

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА МИОКАРДА ПРИ ЕГО ИШЕМИИ: ОСОБЕННОСТИ СТАНДАРТНОГО АНТИАНГИНАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ И РОЛЬ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

*Михайлис А.А., Боташева Д.М., Бруснев Л.А., Дибижеева М.Г., Коберидзе Л.К.,
Лифинцева Ю.В., Пахомова Н.П., Попова Е.В., Темирджанова А.Н.*

*Ставропольская государственная медицинская академия,
кафедра патофизиологии, кафедра внутренних болезней №2, г. Ставрополь;
Шпаковская ЦРБ, отделение скорой медицинской помощи, г. Михайловск*

Миокардиальная ишемия в абсолютном большинстве случаев обусловлена атеросклеротической коронароокклюзией. Закрытие просвета коронарной артерии может быть вызвано спазмом, тромбозом, эмболией, дестабилизацией бляшки. Большое значение для индукции тканевой гипоксии на фоне микроциркуляторной имеет повышение кислородного запроса миокардиоцитов, вызванного гиперсимпатикотонией и гиперкатехоламинемией, что приводит к генерации активных форм кислорода (АФК), радикалов органических и неорганических соединений, входящих в состав клеточных мембран, и избыточному входу натрия и кальция в миокардиоциты. Результатом этого является нарушение мембранной проницаемости, гипоксоз клеток, энергодифицит, тотальная клеточная дисметаболия и необратимое повреждение, приводящее к гибели кардиомиоцита путем некроза или апоптоза. Причем, как оказалось, уменьшение коронарного кровотока – только начальное звено миокардиального повреждения, за которым следует другое, играющее не менее важную роль, – это реперфузия.

Арсенал лекарственных средств, улучшающих состояние коронарного кровообращения или самого миокарда при ишемии-реперфузии, весьма велик. С одной стороны, мы имеем довольно широкий выбор, обеспечивающий абсолютное большинство клинических ситуаций. С другой стороны – врачу нетрудно и запутаться среди такого лекарственного диатропизма. Связано это не только с чрезвычайной актуальностью проблемы, что способствует вовлечению в научно-исследовательскую деятельность большого числа ученых и их коллективов, работающих во всех возможных направлениях борьбы с ИБС. Не менее важная причина разнообразия и многочисленности препаратов для медикаментозной кардиопротекции кроется в отсутствии целостного подхода к изучению и пониманию феномена коронарной недостаточности как проблемы всего организма, а не только его довольно небольшого отдельно взятого региона.

В связи с большим количеством лекарственных средств, каждому врачу или коллективу медиков приходится вырабатывать свои собственные «стандарты» лечения коронарных больных, основанные на клинко-патофизиологическом подходе, разумеется, с учетом существующих стандартов и практических рекомендаций ведущих учреждений, правда, не без эмпиризма. В то же время далеко не все препараты, существующие сегодня в мировой фармакотерапии, доступны российскому потребителю, поскольку попросту отсутствуют на полках аптек. Впрочем, может быть, это и к лучшему – меньше путаницы.

Главными антиангинальными препаратами, применяемыми нами для лечения болевого варианта ИБС, – стенокардии – являются нитраты, антагонисты кальция и β -адреноблокаторы. Кроме них в ряде случаев в качестве антиангинальных средств мы использовали кордарон (амиодарон), сиднофарм (корватон), никорандил (икорель), кораксан (ивабрадин).

На чем же основано их лечебно-профилактическое действие? Рассмотрим коротко фармакодинамику антиангинальных средств.

Нитроглицерин – периферический вазодилататор с преимущественным влиянием на венозные сосуды. Механизм антиангинального действия связан с высвобождением активного вещества оксида азота в гладкой мускулатуре сосудов. Оксид азота вызывает активацию гуанилатциклазы и повышает уровень цГМФ, что приводит к ограничению входа кальция в гладкую мышцу и ее расслаблению. Под влиянием нитроглицерина артериолы и прекапиллярные сфинктеры расслабляются в меньшей степени, чем крупные артерии и вены. Это частично обусловлено рефлекторными реакциями, а также менее интенсивным образованием оксида азота из молекул активного вещества в стенках артериол. Действие нитроглицерина связано главным образом с уменьшением потребности миокарда в кислороде за счет уменьшения преднагрузки (расширение периферических вен и уменьшение притока крови к правому предсердию) и постнагрузки (уменьшение ОПСС). Способствует перераспределению коронарного кровотока в ишемизированные субэндокардиальные области. Повышает толерантность к физической нагрузке у больных с ИБС. При сердечной недостаточности способствует разгрузке миокарда. Снижает давление в малом круге кровообращения.

Наш опыт применения различных форм нитроглицерина показывает, что для достижения антиангинального эффекта при стенокардии и ХСН требуется вводить его (хоть внутривенно, хоть перорально, хоть в виде аэрозоля) в дозах, обязательно вызывающих побочные действия в виде снижения АД, которое далеко не всегда приемлемо, головной боли и головокружения, вызванных нарушением венозного оттока от головного мозга на фоне усиления артериального притока, что чревато нарушением мозгового кровообращения. Нередко (до 50% случаев) на фоне инфузии нитроглицерина возникают желудочковые аритмии, что, по-видимому, связано с реперфузионным синдромом. Большой проблемой является достаточно быстрое и частое формирование «нитраторезистентности», но что самое неприятное – нитроглицерин взрывоопасен, хотя происходит это достаточно редко. Любопытно, что церебральные симптомы при терапии нитроглицерином в значительной степени уменьшаются при параллельном или предварительном приеме валидола (сублингвально). При этом

антиангинальный эффект усиливается за счет рефлекторного коронарорасширяющего действия ментола. Кроме того, как известно, оксид азота в зоне ишемии-реперфузии, соединяясь с АФК, образует пероксинитрит, обладающий выраженным цитоальтеративным действием. Всё это диктует необходимость обязательного применения при всех формах коронарной недостаточности метаболических кардиопротекторов, в том числе и антиоксидантов. Сочетание нитратов с метаболическими кардиопротекторами позволяет в большинстве случаев снизить дозу нитроглицерина на 10-90%, а в ряде случаев и отказаться от приема нитратов. Однако не так уж редки ситуации, когда одних нитратов, применяемых в качестве антиангинальных средств, даже на фоне метаболической кардиопротекции, может оказаться недостаточно, и приходится комбинировать их с β -блокаторами или антагонистами кальция.

