

А.Н.Окороков

Лечение болезней внутренних органов

В трех томах

Том 3

Книга 1

Лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы

**Минск
Вышэйшая школа**

**Витебск
Белмедкн1га**

1997

ББК 54.10
О-51
УДК 616.1

Рецензент профессор *Н Е Федоров*

Все права защищены. Никакая часть данной книги не может быть воспроизведена в любой форме и любыми средствами без письменного разрешения владельцев авторских прав.

Окороков А. Н.

О-51 Лечение болезней внутренних органов: Практик. руководство: В 3 т. Т. 3. Кн. 1 — Мн., Выш. шк., Витебск: Белмедкнига, 1997. — 464 с., ил.
ISBN 985-6332-04-4 (Белмедкнига)
ISBN 985-06-0312-7 (Вышэйшая школа)

В первой книге третьего тома рассматривается лечение заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Приведенные в данной книге схемы и побочные эффекты применения лекарственных и технических средств могут изменяться. Внимательно изучайте сопроводительные инструкции изготовителя по применению лекарственных и технических средств.

О 616010-000 - 062 - Доп. — 97
М 304(33) - 97

ББК 54.10

ISBN 985-6332-04-4 (Белмедкнига)
ISBN 985-06-0312-7 (Вышэйшая школа)

© А. Н. Окороков,
Ф. И. Плешков,
Б. И. Чернин, 1997

Содержание

Лечение атеросклероза	1
1 Устранение факторов риска атеросклероза и нормализация образа жизни	1
2 Рациональное лечебное питание и нормализация массы тела	3
3 Медикаментозная коррекция атерогенных дислиппротеинемий	16
3 1 Секвестранты желчных кислот и средства, подавляющие абсорбцию холестерина в кишечнике	20
3 2 Никотиновая кислота	24
3 3 Пробукол	27
3 4 Фибраты	28
3 5 Вастатины	30
3 6 Поливитаминные сбалансированные комплексы	41
4 Фитотерапия	44
5 Эфферентная терапия	46
5 1 Энтеросорбция	47
5 2 Гемосорбция	47
5 3 ЛПНП-аферез	48
6 Коррекция атерогенных дислиппротеинемий методом генной терапии	49
7 Гепатотропная терапия	50
8 Санаторно-курортное лечение	50
Лечение хронической ишемической болезни сердца	53
Лечение стабильной стенокардии напряжения	61
1 Лечение антиангинальными средствами	61
1 1 Нитраты и сиднонимин	62
1 2 Блокаторы β -адренергических рецепторов и кордарон	63
1 3 Антагонисты кальция	104
1 4 Комбинированное применение основных антиангинальных препаратов	117
1 5 Ступенчатая и дифференцированная терапия с использованием трех основных групп антиангинальных средств	119
1 6 Активаторы калиевых каналов	122
2 Лечение антиагрегантами	124
3 Коррекция липидного состава плазмы крови	129
4 Психофармакологические воздействия	130
5 Экстракорпоральная терапия и лечение иммуномодуляторами	132
6 Физиотерапевтическое лечение	133
7 Хирургическое лечение стабильной стенокардии	140
8 Санаторно-курортное лечение	141
9 Физические тренировки	143
10 Устранение факторов риска, перестройка образа жизни	148
11 Метаболическая терапия	149

Лечение нестабильной стенокардии.....	151
1 Купирование боли	152
2 Устранение ишемии миокарда	152
3 Лечение гепарином и антиагрегантами	153
4 Баллонная коронарная ангиопластика и аорто-коронарное шунтирование	154
Лечение вазоспастической стенокардии.....	156
Лечение бессимптомной формы ишемической болезни сердца.....	157
Лечение Х-синдрома.....	158
Диспансеризация больных со стенокардией.....	158
Лечение неосложненного инфаркта миокарда.....	759
1 Купирование боли	164
2 Оксигенотерапия	168
3 Восстановление магистрального коронарного кровотока и предупреждение дальнейшего тромбообразования	169
3 1 Тромболитическая терапия	169
3 2 Лечение гепарином	174
3 3 Лечение гирудином	176
3 4 Лечение антиагрегантами	176
3 5 Использование непрямых антикоагулянтов	177
4 Предупреждение опасных для жизни аритмий	177
5 Ранняя реваскуляризация и ограничение размеров инфаркта миокарда	179
5 1 Применение нитратов	179
5 2 Применение β -адреноблокаторов	181
5 3 Применение антагонистов кальция	184
6 Лечение метаболическими кардиопротекторами	185
7 Нормализация функционального состояния центральной нервной системы	187
8 Режим и стационарный этап реабилитации	188
9 Лечебное питание	198
10 Особенности лечения больных с не-Q-ИМ (мелкоочаговым инфарктом миокарда)	200
11 Санаторный и диспансерно-поликлинический этапы реабилитации	201
12 Сроки временной нетрудоспособности и трудоустройство	204
13 Прогноз	205
14 Вторичная профилактика после инфаркта миокарда	206
Лечение осложненного инфаркта миокарда.....	211
1 Лечение нарушений ритма сердца и проводимости	211
1 1 Особенности лечения синусовой брадикардии	212
1 2 Лечение синусовой тахикардии	213
1 3 Синусовая аритмия и мигрирующий водитель ритма	214
1 4 Лечение предсердной экстрасистолии	214
1 5 Лечение желудочковой экстрасистолии	215
1 6 Лечение пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии	223
1 7 Лечение мерцательной аритмии	224
1 8 Лечение репеллинга предсердий	225

1 9	Лечение пароксизмальной желудочковой тахикардии	226
1 10	Неотложная помощь при фибрилляции или асистолии желудочков	22"
1 11	Лечение при нарушениях атриовентрикулярной проводимости	228
1 12	Лечение при нарушениях внутрижелудочковой проводимости	231
2	Лечение острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда	233
3	Лечение кардиогенного шока	235
4	Лечение тромбэмболических осложнений	247
5	Лечение тромбоэндокардита	248
6	Лечение перикардита	248
7	Лечение синдрома Дресслера	249
8	Лечение ранней постинфарктной стенокардии	250
9	Лечебная тактика при разрывах сердца	251
10	Лечебная тактика при аневризме сердца	253
11	Лечение артериальной гипертензии	254
12	Лечение желудочно-кишечных кровотечений	255
13	Лечение пареза ЖКТ	256
14	Лечение нарушений мочеиспускания	256
15	Лечение психических нарушений	257
	Лечебная тактика при внезапной коронарной смерти.....	258
1	Клиника	260
2	Оказание неотложной помощи	262
3	Лечение в постреанимационном периоде	271
	Лечение хронической недостаточности кровообращения. ...	272
1	Лечение основного заболевания	279
2	Рациональный лечебный режим	279
3	Лечебное питание	280
4	Усиление сниженной сократительной способности миокарда	286
4 1	Лечение сердечными гликозидами	286
4 2	Лечение негликозидными инотропными средствами	303
5	Устранение отечного синдрома	308
5 1	Лечение мочегонными средствами	308
5 2	Лечение рефрактерных отеков	332
5 3	Ультрафильтрация крови	334
6	Уменьшение преднагрузки и посленагрузки на левый желудочек	335
6 1	Венозные вазодилататоры	335
6 2	Артериальные вазодилататоры	338
6 3	Вазодилататоры смешанного действия	340
6 4	Ингибиторы АПФ	342
6 5	Лечение рефрактерной сердечной недостаточности	355
7	Снижение повышенной активности симпатoadреналовой системы	360
8	Метаболическая и антиоксидантная терапия, применение антигипоксантов	362
9	Оптимальный кислородный режим	364
10	Лечебная физкультура и массаж	36

11 Санаторно-курортное лечение	365
Лечение острой левожелудочковой недостаточности.....	367
1 Нормализация эмоционального статуса, устранение гиперкатехоламинемии и гипervентиляции	370
2 Уменьшение венозного возврата крови к сердцу	371
3 Разгрузка малого круга кровообращения с помощью диуретиков	372
4 Снижение давления в малом и большом кругах кровообращения	373
5 Оксигенотерапия	374
6 Вентиляция легких в режиме положительного давления на выдохе	374
7 Разрушение пены в альвеолах	375
8 Повышение сократительной способности миокарда	375
9 Уменьшение альвеолярно-капиллярной проницаемости	376
Лечение неревматического миокардита.....	379
1 Этиологическое лечение	379
2 Лечебный режим	380
3 Лечебное питание	381
4 Медикаментозная патогенетическая терапия	381
4 1 Нестероидные противовоспалительные средства	381
4 2 Глюкокортикоиды	382
4 3 Антиагреганты	383
4 4 Ангиопротекторы и антикининовые средства	383
4 5 Антиоксиданты	383
4 6 Гепарин	383
5 Метаболическая терапия	383
6 Симптоматическая терапия	384
7 Лечебная физкультура	384
8 Санаторно-курортное лечение	384
9 Временная нетрудоспособность	385
10 Диспансерное наблюдение	385
Лечение кардиомиопатий.....	386
1 Лечение дилатационной кардиомиопатий	386
1 1 Лечебный режим	386
1 2 Лечение сердечной недостаточности	387
1 3 Антиаритмическая терапия	388
1 4 Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия	389
1 5 Метаболическая терапия	389
1 6 Хирургическое лечение	389
1 7 Прогноз	390
2 Лечение гипертрофической кардиомиопатий	391
2 1 Предотвращение внезапной смерти	391
2 2 Улучшение гемодинамики	392
2 3 Хирургическое лечение	394
2 4 Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия	394
2 5 Прогноз	395
3 Лечение рестриктивной кардиомиопатий	395
3 1 Лечение глюкокортикоидами и цитостататами	396
3 2 Лечение сердечной недостаточности	396
3 3 Антиаритмическая терапия	396

