение флекаида и пропафенона не использовать у больных ИБС или нарушением функции левого желудочка.

Использование нагрузочной дозы хинидина для восстановления ритма рекомендуется не всеми, существуют более безопасные методы, с применением препаратов, перечисленных в этой таблице; хинидин следует применять с осторожностью.

Дозу дофетилида, соталола следует корректировать с учетом функции почек и изменения интервала QT на этапе начала антиаритмической терапии в стационаре.

Общий алгоритм лечения больного с ФП

Давность развития ФП	Терапия
ФП < 48 часов, наличие клинических симптомов	<ol style="list-style-type: none"> 1. В/в болюсно вводится гепарин с последующей инфузией для достижения АЧТВ 60 сек. 2. Урежение ЧСС/кардиоверсия 3. ААП (по показаниям) 4. АТТ с учетом риска тромбоэмболических осложнений
ФП > 48 часов	<p><u>ЧСС – не более 90 уд/мин:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. высокий риск – гепарин (невысокий – ОАК) 2. плановая кардиоверсия. 3. ОАК на 3-4 недели с целевым МНО 2,0-3,0 и как минимум 4 недели после кардиоверсии.

	<p>4. ААП</p> <p>5. АТТ с учетом риска тромбоэмболических осложнений <u>ЧСС более 90 уд/мин:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. высокий риск ТЭ - в/в гепарин с целевым АЧТВ 60 сек, (невысокий – ОАК) 2. Урежение ЧСС 3. ОАК на 3-4 недели с целевым МНО 2,0-3,0 4. Кардиоверсия 5. ОАК 4 недели (МНО 2,0-3,0) после кардиоверсии. 6. ААП 7. АТТ с учетом риска тромбоэмболических осложнений
ФП с признаками гемодинамической нестабильности, высокой ЧЖС (>150 в мин)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Срочная кардиоверсия, не дожидаясь требуемого уровня антикоагуляции! 2. В/в болюсно вводится гепарин с последующей инфузией для достижения АЧТВ 60 сек. 3. После кардиоверсии – ОАК в течении 4-х недель 4. ААП 5. АТТ с учетом риска тромбоэмболических осложнений

Стратификация риска ТЭ и анти тромботическое лечение больных с ФП.

Риск	Характеристика больных	Анти тромботическая терапия
Низкий риск	<ul style="list-style-type: none"> - Возраст < 60 лет, нет органических заболеваний сердца - Возраст < менее 60 лет, есть органическое заболевание сердца, но нет ФР 	<p>Аспирин (тромбо АСС, кардиомагнил)</p> <p>Аспирин</p>
Высокий риск	<ul style="list-style-type: none"> - Возраст ≥ 75 лет - ХСН, ФВЛЖ < 35%, тиреотоксикоз, артериальная гипертензия - ревматическое поражение сердца (стеноз МК), протезированные клапаны сердца, - предшествующие ТЭ в анамнезе, - постоянные тромбы при ЧП ЭхоКГ 	<p>Варфарин (МНО $\leq 2,0$)</p> <p>Варфарин (МНО 2,0-3,0)</p> <p>Варфарин (МНО 2,5-3,5)</p>

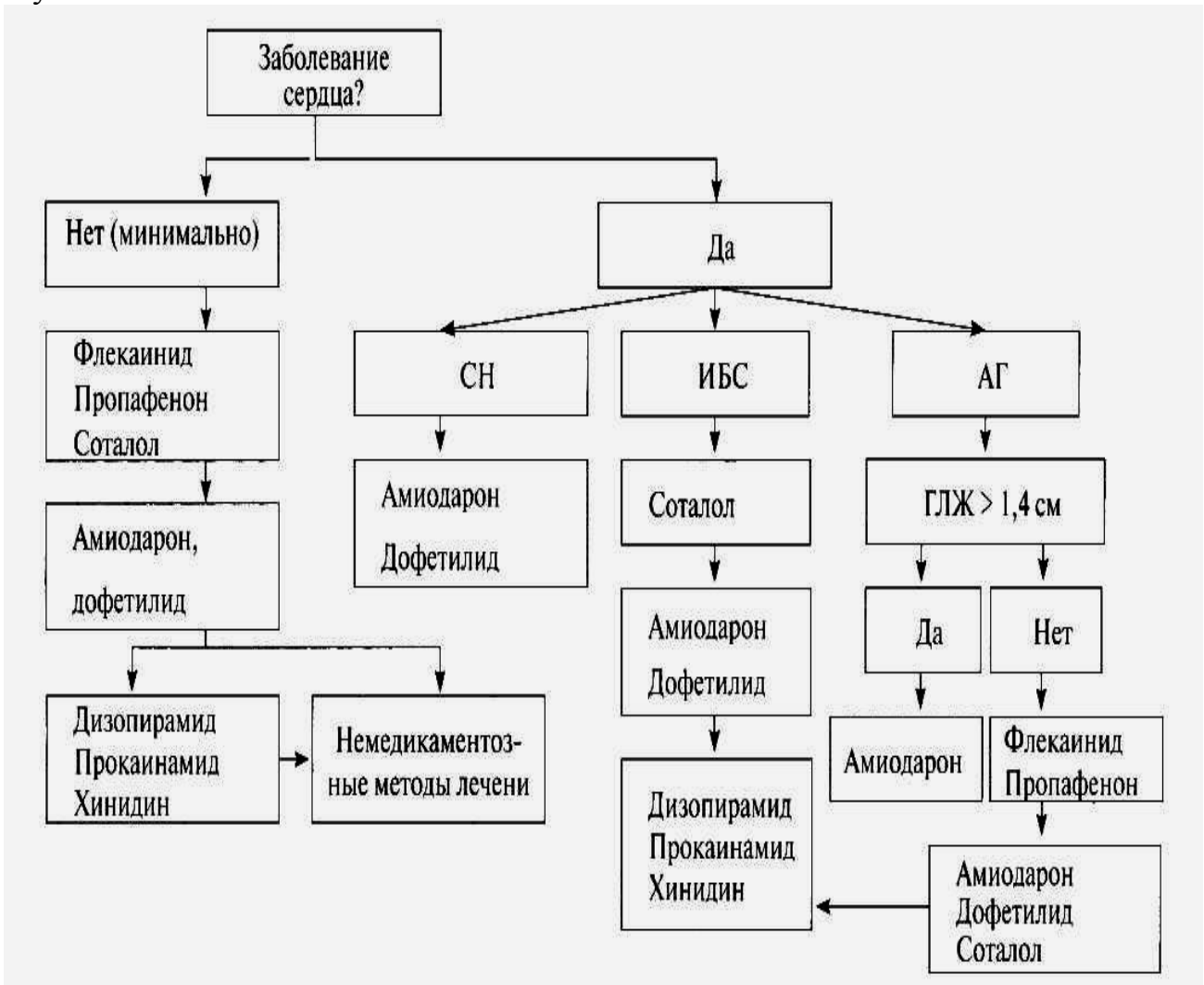


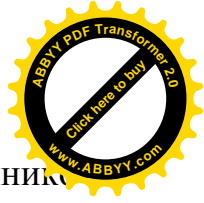
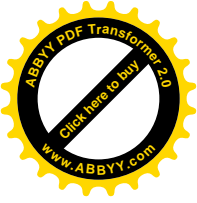
Поддержание синусового ритма.

Поддержание синусового ритма необходимо у пациентов с пароксизмальной формой ФП, у которых приступы купируются самостоятельно, и персистирующей ФП, у которых ЭК или ФК необходимы для восстановления синусового ритма. Наиболее часто используются антиаритмические препараты:

- Амиодарон (III класс);
- Дизопирамид (IA класс);
- Дофетилид (III класс);
- Флекаинид (Ic класс);
- Прокаинамид (IA класс);
- Пропафенон (Ic класс);
- Соталол (III класс);
- Хинидин (IA класс).

Алгоритм назначения ААП для поддержания синусового ритма у больных с рецидивирующей пароксизмальной или персистирующей формой ФП отражен на рисунке.





При выборе ААП для терапии ФП следует учитывать клинико-патогенетический вариант фибрилляции предсердий.

Дифференциальная терапия вагусного и адренергического вариантов ФП.

Вагусный тип ФП	Адренергический тип ФП
• Бета-адреноблокаторы, дигоксин и другие сердечные гликозиды, а также пропafenон противопоказаны	• Нежелательно применение ААП IA и IC классов (за исключением пропafenона)
• Полезны ААП IA класса (дизопирамид), а также флекаинид и амиодарон	• Показаны бета-адреноблокаторы (\pm дигоксин), а также соталол, амиодарон.
• Может быть полезной предсердная стимуляция	• Предсердная стимуляция не показана

Тактика профилактического лечения ФП.

1. Группа: первый симптомный эпизод ФП

Длительное фармакологическое лечение не оправдано.

2. Группа: рецидивирующие эпизоды ФП (не леченные).

(A) - бессимптомный

Роль антиаритмической терапии в предотвращении рецидивов ФП и профилактике инсультов не определена.

(B) - симптомный: менее 1 атаки в 3 месяца

Показано эпизодическое лечение для купирования ФП или замедления желудочкового ритма при приступе, как альтернатива постоянной профилактической антиаритмической терапии.

(C) - симптомный: более 1 атаки в 3 месяца

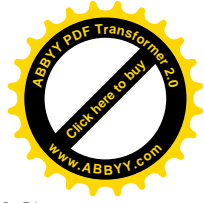
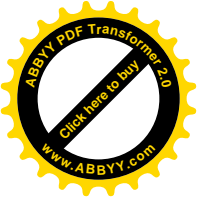
Назначение ААП III или I класса для длительной профилактики пароксизмов оправдано (выбор конкретных ААП с учетом данных, отраженных на рис.8).

3. Группа: рецидивирующие эпизоды ФП (на фоне лечения).

Третья группа - это лица резистентные к антиаритмической терапии. Им показаны препараты, действующие на АВ-проводение (дигоксин, бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, реже – кордарон, пропafenон, соталол) для контроля частоты желудочковых сокращений.

Контроль ЧЖС при ФП

При отсроченной кардиоверсии или невозможности ее проведения или неэффективности таковой, используется терапия, направленная на контролирование ЧЖС. Оптимальные ААП для контроля ЧЖС и схемы их дозирования у больных с острой и постоянной формой ФП представлены в таблицах.



Фармакологические препараты (в/в введение) для контроля ЧЖС у больных с острой ФП.