Блокаторы β -адренорецепторов представлены большим числом препаратов, среди которых есть неселективные и кардиоселективные, β -блокаторы с внутренней симпатомиметической активностью и без таковой, коротко (3-6 часов) и длительно (12-24 часа) действующие, без вазодилатирующего эффекта и обладающие им. В результате нашей многолетней (более 15 лет) практики мы пришли к выводу, что в наибольшей степени удовлетворяют принципам эффективности, безопасности, доступности, комплаентности, следующие препараты из группы β -адреноблокаторов: 1) анаприлин (используется исключительно при гипертонических кризах); 2) атенолол; 3) конкор (биспролол); 4) карведилол. Следует сказать, что конкор незначительно превосходит атенолол по эффективности и широте терапевтического действия, однако, несравним с ним по цене, поэтому, учитывая психологические особенности пациентов, в зависимости от их материального благополучия, атенолол мы назначаем большинству пациентов, тогда как конкор – прежде всего, состоятельным. Действие атенолола сводится к следующему. Это кардиоселективный β_1 -адреноблокатор без внутренней симпатомиметической активности. Оказывает антигипертензивное, антиангинальное и антиаритмическое действие. Уменьшает стимулирующее влияние на сердце симпатической иннервации и циркулирующих в крови катехоламинов. Обладает отрицательным хроно-, дромо-, батмо- и инотропным действием: уменьшает ЧСС, угнетает проводимость и возбудимость, снижает сократимость миокарда. ОПСС в начале применения (в первые 24 ч после перорального приема) увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности α -адренорецепторов и устранения стимуляции β_2 -адренорецепторов), через 1-3 дня возвращается к исходному, а при длительном применении снижается. Гипотензивный эффект связан с уменьшением минутного объема крови, снижением активности РААС (имеет большее значение для больных с исходной гиперсекрецией ренина), чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение АД) и влиянием на ЦНС; проявляется снижением как систолического, так и диастолического АД, уменьшением ударного и минутного объема. В средних терапевтических дозах не оказывает влияния на тонус периферических артерий. Антиангинальный эффект определяется снижением потребности миокарда в кислороде в результате уменьшения ЧСС (удлинение диастолы и улучшение перфузии миокарда) и сократимости, а также снижением чувствительности миокарда к воздействию симпатической иннервации. Уменьшение ЧСС происходит в покое и при физической нагрузке. За счет повышения конечного диастолического давления в левом желудочке и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышать потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью. Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, артериальной гипертензии), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением АВ проводимости. Угнетение проведения импульсов отмечается преимущественно в anterogradном и в меньшей степени в retrogradном направлениях через АВ узел и по дополнительным путям. В отличие от неселективных бета-адреноблокаторов, при применении в средних терапевтических дозах оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие β_2 -адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки), и на углеводный обмен; выраженность атерогенного действия не отличается от действия пропранолола. В меньшей степени выражено отрицательное батмо-, хроно-, ино- и дромотропное действие. При применении в высоких дозах (более 100 мг/сутки) вызывает блокаду обоих подтипов β -адренорецепторов. Гипотензивное действие продолжается 24 ч, при регулярном приеме стабилизируется к концу 1 недели лечения. Фармакодинамика конкора мало отличается от атенолола.

Особо следует заметить, что, на наш взгляд, рекомендуемые во многих руководствах дозы блокаторов β -адренорецепторов при лечении ИБС и АГ чрезвычайно завышены. Создается впечатление, что их авторы просто переписывают схемы друг и друга, не занимаясь лично врачебной деятельностью. Ибо тогда они бы обязательно заметили, что назначать атенолол в дозе 100 мг в один прием или более 100мг/сутки не только нецелесообразно (значит, нет эффекта, не на то звено патогенеза направлено лечение), но и просто опасно, поскольку сразу начинают проявляться все негативные стороны фармакологического действия β -блокаторов. Наш опыт свидетельствует, что отсутствие эффекта от, например, атенолола в дозе 100 мг/сутки, и даже от 75 мг, распределенных на два приема, говорит о необходимости комбинации с нитратами и метаболическими препаратами, что позволяет снизить дозу и атенолола, и нитроглицерина. Из пролонгированных форм нитроглицерина, применяемых для комбинированной или монотерапии ИБС, наибольшим «авторитетом» у нас пользуются кардикет и моносан.

С другой стороны, абсолютное большинство β -блокаторов, в том числе и атенолол с конкором, обладают не очень позитивным влиянием на метаболизм углеводов и липидов. В этой связи весьма удачным следует признать создание препарата под названием **карведилол** – альфа- и бета-адреноблокатор без внутренней

симпатомиметической активности. Блокирует α_1 -, β_1 и β_2 -адренорецепторы. Оказывает вазодилатирующее, антиангинальное и антиаритмическое действие. Вазодилатирующий эффект связан, главным образом, с блокадой α_1 -адренорецепторов. Благодаря вазодилатации снижает ОПСС. Обладает мембраностабилизирующими свойствами. Сочетание вазодилатации и блокады β -адренорецепторов приводит к тому, что у больных с АГ снижение АД не сопровождается увеличением ОПСС, не снижается периферический кровоток (в отличие от «чистых» β -блокаторов). ЧСС уменьшается незначительно. У больных ИБС оказывает антиангинальное действие. Уменьшает пред- и постнагрузку на сердце. Не оказывает выраженного влияния на липидный обмен и содержание калия, натрия, и магния в плазме крови. Более того, отмечены даже благоприятные сдвиги в липидограмме – снижение ЛПНП и увеличение ЛПВП, т.е. уменьшается коэффициент атерогенности. У больных с нарушениями функции левого желудочка или недостаточностью кровообращения благоприятно влияет на гемодинамические показатели и улучшает фракцию выброса и размеры левого желудочка. Оказывает антиоксидантное действие, устраняя свободные кислородные радикалы, уменьшает дисфункцию эндотелия. Наш опыт использования карведилола при АГ и ИБС свидетельствует о том, что он является одним из наиболее приемлемых препаратов для лечения данной патологии. Комбинация его с нитратами приводит к восстановлению утраченной чувствительности к ним, однако, в большинстве случаев эффект комбинированного лечения был таков, что позволял полностью отказаться от приема нитратов, поскольку карведилол обладает теми же свойствами, что и нитраты, только опосредованными другими механизмами. Особенно замечательным свойством карведилола является его положительное влияние на целый ряд звеньев патогенеза ХСН, что создает условия для возможности назначения его пациентам с систолической дисфункцией сердца. Согласно нашим данным, карведилол можно применять вплоть до ХСН IIБ включительно. Лишь на III стадии ХСН назначение карведилола приводило к ухудшению состояния, причем независимо от назначаемой дозы (даже $\frac{1}{4}$ от 12,5 мг), находясь в прямой зависимости от ее величины. Другим ограничением для назначения карведилола является сочетание ИБС или АГ с ХОБЛ или выраженной атеросклеротической окклюзией артерий нижних конечностей. Выраженные нарушения проводимости тоже препятствуют назначению карведилола, равно как и других β -блокаторов. Признаков «индивидуальной непереносимости» или аллергических реакций при приеме карведилола за всё время его применения нами (7 лет, более 400 пациентов) выявлено не было. Еще одним ограничением для широкого применения карведилола в кардиологии является относительно высокая его цена (более 200 руб., т.е. в 10 раз дороже атенолола)