3 4	Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия	396
3 5	Хирургическое лечение	397
3 6	Лейкоцитоферез	397
3 7	Прогноз	397
Лечение миокардиодистрофии.....		398
1	Этиологическое лечение	398
2	Улучшение процессов метаболизма в миокарде	399
3	Антиоксидантная терапия	400
4	Влияние на кальциевый патогенетический механизм	401
5	Стабилизация лизосомальных мембран	402
6	Устранение гипоксии и ацидоза в миокарде	402
7	Устранение дисбаланса электролитов в миокарде	402
8	Устранение влияния избытка катехоламинов на миокард	403
9	Симптоматическая терапия	403
Лечение инфекционного эндокардита.....		404
1	Режим	404
2	Лечебное питание	404
3	Антибактериальная терапия	405
3 1	Основные принципы антибактериальной терапии	405
3 2	Программы начала лечения при неизвестном возбудителе	407
3 3	Антибактериальная терапия в зависимости от этиологии	408
3 4	Эффективность антибактериальной терапии	416
3 5	Резистентность к антибактериальной терапии	417
3 6	Критерии излеченности	419
3 7	Критерии неизлеченного инфекционного эндокардита	419
3 8	Критерии рецидива инфекционного эндокардита	419
4	Управляемая гипокоагуляция	420
5	Иммуномодулирующая терапия	421
6	Ингибирование протеолитических ферментов и кининов	424
7	Дезинтоксикационная терапия	424
8	Глюкокортикоидная терапия	424
9	Симптоматическая терапия	425
10	Хирургическое лечение	426
11	Лечение рецидивов	428
12	Исходы	428
13	Прогноз	428
14	Диспансерное наблюдение	429
15	Профилактика	429
Лечение приобретенных пороков сердца.....		433
1	Лечение митральной недостаточности	433
2	Лечение митрального стеноза	433
3	Лечение сочетания митральной недостаточности и митрального стеноза	434
4	Лечение недостаточности клапана аорты	434
5	Лечение сужения устья аорты	435
6	Лечение сочетания недостаточности клапана аорты и сужения устья аорты	436
7	Лечение комбинированных митрально-аортальных пороков сердца	436

8	Лечение недостаточности трехстворчатого клапана	436
9	Лечение трикуспидального стеноза	437
Лечение перикардита		438
1	Лечебный режим ,	438
2	Воздействие на этиологические факторы	439
3	Лечение нестероидными противовоспалительными средствами	440
4	Лечение глюкокортикоидными препаратами	441
5	Пункция перикардиальной полости	442
6	Лечение отечно-асцитического синдрома	445
7	Хирургическое лечение	445

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	артериальное давление
АКШ	аортокоронарное шунтирование
Апо-р	липопротеины, содержащие апопротеин-β
АПФ	ангиотензинпревращающий фермент
ВАБК	внутриаортальная баллонная контрапульсация
ДВС	диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДЗЛА	давление заклинивания легочной артерии
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИБС	ишемическая болезнь сердца
Ig	иммуноглобулины
КДД	конечное диастолическое давление
КЩР	кислотно-щелочное равновесие
ЛА	легочная артерия
ЛЖ	левый желудочек
ЛП	левое предсердие
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
ЛПП	липопротеины промежуточной плотности
ЛФК	лечебная физкультура
НПВС	нестероидные противовоспалительные средства
ОЦК	объем циркулирующей крови
ПЖ	правый желудочек
ПП	правое предсердие
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
УЗИ	ультразвуковое исследование
УФО	ультрафиолетовое облучение
ФГДС	фиброгастродуоденоскопия
ХНК	хроническая недостаточность кровообращения
ХПН	хроническая почечная недостаточность
цАМФ	циклический аденозинмонофосфат
цГМФ	циклический гуанозинмонофосфат
ЦВД	центральное венозное давление
ЦНС	центральная нервная система
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография

Лечение болезней сердца и сосудов

Лечение атеросклероза

Атеросклероз — распространенное заболевание артерий эластического и мышечно-эластического типов (крупного и среднего калибра), характеризующееся инфильтрацией в стенку сосуда атерогенных апопротеин- β -содержащих липопротеинов с последующим развитием соединительной ткани, атероматозных бляшек, органических и общих расстройств кровообращения.

Лечебная программа

1. Устранение факторов риска атеросклероза и нормализация образа жизни.
2. Рациональное лечебное питание (антиатеросклеротическая диета) и нормализация массы тела.
3. Медикаментозная коррекция атерогенных дислипидемий.
4. Фитотерапия.
5. Эфферентная терапия.
6. Коррекция атерогенных дислипидемий методом генной терапии.
7. Гепатотропная терапия (улучшение функциональной способности печени).
8. Санаторно-курортное лечение.

1. Устранение факторов риска атеросклероза и нормализация образа жизни

Лица, имеющие хотя бы один из факторов риска, более склонны к развитию атеросклероза, чем лица, их не имеющие. Наличие нескольких факторов риска в еще большей степени способствует развитию и прогрессированию атеросклероза.

Факторы риска развития атеросклероза:

- \. Необратимые:
 - возраст (у большинства больных атеросклероз проявляется в возрасте около 40-50 лет и старше);
 - мужской пол (у мужчин атеросклероз проявляется чаще и на 10 лет раньше, чем у женщин);
 - генетическая предрасположенность к развитию атеросклероза.

2. Обратимые
 - курение;
 - артериальная гипертензия (АД больше 140/90 мм рт.ст.);
 - ожирение
3. Потенциально или частично обратимые:
 - гиперлипидемия — гиперхолестеринемия и/или гипертриглицеридемия.
 - гипергликемия и сахарный диабет;
 - низкий уровень липопротеинов высокой плотности (а-ЛП) в крови (менее 35 мг/дл или 0.9 ммоль/л)
4. Другие возможные факторы:
 - низкая физическая активность (гиподинамия);
 - психический и эмоциональный стресс.

Возраст, мужской пол и генетическая предрасположенность являются необратимыми факторами риска.

Устранение остальных факторов риска значительно снижает не только вероятность развития атеросклероза, но и задерживает прогрессирование уже имеющихся клинических проявлений атеросклероза. Основными обратимыми факторами риска являются курение, артериальная гипертензия, гиперлипидемия. О борьбе с артериальной гипертензией см. гл. "Лечение гипертонической болезни". О коррекции гиперлипидемии сказано ниже.

Следует настойчиво рекомендовать больному прекратить курение. Известно, что у лиц, выкуривающих пачку сигарет в день, смертность на 70%, а риск развития ИБС в 3-5 раз выше, чем у некурящих. Курение значительно повышает также риск внезапной смерти. Атеросклероз коронарных артерий у курящих выражен в значительно большей степени, чем у некурящих.

Устранение гиподинамии, высокая физическая активность замедляют атерогенез и уменьшают смертность от ИБС, повышают содержание в крови антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Больным следует рекомендовать, разумеется с учетом возможных противопоказаний, утреннюю гимнастику, дозированные ходьбу и бег (см. гл. "Лечение стенокардии"), занятия в оздоровительных группах, спортивные игры, ходьбу на лыжах и т.д.

Коррекция нарушений углеводного обмена, лечение сахарного диабета чрезвычайно важны, так как гипергликемия способствует атерогенезу. Лечение сахарного диабета изложено в соответствующей главе.

Известно, что ожирение ускоряет развитие атеросклероза, оно тесно связано с такими факторами риска, как гипергликемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, артериальная гипер-

тензия. Больной ожирением должен стремиться нормализовать массу тела (см. гл. "Лечение ожирения").

Важнейшим лечебным мероприятием при атеросклерозе является нормализация образа жизни, что предполагает:

- использование антиатеросклеротической диеты;
- режим физической активности;
- устранение отрицательных психоэмоциональных стрессовых ситуаций, создание состояния психического комфорта как на работе, так и дома, использование психотерапии;
- отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

Имеются данные (Ornishetal, 1990), убедительно доказавшие, что "модификация образа жизни", т.е. сочетание практически полностью вегетарианской диеты, интенсивных физических тренировок и психотерапии — "релаксации и медитации", способна вызвать регрессию стенозов коронарных артерий. Superko и Krauss (1994) считают, что строгая диета, физические тренировки и их сочетание вызывают более выраженную регрессию стенозов коронарных артерий, чем длительное применение гиполипидемических средств.

2. Рациональное лечебное питание (антиатеросклеротическая диета) и нормализация массы тела

Повышение содержания в плазме крови холестерина и нарушения в системе транспортирующих его липопротеинов (атерогенная дислипидемия) играют ведущую роль в появлении и прогрессировании атеросклероза (рис. 1). Рациональное лечебное питание (антиатеросклеротическая диета) имеет огромное значение в комплексной терапии атеросклероза, так как позволяет нормализовать нарушенный липидный обмен или хотя бы уменьшить явления атерогенной дислипидемии.

В исследовании STARS (St. Thomas Atherosclerosis regression Study — Watts et al., Lancet, 1992), продолжавшемся более трех лет, изучено влияние гиполипидемического средства — секвестранта желчных кислот *колестипола*, антиатеросклеротической диеты в сочетании с колестиполом и только диеты на уменьшение выраженности (регрессию) коронарных стенозов. Установлено, что наиболее часто регрессия коронарных стенозов наблюдалась у больных, которые лечились только строгой антиатеросклеротической диетой (38% случаев), в то время как у лечившихся колестиполом в сочетании с диетой — в 33% случаев. Авторы сделали заключение, что одних диетических мероприятий оказалось достаточно для того, чтобы добиться регрессии коронарных стенозов.