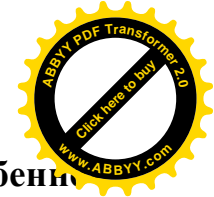
Препарат	Насыщающая доза	Начало действия	Поддерживающая доза	Основные побочные эффекты	Класс рекомендаций
Дилтиазем	0,25 мг/кг в/в в течение 2 мин	2-7 минут	Инфузия 5-15 мг в час	Гипотензия, блокада сердца, СН	I**
Эсмолол	0,5 мг/кг в течение 1 мин	5 мин	0,05-0,2 мг/кг в мин	Гипотензия, блокада сердца, брадикардия, обострение астмы, СН	I
Метопролол	2,5-5 мг в/в болюсно в течение 2 мин, до 3 раз	5 мин	Нет	Гипотензия, блокада сердца, брадикардия, обострение астмы, СН	I**
Пропранолол	0,15 мг/кг в/в	5 мин	Нет	Гипотензия, блокада сердца, брадикардия, обострение астмы, СН	I**
Верапамил	0,075-0,15 мг/кг в/в в течение 2 мин	3-5 мин	Нет	Гипотензия, блокада сердца, СН	I**
Дигоксин	0,25 мг в/в каждые 2 часа, до 1,5 мг	2 часа	0,125-0,25 мг/сут.	Побочные явления сердечных гликозидов, блокада сердца, брадикардия	IIb*

Примечание: * – класс IIb при застойной СН; ** – класс I при застойной СН; В таблицу включены лишь наиболее типичные ББ, однако можно использовать и другие в соответствующих дозах.

Антиаритмические препараты (прием per os) для контроля ЧЖС, больных с постоянной формой ФП.

Препарат	Насыщающая доза	Начало действия	Обычная поддерживающая доза*	Основные побочные эффекты	Класс рекомендаций
Дигоксин	0,25 мг per os каждые 2 часа, до 1,5 мг	2 часа	0,125-0,375 мг/сут.	Побочные явления сердечных гликозидов, синдром Фредерика, брадикардия	I
Дилтиазем	Нет	2-4 часа	120-360 мг/сут. в несколько приемов; есть форма с медленным высвобождением	Гипотензия, синдром Фредерика, СН	I
Метопролол	Нет	4-6 часов	25-100 мг 2 раза в сутки	Гипотензия, брадикардия, синдром Фредерика, обострение астмы, СН	I
Пропранолол	Нет	60-90 мин	80-240 мг/сут. в несколько приемов	Гипотензия, синдром Фредерика, брадикардия, обострение астмы, СН	I
Верапамил	Нет	1-2 часа	120-360 мг/сут. в несколько приемов; есть форма с медленным высвобождением	Гипотензия, СН, синдром Фредерика, взаимодействие с дигоксином	I
Амиодарон	800 мг/сут. в течение 1 недели, 600 мг/сут. в течение 2-й недели, 400 мг/сут. в течение 4-6 недель	1-3 недели	200 мг/сут.	Легочный фиброз, обесцвечивание кожи, гипотиреоз, отложение в роговице, нейропатия зрительного нерва, взаимодействие с варфарином, аритмогенное действие	IIb

Примечание: * — у некоторых пациентов может быть выше; в таблицу включены лишь наиболее типичные ББ, однако можно использовать и другие в соответствующих дозах.



Лечение больных с ФП на фоне синдрома WPW имеет свои особенности:

1. Катетерная абляция дополнительного проводящего пучка у симптоматич-ных больных ФП.
2. Электрическая кардиоверсия является способом выбора при очень быстром желудочковом ритме (> 200 в 1 мин) и/или нестабильной гемодинамике.
3. При широком комплексе QRS ($> 0,12$ сек) и желудочковом ритме менее 200 в 1 мин и/или стабильной гемодинамике показано использование ААП III, или IA, или IC классов, а именно: ибутилида, амиодарона (препарат выбора при ХСН), прокаинамида, флекаинида, пропафенона, сотатола.
4. Для профилактики рецидивов ФП у больных с синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта используются такие ААП как амиодарон (препарат выбора при ХСН), пропафенон, соталол, которые одновременно тормозят проведение возбуждения через АВ-узел и по дополнительным путям.
5. Не показано введение бета-блокирующих агентов, сердечных гликозидов, дилтиазема или верапамила у больных с ФП при синдроме WPW.

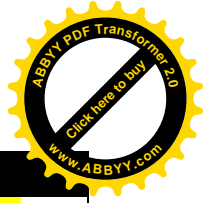
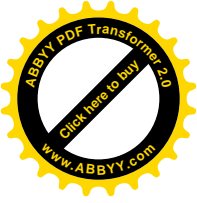
Терапия больных ФП и СССУ может быть представлена следующими рекомендациями:

1. Электрическая кардиоверсия считается методом выбора;
2. Имплантация постоянного электрокардиостимулятора с последующим назначением ААП является оптимальным методом профилактики ФП у больных с синдромом слабости синусового узла.
3. У больных с синдромом брадикардии-тахикардии без постоянного электрокардиостимулятора наиболее безопасными являются дизопирамид, прокаинамид и хинидин.

Комбинированная терапия ААП

При неэффективности монотерапии любого нарушения ритма показано использование комбинированной терапии. Оптимальные сочетания различных классов ААП и выбор комбинаций в зависимости от вида аритмий приведены в таблицах.

Группы ААП	IA	IB	IC	II	III	IV
IA						
IB	++ / +					
IC	—	+/?				
II	++	+	+			
III	+/?	+	+/?	+(амиодарон)		



IV	+	—/?	+/?	—	—	
СГ	+	—/?	—/?	++	+/?	++

Выделены цветом наиболее оптимальные сочетания.

Условные обозначения.

++ — сочетание рационально

+ — сочетание допустимо

— — сочетание потенциально опасно

? — сочетание недостаточно изучено

Препаратами выбора для комбинированной терапии являются:

Ia – хинидин, прокаинамид;

Ib – лидикаин, дифенин, мексилетин;

Ic – пропafenон;

II – пропранолол;

III – амиодарон, соталол;

IV – верапамил;

СГ – дигоксин.

(перечень составлен на основании наибольшего количества исследований, включавших данные препараты, и имеющие оптимальное соотношение эффективность/безопасность).

Выбор комбинаций при различных видах аритмий

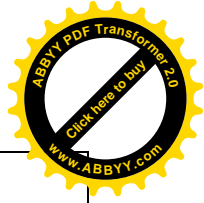
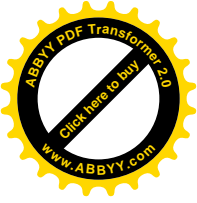
Наджелудочковые нарушения ритма	Желудочковые нарушения ритма
Ia + II или Ia + IV СГ + II или СГ + IV	Ia + Ib или Ia + II или Ia + III Ib + II или Ib + III

Дозировка ААП, используемая для купирования аритмий различается в зависимости от выраженности и варианта нарушения ритма, используемых схем фармакотерапии. В схеме приведён один из вариантов возможных подходов к дозировке ААП.

Схемы дозирования некоторых ААП

Препарат	Способ, доза и скорость введения	Максимальная разовая доза	Максимальная суточная доза
Дигоксин	В/в 0,50 мг (0,025% - 2 мл) (1 ампула) в 10 мл 5% раствора глюкозы – в виде болюса за 3 – 5 мин. Повторно через 3 – 4 часа – 1 – 2 мл.	0,75 мг	1 – 2 мг

Верапамил	В/в 5 мг (1 ампула) (0,25% - 2 мл) медленно в течение 10 – 60 с. Повторно через 10 – 30 мин. в дозе 5 – 10 мг. Внутри – 80 мг x 3 – 4 раза в день.	10 мг	30 мг 480 мг
Пропранолол	В/в 1 мг (0,1% раствор – 1 мл) медленно за 1 – 2 мин. Повторно через 3 – 5 мин. – 1 мг Внутри – 160 – 240 мг/сут	1 мг	5 мг 480 мг
Амиодарон	В/в 300 – 450 мг – болюс в течение 30 с – 3 мин.; далее поддерживающая инфузия – 300 мг в 250 мл 5% раствора глюкозы в течение 1 – 2 ч при скорости введения 5 – 2,5 мг/мин. (80 – 40 кап. в мин.). Внутри 600 – 800 мг/сут. 1 – 2 нед., затем 200 – 400 мг/сут.	450 мг	750 мг 2000 мг
Дифенилгидантоин	В/в 100 – 200 мг в течение нескольких минут. Повторно каждые 5 мин. по 50 – 100 мг. Внутри 400 – 600 мг/сут	300 мг	1000 мг
Дизопирамид	Внутри – болюс 200 – 300 мг, затем 100-200 мг 4 раза в сут.	300 мг	800 мг (до 1200 – 1600 мг)
Магния сульфат	В/в 2 г за 1-2 мин. Затем инфузия 5 г в течение 6 час. (2-20 мг/мин)		
Хинидин	Внутри: 1) 0,2 – 0,3 г каждые 2 – 3 ч. 2) 0,2 г 6 р в день – 1 ^{ый} день. Затем ежедневно увеличивают дозу на 50 мг/сут.	0,4 г	1,6 – 2 г (редко 4 г)
Бретилия тозилат	5 мг/кг (5% р-р 0,1 мл/кг) в течение 10 – 15 мин.		30 мг/кг
Пропафенон	Внутри 150 мг 3 р в день В/в 1 – 2 мг/кг	300 мг	1200 мг
Аденозин	В/в 6 мг за 2 сек. Два повтора через 1 – 2 мин. по 12 мг за 2 сек.		
Лидокаин	В/в болюс 80 мг (2% - 4 мл) в течение 3 – 4 мин., затем в/в кап (20 кап/мин.) 6 мл 2% р-р в 60 мл. изотонического раствора.	100 мг (иногда 120 мг)	3 г при медленной инфузии со скоростью 1 – 3,5 мг/мин.



Ново- каинамид	Внутрь - болюс 750 – 1000 мг, затем 250 – 750 мг х 3 – 4 раза в день.	1 г	6 г
	В/в: 1) 0,5 – 1 г (5 – 10 мл 10% р-ра) (каждые 2 мин. вводят по 0,1 – 0,2 г); 2) болюс – 10% р-р 0,1 мл/кг за 40 – 60 мин. (р-ть в 100 мл 5% глюкозы, скорость 30 – 50 кап/мин.). Затем 10% - 5 мл р-ть в 250 мл 5% глюкозы со скор. 20 – 30 кап/мин. 3) 1 мл 10% р-ра каждые 5 мин. В/м 0,5 – 1 г.	1 г	3 г

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ГЕМОСТАЗ

Гемостаз – это процесс, направленный на сохранение крови в сосудистом русле, предотвращение кровоточивости и восстановление кровотока в случае окклюзии сосуда тромбом.

Процесс гемостаза можно разделить на четыре последовательных этапа, которые частично дополняют друг друга:

1) локальная вазоконстрикция, которая ограничивает первоначальную кровопотерю и способствует накоплению тромбоцитов и плазменных факторов свертывающей системы крови в месте повреждения сосудистой стенки;

2) адгезия и агрегация тромбоцитов, которые завершаются образованием тромбоцитарного тромба;

3) активация свертывающей системы крови, приводящая в конечном счете к образованию фибрина, который укрепляет тромбоцитарный тромб;

4) восстановление кровотока в результате удаления из просвета сосуда тромботических масс с помощью фибринолитических механизмов.