Антагонисты кальция – еще одна группа препаратов, используемых для фармакологической защиты миокарда при ишемии-реперфузии. Казалось бы, само название этой группы говорит об универсальной цитопротекторной роли ее препаратов, однако, как ни странно, применяются они лишь при АГ, болевом (стенокардия) и аритмическом (суправентрикулярные нарушения ритма сердца) вариантах ИБС. Не нашли они широкого применения ни при инфаркте (!) миокарда, ни при некротических поражениях других органов, не защищают они клетки и от апоптоза, опосредованного внутриклеточной гиперкальциемией. Невозможно их применение и при шоковых состояниях, хотя формирование «шоковой клетки» напрямую связано с избыточным накоплением кальция в цитозоле. Кроме того, сама группа антагонистов кальция представляет весьма гетерогенной, а разные ее представители способны оказывать, порой, кардинально противоположные эффекты. Из группы фенилалкиламинов наибольшее распространение получил **верапамил** (изоптин, финоптин), который мы используем для купирования пароксизмов суправентрикулярных аритмий, гипертонических кризов на фоне обструктивной легочной патологии или приступа стенокардии напряжения на фоне гипертонического криза, сопровождающегося тахикардией или тахикардией. Возможно комбинирование инъекционной формы верапамила с нитратами и при лечении нестабильной стенокардии. Верапамил – селективный блокатор кальциевых каналов I класса. Оказывает антиангинальное, антиаритмическое и антигипертензивное действие. Антиангинальный эффект связан как с прямым действием на миокард, так и с влиянием на периферическую гемодинамику (снижает тонус периферических артерий, ОПСС). Блокада поступления кальция в гладкомышечную или миокардиальную клетку приводит к уменьшению трансформации заключенной в макроэргических связях АТФ энергии в механическую работу, снижению сократимости миокарда. Уменьшает потребность миокарда в кислороде, оказывает отрицательное ино- и хронотропное действие. Верапамил существенно снижает АВ проводимость, удлиняет период рефрактерности и подавляет автоматизм синусового узла. Увеличивает период диастолического расслабления левого желудочка, уменьшает тонус стенки миокарда, оказывает небольшое бронхорасширяющее действие.

Представители другой подгруппы антагонистов кальция – производные дигидропиридина – обладают несколькими свойствами. Например, **нифедипин** – селективный блокатор медленных кальциевых каналов. Согласно «инструкции по применению» и довольно большому числу публикаций на эту тему (но не согласно нашему опыту), обладает антиангинальным и антигипертензивным действием. Уменьшает ток внеклеточных ионов кальция внутрь кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток коронарных и периферических артерий. Уменьшает спазм и расширяет коронарные и периферические артерии, снижает АД, ОПСС, уменьшает постнагрузку на сердце и потребность миокарда в кислороде. Увеличивает коронарный кровоток. Усиливает почечный кровоток, вызывает умеренный натрийурез. Отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие перекрывается рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы в ответ на периферическую вазодилатацию. К сожалению, рефлекторная активация симпатoadреналовой системы существенно ограничивает применение нифедипина в кардиологии. Думается, что именно поэтому мы и не обнаружили при его применении четкого антиангинального эффекта. Что же до того, почему наш опыт не вполне согласуется с рядом публикаций,

посвященных антиангинальному действию нифедипина, то причин тому, как нам кажется, может быть несколько: либо неадекватная экстраполяция экспериментальных данных на клинические ситуации, либо чрезмерная «убежденность» авторов в том, что препарат «должен» проявлять те эффекты, что заявлены в инструкции по применению и якобы обнаруженные в так называемых «многоцентровых двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях», либо тенденциозность авторов имеет финансовую подоплёку.

Регулярное назначение нифедипина пациентам с АГ или ИБС следует считать грубейшей ошибкой, поскольку нифедипин обладает быстрым, но коротким действием, что приводит к невозможности эффективно контролировать АД и его перепадам, особенно опасны ночные и предутренние подъемы, приводящие к геморрагическим инсультам или инфарктам миокарда, от которых многие больные гибнут. Кроме того, регулярный прием нифедипина неблагоприятно сказывается на ультраструктуре кардиомиоцитов, приводя к их дисфункции. Таким образом, мы ограничили сферу применения нифедипина (кордафлекс, кордипин, коринфар) лишь ситуациями гипертензивных кризов, при которых имеется тенденция к брадикардии, всегда комбинируя его с другим антигипертензивным препаратом. Учитывая сказанное, нифедипин, с патофизиологической точки зрения, не следует назначать при обострении ИБС, независимо от ее формы, равно как и для систематического приема при АГ. Для того, чтобы понять это, вовсе нет необходимости организовывать масштабные эпидемиологические исследования.