Рис 1 Схема влияния гиперлипидемии на клеточные и гуморальные факторы атерогенеза (Л. Т. Маляя, А. В. Жмуро, 1996)

Коррекция дислипидемий обычно начинается с диеты. Одновременное применение гиполипидемических препаратов с началом диетотерапии рекомендуется лишь тогда, когда необходимо немедленно снизить уровень липидов плазмы у лиц с генетически обусловленной резко выраженной дислипидемией и высоким риском развития ИБС или панкреатита (при высокой гипертриглицеридемии).

Группа экспертов Европейского общества по изучению атеросклероза на основании проспективных эпидемиологических исследований установила (1987), что для лиц обоих полов старше 20 лет уровень холестерина в крови менее 200 мг/дл (5.2 ммоль/л) следует считать нормальным или оптимальным, 200-250 мг/дл (5.2-6.5 ммоль/л) — умеренной гиперхолестеринемией, а выше 250 мг/дл (6.5 ммоль/л) — выраженной гиперхолестеринемией. Рекомендуется также следить за тем, чтобы содержание триглицеридов в сыворотке крови было ниже 200 мг/дл (2.3 ммоль/л), а уровень ЛПНП не превышал 100 мг/дл (2.6 ммоль/л).

Общая тактика коррекции дислипидемии в зависимости от уровня липидов в крови

Уровень общего холестерина в крови следует определять у всех лиц старше 20 лет (желательно неоднократно для большей достоверности).

С учетом уровня холестерина и других факторов риска ИБС обследуемых распределяют на следующие группы.

1. Нормальный уровень общего холестерина (< 200 мг% или < 5.2 ммоль/л) Лица, относящиеся к этой группе, должны быть информированы о существовании факторов риска атеросклероза и ИБС и о возможности влиять на них, ознакомлены с основами рационального питания. Им следует придерживаться здорового образа жизни. Периодически у них необходимо повторно определять содержание холестерина в крови.

2. Пограничный уровень общего холестерина (200-240 мг%, или 5.2-6.2 ммоль/л) Тактика лечения зависит от наличия ИБС и факторов ее риска:

а) если у обследуемого отсутствует ИБС и имеется не более одного фактора риска ИБС, рекомендуется диета;

б) если у обследуемого имеется ИБС или два и более факторов риска ИБС, необходимо определить профиль липопротеинов и уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП).

Уровень ХС ЛПНП является критерием для лечения только диетой или сочетанного применения медикаментозных средств и лечебного питания (табл. 1).

3. Высокий уровень общего холестерина (> 240 мг %, или > 6.2 ммоль/л). В этом случае обязательным является применение лечебного питания и лекарственной гиполипидемической терапии.

2.1. Выбор метода терапии в зависимости от уровня триглицеридов сыворотки

1. Нормальный уровень триглицеридов (< 250 мг/дл, или < 2.7 ммоль/л). Рекомендуются рациональный режим питания, здоровый образ жизни.

2. Пограничный уровень триглицеридов (250-500 мг/дл, или 2.7-5.7 ммоль/л). Лечение начинается с диеты. Медикаментозное лечение показано при ИБС, неэффективности диетотерапии, отягощенной по ИБС наследственности и наличии других факторов риска ИБС.

3. Высокий уровень триглицеридов (> 500 мг/дл, или > 5.4 ммоль/л). Лечение начинается с диеты. В связи с высоким риском панкреатита тем больным, у которых уровень триглицеридов на фоне диеты остается выше 500 мг %, показана медикаментозная терапия.

2.2. Основные принципы диетотерапии атеросклероза

Группа экспертов Европейского общества по изучению атеросклероза (1987) сформулировала 7 "золотых" правил диеты, соблюдение которых необходимо для устранения нарушений обмена липопротеинов:

- 1 Уменьшить общее потребление жиров.
- 2 Резко уменьшить употребление насыщенных жирных кислот (животные жиры, сливочное масло, сливки, яйца), т.к. они способствуют гиперлипидемии
- 3 Увеличить употребление продуктов, обогащенных полиненасыщенными жирными кислотами (жидкие растительные масла, рыба, птица, морские продукты), т.к. они снижают уровень липидов в крови
4. Увеличить употребление клетчатки и сложных углеводов (овощи, фрукты). Количество клетчатки в диете 35 мг/день.
- 5 Заменить при приготовлении пищи сливочное масло растительным маслом.
- 6 Резко уменьшить употребление продуктов, богатых холестерином.

Табл 1 Выбор лечения в зависимости от уровня ХС ЛПНП (согласно докладу комитета экспертов Национальной образовательной программы по холестерину, США, 1993)

Категория больных	Уровень ХС ЛПНП, при котором следует начинать лечение	"Целевой" уровень ХС ЛПНП
<i>Применение диеты</i>		
Без ИБС и менее чем два фактора риска	160 мг/дл (4 1 ммоль/л) и более	Менее 160 мг/дл (4 1 ммоль/л)
Без ИБС и два или более факторов риска	130 мг/дл (3 4 ммоль/л) и более	Менее 130 мг/дл (3 4 ммоль/л)
С ишемической болезнью сердца	Более 100 мг/дл (2 6 ммоль/л)	Менее 100 мг/дл (2 6 ммоль/л)
<i>Применение лекарств</i>		
Без ИБС и менее чем два фактора риска		
- мужчины до 35 лет, женщины до менопаузы	220 мг/дл (5 7 ммоль/л) и более	Менее 160 мг/дл (4 1 ммоль/л)
- мужчины старше 35 лет, женщины в менопаузе	190 мг/дл (4 9 ммоль/л) и более	Менее 160 мг/дл (4 1 ммоль/л)
Без ИБС и два или более факторов риска	160 мг/дл (4 1 ммоль/л) и более	Менее 130 мг/дл (3 4 ммоль/л)
С ишемической болезнью сердца	130 мг/дл (3 4 ммоль/л) и более	Менее 100 мг/дл (2 6 ммоль/л)

7. Ограничить количество поваренной соли в пище (до 3-5 г в сутки).

Этим условиям соответствует диета № Юс, разработанная Институтом питания РАМН.

Общая характеристика диеты: нормальное содержание белка, ограничение жира (преимущественно животного), углеводов (преимущественно простых), поваренной соли (до 3-5 г в сутки), обогащение полиненасыщенными жирными кислотами за счет растительного жира, пищевыми волокнами и липотропными веществами, ограничение содержания холестерина

Химический состав диеты белков — 90-100 г (их них 50% животных), жиров — 70 г (из них 1/3 растительных), углеводов — 350-400 г (из них простых углеводов 30 г), энергетическая ценность — 2400-2500 ккал

При сопутствующем ожирении назначается редуцированный вариант диеты № Юс: белков — 90 г, жиров — 70 г, углеводов — 250 г, энергетическая ценность — 2000 ккал

Рекомендуемые блюда и продукты:

- хлеб пшеничный из муки II сорта, хлеб зерновой, с отрубями, обдирный, ржаной;
- супы вегетарианские овощные, молочные, фруктовые, крупяные, щи, свекольник;
- мясо и птица: нежирные сорта говядины, свинины, курицы, индейки, кролика в отварном или запеченном после отваривания виде, куском или рубленые;
- рыба: нежирные сорта в отварном виде или запеченные после отваривания;
- молоко и молочные продукты: молоко кипяченое, кисломолочные продукты, нежирный творог и блюда из него, сметана ограничено (только для заправки блюд);
- яйца: 1 яйцо в день в виде белкового омлета;
- крупы и макаронные изделия: каши на воде и молоке рассыпчатые и вязкие, пудинги, крупеники, макаронные запеканки;
- овощи любые в сыром виде, отварные и запеченные, за исключением щавеля, шпината, бобовых, а также грибов;
- фрукты и ягоды: спелые, сладкие сорта в натуральном виде, кисели, муссы, компоты, исключается виноградный сок;
- напитки: некрепкие чай, кофе (с молоком), отвар шиповника, разведенные натуральные соки;

- жиры: исключаются тугоплавкие жиры, 1/3 или 2/3 общего количества жиров в рационе приходится на растительное масло.

Запрещаются: крепкие мясные, рыбные, куриные и грибные бульоны; соленья; копчености; бараний, свиной жир, редька, редис, бобовые, сдобное тесто, соленая рыба, консервы, ограничиваются сладости (сахар 30 г в день), икра, жирная свинина, баранина, салами.

2.3. О содержании холестерина в диете

Холестерин является структурным элементом всех клеточных мембран, предшественником синтеза желчных кислот и стероидных гормонов. Для этих нужд холестерин синтезируется в самом организме в достаточном количестве. При избыточном поступлении холестерина с пищей нарушается механизм обратной связи и концентрация холестерина в крови повышается. В антиатеросклеротической диете предусмотрено ограничение содержания холестерина до 300-200 мг и даже 150 мг в сутки (см. далее). Холестерин поступает в организм с продуктами животного происхождения. Холестерином богаты следующие продукты: мозги, почки, печень, яичный желток (в одном желтке — 250 мг), сливочное масло, свиной и бараний жир, жирное мясо и др. Рассчитано, что в среднем каждые 100 мг пищевого холестерина увеличивают его концентрацию в крови на 10 мг/дл. Больной должен подсчитывать количество холестерина, принятого с пищей в течение суток (табл. 2).