В настоящее время считается общепринятым, что тромбообразование представляет собой конечный результат сложного взаимодействия между компонентами сосудистой стенки, тромбоцитами и плазменными белками свертывающей и противосвертывающей систем крови.

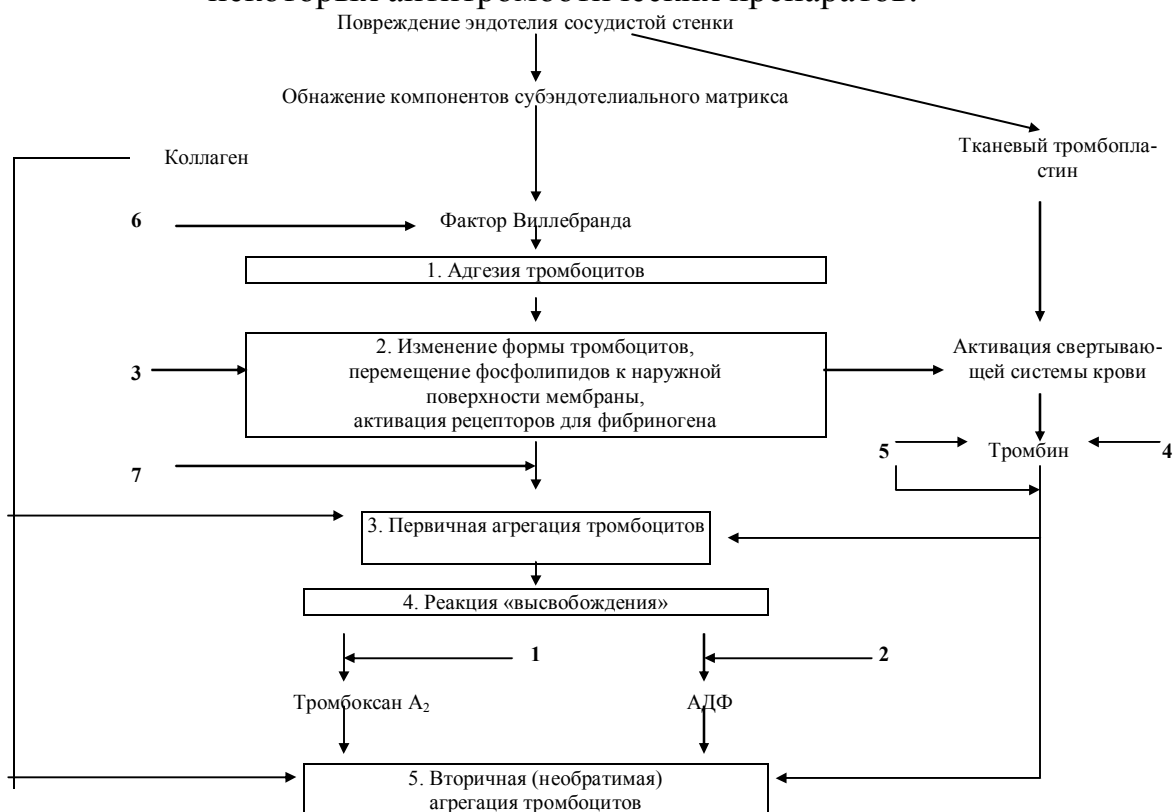
Процесс тромбогенеза

При повреждении эндотелиальных клеток (ЭК) образование защитных факторов нарушается, выделяется тканевой тромбопластин, который индуцирует внешний путь свертывания крови. Кроме того, в месте повреждения ЭК тромбоциты соприкасаются с компонентами субэндотелиального матрикса (в т.ч. коллагеновыми волокнами), связываются между собой, обеспечивая адгезию (при-

липание) тромбоцитов к сосудистой стенке. Затем, при участии фактора Виллебранда (в комплексе с VIII фактором) происходит изменение формы и свойств тромбоцитов, приводящие к их первичной агрегации.

Наряду с этим развивается «реакция высвобождения», т.е. из тромбоцитов секретируется АДФ, индуцирующий вторичную агрегацию. Кроме того, в тромбоцитах из арахидоновой кислоты при участии ЦОГ и тромбоксансинтетазы синтезируется тромбоксан А₂, также стимулирующий вторичную агрегацию. Каждый из перечисленных агентов (коллаген, АДФ, тромбоксан А₂, тромбин и др.) имеют на поверхности тромбоцитов специфические рецепторы, воздействие на которые в конечном итоге приводит к активации гликопротеидных комплексов IIb/IIIa, которые служат рецепторами для фибриногена. Фосфолипиды активированных тромбоцитов способствуют адсорбции на своей поверхности плазменных факторов свертывания крови, ускоряют образование тромбина. Одновременно с вышеуказанным процессом идет каскад реакций свертывающей системы крови.

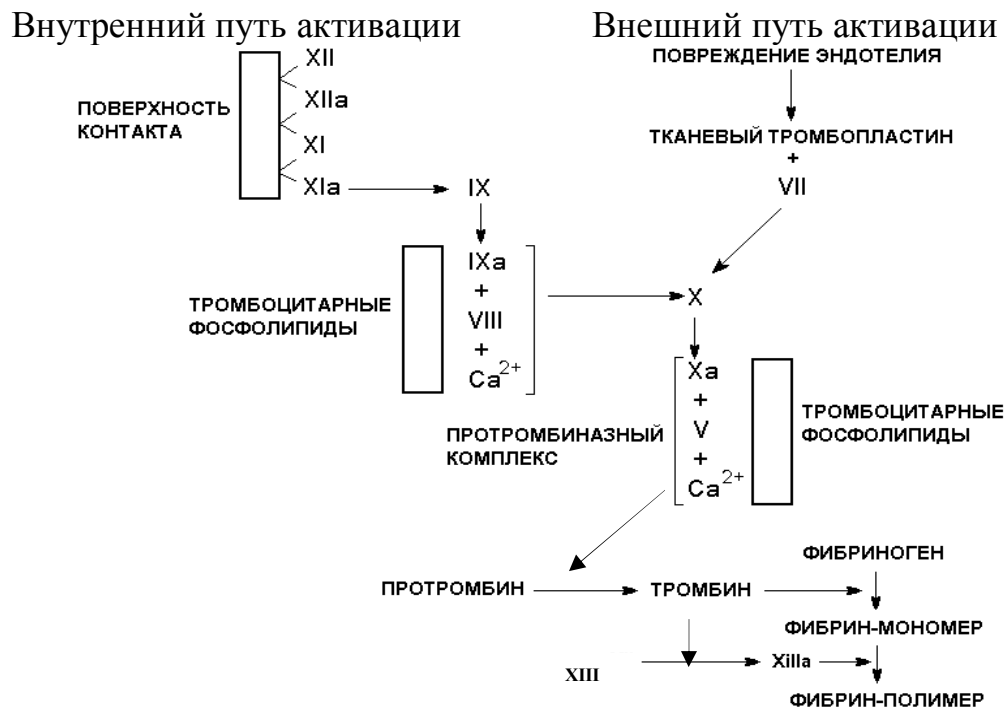
Образование тромбоцитарного тромба и места приложения действия некоторых антитромботических препаратов.



Места приложения действия антитромботических препаратов: **1** – аспирин; **2** – дипиридамо́л; **3** – тиклопидин; **4** – гепарин; **5** – гирудин; **6** – моноклональные антитела против фактора Виллебранда; **7** – моноклональные антитела против гликопротеидных комплексов IIb/IIIa (т.е. против рецепторов для фибриногена).



Схема активации свертывающей системы крови.



Оба процесса дополняют друг друга и в результате из тромбоцитарного тромба образуется фибриновый тромб.

В процессе свертывания крови тромбин оказывает влияние на тромбомодулин, связываясь с ним, индуцирует фибринолиз. В этом процессе также участвуют антитромбин III, эндогенный гепарин и плазмин, образующийся из плазминогена под влиянием активатора плазминогена тканевого (в большей мере, т.к. имеет большее сродство к фибрину) и урокиназного типов. Вышеперечисленное сопровождается лизисом тромба.

Классификация ЛС, влияющих на гемостаз

I. Антитромботические ЛС.

1. Тромболитики.
2. Дефибринирующие ЛС.
3. Антикоагулянты.
4. Антиагреганты.

II. Гемостатики.

Тромболитики

I. Активированный *in vitro* плазминоген:

- Фибринолизин.

II. Активаторы эндогенного плазминогена.

1. Поколение I (неселективные – в равной степени активируют плазминоген, циркулирующий в крови и связанный с фибрином):
 - стрептокиназа,
 - урокиназа,
 - стрептодеказа.
2. Поколение II (относительно селективные по отношению к связанному с фибрином плазминогену):
 - проурокиназа (рекомбинантный предшественник урокиназы),
 - анизоилированный (ацетилованный) плазминоген – стрептокиназный комплекс – АПСК (анистреплаза),
 - тканевой активатор плазминогена – ТАП (альтеплаза),
3. Поколение III (селективные и высокоактивные препараты в отношении связанного с фибрином плазминогена):
 - рекомбинантный ТАП (ретеплаза),
 - модифицированная (мутантная) форма ТАП (тенектеплаза) – обладает наибольшей фибринспецифичностью по сравнению с альтеплазой и ретеплазой.

Механизм действия

Препараты напрямую или через образование комплекса с активатором плазминогена влияют на плазминоген, переводя его в плазмин, который вызывает лизис фибрина. Стрептокиназа и АПСК характеризуются непрямым связыванием с плазминогеном и наличием антигенных свойств, другие препараты (урокиназа, ТАП, ретеплаза, тенектеплаза) обладают прямым взаимодействием с плазминогеном и им не свойственны антигенные эффекты.

Показания к тромболитической терапии

1. ОИМ (первые 6 – 12 часов).
2. Массивная или субмассивная ТЭЛА.
3. Периферические артериальные тромбозы.
4. Тромбоз центральной вены сетчатки.
5. Тромбозы других вен (печен., почеч., кроме вен нижних конечностей).
6. Тромбозы дополнительных сосудистых шунтов (аортокоронарных и др.).
7. Тромбоз протеза трехстворчатого клапана сердца.

Противопоказания к тромболитической терапии

Абсолютные противопоказания.

- Острое внутреннее кровотечение.

- Кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей.
- Обширная операция, травма с возможным повреждением внутренних органов.
- Травма или операция на головном или спинном мозге.
- Артериальная гипертензия (АД выше 200/120 мм рт.ст.).
- Геморрагический диатез, тромбоцитопения (число тромбоцитов меньше 100 000 в 1 мм³).
- Геморрагический инсульт в анамнезе.
- Подозрение на расслаивающую аневризму аорты или острый панкреатит.
- Аллергическая реакция на препарат.