Другим препаратом из группы дигидропиридина, который, согласно нашему опыту, подтвердил свою эффективность и безопасность при длительном лечении АГ и всех форм стенокардии, является **амлодипин**. Это селективный блокатор кальциевых каналов II класса. Антигипертензивное действие обусловлено прямым расслабляющим влиянием на гладкие мышцы сосудов. Антиангинальное действие амлодипина связано с его способностью расширять периферические артериолы. Это приводит к уменьшению ОПСС, рефлекторная тахикардия при этом не возникает. В результате происходит снижение потребности миокарда в кислороде и потребления энергии сердечной мышцей. С другой стороны, амлодипин вызывает расширение коронарных артерий крупного калибра и коронарных артериол как интактных, так и ишемизированных участков миокарда. Это обеспечивает поступление кислорода к миокарду при спазмах коронарных артерий. Амлодипин при ежедневном приеме способен кумулироваться в организме, благодаря большому периоду полувыведения, что следует учитывать при подборе индивидуальной терапевтической дозы. От применения других препаратов данной подгруппы антагонистов кальция мы воздерживаемся.

К третьей подгруппе в составе блокаторов кальциевых каналов относятся тиазепиновые производные. Наиболее удачным препаратом среди них является **алтиазем PP**, который содержит дилтиазема резинат. Он снижает внутриклеточное содержание кальция в кардиомиоцитах и клетках гладкой мускулатуры, расширяет коронарные и периферические артерии и артериолы, снижает ОПСС, тонус гладкой мускулатуры, усиливает коронарный, мозговой и почечный кровоток, урежает ЧСС. Антиаритмическое действие обусловлено подавлением транспорта кальция в тканях сердца, что приводит к удлинению эффективного рефрактерного периода и замедлению проведения в АВ-узле. Антиангинальное действие обусловлено расширением периферических сосудов и снижением системного АД (постнагрузки), что приводит к снижению напряжения стенки миокарда и его потребности в кислороде. В концентрациях, не приводящих к появлению отрицательного инотропного эффекта, вызывает релаксацию гладкой мускулатуры коронарных сосудов и дилатацию как крупных, так и мелких артерий. Гипотензивное действие обусловлено дилатацией резистивных сосудов и снижением ОПСС. Степень снижения АД коррелирует с его исходным уровнем (у нормотоников отмечается минимальное влияние на АД). Снижает АД как в горизонтальном, так и в вертикальном положении. Редко вызывает постуральную гипотензию. Незначительно снижает максимальное ЧСС при нагрузке.

Длительная терапия не приводит к гиперкатехоламинемии, увеличению активности РААС. Он уменьшает почечные и периферические эффекты АТ-II. Улучшает диастолическое расслабление миокарда при АГ, ИБС, снижает агрегацию тромбоцитов. Обладает минимальным действием на гладкую мускулатуру ЖКТ. Положительно влияет на липидный профиль крови. Вызывает регрессию гипертрофии левого желудочка, уменьшая его ремоделирование у больных с АГ и ХСН. После приема внутрь начало действия препарата отмечается через 2-3 ч. Максимальная выраженность гипотензивного эффекта достигается в течение 1-2 недель. Длительность действия 12-24 ч. Не отмечено развитие толерантности в течение длительной терапии. Благодаря особой форме Алтиазема PP, обеспечивающей постепенное и медленное высвобождение дилтиазема, терапевтическая концентрация в крови поддерживается не менее 12 ч. Не следует применять его у пациентов с ХСН IIБ и III стадии, тогда как при I и IIА стадиях он может быть показан как альтернатива карведилолу. По понятным причинам нельзя назначать его при серьезных нарушениях сердечной проводимости и склонности к брадикардии.

Аналогичное действие, согласно «инструкции» и некоторым публикациям, оказывает дилтиазема гидрохлорид, однако, наша практика свидетельствует о том, что для систематического лечения АГ и ИБС подходят только его пролонгированные формы, при этом частота побочных действий и недостаточной эффективности у этой формы дилтиазема на 20% выше, чем у алтиазема. В то же время у последнего, к сожалению, значительно выше стоимость.

В последние годы значительный интерес вызывает изучение эффективности препаратов новой, достаточно перспективной группы – активаторов К-каналов, наиболее известным представителем которых является **никорандил** (икорель). По химической структуре никорандил – производное нитрата и никотиновой кислоты,

что и определяет два механизма его спазмолитического эффекта. Первый механизм обусловлен активацией гуанилатциклазы, что приводит к внутриклеточному накоплению цГМФ и, как следствие – к увеличению продукции эндотелий-зависимого фактора релаксации; второй – связан с открытием калиевых каналов, усилением проводимости ионов калия, что приводит к гиперполяризации мембран и, соответственно, к расслаблению гладких мышц сосудов. Следствиями этого являются периферическая вазодилатация, коронарорасширяющее действие, снижение АД. Экспериментальные данные и результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой антиангинальной и антигипертензивной эффективности активаторов К-каналов, а также о некоторых преимуществах препаратов данной группы перед другими антиангинальными средствами. Так, в отличие от нитратов к действию никорандила не выявлено развития толерантности. Препарат улучшает доставку и увеличивает количество поступающего кислорода к сердцу без увеличения потребности сердца в нем. Никорандил, в отличие от β -блокаторов, антагонистов кальция, нитратов практически не оказывает действия на ЧСС, систему проведения и сократительную способность миокарда. Наряду с пролонгированным эффектом действие никорандила не сопровождается активацией симпатоадреналовой системы, изменениями диуреза, экскреции электролитов и концентрации альдостерона. Никорандил положительно воздействует на липидный обмен, практически не изменяя метаболизм глюкозы. При длительном приеме его больными ХСН отмечено улучшение гемодинамических параметров. Прием препарата статистически достоверно уменьшает конечный систолический диаметр левого желудочка и увеличивает фракцию выброса, особенно, в группе тяжелых пациентов. Уникальный фармакологический профиль препарата позволяет патогенетически обоснованно рекомендовать его в комплексной терапии ХСН.

Согласно нашему опыту, никорандил действительно хорошо переносится, высоко эффективен у больных стенокардией в сочетании с АГ, однако, он мало приемлем при отсутствии гипертензии и еще менее приемлем из-за высокой стоимости. В связи с этим широкое его применение в качестве антиангинального средства на современном этапе вряд ли возможно.