Табл. 2. Содержание холестерина (мг) и жирных кислот (г) в пищевых продуктах

Продукт	НЖК	МНЖК	ПНЖК	Холестерин	Энергетическая ценность, ккал
Масло сливочное 100г	50.3	26.8	0.9	190.0	748
Масло бутербродное 100 г	39.5	18.7	0.8	0	566
Говяжий жир 100г	50.9	40.6	3.2	110.0	897
Бараний жир 100г	51.2	39.9	4.1	100.0	897
Говядина без жира 100 г	6.7	6.6	0.8	94.0	267
Свиной жир 100г	39.6	45.6	10.6	100.0	897
Свинина мясная обрезная 100 г	4.3	5.8	1.4	89.2	227
Баранина без видимого жира 100 г	10.4	9.4	1.5	98.0	32
Кролик 100 г	7.2	4.7	4.0	91.2	267
Курица (без кожи)					
- мясо белое 100 г	1.0	1.0	0.8	78.8	155
- мясо темное 100 г	1.8	2.1	1.6	89.2	170
Утка (с кожей) 100 г	15.7	22.7	1.9	90.8	480

Продукт	НЖК	МНЖК	ПНЖК	Холесте-рин	Энергетическая ценность, ккал
Гусь (с кожей) 100 г	11.8	21.8	3.5	90.8	484
Колбаса вареная нежирная 100 г	6.8	8.7	1.8	59.6	226
Колбаса вареная жирная 100 г	10.1	13.4	3.1	60.0	304
Колбаса с/копченая 100 г	14.9	19.2	4.0	112.4	464
Рыба нежирных сортов (около 2% жирности) 100 г	0.5	0.3	0.9	64.8	106
Рыба средней жирности (около 12% жира) 100 г	3.0	6.1	4.4	87.6	228
Майонез 1 чайная ложка 4 г	0.4	0.8	1.8	4.8	31
Маргарин "Здоровье" 100 г	23.8	20.9	32.8	следы	743
Молоко 6% жирности 200 г	7.5	3.5	0.4	46.6	169
Молоко 3% жирности 200 г	4.0	1.8	0.2	28.8	119
Кефир 1% жирности 200 г	1.3	0.6	0.1	6.4	102
Сметана 30% жирности 1 ч. л. — 11 г	2.1	1.0	0.1	10.1	32
Сливки 20% жирности 1 ч. л. — 5 г	0.6	0.3	0.04	3.2	10
Творог 18% жирности 100 г	10.9	5.5	0.7	57.3	229
Творог 9% жирности 100 г	5.4	2.8	0.3	32.0	167
Творог обезжиренный 100 г	0.3	0.1	-	8.7	89
Твердые сыры (около 30% жирности) 1 кусок — 25 г	4.8	2.2	0.2	22.7	92
Сыр рассольный 1 кусок — 25 г	3.9	1.2	0.1	17.4	70
Сыр плавленый 100 г	12.8	5.8	0.48	62.8	295
Мороженое сливочное 100 г	6.3	2.9	0.4	34.6	184
Масло подсолнечное 100 г	11.3	23.8	59.8	0	899
1 ч. л. — 5 г	0.6	1.2	3.0	0	45
Масло кукурузное 100 г	13.3	24.0	57.6	0	899
1 ч. л. — 5 г	0.7	1.2	2.9	0	45
Масло хлопковое 100 г	24.7	19.4	50.8	0	899
1 ч. л. — 5 г	1.2	1.0	2.5	0	45
Масло оливковое 100 г	15.8	66.9	12.1	0	898
1 ч. л. — 5 г	0.8	3.3	0.6	0	45
Хлеб ржаной 1 кусок — 25 г	0.1	0.1	0.2	0	58
Батон 1 кусок — 25 г	0.11	0.3	0.5	0	63
Каша овсяная вязкая (на воде) 0.5 стакана — 120 г	-	-	-	-	62
Яблоко, диаметр 5 см — 90 г	-	-	-	-	36
Апельсин, диаметр 6.5 см — 100 г	-	-	-	-	40
Орехи грецк. 1 ст. л. — 10 г	0.7	1.0	4.2	-	70
Сосиски 100 г	-	-	-	32.0	277
Почки говяжьи 100 г	-	-	-	1126.0	87

Продукт	НЖК	МНЖК	ПНЖК	Холестерин	Энергетическая ценность, ккал
Печень говяжья 100г				438.0	66
Язык говяжий 100 г				90 0	203
Печень трески копчен 100 г				746.0	
Яйцо (желток) — 1 шт				202-250	232
Сало свиное 100 г				70 0	
Креветки 100 г				150 0	94
Кальмары, крабы 100 г				95 0	75

Примечание НЖК — насыщенные жирные кислоты, МЖК — мононенасыщенные жирные кислоты, ПНЖК — полиненасыщенные жирные кислоты

Табл. 3 Состав основных пищевых ингредиентов гиполипидемических диет (в % от общей суточной калорийности)

Пищевые ингредиенты	Гиполипидемическая диета I типа	Гиполипидемическая диета II типа
Жиры	Не более 30	Не более 30
В том числе		
НЖК	До 10	До 7
МНЖК	10-15	10-15
ПНЖК	До 10	До 10
Белки	10-20	10-20
Углеводы	50-60	50-60
Холестерин, мг	До 300	До 200

Диетотерапия атеросклероза и атерогенных дислипидемий производится в два этапа с использованием двух типов гиполипидемической диеты (I тип — менее строгая, II тип — более строгая диета), которые представлены в табл. 3.

Варианты диеты различаются в основном по степени ограничения насыщенного жира и пищевого холестерина при одинаковом общем количестве жира, белков, углеводов.

В диете I типа доля насыщенных жиров должна быть менее 10% калорийности. Оптимальное соотношение насыщенных, моно- и полиненасыщенных жирных кислот составляет 1:1:1, холестерина с пищей должно поступать не более 300 мг в сутки.

В диете II типа предусматриваются при том же общем количестве жира более строгое ограничение насыщенных жиров (менее 7% калорийности рациона) и превышение количества ПНЖК над НЖК. Содержание холестерина в суточном рационе не должно превышать 200 мг.

Расчет количества граммов жира, белка, углеводов в суточном рационе с учетом необходимой суточной энергетической ценности рациона приведен в гл "Лечение сахарного диабета", раздел "Лечебное питание").

Например, количество граммов жира в суточном рационе, в котором жиры составляют 30% суточного калоража, можно рассчитать следующим образом:

а) вначале высчитываем количество килокалорий, которое будет обеспечено принятым в течение суток количеством жира:

$$Kкал_{ж} = 30 \% \text{ суточного калоража}$$

б) количество жира (г) в суточном рационе определяется путем деления полученной выше величины на 9 (1 г жира дает 9 ккал).

В упрощенном виде формула определения количества жира (г) в суточном рационе может быть представлена так:

$$\text{количество жира (г/сут)} = \text{суточный калоразк (ккал)} \times 30/900,$$

при этом доля насыщенных, полиненасыщенных и мононасыщенных жиров в суточном количестве жира составит по 10%.

Первый этап диетотерапии гиперхолестеринемии заключается в назначении диеты I типа, которая предполагает снижение в рационе жиров до такого уровня, чтобы на их долю приходилось менее 30% калорий, при этом суточное количество насыщенных жиров должно обеспечивать не более 10% калоража. Потребление холестерина в сутки должно быть не более 300 мг.

Практические рекомендации по составлению гиполлипидемической диеты I типа.

а) Употребление насыщенных жиров можно снизить, уменьшив суточное потребление говядины, свинины, куриного мяса и рыбы до 85 г и ограничив мясные блюда до 170 г. Говядина и свинина должны быть нежирными, а курица и индейка — без кожи. Мясные продукты следует употреблять в вареном виде. Молочные продукты употребляют только обезжиренными. Вместо сливочного масла, сметаны, твердых растительных жиров, жирных сыров необходимо употреблять мягкий маргарин, жидкие растительные масла.

Поступление насыщенных жиров с пищей в организм больного не является жизненно необходимым, так как организм сам способен их синтезировать, но они содержатся в продуктах, в которых имеются необходимые для человека вещества — белки, железо.

При употреблении пищи, богатой насыщенными жирными кислотами, повышается уровень общего холестерина в крови, что связано с подавлением активности рецепторов липопротеинов низкой плотности, которые участвуют в удалении 70% липопротеинов очень низкой и низкой плотности из плазмы. Ограничение потребления насыщенных жирных кислот в 2 раза активнее снижает концентрацию холестерина в крови, чем увеличение потребления полиненасыщенных жирных кислот.

Среднее количество насыщенных жирных кислот в гипохолестеринемической диете I типа составляет около 29 г.

б) Мононенасыщенные жирные кислоты должны употребляться в таком количестве, чтобы обеспечивать 10-15% общей калорийности пищи. Мононенасыщенные жирные кислоты, основным представителем которых является олеиновая кислота, содержатся в больших количествах в оливковом и арахисовом, подсолнечном, кукурузном маслах.

Мононенасыщенные жирные кислоты способствуют катаболизму липопротеинов низкой плотности и снижению уровня холестерина в крови.

В гипохолестеринемической диете I типа содержится около 29 г олеиновой кислоты. Это количество можно получить, если принимать в сутки 3 ст. л. оливкового масла или следующий набор продуктов: 2 ст. л. подсолнечного масла, 250 г рыбы, 100 г нежирной говядины.

в) Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) способствуют снижению содержания в крови холестерина, однако считается, что почти в такой же степени снижается и концентрация холестерина липопротеинов высокой плотности, что нежелательно. Поэтому полиненасыщенные жирные кислоты должны употребляться в таком количестве, чтобы их калорийность составляла 10% общей калорийности пищи.

ПНЖК — большей частью незаменимые (эссенциальные) и не синтезируются в организме человека. Собственно незаменимой является линолевая кислота, поступающая в организм лишь с пищей. ПНЖК содержатся в растительном масле (подсолнечном, кукурузном, хлопковом) и маргарине.

Не рекомендуется употреблять очень большое количество ПНЖК (более 10% калорийности рациона), так как растительные масла, как и другие жиры, высококалорийны и принимаемые в большом количестве способствуют прибавке массы тела, развитию желчнокаменной болезни, снижению уровня холестерина ЛПВП.

Среднее количество ПНЖК, получаемое с гиполлипидемической диетой I, составляет около 26-29 г в сутки. Это количество содержится в 2 ст. л. подсолнечного масла и 250 г рыбы.