Относительные противопоказания.

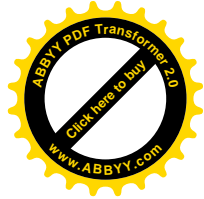
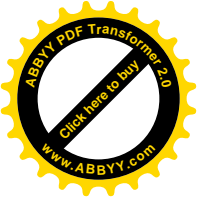
- Артериальная гипертензия – АД > 180/110 мм рт.ст.
- Заболевания, сочетающиеся с повышенным риском развития кровотечения, включая тяжелые заболевания печени или почек.
- Сосудистое заболевание головного мозга.
- Травма головного мозга, операция на головном или спинном мозге, кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей в анамнезе.
- Тромбоз глубоких вен нижних конечностей.
- Наличие тромба в полостях сердца.
- Острый перикардит или инфекционный эндокардит.
- Диабетическая геморрагическая ретинопатия.
- Обширные ожоги.
- Беременность.
- Переломы костей.
- Предшествующая терапия стрептокиназой или АПСК (особенно в первые 4 – 9 мес), если предполагается повторное введение этих препаратов (другие тромболитические препараты не противопоказаны).

Методы контроля

- частично активированное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- содержание фибриногена;
- концентрация продуктов деградации фибриногена.

Побочные эффекты

- 1) геморрагические осложнения;
- 2) аллергические реакции;



3) стойкая гипотония.

Дефибринирующие препараты:

- анкрод,
- рептилаза.

Получают их из яда змей. Препараты этой группы оказывают влияние на превращение фибриногена в фибрин, отщипывая от фибриногена только фибринопептид А (в отличие от тромбина, который расщипляет аргиниловые связи м/у фибринопептидами А и В), что приводит к образованию атипичного фибрина, который быстро лизируется плазмином. После в/в введения этих препаратов уровень фибриногена снижается в течение 0,5 – 1 часа почти до нуля и сохраняется в течение 12 – 24 часов.

Наиболее эффективны при лечении больных с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей.

Методы контроля

- 1) тромбиновое время;
- 2) уровень фибриногена.

Антикоагулянты

Классификация

1. Прямого действия.

1.1. Зависимые от антитромбина III (АТ III):

- а) обычный нефракционированный гепарин (НФГ);
- б) низкомолекулярные гепарины (НМГ)
 - эноксапарин (клексан),
 - надропарин (фраксипарин),
 - дальтепарин (фрагмин),
 - ревиварин (кливарин),
 - тинзапарин (логипарин);
- в) фондапаринукс (арикстра)
- г) сулодексид (вессел);
- д) данапароид (ломопарин).

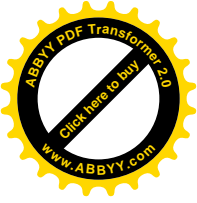
1.2. Независимые от антитромбина III:

- а) гирудин, бивалирудин;
- б) аргатробан, ксимелагатран.

2. Непрямого действия.

2.1. Производные кумарина:

- варфарин (кумадин),



- бисгидроксикумарол (дикумарин),
- этилбискумацетат (неодикумарин, пелентан),
- аценокумарол (синкумар).

2.2. Производные индандиона:

- омефин,
- фениндион (фенилин).

Антикоагулянты прямого действия, зависимые от уровня антитромбина – III

Нефракционированный гепарин

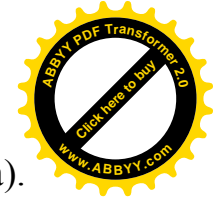
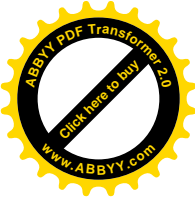
Гепарин взаимодействует с АТIII (а в высоких концентрациях и с «кофактором гепаринаII») и образовавшийся комплекс вызывает инактивацию тромбина (за счет связи комплекса с активным центром тромбина) и фактора Ха, причем снижение активности тромбина (фактор IIa) и фактора Ха происходит в равной степени. Вследствие вышеуказанного блокируется превращение фибриногена в фибрин.

Другие эффекты гепарина:

- гипополипидемический,
- антипролиферативный (на гладкую мускулатуру сосудов),
- антиагрегантный (хотя возможно и повышение агрегации тромбоцитов),
- диуретический,
- антикомплементарный,
- гипотензивный.

Основные показания к назначению гепарина в кардиологии

1. Острая ТЭЛА.
2. Нестабильная стенокардия.
3. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей (профилактика и лечение).
4. Острый ИМ (дополнение к тромболитической терапии, профилактика тромбоэмболических осложнений у больных с высоким риском).
5. Баллонная коронарная ангиопластика (профилактика реокклюзии в первые часы или сутки).
6. Преходящее нарушение мозгового кровообращения (лечение в случае неэффективности аспирина и других препаратов).
7. Острый тромбоэмболический инсульт кардиогенного происхождения (лечение, например, больных с мерцанием предсердий или протезами клапанов сердца).



8. Другие артериальные и венозные тромбозы (лечение и профилактика).

Противопоказания к назначению гепарина

1. Острое внутреннее кровотечение.
2. Кровотечение из желудочно-кишечного тракта или мочеполовых путей.
3. Геморрагический инсульт, травма или операции на головном либо спинном мозге.
4. Операция, травма с возможным повреждением внутренних органов.
5. Геморрагический диатез.
6. Геморрагический инсульт в анамнезе.
7. Артериальная гипертензия – АД выше 180/120 мм рт. ст.
8. Индуцированная гепарином тромбоцитопения в анамнезе.
9. Подозрение на расслаивающую аневризму аорты или острый панкреатит.
10. Острый перикардит, инфекционный эндокардит, диабетическая геморрагическая ретинопатия.

Схемы гепаринотерапии:

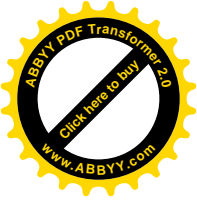
1. Лечебные при острых состояниях
 - в/в непрерывное введение – болюс 60– 70 ЕД/кг (но не более 5000 ЕД), далее постоянная внутривенная инфузия гепарина с начальной скоростью 12 – 15 ЕД/кг/ч (но не более 1000 ЕД/ч). В последующем доза подбирается по АЧТВ.
 - в/в прерывистое введение – 5000ед 6 раз в сут.
2. Профилактические цели
 - п/к малые (10 - 15тыс ед/сут) или средние (20 - 30 тыс ед/сут) дозы гепарина. Кратность введения – 4раза в сут или 2 раза в увеличенной дозе (12500ед).

Методы контроля

1. АЧТВ увеличивают в 1,5 – 2 раза.
2. Время свертывания крови увеличивают в 2 – 2,5 раза.
3. Тромбиновое время.
4. Активированное время рекальцификации.
5. Тромбоэластограмма, число тромбоцитов (не менее 100 тыс./мм³).
6. Анализ мочи на гематурию.

Побочные эффекты

- 1) кровотечение,



- 2) тромбоцитопения,
- 3) повышение активности трансаминаз,
- 4) аллергические реакции,
- 5) остеопороз,
- 6) синдром отмены.

Низкомолекулярные гепарины

Гепарины с молекулярной массой менее 7000 дальтон.

Отличия НМГ от НФГ:

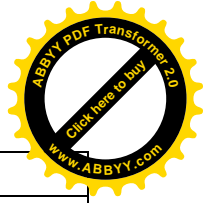
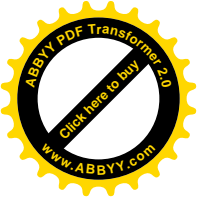
1. Почти не влияет на инактивацию тромбина, но инактивирует фактор Ха, что более эффективно, т.к. связывание 1ед фактора Ха предотвращает образование 50ед тромбина. Соотношение инактивации фактора Ха:Па составляет 2:1 – 4:1.
2. Длительное действие. Возможность 1-2 кратного введения в сутки.
3. Высокая (90%) биодоступность после глубокого п/к введения (у НФГ биодоступность 15 – 20%).
4. Монопиковая (плавная) элиминация (НФГ имеет два фазы элиминации – быструю и медленную). Основной путь выведения – почки. При ХПН T1/2 значительно увеличивается.
5. Низкая связь с белками плазмы, следовательно сохранение антикоагулянтной активности даже при введении небольших доз.
6. Низкая частота развития тромбоцитопении и геморрагических осложнений.
7. Отсутствие необходимости в тщательном лабораторном контроле безопасности лечения.

Основные показания к применению НМГ:

ОИМ, нестабильная стенокардия, лечение и профилактика венозных тромбозов, лечение ТЭЛА.

Тактика дозирования НМГ для лечения острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда

Дальтепарин	120 антиХаЕД/кг (максимально 10000 анти ХаЕД/кг) подкожно каждые 12 ч.
Эноксапарин	1 мг/кг (100 антиХаЕД/кг) подкожно каждые 12 ч. Непосредственно перед первой подкожной инъекцией можно вве-



	сти внутривенно болюс в 30 мг (3000 антиХаЕД)
Надропарин	Внутривенно болюс 86 антиХаЕД/кг, сразу за этим подкожно 86 антиХаЕД/кг каждые 12 ч.

Побочные эффекты, противопоказания к применению НМГ такие же, как при терапии НФГ.

Селективные ингибиторы Ха-фактора (фондапаринукс)

Основные характеристики фондапаринукса

- селективное ингибирование Ха-фактора
- 100% биодоступность при п/к введении
- полувыведение 17 часов, антитромботическая активность 24 часа
- не связывается с другими протеинами плазмы (кроме АТIII)
- предсказуемый антикоагулянтный ответ
- нет необходимости в лабораторном мониторинге
- 2,5мг п/к однократно в день, без учета массы тела

При ОКС фондапаринукс может служить альтернативой НМГ (эноксапарину) или НФГ, особенно у больных с высоким риском геморрагических осложнений или наличии гепарининдуцированной тромбоцитопении.

Гепариноиды

Это гликозаминогликаны, с высоким содержанием индуровой кислоты, обладающие антикоагулянтным действием: гепарана сульфат; дерматана сульфат (и препараты, содержащие их в своем составе)

Сулодексид

Состоит из быстрой фракции гепарина (80%) и дерматана (20%). Быстрая фракция обладает выраженной антитромботической активностью, инактивирует тромбин(IIa) и фактор Ха. Дерматан нейтрализует активность факторов свертывания при участии кофактора гепарина II.

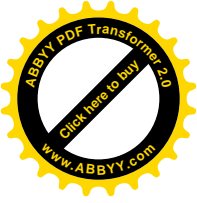
Сулодексид эффективен как при парентеральном введении, так и при приеме внутрь.

Схемы дозирования зависят от цели применения и нозологии.