Еще одним редко применяемым препаратом, обладающим антиангинальной активностью, является *сиднофарм* (корватон) – препарат из группы сиднониминов. Расширяет периферические венозные сосуды, оказывает спазмолитическое, антиагрегантное и антиангинальное действие. Венодилатирующая активность обусловлена его способностью выступать донатором оксида азота. В результате этого происходит активация гуанилатциклазы и накопление цГМФ, который способствует расслаблению гладких мышц стенки сосудов (в большей степени – вен). Снижение преднагрузки даже без прямого влияния на сократимость миокарда приводит к восстановлению нарушенного при ИБС соотношения между потребностью миокарда в кислороде и его поступлением (на 26% уменьшается потребность в кислороде). Препарат снимает спазм коронарных артерий, улучшает коллатеральное кровообращение. Увеличивает переносимость нагрузок, уменьшает число приступов стенокардии при физической нагрузке. Подавляет раннюю фазу агрегации тромбоцитов, снижает выделение и синтез серотонина, тромбоксана и других проагрегантов. У больных с ХСН, снижая преднагрузку, способствует уменьшению размеров камер сердца. Снижает давление в легочной артерии, уменьшает наполнение левого желудочка и напряжение стенки миокарда, ударный объем крови. Действие начинается через 20 мин после приема внутрь, достигает максимума через 1 ч и длится до 8 ч.

Развитие толерантности со снижением эффективности во время длительной терапии нехарактерно (в отличие от нитратов). Гипотензивный эффект выражен слабо.

На наш взгляд, препарат абсолютно приемлем для лечения как стенокардии, так и ХСН, причем любой стадии, однако, как и в предыдущем случае, врачи вынуждены «оглядываться» на стоимость лекарства. Ограничивает применение сиднофарма также наличие нарушений мозгового кровообращения.

А вот что касается назначения в качестве антиангинального средства под названием *кораксан* (ивабрадин), то здесь мы проявляем осторожность, и она вполне обоснована. Механизм его действия заключается в селективном и специфическом ингибировании If каналов синусового узла, контролирующих спонтанную диастолическую деполяризацию в синусовом узле и регулирующих ЧСС. Влияние на сердечную деятельность специфично для синусового узла, не затрагивает время проведения импульсов по внутрипредсердным, предсердно-желудочковым и внутрижелудочковым проводящим путям, а также сократительную способность миокарда. Процессы реполяризации желудочков остаются без изменения. Основной фармакологической особенностью ивабрадина является его способность дозозависимого снижения ЧСС. Анализ зависимости величины снижения ЧСС от дозы препарата проводился при постепенном увеличении дозы ивабрадина до 40 мг/сут и выявил тенденцию к достижению эффекта плато (отсутствие нарастания терапевтического эффекта), что снижает риск развития тяжелой брадикардии. При назначении препарата в рекомендуемых дозах происходит урежение ЧСС в покое и при физической нагрузке. В результате снижается работа сердца и уменьшается потребность миокарда в кислороде. Антиангинальная эффективность ивабрадина была продемонстрирована в 4 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В этих исследованиях участвовало 3222 пациента с хронической стабильной стенокардией, из которых 2168 получали ивабрадин. Установлено, что ивабрадин в дозе 5 мг 2 р/сут оказывал благоприятное влияние на все показатели нагрузочных проб уже через 3-4 недели терапии. Время выполнения физической нагрузки увеличилось примерно на 1 мин уже через 1 месяц. В данном исследовании антиангинальная эффективность ивабрадина подтверждалась и для пациентов в возрасте 65 лет и старше. Эффективность ивабрадина при применении в дозах 5 мг 2 р/сут отмечалась в указанных исследованиях в отношении всех показателей нагрузочных проб (общая продолжительность физической нагрузки, время до лимитирующего приступа стенокардии, время до начала приступа стенокардии и время до развития депрессии

сегмента ST на 1 мм ниже изолинии), а также сопровождалась уменьшением частоты развития приступов стенокардии примерно на 70%. Во время лечения признаки развития фармакологической толерантности отсутствовали, а после прекращения лечения синдрома отмены не отмечалось в течение недели. Влияние на величину АД и ОПСС было незначительным и клинически не выраженным. Никакого влияния на метаболизм глюкозы или липидов при этом не наблюдалось.

Мы тоже назначали его своим пациентам с синусовой тахикардией и стенокардией напряжения, однако, впоследствии вынуждены были отказаться от этого. И не только потому, что цена препарата не оправдывает его эффективности и безопасности. Быть может, наши зарубежные коллеги обладают специальными психотехниками, позволяющими им внушать больным, что фотопсии – это совсем не страшно и не стоит обращать на них внимание. По-видимому, российские врачи не смогут внушить такие же мысли своим пациентам, поскольку, если дозы в 10 мг/сут, распределенной в два приема не хватало для достижения антиангинального эффекта, то повышать ее далее было опасно уже не столько для больного, сколько для собственной репутации. Дело в том, что кораксан может дозозависимо взаимодействовать не только с If каналами сердца, но и с похожими на них по структуре Ih каналами сетчатки глаза, участвующими в возникновении временного изменения системы зрительного восприятия за счет изменения реакции сетчатки на яркие световые стимулы. При провоцирующих обстоятельствах (например, быстрая смена яркости) частичное ингибирование Ih каналов ивабрадином вызывает так называемый феномен изменения световосприятия (фотопсия). Для фотопсии характерно проходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля. Бесплезно предупреждать больных о возможности возникновения фотопсий и об их безопасности. Если фотопсии возникали хотя бы раз, а затем повторялись (а это было, как правило, многократно в течение суток), то больные сами категорически отказывались его дальше принимать. Кстати говоря, вопрос о безопасности влияния кораксана на функцию сетчатки пока что не закрыт и даже не изучен. В связи со сказанным, мы не можем рекомендовать его в качестве препарата выбора для лечения ИБС.