г) Потребление холестерина можно снизить, уменьшив потребление яичных желтков, печени, почек, и других холестеринсодержащих продуктов.

д) На долю углеводов должно приходиться 55-60% общей калорийности. В рацион необходимо включать свежие овощи, фрукты и продукты из цельного зерна. Количество легко усваивающихся углеводов (сахар, манная крупа, рисовая крупа, конфеты, мороженое и т.д.) необходимо ограничить до 7-10% калорийности рациона. На долю сложных углеводов, входящих в состав фруктов и овощей, должно приходиться более 50% всех углеводов рациона. Это обеспечит организм достаточным количеством витаминов, микроэлементов, растительного белка, клетчаткой. Влияние клетчатки на уровень холестерина в крови зависит от ее типа, физических свойств, химической структуры. Различают водорастворимую

и водонерастворимую клетчатку. Водонерастворимая клетчатка (целлюлоза, лигнин, большинство гемицеллюлоз) не оказывает существенного влияния на уровень липидов в крови. Водорастворимая клетчатка (пектин, клейковина) снижает уровень холестерина в крови на 15% и более.

Наибольшее количество пектина содержится в черной смородине (1.1 г в 100 г продукта), столовой свекле (1.1 г), яблоках (1 г), сливах (0.9 г), апельсинах (0.6 г), моркови (0.6 г), капусте (0.6 г).

Значительное влияние на уровень холестерина в крови оказывает водорастворимая клетчатка, которой больше всего в овсяных отрубях (14 г в 100 г **продукта**), овсяной муке (7.7 г), сухих бобах, горохе, фасоли (3.3-4.7 г) (в 100 г).

В 100 г овсяной крупы содержится 2.8 г водорастворимой клетчатки, в 100 г овсяных хлопьев "Геркулес" — 1.3 г. Добавление 50 г овсяных отрубей или 100 г бобов к обычному рациону у лиц с гиперхолестеринемией уже через 3 недели приводит к снижению концентрации холестерина в плазме на 19% при практически неизменном уровне холестерина липопротеинов высокой плотности.

Водорастворимая клетчатка снижает содержание холестерина в крови следующим образом:

- способствует уменьшению всасывания холестерина в кишечнике;
- увеличивает экскрецию желчных кислот с калом, что способствует катаболизму холестерина;

Необходимо употреблять в сутки около 15 г водорастворимой клетчатки. Такое ее количество содержится в 0.5 стакана сухих овсяных отрубей или в 1-1.5 стакана бобовых (гороха, фасоли). Такое же количество водорастворимой клетчатки можно получить, съедая по 500 г яблок, свеклы, капусты, моркови.

Второй этап диетотерапии гиперхолестеринемии проводится путем применения гипохолестеринемической диеты II типа.

Эту диету назначают пациенту тогда, когда не происходит снижения холестерина в крови при соблюдении гипохолестеринемической диеты I типа в течение 6-12 недель.

Гипохолестеринемическая диета II типа предусматривает дальнейшее снижение содержания в пище насыщенных жиров до 7% общей калорийности пищи, холестерина до 200 мг/сут. Обычно содержание насыщенных жирных кислот в диете II типа не превышает 20 г в сутки. Остальные рекомендации те же, что на I этапе диетотерапии.

Продолжительность диетотерапии в большинстве случаев должна составлять не менее 6 месяцев. При отсутствии снижения

содержания в крови холестерина через 6 месяцев диетотерапии переходят к медикаментозной терапии атерогенной дислипидемии.

2.4. Применение жира морских рыб

Существует прямая зависимость между потреблением с пищей морской рыбы, жира рыб, богатых полиненасыщенными жирными кислотами класса ω -3 (эйкозопентаеновой и докозогоксаеновой), и снижением заболеваемости и смертности от ИБС. Это обусловлено нормализацией показателей липидного обмена, снижением агрегации тромбоцитов и вязкости крови при лечении жиром морских рыб:

- ω -3-полиненасыщенные жирные кислоты снижают содержание в крови триглицеридов и холестерина липопротеинов очень низкой плотности (пре- β -ЛП), а также холестерина и Р-ЛП; наряду с этим возможно повышение в крови уровня липопротеинов высокой плотности;
- эйкозопентаеновая кислота жира морских рыб ингибирует циклоксигеназный путь обмена арахидоновой кислоты, в результате снижается продукция простагландина тромбоксана, способствующего агрегации тромбоцитов, и усиливается синтез простагландина простациклина, оказывающего сосудорасширяющее и антиагрегантное действие; в итоге снижается агрегация тромбоцитов;
- повышается активность эндотелиального расслабляющего фактора, что также приводит к понижению агрегации тромбоцитов.

Жир морских рыб для лечения гиперлипидемии получают из тушек рыб в отличие от "рыбьего" жира, получаемого из печени трески. По лечебному эффекту эти два вида жира различны и не заменяют друг друга.

В диету больного атеросклерозом следует включать жир морских рыб в виде нового пищевого продукта "масло ихтиеновое пищевое" и в виде препарата *эйканал*.

Масло ихтиеновое пищевое представляет собой концентрированный жир морских рыб, содержащий не менее 18% ПНЖК группы ω -3 (эйкозопентаеновую и докозогоксаеновую кислоты), и применяется в суточной дозе 30 мл (в этом количестве содержится 8 г ПНЖК группы ω -3). При положительной динамике показателей обмена липидов через 3-4 месяца лечения, а также при появлении побочных действий доза снижается до 15 мл в сутки. Лечение можно продолжать в течение 4-6 месяцев и даже 1 года (И. В. Мартынов, 1991).

Под влиянием пищевого ихтиенового масла снижается содержание общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов и повышается уровень

холестерина антиатерогенных липопротеинов высокой плотности. Применение ихтиенового масла в течение 1 года не вызывает изменений в функциональном состоянии печени. Через 4 месяца непрерывного лечения ихтиеновым маслом снижается частота приступов стенокардии, увеличивается продолжительность свободной ходьбы у больных облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей.

Побочные явления в виде обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (хронического гастрита, холецистита, язвенной болезни желудка, двенадцатиперстной кишки, хронического панкреатита) могут быть у 12% больных. В этом случае лечение следует прекратить.

Эйканол — выпускается в капсулах, содержит жир морских рыб, богатый ПНЖК, а также витамины А, Е, D. Назначается по 2 капсулы 4 раза в день. В этой суточной дозе содержится 2.13 г ЭПК. Лечение продолжается в течение 2-3 месяцев, возможно проведение повторных курсов в течение года.

При отсутствии эйканола и ихтиенового масла больной может получить ЭПК, употребляя в пищу рыбу и другие продукты моря (табл. 4). Содержание эйкозопентаеновой кислоты в суточном рационе должно составлять 2-3 г.

При проведении диетотерапии целесообразно учитывать тип гиперлиппротеинемии. Характеристика типов гиперлиппротеинемии приведена ниже. Атерогенными типами являются II-A, II-B, III, IV.

Табл. 4. Содержание эйкозопентаеновой кислоты (г) в 100 г продуктов моря

Продукт	Содержание эйкозопентаеновой кислоты	Продукт	Содержание эйкозопентаеновой кислоты
Кета	0.31	Салака	0.30
Лещ	0.30	Сардины	0.86
Сельдь	0.90	Скумбрия	0.7-1.26
Ставрида	1.44	Кальмары	0.40
Килька	0.40	Крабы	0.50
Креветки	0.33	Паста "Океан"	1.14

II-A тип гиперлиппротеинемии характеризуется высоким уровнем в крови ЛПНП и холестерина. При II-A типе в рационе больного должно содержаться минимальное количество холестерина (меньше 300 мг в сутки, а при неэффективности гиполипидемической диеты — 250 г и даже 200 мг в сутки), количество жиров должно составлять 30% общего калоража, снижается доля насыщенных и увеличивается — ненасыщенных жиров. Количество белков и углеводов соответствует физиологической норме, если больной не страдает ожирением.

П-Б тип гиперлиппротеинемии характеризуется повышением содержания в крови ЛПНП и ЛПОНП, а следовательно, и высоким уровнем в крови холестерина и триглицеридов. Диетотерапия при П-Б типе проводится так же, как при П-А типе, но количество углеводов в рационе не должно превышать 5 г на 1 кг массы тела.

III тип характеризуется повышением в крови уровня липопротеинов с высоким содержанием холестерина — липопротеинов промежуточной плотности, высоким содержанием в крови холестерина и триглицеридов. Диета при гиперлиппротеинемии III типа мало отличается от диеты при гиперлиппротеинемии П-А и П-Б типов. Особое внимание уделяется нормализации массы тела, так как это способствует снижению уровня триглицеридов и холестерина в крови. В связи с низкой толерантностью к углеводам необходимо ограничить их употребление до 4 г на 1 кг массы тела за счет легко всасывающихся (сахара, меда, варенья и т.д.).

IV тип гиперлиппротеинемии характеризуется высоким содержанием в крови ЛПОНП и триглицеридов. В диете необходимо прежде всего ограничить количество углеводов до 4 г на 1 кг массы тела, так как избыток углеводов способствует гипертриглицеридемии. Количество холестерина составляет 300 мг в сутки. Ограничивается потребление насыщенных жиров, предпочтение отдается ненасыщенным жирам.

Лицам с атерогенной дислиппротеинемией и избыточной массой тела необходимо нормализовать массу тела, поскольку это способствует нормализации нарушений липидного обмена (см. гл. "Лечение ожирения").

3. Медикаментозная коррекция атерогенных дислиппротеинемий

Медикаментозное лечение атерогенных дислиппротеинемий назначается в том случае, если строгая гиполлипдемическая диета, соблюдавшаяся не менее 6 месяцев, нормализация или снижение массы тела и физические нагрузки (тренировки) не приводят к адекватному снижению уровня липидов в крови.