В/в 600ед/сут, в/м 750ед 2 раза в сут, внутрь 500ед/сут.

Сулодексид имеет следующие показания к применению:

1. Профилактика и лечение тромбоза глубоких вен нижних конечностей, ТЭЛА.
2. Вторичная профилактика после острого инфаркта миокарда.
3. Лечение облитерирующего атеросклероза нижних конечностей.
4. Профилактика тромбоза аортокоронарных шунтов.



Данапароид

Состоит из гепарана (80%), дерматана, хондроитина и некоторых низкомолекулярных фракций гепарина.

Основное показание к применению – профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и профилактика тромбоэмболий. Данапароид может быть использован у больных с тромбоцитопенией (в т.ч. индуцированной гепарином).

Методы контроля:

1. АЧТВ;
2. Тромбиновое время.

Побочные эффекты, противопоказания такие же как у НФГ.

Антикоагулянты, не зависящие от антитромбина – III

Гирудин

Механизм действия: препарат напрямую связывается с активным центром тромбина и инактивирует его.

Показания к применению: гирудин может использоваться для профилактики и лечения артериальных и венозных тромбозов.

Дозирование: в/в 0,02 – 0,05 мг/кг/час, п/к 0,3 – 0,5 мг/кг 2 – 3 раза в сут.

Метод контроля: АЧТВ

Гирудин и его аналоги, в отличие от НФГ, обладают рядом преимуществ:

- активность гирудина не зависит от уровня антитромбина III,
- фактор 4 тромбоцитов и гепариназа печени не изменяют активность гирудина,
- гирудин инактивирует тромбин, связанный с фибриновым сгустком, т.е. оказывает избирательное действие на тромбообразование.

Однако, применение гирудина ограничивается высокой стоимостью препарата.

Бивалирудин (синтетический аналог гирудина) используется при ЧКВ, нестабильной стенокардии.

Аргатробан применяется при проведении ЧКВ у больных с тромбоцитопенией, вызванной НФГ.

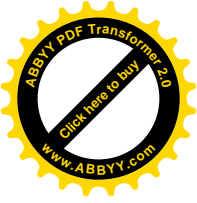
Антикоагулянты непрямого действия

Механизм действия.

Препараты этой группы блокируют печеночный синтез витамина К, необходимого для синтеза в печени факторов свертывания крови.

Фармакодинамика.

Латентный период 12 – 24 часа.



Максимум действия 24 – 48час.

Характерно наличие кумулятивной способности.

Гипокоагулирующий эффект сохраняется в течение 2 – 4 дней после отмены препарата.

Тактика дозирования.

В первые 2 – 3 дня дают насыщающую дозу, затем – поддерживающую. Курс – 3 – 6 нед. и более в зависимости от показаний

Производные кумарина реже вызывают аллергические реакции и дают более стабильный антикоагулянтный эффект. Препаратом выбора в настоящее время для пероральной антикоагулянтной терапии является варфарин (кумадин, мареван). После приема внутрь варфарин быстро и полностью всасывается в желудочий кишечном тракте. Максимальные концентрации препарата в плазме крови у здоровых лиц обнаруживаются через 60 – 90 мин. Обычно $T_{1/2}$ колеблется от 36 до 44 ч, а длительность антикоагулянтного действия — 4 – 5 дней. Варфарин почти полностью находится в связанном белками плазмы состоянии, и лишь 1 – 3% свободного варфарина оказывают влияние на превращения витамина К в печени.

Схема дозирования варфарина:

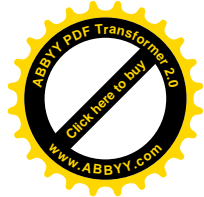
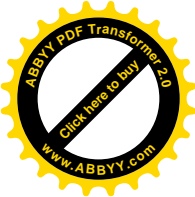
Начальная доза – 5 мг/сут, средняя – 10 – 30 мг/сут, поддерживающая – 5 – 10 мг/сут.

Алгоритм насыщения варфарином на фоне гепаринотерапии.

Назначить гепарин (нефракционированный или гепарин с низким молекулярным весом в лечебной дозе) + варфарин в дозе 5 мг в течение 2-х дней	
Измерить МНО на третий день	
МНО	Действие
< 1,8	- Продолжить гепарин в лечебной дозе. - Увеличить дозу варфарина на 1/2 таблетки. - Определить МНО через 1 день.
1,8-2,0	- Продолжить гепарин в половинной лечебной дозе. - Дозу варфарина не менять. - Определить МНО на следующий день.
2,0-3,0	- Отменить гепарин. - Дозу варфарина не менять. - Определить МНО через 1-2 дня. Далее коррекция дозы АВК по стандартной схеме под контролем МНО.

Методы контроля терапии непрямими антикоагулянтами:

1. АЧТВ – увеличивают в 2-4 раза от исходного; МНИ 2,0 – 3,5.



2. Протромбиновое время.
3. 1 раз в 7 – 10 дней рекомендуют определять уровень фибриногена, фибринолитическую активность, продукты деградации фибриногена.

Побочные эффекты:

1. Геморрагические реакции.
2. Аллергические реакции.
3. Токсические реакции со стороны ЖКТ.
4. Передозировка варфарина проявляется (на раннем этапе) образованием синяков, кровоточивостью десен, гематурией, обильными носовыми кровотечениями и месячными.

Основные показания к применению:

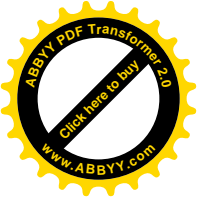
1. Первичная профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболий у больных с постоянной ФП, застойной ХСН, тромбом в левом желудочке.
2. Вторичная профилактика венозного тромбоза у больных перенесших острую ТЭЛА и/или тромбоз глубоких вен нижних конечностей (после гепаринотерапии).
3. Профилактика артериальных и венозных эмболий кардиогенного происхождения у больных с ФП, протезированием клапанов, обширным ИМ, тромбом в левом желудочке.

Побочные эффекты, противопоказания такие же, как у НФГ.

Антиагреганты

- I. Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)
 - ацетилсалициловая кислота (аспирин).
- II. Модуляторы системы аденилатциклаза /ц АМФ
 - дипиридабол (курантил).
- III. Тиенопиридины:
 - тиклопидин (тиклид),
 - клопидогрел (плавикс).
- IV. Блокаторы П₂/У₁а – рецепторов тромбоцитов:
 - абциксимаб,
 - тирофибан,
 - эптифибатид,
 - монофрам.

Ацетилсалициловая кислота



Механизм действия.

Блокирует ЦОГ и нарушает при этом синтез тромбоксана А₂ (оказывает преимущественное влияние на агрегацию тромбоцитов). За счет необратимой блокады ЦОГ антиагрегантный эффект сохраняется в течение 5 – 7 дней после однократного приема аспирина.

Показания к применению: первичная профилактика ИМ у больных высокого риска, лечение и вторичная профилактика ИМ, ОКС, стабильная стенокардия, аортокоронарное шунтирование, ЧКВ, сосудистые заболевания головного мозга, протезированные клапаны сердца, облитерирующие заболевания нижних конечностей, ФП.

Тактика дозирования: наиболее оптимальна схема малых доз – 75-150 (160) мг/сут. В ряде ситуаций может использоваться схема средних доз - 160 – 325 мг/сут.

Побочные эффекты: раздражающее действие на ЖКТ, аллергические реакции, гематотоксическое и гепатотоксическое действие, геморрагические реакции.

Ацетилсалицилат лизина (ласпал)

Имеет следующие преимущества перед аспирином:

1. возможность парентерального введения (в/м, в/в),
2. высокая биодоступность при пероральном приеме,
3. низкая частота желудочно-кишечных побочных эффектов.

Дозировка: 180 мг ласпала соответствуют 100 мг аспирина (при приеме внутрь).

Методы контроля (общие для антиагрегантов):

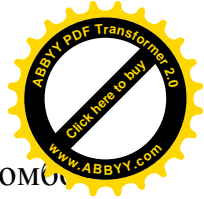
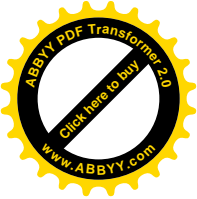
- время кровотечения;
- пробы на агрегацию тромбоцитов с АДФ и коллагеном.

Противопоказания (общие для антиагрегантов):

- Повышенная чувствительность к препарату, аллергия в анамнезе на нестероидные противовоспалительные средства.
- Заболевания с кровотечением в анамнезе.
- Тяжелые заболевания печени, почек с нарушением их функции.
- Гематологические нарушения (тромбоцитопения, гипопротромбинемия)

Дипиридамол

Механизм действия:



- тормозит ФДЭ, тем самым увеличивая содержание цАМФ в тромбоцитах;
- увеличивает высвобождение простаглицлина из ЭК;
- увеличивает содержание аденозина в крови, что приводит к стимуляции аденилатциклазы и увеличению содержания цАМФ в тромбоцитах;

Оказывает влияние и на адгезию и на агрегацию тромбоцитов.

Дозировка: 75 – 100мг 3 – 4 раза в сут.

Основные показания:

Нарушение мозгового кровообращения (в сочетании с аспирином), облитерирующие заболевания периферических сосудов.

Побочные эффекты:

- раздражающее действие на ЖКТ;
- тромбоцитопения, кровоточивость;
- гипотония, брадикардия;
- синдром «обкрадывания» у больных с выраженным атеросклерозом коронарных артерий (дискутабельное побочное действие).

Тиенопиридины

Механизм действия:

- ингибируют АДФ обусловленную (а также обусловленную другими факторами - коллагеном, тромбином и т.д.) агрегацию тромбоцитов;
- тормозят «реакцию высвобождения» тромбоцитов.

Фармакодинамика:

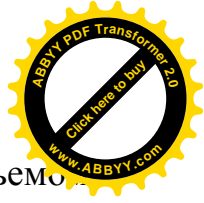
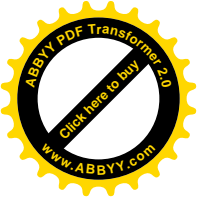
Антиагрегантный эффект появляется через 24 – 48 часов после приема внутрь, максимум – через 3 – 5 дней, сохраняется в течение 3 дней после отмены препарата.

Тактика дозирования тиенопиридинов

Клопидогрел	75 мг 1 раз в сутки; для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза 300 – 600 мг
Тиклопидин	250 мг 2 раза в сутки; для более быстрого начала эффекта может быть использована нагрузочная доза 500 мг.

Основные показания к применению.

1. Как альтернатива аспирину: для вторичной профилактики ИМ, нестабильной стенокардии, ишемического инсульта, профилактика тромбоза при облитерирующих заболеваниях нижних конечностей, после планового аортокоронарного шунтирования.