Гораздо меньше хлопот доставляет лечащему врачу *кордарон* (амиодарон). Это антиаритмический препарат III класса, который оказывает и антиангинальное действие. Антиаритмическое действие обусловлено увеличением 3 фазы потенциала действия, в основном за счет снижения тока калия через каналы клеточных мембран кардиомиоцитов и снижением автоматизма синусового узла. Препарат неконкурентно блокирует α - и β -адренорецепторы. Замедляет синоатриальную, предсердную и узловую проводимость, не оказывая влияния на внутрижелудочковую проводимость. Кордарон увеличивает рефрактерный период и уменьшает возбудимость миокарда. Замедляет проведение возбуждения и удлиняет рефрактерный период дополнительных предсердно-желудочковых путей. Антиангинальное действие кордарона обусловлено снижением потребления кислорода миокардом (за счет урежения ЧСС и снижения ОПСС), неконкурентной блокадой α - и β -адренорецепторов, увеличением коронарного кровотока путем прямого воздействия на гладкую мускулатуру артерий, поддержанием сердечного выброса путем снижения давления в аорте и снижением периферического сопротивления. Кордарон не оказывает значимого отрицательного инотропного эффекта. Поскольку молекула кордарона содержит 37% йода, он влияет на обмен тиреоидных гормонов, ингибирует превращение T₃ в T₄ (блокада тироксин-5-дейодиназы) и блокирует захват этих гормонов кардиоцитами и гепатоцитами, что приводит к ослаблению стимулирующего влияния тиреоидных гормонов на миокард. Это благоприятно сказывается на метаболизме миокарда – создаются условия для большего накопления энергии и более эффективной работы тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Особенностью фармакокинетики кордарона является то, что в начале лечения он активно поглощается тканями (жировой и мышечной), поэтому его терапевтические эффекты оказываются выраженными не сразу, а только после насыщения тканей. Они постепенно разворачиваются на протяжении 1-2 недель. Определяется в плазме крови на протяжении 9 мес после прекращения приема.

В нашей практике кордарон показал себя с весьма положительной стороны у больных, имеющих стенокардию, нарушения ритма (предсердные, желудочковые или сочетанные) и ХСН, а также АГ. Вместе с тем, кордарон мало влияет на АД, зато потенцирует действие нитратов, дигоксина, антиагрегантов, что в целом положительно сказывается на динамике заболевания. Несмотря на «пугающий» список побочных действий, которые могут возникать при лечении кордароном, за 15 лет работы с этим препаратом нам не довелось встретиться ни с одним из них, благодаря четкому обоснованию необходимости его применения в каждом конкретном случае, невысоким насыщающим дозам (200 мг/сутки в течение недели) и еще меньшим поддерживающим (100 мг/сут, 5 дней в неделю, перерыв на выходные). Мы даем организму возможность самому выбрать и насыщающую дозу, и поддерживающую, а если ситуация острая и требует неотложных мер по купированию аритмии, то для этого есть достаточно парентеральных форм антиаритмиков (кордарон, новокаиномид, лидокаин, обзидан, верапамил, дигоксин, сульфат магния, АТФ, панангин, поляризующая смесь и др.).

И все же, как бы ни был велик список стандартных антиангинальных препаратов и широк спектр их активности, они не обладают метаболическими свойствами и поэтому не способны ни полностью устранить, ни предотвратить дисфункцию миокарда, вызванную ишемией-реперфузией, поскольку, как известно, ишемия играет роль не только прямого патогена, прекращающего доступ в кардиомиоцит субстратов метаболизма. Она приводит к включению типовых цитопатологических процессов, исходом которых может быть некроз (коагуляционный или контрактурный), апоптоз, склероз, дистрофия, атрофия, гипертрофия, ремоделирование миокарда, что приводит к его электрической нестабильности, возникновению нарушений автоматизма, возбудимости, проводимости, сократимости, и, в конечном счете, острой или хронической абсолютной или

относительной гемодинамической несостоятельности сердца как органа. Иначе говоря, повреждение клетки и реакция на него, однажды возникнув, утрачивают связь с первичным воздействием, развиваясь по своим собственным внутренним закономерностям, как и любой типовой патологический процесс, согласно своей программе. Другой негативной стороной лечения перечисленными препаратами является относительно небольшая широта терапевтической активности и нередко неприемлемая частота побочных действий, а также внушительное число противопоказаний, резко сужающих рамки их клинического применения.

В отличие от стандартных антиангинальных препаратов, метаболические цитопротекторы защищают миокард на всех стадиях ишемии-реперфузии, при этом они обладают очень большой широтой терапевтической активности, редкостью побочных реакций, слабой их выраженностью и малой опасностью. Главным противопоказанием к их применению является лишь индивидуальная непереносимость, которая встречается крайне редко.

В своей практике мы используем практически весь арсенал существующих на сегодняшний день метаболических кардиопротекторов и антиоксидантов. К числу этих препаратов относятся и те, что подтвердили свою эффективность на протяжении десятков лет их практического применения в XX веке, и те, что введены в клиническую медицину в начале XXI века. В отдельных статьях мы рассмотрели и наш опыт применения метаболических кардиопротекторов при лечении ХИБС, и патофизиологические основы метаболической кардиопротекции, ее необходимости. Осталось только остановиться на непосредственных механизмах действия этих препаратов. Итак.

Милдронат – ингибирует биосинтез карнитина – переносчика жирных кислот через мембраны митохондрий. Препарат является аналогом гамма-бутиробетаина и обратимо конкурирует за рецепторы гамма-бутиробетаингидроксилазы – последнего фермента в цепи биосинтеза карнитина. В результате снижается скорость транспорта жирных кислот в митохондрии и увеличивается их количество в цитоплазме, что снижает их дальнейшее поступление в клетку и является сигналом для клетки о лимитированном окислении жирных кислот и активировании окисления глюкозы. Одновременно предупреждается накопление активированных форм недоокисленных жирных кислот, улучшается транспорт АТФ из митохондрий. Таким образом, кардиопротективный эффект милдроната обеспечивается предотвращением повреждений клеточных мембран ацилкарнитином и ацилКоА, оптимизацией переноса АТФ от митохондрий к местам его потребления, активацией гликолиза и усилением использования химически связанного кислорода.

Мексикор – производное янтарной кислоты и 3-оксипиридина. Препарат активизирует сукцинатдегидрогеназный путь окисления глюкозы, что уменьшает кислородоемкий процесс окисления жирных кислот (при неизменном количестве продуцируемой АТФ) и сокращает потребность миокарда в кислороде. Мексикор оказывает влияние на физико-химические свойства мембраны, повышая содержание полярных фракций липидов в мембране, уменьшает отношение холестерина/фосфолипиды, снижает вязкость липидного бислоя и увеличивает текучесть мембраны, улучшает энергетический обмен в клетке, эффективно ингибирует свободнорадикальное окисление липидов. Мексикор ингибирует свободнорадикальные стадии синтеза простагландинов, катализируемых циклооксигеназой и липоксигеназой, повышает соотношение простагландин/тромбоксан и тормозит образование лейкотриенов. Модулирует активность мембраносвязанных ферментов: фосфодиэстеразы, аденилатциклазы, альдоредуктазы, ацетилхолинэстеразы; активизирует ряд рецепторных комплексов мембран клеток, в частности, бензодиазепиновый, ГАМК, ацетилхолиновый.