Показания к назначению медикаментозной терапии с учетом наличия ИБС, факторов риска ИБС и уровня в крови холестерина липопротеинов низкой плотности представлены выше (см табл. 1). Уровень ХС ЛПНП в крови является более важным фактором риска атеросклероза и ИБС, чем содержание общего холестерина. В связи с этим при лечении гиперлиппротеинемии лучше ориентироваться не на содержание общего холестерина, а на уровень ХС ЛПНП, который можно рассчитать по формуле Friedewald:

$$\text{ХС ЛПНП (мг/дл)} = \text{общий ХС} - \text{ХС ЛПВП} - (\text{триглицериды}/5);$$

или

$ХС\ ЛПНП\ (ммоль/л) = \text{общий } ХС - ХС\ ЛПВП - (\text{триглицериды}/22)$

В 1984 г Национальный институт здоровья США опубликовал следующие показания для перехода к медикаментозной гиполлипидемической терапии:

- неэффективность антиатеросклеротической диеты;
- уровень холестерина в крови выше 220 мг/дл (5,6 ммоль/л) для пациентов старше 40 лет.

Европейское общество по изучению атеросклероза (1987) рекомендует начинать гиполлипидемическую медикаментозную терапию в сочетании с диетой при уровне холестерина в крови 250 мг/дл (6,5 ммоль/л). Задача лечащих врачей — добиться снижения уровня холестерина в плазме до 200 мг/дл (5,2 ммоль/л).

Медикаментозная терапия атерогенных дислипидемий производится с учетом имеющегося у больного типа гиперлипидемии.

Основные липиды в крови человека — это триглицериды, фосфолипиды, холестерин и его эфиры. Практически все они синтезируются в печени и дистальной части тонкой кишки. Они циркулируют в крови в форме макромолекулярных комплексов, называемых липопротеинами, которые содержат белковую часть — апопротеины (апо) и липидную часть.

Различают следующие классы липопротеинов

- хиломикроны, содержащие преимущественно триглицериды и осуществляющие их транспорт из кишечника в кровь;
- липопротеины очень низкой плотности (пре- β -ЛП, ЛПОНП), которые содержат преимущественно триглицериды, в меньшей степени — холестерин и являются главной транспортной формой эндогенных триглицеридов;
- липопротеины низкой плотности (β -липопротеины, ЛПНП) — основной класс липопротеинов, переносящих холестерин; содержат преимущественно холестерин, в меньшем количестве — триглицериды, синтезируются в печени, а также образуются в плазме крови при распаде ЛПОНП;
- липопротеины промежуточной плотности (ЛППП) — образуются как промежуточный продукт на пути превращения ЛПОНП в ЛПНП, богаты холестерином и триглицеридами;
- липопротеины высокой плотности (ЛПВП, α -ЛП) — образуются в печени, в тонкой кишке, богаты фосфолипидами, белком, играют основную роль в удалении холестерина из тканей организма, т.е. обладают антиатерогенным эффектом;

- липопротеин (а) — ЛП(а), образуется исключительно в печени, близок к ЛПНП но содержит больше белка, в том числе и специфического

Пре-β-ЛП, β-ЛП, ЛППП, ЛП(а) являются атерогенными, способствуют развитию атеросклероза. Высокий уровень ЛП(а) коррелирует с высокой частотой развития ИБС

В настоящее время установлено, что аполипопротеин Е (особенно изомер апо-Е₄) является фактором риска коронарного атеросклероза. Аполипопротеин Е синтезируется в печени, осуществляет перенос холестерина и его эфиров между ЛПОНП и ЛПВП, является маркером ЛППП и играет большую роль в формировании гиперлипопротеинемии III типа

Нарушения обмена липопротеинов при атеросклерозе имеют следующие особенности

- повышение содержания в крови холестерина, триглицеридов,
- повышение уровня в крови ЛПНП, ЛПОНП, апо-р, изоформы апо-Е₄, ЛП(а),
- снижение содержания в крови уровня ЛПВП-(α-ЛП) и апо-А

Следует подчеркнуть, что нормальное или сниженное содержание в крови холестерина не является абсолютным показателем отсутствия активного атеросклеротического процесса в артериях

До начала медикаментозной терапии атерогенных дислипидемий необходимо определить содержание в крови холестерина, триглицеридов и произвести фенотипирование гиперлипидемии

Табл 5 Классификация гиперлипидемии (ВОЗ)

Тип гиперлипидемии	Общий холестерин плазмы	Холестерин липопротеинов низкой плотности	Триглицериды плазмы	Нарушение обмена липопротеинов
I	Повышен или нормальный	Понижен или нормальный	Повышены	Избыток хиломикрон
II-A	Повышен	Повышен	Нормальные	Избыток липопротеинов низкой плотности
II-B	Повышен	Повышен	Повышены	Избыток ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности
III	Повышен	Повышен или нормальный	Повышены	Избыток ремнантов (остатков) хиломикрон и липопротеинов промежуточной плотности
IV	Повышен или нормальный	Нормальный	Повышены	Избыток липопротеинов очень низкой плотности
V	Повышен	Нормальный	Повышены	Избыток хиломикрон и ЛПОНП

протеинемий Классификация гиперлиппротеинемий представлена в табл 5

В табл 6 представлено определение типа гиперлипидемии по уровням липидов и липопротеинов

Медикаментозная терапия атерогенных гиперлиппротеинемий проводится путем назначения антиатерогенных (гиполипидемических) средств

Антиатерогенные (гиполипидемические) средства — это препараты, снижающие патологически высокий уровень в крови атерогенных липопротеинов, и, следовательно, холестерина общего, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов

Гиполипидемические средства (никотиновая кислота, лова-статин, гемфиброзил и пробукол) включены в "Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств" в России (1992)

Классификация антиатерогенных (гиполипидемических) средств

- 1 Анионообменные смолы или секвестранты желчных кислот и средства, подавляющие абсорбцию холестерина в кишечнике
- 2 Никотиновая кислота (ниацин) и ее производные
- 3 Пробукол
- 4 Фибраты или производные фибровой кислоты
- 5 Ингибиторы 3-гидроксиметил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы (ГМК-КоА-редуктазы), или вастатины (или статины)

В докладе комитета экспертов Национальной образователь-

Табл 6 Определение типа гиперлипидемии (гиперлиппротеинемии) (Международное общество по атеросклерозу, Руководство для врачей по гиперлипидемии, 1991-1992) (Gotto et al, 1991, 1992)

Общий холестерин плазмы	Холестерин ЛП низкой плотности	Холестерин липопротеинов высокой плотности	Триглицериды плазмы	Тип гиперлиппротеинемий
Повышен	Повышен	Повышен понижен или нормальный	Нормальные	IIA
Повышен	Повышен	Повышен понижен или нормальный	Повышены	IIIB
Повышен или нормальный	Нормальный или понижен	Повышен понижен или нормальный	Повышены	III IV или V
Повышен	Нормальный	Повышен	Нормальные	Гиперальфалипопротеинемия

ной программы по холестерину (НОПХ) США (1993) гиполипидемические средства предложено классифицировать следующим образом

- основные гиполипидемические средства (секвестранты желчных кислот, никотиновая кислота, ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА — статины);
- прочие средства (фибраты, пробукол)

Гиполипидемические средства можно классифицировать с учетом их основного механизма действия:

I Препараты, препятствующие образованию атерогенных липопротеинов

- статины (вастатины),
- производные фибровой кислоты;
- никотиновая кислота,
- пробукол,
- бензафлавин

II Препараты, тормозящие всасывание холестерина в кишечнике

- секвестранты желчных кислот,
- р-ситостерин;
- гуарем

III Физиологические корректоры липидного обмена, содержащие эссенциальные фосфолипиды и ненасыщенные жирные кислоты, повышающие уровень ЛПВП

- эссенциале,
- липостабил

3.1. Секвестранты желчных кислот и средства, подавляющие абсорбцию холестерина в кишечнике

3.1.1. Секвестранты желчных кислот

Механизм гипохолестеринемического действия секвестрантов желчных кислот заключается в следующем. Эти препараты, являясь анионообменными смолами, связываются в кишечнике с желчными кислотами, образуя с ними комплексы и, таким образом, изолируют их, секвестрируют. Вследствие этого затрудняется обратное всасывание желчных кислот и увеличивается выведение их из организма с каловыми массами. В печень возвращается меньшее количество желчных кислот. Возникает необходимость в

образовании новых желчных кислот из холестерина, соответственно возрастает потребность в холестерине. Эта потребность обеспечивается увеличением синтеза холестерина в гепатоцитах и количества рецепторов, захватывающих холестерин из крови. Рецепторы взаимодействуют с липопротеинами низкой плотности, которые транспортируют холестерин. Таким образом происходит усиленное извлечение из крови холестерина, связанного с липопротеинами низкой плотности.

Секвестранты желчных кислот не всасываются в кровь, а действуют только в кишечнике и не оказывают серьезных побочных действий. Из-за относительной безопасности этих препаратов некоторые специалисты считают необходимым начинать лечение **атерогенных дислипидемий** именно с этой группы препаратов.

Холестирамин — хлористоводородная соль полистиреновой анионообменной смолы. Препарат представляет собой нерастворимый в воде порошок, который принимают в суточной дозе от 4 до 24 г, предварительно разведя в какой-либо жидкости (воде, фруктовом соке, супе). Суточную дозу холестирамина 8-16 г распределяют на 2 приема по 4-8 г. Суточную дозу 24 г делят на 3-4 приема. Возможно повышение дозы до 32 г/сут.