2. В комбинации с аспирином: при ОКС без подъема ST, ОИМ с подъемом ST, ЧКВ (стентирование), после аортокоронарного шунтирования, выполненного в связи с острым коронарным синдромом без подъема ST.

Побочные эффекты.

Кожные реакции (сыпь), геморрагические осложнения, раздражающее действие на ЖКТ, нейтропения, увеличение уровня трансаминаз.

Клопидогрел лучше переносится, чем тиклопидин (меньше число нейтропений и желудочно-кишечных кровотечений).

Блокаторы Пв/Ша рецепторов тромбоцитов

Механизм действия.

Препараты этой группы ингибируют Пв/Ша рецепторы тромбоцитов, нарушая процесс связывания их с фибриновыми волокнами, тем самым тормозят агрегацию тромбоцитов.

Показания к применению.

Назначение блокаторов Пв/Ша рецепторов оптимально у больных с острым коронарным синдромом (группа высокого риска), чрезкожной реваскуляризации миокарда в качестве дополнения к традиционной антитромботической терапии.

Тактика дозирования препаратов при остром коронарном синдроме

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.

Основные побочные эффекты:

- кровотечение,
- аллергические реакции,
- желудочно-кишечные расстройства,
- тромбоцитопения.

Противопоказания:

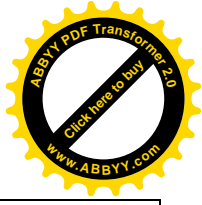
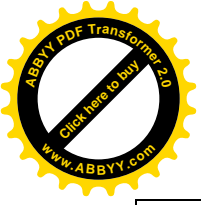
- заболевания, сопровождающиеся или угрожаемые по кровотечению,
- тромбоцитопения (менее 100 тыс./мм³),
- хирургическая операция или травма,
- тяжелая АГ.

Гематостатические препараты

Классификация

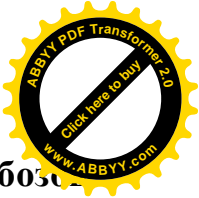


1. Прокoагулянты прямого действия (антидоты прямых антикоагулянтов):
 - протамина сульфат.
2. Прокoагулянты непрямого действия (антидоты не прямых антикоагулянтов):
 - конакион (витамин К1),
 - викасол (витамин К3).
3. Ингибиторы фибринолиза (антидоты тромболитиков):
 - аминокaproновая кислота,
 - аминoметилбензойная кислота,
 - транексамовая кислота,
 - трасилол.
4. Тромбоцитарные проагреганты (антидоты антиагрегантов):
 - этамзилат (дицинон).



Характеристика основных гемостатических средств

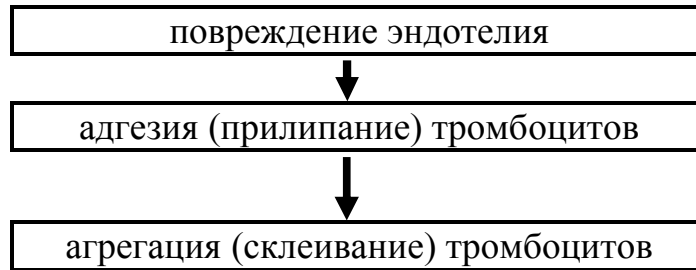
Препарат	Механизм действия	Дозировка	Побочные эффекты	Противопоказания	Показания
Протамина сульфат	Инактивирует гепарин за счет взаимодействия с ним.	1 мг протамина сульфата нейтрализует 85 – 100 ед гепарина. Суточная доза 5 – 8 мг/кг, в/в в 2 приема. Курс до 3 дней.	Брадикардия. Гипотония. Тошнота, рвота. Аллергия.	Гипотония. Тромбоцитопения.	Передозировка гепарина. После операций на сердце и сосудах с экстракорпоральным кровообращением.
Аминокапроновая кислота	Блокирует действие активаторов плазмина, угнетает действие плазмина, частично ингибирует кинины.	Внутрь: 5 – 30 г/сут. в 3 – 6 приемов. В/в: 4 – 5 г в первый час, затем 1 г/час. Максимальная суточная доза 30 г.	Гипотензия. Брадикардия. Аритмии. Тошнота. Диарея.	Нарушения функции почек. Склонность к тромбозам и эмболиям.	Кровотечения при хирургических вмешательствах, тромболитической терапии. Массивные переливания консервированной крови.
Викасол	Является синтетическим аналогом витамина К, восстанавливает процесс образования в печени факторов свертывания крови.	Внутрь: 30 – 60 мг/сут. Парентерально: 15 – 30 мг/сут. (в/м).	Гиперпротромбинемия. Гипербилирубинемия.	Непереносимость препарата. Тяжелое нарушение функции печени.	Кровотечения, обусловленные дефицитом протромбина (в т.ч. индуцированные непрямыми антикоагулянтами).
Этамзилат	Активирует образование тромбопластина, нормализует проницаемость сосудистой стенки.	Внутрь: 250 – 500 мг 3 – 4 раза в день. Парентерально: 125 – 250 мг 3 – 4 раза в день.	Изжога. Головокружение. Гиперемия лица. Гипотензия. Парестезии.	Геморрагии, вызванные антикоагулянтами.	Капиллярные кровотечения.



Выбор препаратов для длительной терапии и профилактики тромбозов после острого периода

I. Артериальные тромбозы (высокое АД).

Основной механизм:



Выбор – антиагреганты.

II. Венозные тромбозы (низкое АД).

Основной механизм:

коагуляция плазмы и выпадение фибрина

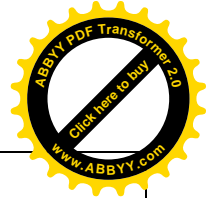
Выбор – антикоагулянты.

Тактика антитромботической терапии (лечение и профилактика) артериальных и венозных тромбозов

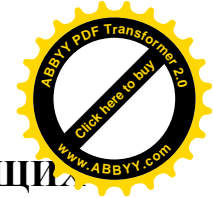
Характеристика больного	Препараты выбора
Стабильная стенокардия	Аспирин 75-100мг/сут (пожизненно) Клопидогрел 75 мг/сут (при наличии противопоказаний к приему аспирина)
Больные, перенесшие ОКС со стойким подъемом сегмента ST	Аспирин 75-100мг/сут (пожизненно) + клопидогрел 75 мг/сут не менее 4недель, при возможности - до года
Больные, перенесшие ОКС без стойкого подъема сегмента ST	Аспирин 75-100мг/сут (пожизненно) + клопидогрель 75 мг/сут в течение 1 года.
Больные, перенесшие ИМ с дополнительными факторами риска тромботических эпизодов (обширный передний ИМ, наличие ХСН, тромб в полости сердца, мерцательная аритмия, тромбоэмболии в анамнезе)	Варфарин (в дозе обеспечивающей МНО 2,0-3,0) + аспирин (не более 100 мг в день) по меньшей мере в течение трёх месяцев после ИМ.
Выполнение ЧКВ (стентирование)	Аспирин + клопидогрел + НФГ ± блокатор П ₂ /У ₃ а -рецепторов Препараты используются в стандартных дозах
Выполнение АКШ	При необходимости может использоваться аспирин, НФГ. Остальные АТТ отменяются на время операции: клопидогрел за 5-7 дней до вмешательства, блокатор П ₂ /У ₃ а –рецепторов –

	за 2 дня, тромболитик – за 2 дня, Нитроглицерин – за 24 часа, Фондапаринукс – за 24 часа.
Больные, перенесшие ЧКВ	Аспирин 75-100мг/сут (пожизненно) + клопидогрел 75 мг/сут в течение 1 года.
Больные с установленным стентом и имеющие абсолютные показания к приёму антагонистов витамина К	Варфарин (целевое МНО=2,0) + аспирин 75 мг + клопидогрел 75 мг в день. В случае установки непокрытого стента длительность приёма клопидогреля составляет 4 недели, при установке стента с лекарственным покрытием – 1 год.
Больные, перенесшие АКШ	Аспирин 75-100мг/сут (пожизненно) При наличии противопоказаний к приему аспирина показан клопидогрел. Нагрузочная доза 300 мг через 6 часов после операции, а затем 75 мг в день неограниченно долго.
Больные, подвергнутые АКШ в связи с острым коронарным синдромом без подъёма ST.	Аспирин 75-100мг/сут (пожизненно) + клопидогрел 75 мг/сут на период от 9 до 12 месяцев.
Больные ХСН с ФП или имеющие тромб в полостях сердца или эпизод системной тромбоэмболии в анамнезе	Варфарин (МНО 2,0-3,0)
Больные с АГ, перенесшие сердечно-сосудистые события.	Аспирин 75-100 мг/сут
Больные с АГ старше 50 лет, не перенесшие сердечно-сосудистые события, но имеющие высокий риск ССО или умеренно повышенный уровень креатинина плазмы.	Аспирин 75-100 мг/сут
Протезированные клапаны сердца.	1) непрямые антикоагулянты (варфарин) 2) непрямые антикоагулянты + аспирин.
Фибрилляция предсердий у лиц моложе 60 лет с отсутствием болезни сердца.	Аспирин 325 мг/сут. или никакой терапии.
Фибрилляция предсердий у лиц моложе 60 лет с наличием болезни сердца, но без факторов риска (ХСН, ФВ < 35%, АГ в анамнезе); лица старше 60 лет без факторов риска.	Аспирин 325 мг/сут.
Фибрилляция предсердий у лиц старше 60 лет с наличием СД или ИБС	Непрямые антикоагулянты (варфарин) МНО 2,0-3,0 или аспирин до 160мг/сут.
Фибрилляция предсердий у лиц	

<p>старше 75 лет; у больных любого возраста с наличием факторов риска (ХСН, ФВ < 35%, АГ в анамнезе), тиреотоксикоза, протезированных клапанов сердца; ревматического порока сердца, тромбозов в анамнезе, тромба в предсердиях (по данным эхокардиографии).</p>	<p>Непрямые антикоагулянты (варфарин) МНО 2,0-3,0.</p> <p>Непрямые антикоагулянты (варфарин) МНО 2,5-3,5.</p>
<p>Нарушение мозгового кровообращения (ишемический инсульт, транзиторная ишемическая атака).</p>	<p>Аспирин + дипиридамола замедленного высвобождения (25/200 мг × 2 раза в день). Клопидогрел 75мг/сут. Аспирин 50-325 мг/сут. Трифлузал</p>
<p>Тромбоз легочной артерии.</p>	<p>С лечебной целью:</p> <ul style="list-style-type: none"> • тромболитики (массивная и субмассивная ТЭЛА) • гепарин <p>Профилактика – выбор препаратов определяется основной патологией (непрямые антикоагулянты, антиагреганты).</p>
<p>Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей:</p> <ul style="list-style-type: none"> • перемежающаяся хромота • после оперативного лечения 	<p>1) дипиридамола 225 мг/сут. в течение 1 месяца, затем 450 мг/сут. 2) дипиридамола 225 мг/сут. + пентоксифиллин 1200 мг/сут. (у больных с диабетической микроангиопатией)</p> <p>1) тиклопидин 500 мг/сут. 2) клопидогрел 75 мг/сут. 3) аспирин + дипиридамола</p>
<p>Тромбоз глубоких вен нижних конечностей.</p>	<p>С лечебной целью:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Гепарин (болюс 5000 ед, затем инфузия 1000 ед/час). Курс 3 – 10 дней. • НМГ, п/к (надропарин 100 МЕ/кг 2 р в день, дальтепарин 120 МЕ/кг 2 р в день, эноксипарин 100 МЕ/кг 2 р в день). Курс – не менее 10 дней. • Непрямые антикоагулянты (после завершения гепаринотерапии). <p>С профилактической целью:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Непрямые антикоагулянты.