Триметазидин (предуктал, антистен) – ингибитор бета-окисления жирных кислот и активатор катаболизма глюкозы в миокарде. Повышение скорости окисления глюкозы улучшает сопряжение анаэробного и аэробного этапов гликолиза, в результате чего снижается концентрация протонов и уровень внутриклеточного ацидоза при ишемии. Триметазидин преимущественно ингибирует 3-кетонацил-КоА-тиолазу (ключевой фермент в цепи бета-окисления жирных кислот). Цитопротекторный эффект обусловлен повышением энергетического потенциала, активацией окислительного декарбокислирования и рационализацией потребления кислорода. Поддерживает сократимость миокарда, предотвращает снижение АТФ и КФ в кардиомиоците. В условиях ацидоза нормализует функционирование мембранных ионных каналов, препятствует накоплению натрия и кальция в клетке и потере калия. Препятствует повреждающему действию свободных радикалов при ишемии и реперфузии, сохраняет целостность клеточной мембраны, поскольку избыток СЖК направляется на синтез фосфолипидов, уменьшает выход КФК из клеток, снижает активацию лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелиоцитов в очаге ишемии-реперфузии, увеличивает продолжительность электрического потенциала кардиомиоцита. Восстанавливает чувствительность клеток к инсулину через усиление экспрессии GLUT-4, нарушенную ишемией, предотвращая возникновение инсулинорезистентности. Снижает системные проявления воспалительной реакции при ишемии-реперфузии, оказывая антиатерогенное действие (уменьшается прирост С-реактивного белка, малонового альдегида, окисленных ЛПНП, глюкозы и гликозилированного гемоглобина).

Рибоксин – производное пурина, предшественник АТФ. Оказывает антигипоксическое и антиаритмическое действие. Обладает выраженным кардио-, нефро-, гепатопротекторным действием. Повышает энергетический баланс миокарда, улучшает коронарное кровообращение, принимает непосредственное участие в обмене глюкозы и способствует активации обмена в условиях гипоксии и при отсутствии АТФ. Интенсифицирует метаболизм пирувата, активизирует ксантиндегидрогеназу, стимулирует синтез нуклеотидов, активизирует цикл Кребса. Усиливает сократительную способность миокарда, улучшает его расслабление в диастолу, ослабляет агрегацию тромбоцитов, стимулирует регенерацию тканей.

Убихинон (коэнзим Q₁₀) – витаминоподобное соединение, присутствующее во всех живых клетках организма. Принимает участие в синтезе АТФ, способствуя сопряжению тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. Оказывает антиоксидантное действие, ингибируя процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) клеточных мембран и плазменных липопротеинов. Защищает от окисления белки и нуклеиновые кислоты клеток, нейтрализует свободные радикалы. При этом, в отличие от большинства антиоксидантов, убихинон окисляется обратимо, будучи способным восстанавливаться под действием ферментных систем митохондрий, и каждая его молекула может многократно участвовать в антирадикальных реакциях. Синтез убихинона в организме осуществляется из тирозина при участии витаминов группы В и ряда микроэлементов. Метаболизм убихинона тесно связан с метаболизмом другого классического антиоксиданта – **токоферола**. Последний оказывает антиоксидантное и антиатерогенное действие, ограничивая ПОЛ, нейтрализуя свободные радикалы. При этом он обычно необратимо окисляется, однако, убихинон способен регенерировать восстановленную форму токоферола, работая в синергизме с ним. Антиоксидантное действие токоферола особенно отчетливо проявляется при атеросклерозе коронарных, церебральных и периферических артерий. По данным Кембриджского исследования (1996), в течение года наблюдения частота инфарктов миокарда в группе больных, принимавших токоферол, была меньше на 77%.

Актовегин – высокоочищенный гемолит из крови телят молекулярной массой до 5 кДа, полученный методом ультрафильтрации. Представляет собой депротеинизированный дериват плазмы крови, содержащий аминокислоты, микроэлементы, олигопептиды, нуклеозиды, метаболиты. Антиоксидантный эффект актовегина обусловлен супероксиддисмутазной активностью. Он активизирует аэробное дыхание клеток, находящихся в состоянии ишемии и дисметаболии, без дополнительного повышения потребности в кислороде. Он активизирует транспорт глюкозы в кардиомиоцит инсулиннезависимым путем. Один из компонентов актовегина – инозитолфосфатполисахарид – через активацию аденилатциклазы и цАМФ способствует утилизации глюкозы, стимулирует эффективность потребления кислорода и снижает образование лактата, ограничивает метаболизм СЖК. Эффекты актовегина наиболее выражено проявляются при гипоксическом статусе миокарда. Кроме чисто метаболического действия актовегин благоприятно влияет на реологические свойства крови, уменьшая агрегацию тромбоцитов и повышая эластичность эритроцитов. Актовегин способствует развитию коллатерального кровообращения в условиях ишемии миокарда.

Натрия аденозинтрифосфат – средство, улучшающее метаболизм и энергообеспечение тканей. АТФ является естественным компонентом тканей организма – участвует во многих процессах обмена веществ. При распаде АТФ на АДФ и неорганический фосфат высвобождается энергия, необходимая для мышечного сокращения и различных биохимических процессов. АТФ участвует в передаче возбуждения в адренергических и холинергических синапсах, облегчает передачу возбуждения с блуждающего нерва на сердце. Усиливает мозговое и коронарное кровообращение, способствует увеличению периферического кровообращения. АТФ – один из медиаторов, возбуждающих аденозиновые рецепторы. Аденозин является агонистом пуринергических рецепторов, активация которых приводит к угнетению деполяризации процессов проведения электрических импульсов в синусовом и АВ-узлах. Этот эффект лежит в основе антиаритмического действия Na-АТФ.

Эссенциале (раствор) и **эссливер** (капсулы) – комплексный препарат, содержащий эссенциальные фосфолипиды, токоферол и витамины группы В. Эссенциальные фосфолипиды – сложные вещества, представляющие собой диглицеридные эфиры фосфатидных и ненасыщенных олеиновой и линолевой жирных кислот. Являются важным структурным элементом клеточных мембран и мембран органелл. Фосфолипиды регулируют проницаемость мембран, активность мембраносвязанных ферментов, обеспечивая нормальные процессы окислительного фосфорилирования. Препарат нормализует биосинтез фосфолипидов и общий липидный обмен при повреждениях гепатоцитов, нейроцитов, миокардиоцитов. Встраиваясь в биомембраны, ненасыщенные жирные кислоты способны принимать на себя токсикогенные воздействия вместо мембранных липидов. Способствует клеточной регенерации.