При лечении холестирамином возможны побочные явления — метеоризм, тошнота, запоры, реже — поносы. Уменьшить развитие побочных явлений можно, если начинать лечение с малых доз и постепенно повышать их до оптимальных. При появлении запора во время лечения следует увеличить количество принимаемой жидкости и грубоволокнистой пищи.

Гипохолестеринемический эффект холестирамина проявляется обычно через 1 месяц лечения. При лечении холестирамином уровень холестерина ЛПНП можно снизить на 23%.

В 1984 г были опубликованы результаты 5-летнего лечения холестирамином больных ИБС. До начала лечения и после его окончания производилась **коронарография**. Установлено, что у больных, принимавших холестирамин, реже происходило увеличение стенозирования коронарных артерий.

Длительный (многочесячный и многолетний) прием холестирамина эффективен и безопасен.

Колестипол — также является анионообменной смолой, начальная доза колестипола — 1 мерная ложка или пакетик (5 г) внутрь 2 раза в сутки с возможным постепенным увеличением дозы до максимальной — 15 г 2 раза в сутки. У некоторых больных Гипохолестеринемический эффект достигается при меньших дозах, поэтому иногда можно начинать лечение с еще меньших Доз (1/2 или 1 пакетик в сутки) с постепенным их увеличением. Побочные действия те же, что у холестирамина.

Следует помнить, что **секвестранты** желчных кислот снижают только уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП, содержание же **триглицеридов** может даже увеличиться. Поэтому холе-

стирамин и колестипол применяются у лиц с повышением уровня холестерина в крови, не сопровождающимся увеличением триглицеридов, т.е. при гиперлипопротеинемии II А типа.

При назначении секвестрантов желчных кислот лицам, имеющим одновременно высокие уровни в крови холестерина и триглицеридов, необходимо назначать также препараты, снижающие содержание в крови триглицеридов. Высокие дозы секвестрантов желчных кислот при длительном приеме могут нарушить усвоение жирорастворимых витаминов (А, D, К) и фолиевой кислоты.

3.1.2. Препараты, тормозящие всасывание холестерина в кишечнике

Препараты, тормозящие всасывание холестерина в кишечнике, уменьшают всасывание холестерина в кровь и тем самым снижают уровень холестерина в крови. Они показаны преимущественно при гиперлипопротеинемии II А типа.

Полиспонин (диаспонин) — сухой экстракт из корней и корневищ диоскореи ниппонской, содержит водорастворимые стероидные сапонины, нарушающие всасывание холестерина в кишечнике. Назначается внутрь в виде таблеток по 0.1-0.2 г 3 раза в день после еды. Лечение проводят циклами по 20-30 дней с 7-10-дневными перерывами. При необходимости проводят такой же курс после 3-4-месячного перерыва. Возможны побочные явления: потеря аппетита, тошнота, потливость, кожный зуд. Гипохолестеринемический эффект полиспонина невелик.

Трибуспонин — препарат, содержащий сумму стероидных сапонинов из травы якорцев стелющихся. Назначается внутрь в виде таблеток по 0.1 г 3 раза в день после еды в течение 3 недель с последующим 4-5-дневным перерывом. Затем цикл лечения повторяют. Курс лечения длится 3-4 месяца. После 3-4 месяцев перерыва при необходимости курс лечения повторяют. В отдельных случаях можно повысить разовую дозу до 0.2 г. Побочные эффекты препарата такие же, как у полиспонина. Гипохолестеринемический эффект трибуспонина невелик.

Гуарем — лекарственный препарат, который является естественной пищевой добавкой растительного происхождения; он содержит пищевые волокна, полученные из эндоспермы семян гиацинтовых бобов (*Cyamopsis tetragonolobus*). В химическом отношении это растворимый в воде полисахарид галактаманнан.

Гуаровые волокна препарата при контакте с водой образуют вязкое желе. В желудочно-кишечном тракте препарат не всасывается, а под влиянием кишечных бактерий распадается на короткие цепочки жирных кислот. Препарат задерживает опорожнение желудка и время прохождения пищи по желудочно-кишечному тракту. Наличие в просвете кишечника желеобразной массы снижает процессы абсорбции.

Механизм гипохолестеринемического эффекта гуарема объясняют следующим образом:

- гуарем снижает реабсорбцию холестерина путем простого механического удаления его молекул с поверхности слизистой оболочки кишечника;
- гуарем связывает желчные кислоты в кишечнике, вследствие чего уменьшается обратное поступление желчных кислот в печень, что стимулирует их синтез из холестерина в гепатоцитах; увеличивается количество рецепторов липопротеинов низкой плотности на поверхности гепатоцитов, в результате возрастает захват холестерина из плазмы крови;
- препарат снижает аппетит и количество потребляемой пищи, что приводит к значительному снижению массы тела; все это способствует гипохолестеринемии.

Установлено также, что гуарем обладает гипогликемическим действием, поскольку уменьшает реабсорбцию углеводов в кишечнике.

Гуарем выпускается в гранулах бледно-желтого цвета в пакетиках по 5 г. В течение первой недели препарат принимают по 2,5 г (половина пакетика) 2-3 раза в день. Через 1 неделю при отсутствии побочных явлений доза увеличивается до 5 г 3 раза в день (в некоторых случаях, согласно инструкции, до 5 раз в день), но гранулы препарата можно добавлять к различным блюдам или размешивать в соке, молоке, воде и принимать во время еды. Один пакетик гуарема следует запивать целым стаканом жидкости. При хорошей переносимости лечение гуаремом может продолжаться несколько месяцев. На фоне лечения гуаремом общий уровень холестерина в крови снижается на 10-15%, холестерина в липопротеинах низкой плотности — на 10-20%. Монотерапия гуаремом не позволяет достичь полной нормализации уровня холестерина в крови, наиболее целесообразно лечение гуаремом сочетать с приемом других гиполипидемических средств. Применение гуарема одновременно с гемфиброзилом, ловастатином или безофибратом вызывает дополнительное снижение уровня холестерина в крови.

Возможные побочные эффекты гуарема: метеоризм, боли в области кишечника, тошнота, редко — рвота, жидкий стул. Эти явления обусловлены тем, что препарат повышает осмотическое давление в кишечнике и при ферментативном распаде превращается в газ, жирные кислоты и вызывает рост бактерий. Однако указанные побочные явления бывают редко, выражены слабо, возникают обычно в начале лечения и исчезают при продолжении терапии.

Лечение гуаремом показано преимущественно при ПА типе гиперлипидемии.

3.2. Никотиновая кислота (ниацин)

Никотиновая кислота является водорастворимым витамином группы В и обладает следующими механизмами гипополипидемического действия:

- подавляет мобилизацию СЖК из жировой ткани, уменьшает образование в печени ЛПОНП, снижает содержание в крови триглицеридов;
- уменьшает образование и содержание в крови ЛПНП и холестерина;
- в отличие от других гипополипидемических средств снижает содержание в крови разновидности липопротеинов низкой плотности — липопротеина (а). ЛП(а) отличается тем, что кроме апопротеина β -100 содержит в своей структуре особый апопротеин (а). Строение апопротеина (а) сходно со строением одного из основных компонентов фибринолитической системы. Вследствие этого повышение уровня липопротеина (а) нарушает функционирование системы фибринолиза. Содержание ЛП(а) повышено у больных с коронарным атеросклерозом и степень повышения прямо связана с распространенностью поражения коронарных артерий;
- активизирует систему фибринолиза;
- увеличивает размер ЛПНП (что значительно затрудняет инфильтрирование их в интиму артерий);
- повышает уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (антиатерогенных липопротеинов), в том числе и при нормолипидемии; этот эффект выражен больше, чем у всех других гипополипидемических средств.

В 1991 г. в США были опубликованы результаты сравнительного исследования гипополипидемического действия ловастатина и никотиновой кислоты. Исследование проведено на 136 больных с гиперхолестеринемией и продолжалось 26 недель. Установлено, что никотиновая кислота в значительно большей степени, чем ловастатин, снижала триглицериды (на 36 и 20% соответственно) и повышала холестерин ЛПВП (на 29 и 5% соответственно).

По данным А.Голдберг (1993), никотиновая кислота может снижать уровень ЛПОНП на 40%, ХС ЛПНП — на 15-30% и повышать уровень ХС ЛПВП на 10-30%

В 1990 г. опубликованы результаты исследования "Изучение лечения семейного атеросклероза" Наблюдались больные ИБС с коронарографически доказанным сужением коронарных артерий. На протяжении 2,5 лет больные одной группы получали комбинацию никотиновой кислоты с колестиполом, больные другой группы — ловастатина с колестиполом. Повторная коронарография через 2,5 года показала, что та или иная степень регрессирования

стенозирования коронарных артерий наблюдалась у 39% больных, получавших никотиновую кислоту и колестипол, и у 32% больных, лечившихся ловастатином и колестиполом. В группе больных, лечившихся только колестиполом, регрессирование коронарного стеноза имело место в 11% случаев.

Таким образом, установлено, что никотиновая кислота в сочетании с секвестрантами желчных кислот способствует стабилизации и регрессии стенозов коронарных артерий.

Исследование "Coronary Drug Project" (США) показало, что прием никотиновой кислоты больными, перенесшими инфаркт миокарда, (лечение продолжалось в течение 7 лет) привел к уменьшению на 27% числа развивающихся повторных инфарктов миокарда и к значительному снижению в последующие 8 лет смертности от ИБС и общей смертности.

Таким образом, сформировалась точка зрения, что никотиновая кислота снижает не только вероятность смерти от ИБС, но и вообще вероятность умереть от любой другой причины.

С помощью ультразвукографии установлено (Blankenhorn, 1993), что под влиянием лечения никотиновой кислотой уменьшается толщина стенок сонной артерии у лиц с атеросклеротическим ее поражением.