	<ul style="list-style-type: none">• Антиагреганты. В пред- и послеоперационный период - НФГ или НМГ (НФГ – 7500 ед 2 р в день, п/к; дальтепарин 5000 МЕ/сут.; надропарин 0,3 мл/сут. в течение 3 дней, затем 0,4 мл/сут.; эноксипарин – 4000 МЕ/сут.). Курс – 10 – 14 дней.
Варикозное расширение вен нижних конечностей.	1) Непрямые антикоагулянты (варфарин). 2) Антиагреганты.



КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ЛИПИДНОРМАЛИЗУЮЩИХ СРЕДСТВ

Регрессия атеросклероза сосудов является основной целью в борьбе за снижение частоты различных сердечно-сосудистых катастроф.

В многоцентровых рандомизированных исследованиях последних лет доказано, что стабильное снижение уровня холестерина плазмы крови приводит к обратному развитию атеросклероза артерий и уменьшению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Следует иметь в виду, что гиперхолестеринемия наиболее важный фактор риска ИБС.

Оптимальные значения показателей липидов у практически здоровых лиц.

Фракция липидов	ммоль/л	мг/дл
Общий холестерин (ОХС)	< 5,0	< 190
ХС ЛНП	< 3,0	< 115
ХС ЛВП	≥ 1,0 (муж), ≥ 1,2 (жен)	≥ 40 (муж), ≥ 46 (жен)
Триглицериды (ТГ)	< 1,7	< 150

Классификация ГЛП, ВОЗ 1970г

Тип ГЛП	Повышенные ЛП	ОХС	ТГ	Распространенность	Степень атерогенности
Тип I	ХМ	Повышен	++++	<1%	Не атерогенен
Тип IIa	ЛНП	++	Норма	10%	Высокая
Тип IIb	ЛНП и ЛОНП	++	++	40%	Высокая
Тип III	ЛПП	++	+++	<1%	Высокая
Тип IV	ЛОНП	Норма или +	++	45%	Умеренная*
Тип V	ЛОНП и ХМ	++	++++	5%	Низкая

Примечание: * – IV тип ГЛП является атерогенным, если ему сопутствует низкая концентрация ХС ЛВП, а также другие метаболические нарушения: гипергликемия, ИР, НТГ.

Классификация ГХС

Характеристика уровня	ОХС	ХС ЛНП*
Оптимальный	< 5,0 ммоль/л	< 3,0 ммоль/л
Умеренно повышенный	≥ 5,0-5,9 ммоль/л;	≥ 3,0-3,9 ммоль/л
Высокий	≥ 6,0 ммоль/л;	≥ 4,0 ммоль/л;

Примечание: * – концентрация ХС ЛНП рассчитывается по формуле Фридвальда (Friedwald W) 1972 при условии, что концентрация ТГ в крови не превышает 4,5 ммоль/л (400 мг/дл).
 $\text{ХС ЛНП, ммоль/л} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - (\text{ТГ} : 2,2)$
 $\text{ХС ЛНП, мг/дл} = \text{ОХС} - \text{ХС ЛВП} - (\text{ТГ} : 5,0)$

Липиднормализующие средства

- Ингибиторы ГМК-КоА-редуктазы (статины).
- Ингибиторы реабсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб).
- Секвестранты желчных кислот (ионно-обменные смолы).
- Производные фибровой кислоты (фибраты).
- Никотиновая кислота (ниацин).
- ω -3 ПНЖК.

Влияние гиполипидемических препаратов на уровень липидов

Препараты	ХС	ТГ	ХС ЛВП
Секвестранты желчных кислот	↓↓	(↑)	↑
Статины	↓↓↓	↓	↑
Никотиновая кислота	↓↓	↓↓	↑↑
Фибраты	↓	↓↓↓	↑

Примечание: ↓ - невыраженное снижение, ↓↓ - умеренное снижение, ↓↓↓ - значительное снижение, ↑ - повышение.

Выбор класса и конкретного препарата определяется типом гиперлипидемии.

Выбор гиполипидемических препаратов и комбинированная терапия в зависимости от типа ГЛП

ГЛП	Препараты первого ряда	Препараты второго ряда	Комбинации препаратов
ГХС (IIa тип)	статины	эзетимиб, НК, СЖК	статины + эзетимиб
Комбинированная ГЛП (ХС ↑, ТГ↑) (IIb, III, V типы)	статины, фибраты	НК, ω -3 ПНЖК	статины + фибрат* фибрат + эзетимиб
ГТГ (I, IV типы)	фибраты, НК	статины ω -3 ПНЖК	фибрат + статин НК + статин

Примечание: * - помнить, что комбинация статинов с фибратами повышает риск миопатии.

Наиболее убедительные данные о снижении сердечно-сосудистой и общей смертности, частоты коронарных и церебральных катастроф получены при применении статинов.

Статины.

Выделяют 4 поколения препаратов:

- 1 поколение - ловастатин правастатин симвастатин
- 2 поколение - флувастатин
- 3 поколение - аторвастатин
- 4 поколение - розувастатин

Для получения примерно равноценного гиполипидемического эффекта различные представители статинов должны использоваться в эквивалентных дозах.

Сравнение активности стартовых доз статинов* (в условных единицах)

Наименование	Активность
Ловастатин (мевакор)	2
Симвастатин (зокор)	4
Флувастатин (лескол)	1
Правастатин (липостат)	2
Аторвастатин (липримар)	6
Розувастатин (крестор)	8

* частота достижения целевого уровня ХС ЛПНП (6 нед.)

Механизм действия: ингибируют редуктазу – угнетают образование ХС.

Показания: ГХС, ГХС + ГТГ

Прием однократно вечером максимальной дозы двукратно.

Статины, зарегистрированные в России

Международное название	Симвастатин	Аторвастатин	Правастатин	Флувастатин	Розувастатин	Ловастин
Торговое название	Зокор®	Липримар®	Липостат®	Лескол®	Крестор®	Мевакор®
	Актолипид	Аторис		Лескол XL®		Холетар
	Агеростат	Липтонорм				Медостат
	Вазилип	Торвакард				
	Веро-симвастатин	Тулип				
	Зоватин					
	Зорстат					
	Левомир					
	Симвагексал					
	Симвакард					
	Симвакол					
	Симвастатин-					
	Верте					
	Симвалимит					
	Симвастол					
	Симвор					
	Симгал					
	Симло					



Эзетимиб.

Механизм действия: Снижает абсорбцию холестерина в кишечнике, в т.ч. холестерина растительных жиров. При поступлении в тонкий кишечник эзетимиб локализуется в щеточной каемке тонкой кишки и препятствует всасыванию холестерина, что приводит к уменьшению поступления ХС из кишечника в печень, за счет чего снижаются запасы ХС в печени и увеличивается его выведение из крови. Эзетрол не повышает экскрецию желчных кислот (в отличие от препаратов, связывающих желчные кислоты) и не ингибирует синтез ХС в печени (в отличие от статинов).

Эзетимиб, назначаемый в комбинации со статинами, снижает уровень общего Хс, Хс-ЛПНП, аполипопротеина-В и триглицеридов и повышает уровень Хс-ЛПВП у пациентов с гиперхолестеринемией в большей степени, чем эзетимиб или симвастатин, назначаемые отдельно.

Показания: ГХС

Фибраты

Классификация

I поколение

Клофибрат

II поколение

Фенофибрат, этофибрат

III поколение

Гемфиброзил, безафибрат, ципрофибрат

Механизм действия: угнетение синтеза ЛОНП, ЛПН, увеличение ЛВП.

Показания: ГТГ, ГТГ + ГХС, гипо- α ХС, СД, гиперурикемия.

Никотиновая кислота (вит РР, В3)

Эндурацин (пролонгированная форма никотиновой кислоты).

Механизм действия: ингибирование продукции ЛОНП, ЛНП.

Показания: умеренная ГХС, ГТГ, гипо- α ХС.

Секвестранты желчных кислот (анионнообменные смолы)

Холестирамин, колестипол.

Механизм действия: замещение иона хлора на анион желчной кислоты в кишечнике.

Показания: изолированная ГХС, комбинированная ГЛП – в сочетании с фибратами или никотиновой кислотой.

Побочное действие: диспептические нарушения.

ω -3 ПНЖК.

ω -3 ПНЖК используют для лечения ГТГ (IV-V типы ГЛП) в дозе 3-4г/сут. Была также показана эффективность применения ω -3 ПНЖК (снижение общей

и сердечно-сосудистой смертности, риска внезапной смерти) у больных с перенесенным ИМ. Одним из препаратов, зарегистрированных в РФ, содержащим 84% высокоочищенных ω -3 ПНЖК является омакор. Основное показание к применению препарата – вторичная профилактика (на фоне стандартной терапии) сердечно-сосудистой и внезапной смерти у больных с перенесенным ИМ.

Принципы фармакотерапии гиперлипидемий.

У всех, обратившихся к врачу пациентов необходимо определить 10-летний риск смерти от ССЗ. В настоящее время такие болезни, как облитерирующие заболевания периферических артерий, атеросклероз сонных артерий с клиническими проявлениями, аневризма аорты, СД 2 типа – рассматривают как эквиваленты ИБС по риску, т. е. у лиц с этими заболеваниями 10-летний риск смерти от ССЗ равен 10-летнему риску смерти от ССЗ у больных ИБС.

Категории 10-летнего риска смерти от ССЗ

Категория очень высокого риска

- Больные с ОКС.
- Больные, перенесшие реконструктивные операции на сосудах сердца, церебральных и периферических сосудах и брюшной аорте.
- Больные с наличием нескольких ФР, у которых при оценке по таблице SCORE (см. раздел 3.2) суммарный риск смерти от ССЗ > 10%.