Нормализуют клеточные функции и их ферментную активность, уменьшает уровень энергетических затрат, преобразуют нейтральные жиры и холестерин в формы, облегчающие их метаболизм. Оказывает нормализующее действие на метаболизм белков. Восстанавливают и сохраняют клеточную структуру и фосфолипидзависимые ферментные системы, тормозят формирование соединительной ткани. Антиоксидантное действие фосфолипидов усиливается благодаря совместному действию витаминов группы В и токоферола.

Кокарбоксилаза – кофермент, образующийся в организме из тиамина. Оказывает метаболическое действие, активизирует тканевой обмен. В организме фосфорилируется с образованием моно-, ди- и трифосфорных эфиров, входит в состав ферментов, катализирующих карбоксилирование и декарбоксилирование кетокислот, пировиноградной кислоты, способствует образованию ацетил-КоА, что определяет ее участие в углеводном обмене. Участие в пентозном цикле опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов. Снижает внутриклеточное содержание пирувата и лактата. Улучшает усвоение глюкозы, трофику нервной и миокардиальной ткани, способствует нормализации функций нервной и сердечно-сосудистой систем.

Панангин (раствор) и **аспаркам** (таблетки) – источник ионов калия и магния, катионов, которые играют основную роль в функционировании многих ферментов, взаимодействия макромолекул и внутриклеточных структур и в механизме мышечной сократимости. Внутри- и внеклеточное соотношение ионов калия, магния, кальция и натрия оказывает влияние на сократительную способность миокарда. Низкий уровень ионов калия и/или магния во внутренней среде способен оказывать проаритмогенное действие, предрасполагает к развитию артериальной гипертензии, атеросклероза коронарных артерий и возникновению метаболических изменений в

миокарде. Одной из наиболее важных физиологических функций калия является поддержание мембранного потенциала нейронов, миоцитов и других возбудимых структур. Нарушение баланса между внутри- и внеклеточным содержанием калия приводит к снижению сократимости миокарда, возникновению аритмии, тахикардии и повышению токсичности сердечных гликозидов. Магний является кофактором более 300 ферментативных реакций энергетического метаболизма и синтеза белков и нуклеиновых кислот. Магний снижает напряжение сокращения и ЧСС, приводя к снижению потребности миокарда в кислороде, оказывает противоишемическое цитопротекторное действие на ткани миокарда, снижает тонус миоцитов гладких мышц стенок артериол, в т.ч. коронарных, приводит к вазодилатации и к усилению коронарного кровотока. Сочетание ионов калия и магния в одном препарате обосновано тем, что дефицит калия в организме часто сопровождается дефицитом магния и требует одновременной коррекции содержания в организме обоих ионов. При одновременной коррекции уровней этих электролитов наблюдается аддитивный эффект, кроме того, калий и магний снижают токсичность сердечных гликозидов, не оказывая влияния на их положительный инотропный эффект. Эндогенный аспарат (аспарагинат) благодаря незначительной диссоциации действует в качестве проводника ионов внутрь клеток в виде комплексных соединений. Калия аспарагинат и магния аспарагинат улучшают метаболизм миокарда.

Аскорбиновая кислота необходима для образования внутриклеточного коллагена, требуется для укрепления структуры зубов, костей и стенок капилляров. Участвует в окислительно-восстановительных реакциях, метаболизме тирозина, превращении фолиевой кислоты в фолиевую, метаболизме углеводов, синтезе липидов и белков, метаболизме железа, процессах клеточного дыхания. Снижает потребность в витаминах В₁, В₂, А, Е, фолиевой кислоте, пантотеновой кислоте, способствует повышению устойчивости организма к инфекциям; улучшает абсорбцию железа, способствуя его депонированию в редуцированной форме. Обладает выраженными антиоксидантными свойствами.

Мелаксен – адаптогенный препарат, химический аналог эпифизарного гормона мелатонина, компонента стресс-лимитирующей системы. Синтезирован из аминокислот растительного происхождения. Нормализует циркадные ритмы. Регулирует цикл сон-бодрствование, суточные изменения двигательной активности и температуры тела. Способствует нормализации ночного сна: ускоряет засыпание, улучшает качество сна, снижает число ночных пробуждений, улучшает самочувствие после утреннего пробуждения, не вызывает ощущения вялости, разбитости и усталости при пробуждении, сновидения становятся более яркими и эмоционально насыщенными. Адаптирует организм к быстрой смене часовых поясов, снижает стрессовые реакции. Проявляет иммуномодулирующие и выраженные антиоксидантные свойства.

В некоторых руководствах по клинической фармакологии и фармакотерапии, а также в медико-экономических стандартах, почему-то не рекомендуется назначать одному больному одновременно более 3-4 препаратов. Наш опыт лечебного применения метаболических кардиопротекторов и антиоксидантов говорит о том, что данные препараты прекрасно сочетаются и в количестве 10, взаимно усиливая друг друга, ослабляя побочные действия стандартных антиангинальных средств и уменьшая их терапевтическую дозу. Это позволило нам разработать, внедрить в практику и успешно использовать программу метаболической терапии при ИБС, которой посвящена отдельная статья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т. 11. № 4.
2. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т. 10. № 4.
3. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2007. Т. 9. № 4.
4. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т. 8. № 4.
5. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2005. Т. 7. № 4.
6. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2004. Т. 6. № 4.
7. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2003. Т. 5. № 4.
8. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2002. Т. 4. № 1.
9. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т. 3. № 1.
10. Сборник научных тезисов и статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2000. Т. 2. № 1.
11. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2009. Т. 11. № 12.
12. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2008. Т. 10. № 12.
13. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2007. Т. 9. № 12.
14. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2006. Т. 8. № 12.
15. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2005. Т. 7. № 12.
16. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2004. Т. 6. № 12.
17. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2003. Т. 5. № 12.
18. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2002. Т. 4. № 1.
19. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2001. Т. 3. № 1.
20. Электронный сборник научных трудов «Здоровье и образование в XXI веке». 2000. Т. 2. № 1.