Категория высокого риска

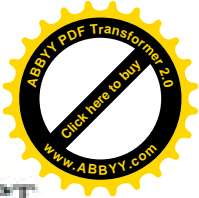
- Больные с любыми (не острыми) клиническими проявлениями ИБС или ее эквивалентами по риску: клинически выраженный атеросклероз сонных и/или периферических артерий, аневризма брюшного отдела аорты, СД 2 типа, СД 1 типа с МАУ.
- Лица без ИБС и ее эквивалентов, но имеющие несколько ФР, при оценке которых по таблице SCORE 10-летний риск смерти от ССЗ находится в пределах 5-9%.

Категория умеренного риска

- Лица, у которых отсутствуют клинические проявления ССЗ, но у которых существует риск развития атеросклероза вследствие наличия нескольких ФР и у которых 10-летний риск смерти от ССЗ по таблице SCORE составляет 1-4 %.
- Лица без клинических проявлений ССЗ, но с отягощенным семейным анамнезом (начало ИБС или другого сосудистого заболевания у ближайших родственников больного по мужской линии < 55 лет, по женской < 65 лет).

Категория низкого риска

- Лица без клинических проявлений ССЗ с одним ФР и с 10-летним риском смерти от ССЗ по таблице SCORE < 1%.



Медикаментозную терапию ЛНП следует начинать у лиц с высоким и очень высоким риском смертельного исхода от ССЗ одновременно с немедикаментозными мерами профилактики; I (A). У больных с умеренным и низким риском можно ограничиться назначением немедикаментозной терапии с последующими визитами пациента 1 раз в год. Однако при отсутствии эффекта от немедикаментозной терапии для достижения целевых уровней липидов необходимо рассмотреть возможность назначения медикаментозных липид-корректирующих средств.

Уровни ХС ЛНП (ммоль/л), при которых следует начинать лечение и целевые уровни ХС ЛНП у больных с различными категориями риска ССЗ

Категория риска	Уровень ХС ЛНП для начала немедикаментозной терапии	Уровень ХС ЛНП для начала применения лекарств	Целевой уровень ХС ЛНП
Очень высокий риск	>2,0	>2,0	<2,0
Высокий риск	>2,5	>2,5	<2,5
Умеренный риск	>3,0	>3,5	<3,0
Низкий риск	>3,5	>4,0	<3,5

Примечание: * – если в течение 3 месяцев у пациентов с умеренным и низким риском мероприятия по изменению образа жизни: коррекция веса, прекращение курения, повышение ФА, диета с ограничением насыщенных жиров, недостаточны для достижения целевого уровня ХС ЛНП, необходимо назначать медикаментозную терапию. У больных с диагностированной ИБС и ее эквивалентами, у пациентов без клинических проявлений ССЗ, у которых 10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE \geq 5% наряду с немедикаментозными средствами следует одновременно начать медикаментозную терапию.



Литература.

1. Амосова, Е.Н. Клиническая кардиология / Е.Н.Амосова. – Киев: Здоровье, 1998. – Т.1. – 710 с.
2. Арабидзе, Г.Г. Артериальная гипертензия / Г.Г.Арабидзе, Ю.Б.Белоусов, Ю.А.Карпов. – М., 1999. – 139 с.
3. Аронов, Д.М. Диагностика и лечение атерогенных дислипидемий / Д.М.Аронов, Н.В.Перова, Н.М.Ахмеджанов. – М., 1996. – 44 с.
4. Арутюнов, Г.П. Статины и острый коронарный синдром / Г.П.Арутюнов // Сердце. – 2002. – №1. – С.44-47.
5. Беленков, Ю.Н. Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Ю.Н.Беленков, В.Ю.Мареев, Ф.Т.Агеев. – М., 2001. – 86 с.
6. Белоусов, Ю.Б. Введение в клиническую фармакологию / Ю.Б.Белоусов, М.В.Леонова. – М.: МИА, 2002. – 126 с.
7. Болезнь сердца и сосудов: Руководство для врачей: В 4-х т.т. / Под ред. Е.И.Чазова. – М.: Медицина, 1992.
8. Бунин, Ю.А. Лечение неотложных состояний в кардиологии./ Ю.А. Бунин. – М.:Прогресс-Традиция, 2005.- 200с.
9. Бунин, Ю.А. Лечение тахикардий сердца./ Ю.А. Бунин. – М., 2003.- 114с.
10. Верткин, А.Л. Гипертонический криз / А.Л.Верткин, А.В.Тополянский // Consilium medicum. – 2000. – №9. – С.362-367.
11. Гасилин, В.С. Стенокардия / В.С.Гасилин, Б.А.Сидоренко – М.: Медицина. – 1987. – 239 с.
12. Городецкий, В.В. Инфаркт миокарда / В.В.Городецкий // Consilium medicum. – 2000. – №9. – С.356-362.
13. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации ВНОК.- М., 2007.- 26с.
14. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации РМОАГ и ВНОК.- М., 2008.- 32с.
15. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Российские рекомендации ВНОК.- М., 2007.- 66с.
16. Диагностика и лечение острой сердечной недостаточности./Российские рекомендации ВНОК.-М., 2006.-28с.
17. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК.- М., 2008.- 40с.
18. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Российские рекомендации ВНОК./Кардиоваскулярная терапия и профилактика (приложение).- 2005.-29с.
19. Диастолическая дисфункция левого желудочка и ее роль в развитии хронической сердечной недостаточности / С.Н.Терещенко, И.В.Демидова,

Л.Г.Александрия, Ф.Т.Агеев // Сердечная недостаточность. – 2001. – №3. – С.61-65.

20. Евдокимова, А.Г. Особенности применения эналаприла (Берлиприл®) у больных с артериальной гипертонией./ А.Г. Евдокимова//Трудный пациент. - 2008.- №10.-С.4-9.

21. Кардиология в таблицах и схемах / Под ред. М.Фрида и С.Грайнс – М.: Практика, 1996. – 728 с.

22. Кардиомиопатия: Доклад экспертов ВОЗ. – 1990. – 67 с.

23. Клиническая фармакология / Под ред. В.Г.Кукеса. – М., 1999. – 517 с.

24. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Под ред. Ю.Б.Белоусова. – М., 1997. – 452 с.

25. Кобалава, Ж.Д. Артериальная гипертония 2000 / Ж.Д.Кобалава, Ю.В.Котовская. – М., 2001. – 206 с.

26. Корзун, А. И. Лечение нарушений ритма сердца./ А. И. Корзун, А. М. Подлесов [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.cardiosite.ru>, свободный.

27. Кошкин, И.В. Аритмии. Методическое пособие./ И.В. Кошкин [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://www.medicol.narod.ru>, свободный.

28. Крыжановский, В.А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда / В.А.Крыжановский. – Киев: Феникс, 2001. – 443 с.

29. Кушаковский, М.С. Гипертоническая болезнь / М.С.Кушаковский. – М.: Медицина, 1995. – 283 с.

30. Латфуллин, И.А., Клиническая аритмология./ И.А. Латфуллин, О.В. Богоявленская, Р.И. Ахмерова.– М.: МЕДпресс-информ, 2003.-80с.

31. Лечение острого коронарного синдрома без стойких подъемов сегмента S-T на ЭКГ (рекомендации рабочей группы ЕКО). – М., 2001. – 28 с.

32. Лечение острого коронарного синдрома без стойкого подъема сегмента ST на ЭКГ. Российские рекомендации ВНОК.- М., 2006.-32с.

33. Мазур, Н.А. Внезапная смерть (стратификация риска и профилактика)/ Н.А. Мазур. // Сердце. – 2006. - №1. – С. 24-32.

34. Мазур, Н.А. Пароксизмальные тахиаритмии./ Н.А. Мазур. - М.:Медпрактика, 2005.-252с.

35. Медикаментозная терапия больных с мерцанием предсердий / Д.В.Преображенский, А.В.Маренич, Б.А.Сидоренко, Т.А.Андрейченко, В.Г.Киктев // Consilium medicum. – 2002. – №3. – С.164-174.

36. Метелица, В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств./ В.И. Метелица – М.: МИА, 2005. – 1528с.

37. Моисеев, В.С. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении хронической сердечной недостаточности / В.С.Моисеев // Сердечная недостаточность. – 2001. – №1. – С.21-24.

38. Мухарлямов, Н.М. Лечение хронической сердечной недостаточности / Н.М.Мухарлямов, В.Ю.Мареев. – М.: Медицина, 1985. – 204 с.

39. Недоступ, А.В. Как лечить аритмии. Диагностика и терапия наруш
ний ритма и проводимости в клинической практике./А.В. Недоступ, О.В. Бла
гова.- М.:Медпресс-информ, 2007.- 303с.
40. Окорочков, А.Н. Лечение заболеваний внутренних органов: В 3-х т.т. /
А.Н.Окорочков. – М.: Мед. лит., 2000.
41. Панченко, Е.П. Рекомендации по антитромботической терапии
у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза./ Е.П. Панченко, Е.С.
Кропачева [Электронный ресурс] // Режим доступа: [http://www.
athero.ru/Panchenko-ateru.htm](http://www.athero.ru/Panchenko-ateru.htm) , свободный.
42. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний./под
общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. – М.:Литтерра, 2004.-971с.
43. Рекомендации по артериальной гипертензии 2007г./ Рабочая группа
ESH/ESC. //Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2008. - №1-2 (при
ложение). – 76с.
44. Российские национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагно
стике и лечению ХСН (второй пересмотр).-М., 2007.-68с.
45. Сидоренко, Б.А. Антагонисты кальция / Б.А.Сидоренко,
Д.В.Преображенский. – М., 1997. – 175 с.
46. Сидоренко, Б.А. Бета-адреноблокаторы / Б.А.Сидоренко,
Д.В.Преображенский. М., 1996.
47. Сидоренко, Б.А. Блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов /
Б.А.Сидоренко, Д.В.Преображенский. – М., 2001. – 199 с.
48. Сидоренко, Б.А. Клиническое применение антитромботических пре
паратов / Б.А.Сидоренко, Д.В.Преображенский. – М., 1998. – 178 с.
49. Сидоренко, Б.А. Клиническое применение ингибиторов ангиотензин
превращающего фермента / Б.А.Сидоренко, Д.В.Преображенский. – М., 1998. –
94 с.
50. Староверов, И.И. Антитромбоцитарные препараты в лечении больных
острым коронарным синдромом / И.И.Староверов // Consilium medicum. – 2000.
- №11. – С.463-465.
51. Фармакокинетика / Н.Н.Каркищенко, В.В.Хоронько, С.А.Сергеева,
В.Н.Каркищенко. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. – 381 с.
52. Формулярная система. Федеральное руководство по использованию
лекарственных средств /под общ. ред. А.Г. Чучалина.-М.:Эхо, 2007. - Выпуск
8.-1003с.
53. Явелов, И.С. Угрожающие жизни тахикардии: основные подходы к
лечению и предупреждению / И.С.Явелов // Consilium medicum. – 2000. – №9. –
С.380-386.