При лечении никотиновой кислотой могут наблюдаться побочные эффекты

- нарушение функции печени; перед началом лечения никотиновой кислотой необходимо проверить функциональное состояние печени, в частности, уровень в крови аланиновой аминотрансферазы. Изменения функциональной способности печени при лечении никотиновой кислотой бывают нечасто, главным образом, при назначении больших доз препарата и, как правило, проходят после снижения дозы, в редких случаях приходится отменить препарат;
- раздражающее влияние на желудок, что может вызвать обострение хронического гастрита, язвенной болезни желудка, 12-перстной кишки;
- у большинства больных в начале лечения отмечается гиперемия кожи, однако со временем она исчезает. Этот эффект обусловлен увеличением продукции простаглатинов с вазодилатирующими свойствами под влиянием никотиновой кислоты. Для уменьшения выраженности гиперемии кожи рекомендуется применять аспирин в дозе 325 мг за 30 мин до приема никотиновой кислоты;
- возможно развитие гипергликемии, в связи с чем большие дозы никотиновой кислоты не рекомендуются больным сахарным диабетом; в ходе лечения никотиновой кислотой следует проверять уровень глюкозы в крови;

- повышение уровня мочевой кислоты в крови, поэтому препарат не рекомендуется назначать больным подагрой, а в ходе лечения никотиновой кислотой необходимо проверять содержание мочевой кислоты в крови;
- зуд кожи (у 19-20% больных);
- возможно увеличение частоты суправентрикулярных аритмий;
- редкие побочные эффекты: появление на коже *acanthosis nigricans* — коричневых пятен с бархатистой поверхностью; акантоз исчезает после прекращения лечения никотиновой кислотой.

Лечение никотиновой кислотой проводится по следующей методике. Начинают лечение с дозы 50 мг (1 таблетка) вскоре после еды, сначала 1 раз в сутки после ужина. Затем принимают по 50 мг 2 раза, а в дальнейшем — 3 раза в день. Дозы увеличивают постепенно. Эффективно снижает уровень холестерина в крови доза 3 г в сутки. Для ее достижения может понадобиться срок около 1 месяца.

Можно пользоваться другой схемой увеличения доз:

первая неделя — 3 приема по 100 мг;

вторая неделя — 3 приема по 200 мг;

третья неделя — 3 приема по 400 мг;

четвертая неделя — 3 приема по 1000 мг

Незадолго до приема никотиновой кислоты (обычно за 30 мин) принимают 325 мг аспирина. Непосредственно перед приемом никотиновой кислоты и после него не следует пить горячих напитков, особенно кофе. Покраснение лица и чувство жара обычно исчезают через 1 месяц после применения препарата, несмотря на повышение его дозы.

При недостаточной эффективности дозы 3 г в сутки ее можно повысить до 4-5 г.

Лечение никотиновой кислотой показано при всех типах атерогенной гиперлипопроteinемии, т.е. при ПА, ПБ, III и IV типах. При хорошей переносимости никотиновой кислоты лечение можно проводить в течение многих месяцев.

Лечение никотиновой кислотой противопоказано при подагре, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническом гепатите, выраженных нарушениях ритма сердца.

Эндурацин — новая пролонгированная форма никотиновой кислоты, которая хорошо всасывается в желудочно-кишечном тракте, почти не дает побочных действий. Препарат оказывает гиполипидемический и антиагрегантный эффекты, расширяет коронарные артерии. Эндурацин назначается по 1 таблетке 1 раз в день после еды 1-ю неделю, затем по 2 таблетки в день 2-ю неделю, с 3-й недели — по 3 таблетки в день (1 таблетка 3 раза в день). Нормализация уровня холестерина наступает через 1.5 месяца ле-

чения, эффект сохраняется около 2 месяцев. Лечение можно проводить в течение многих месяцев.

3.3. Пробукол

Пробукол (фенбутол, лорелко) — эффективное гипохолестеринемическое средство, снижает содержание в крови холестерина общего на 15-20%, холестерина ЛПНП на 8-15%, но одновременно может снижать уровень холестерина ЛПВП на 25%. На уровень триглицеридов пробукол практически не влияет.

Механизм действия пробукола:

- активизирует **нерецепторный** путь удаления из крови ЛПНП и, соответственно, холестерина; **нерецепторный** перенос облегчается благодаря изменениям под влиянием пробукола некоторых свойств частиц ЛПНП в связи с включением препарата в их состав;
- увеличивает содержание в крови протеина, переносящего эфиры холестерина, благодаря чему активизируется "обратный транспорт" холестерина, т.е. перемещение его из клеток органов и тканей в печень для удаления из организма;
- проявляет антиоксидантное действие, уменьшает способность ЛПНП проникать в субэндотелиальный слой, окисляться. Известно, что накопление окисленных ЛПНП усиливает повреждение эндотелиального слоя, вызывает активацию тромбоцитов, способствует прогрессированию атеросклероза. Пробукол, уменьшая способность ЛПНП окисляться, проявляет антиатеросклеротическое действие.

Пробукол применяется внутрь во время еды по 500 мг 2 раза в день. Гипохолестеринемический эффект проявляется не ранее чем через 2 месяца лечения. Препарат долго сохраняется в жировой ткани, постепенно выделяясь в кровь. Поэтому его действие сохраняется в течение длительного времени (до 6 месяцев) после прекращения лечения.

Пробукол рекомендуется преимущественно при **IIA** типе гиперлипопротеинемии, сопровождающемся гиперхолестеринемией. Его можно использовать в комбинации со всеми гиполипидемическими средствами. Сочетание пробукола со статинами усиливает гипохолестеринемический эффект пробукола.

Побочные эффекты пробукола:

- удлинение интервала Q-T электрокардиограммы, что создает опасность возникновения тяжелых желудочковых аритмий; поэтому перед началом лечения пробуколом необходимо проверить длительность интервала Q-T, а при длительном лечении проверять этот показатель каждые 3-6 месяцев; нельзя назначать лечение пробуколом одновременно с кордароном, который также удлиняет интервал Q-T;

- диспептические расстройства (вздутие живота, боли в животе, тошнота), иногда поносы.

Противопоказания к лечению пробуколом:

- желудочковые аритмии, связанные с удлинением интервала Q-T (желудочковая тахикардия типа "пируэт");
- частые эпизоды ишемии миокарда, при которых возможны опасные желудочковые аритмии;
- низкий исходный уровень холестерина ЛПВП

3.4. Фибраты (производные фибровой кислоты)

К производным фибровой кислоты относятся гиполипидемические средства, оказывающие преимущественно гипотриглицеридемическое действие. Это *гемфиброзил* (лопид, гевилон), *фенофибрат* (липантил), *безафибрат* (безалип), *клофибрат* (атромид, мисклерон).

Эти лекарственные средства снижают уровень холестерина ЛПНП на 5-15%

Механизм действия фибратов:

- уменьшают синтез триглицеридов, включающихся в состав ЛПОНП, и увеличивают активность *липопротеинлипазы*, которая расщепляет ЛПОНП; эти эффекты ведут к уменьшению содержания в крови ЛПОНП и соответственно триглицеридов;
- увеличивают активность рецепторов, захватывающих ЛПНП из крови, в связи с чем содержание в крови ЛПНП может снижаться, но этот эффект менее значительный по сравнению с уменьшением содержания в крови ЛПОНП;
- предполагается, что некоторые из фибратов (фенофибрат, безафибрат) снижают активность ГМГ-КоА-редуктазы и синтез холестерина

Гемфиброзил (лопид, гевилон) — не только снижает содержание в крови триглицеридов и в меньшей степени холестерина, но также повышает уровень в крови холестерина ЛПВП.

В Финляндии в 1992 г. были опубликованы результаты исследования 4080 мужчин в возрасте 40-45 лет с повышенным содержанием холестерина без признаков заболевания коронарных артерий. Половина из них принимала гемфиброзил, остальные — плацебо. Установлено, что лечение гемфиброзидом привело к снижению содержания в крови общего холестерина на 10%, холестерина ЛПНП на 11%, триглицеридов на 35% и повышению холестерина ЛПВП на 11%. Через 5 лет число инфарктов миокарда и случаев смерти от ИБС оказалось значительно меньшим (на 34%) среди получавших гемфиброзил.

Показания к назначению гемфиброзила:

- согласно инструкции к препарату фирмы "Парк-Девис" (США), производящей гемфиброзил, основным показанием является уменьшение риска развития ИБС у лиц со ИБ типом гиперлипопротеинемии без признаков заболеваний коронарных артерий в настоящем или прошлом с триадой липидных нарушений: низкий холестерин ЛПВП, повышенный холестерин ЛПНП, высокий уровень триглицеридов в крови;
- чрезмерное увеличение содержания в крови триглицеридов (до 11.3 ммоль/л и более); для предотвращения приступов острого панкреатита;
- гиперлипопротеинемия III типа с увеличением содержания в крови липопротеинов промежуточной плотности, при этом в крови повышено содержание холестерина и триглицеридов;
- гипертриглицеридемия и снижение содержания в крови холестерина ЛПВП у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом

Гемфиброзил принимают за 30 мин до завтрака и ужина по 450-600 мг (суточная доза 900-1200 мг).

Побочные действия гемфиброзила:

- поражение мышц (повышенная чувствительность, боли, слабость в мышцах, повышение креатинкиназы в крови), в этом случае лечение следует прекратить;
- способность усиливать камнеобразование в желчных путях; заболевания желчного пузыря с наличием желчных камней или без них являются противопоказанием к лечению гемфиброзилом;
- диспептические расстройства (тошнота, иногда рвота), боли в животе;
- ухудшение функции печени, при печеночной патологии гемфиброзил не применяется,
- в редких случаях возможно развитие лейкопении, тромбоцитопении, анемии; указанные симптомы являются противопоказанием к назначению гемфиброзила.

Безафибрат (безалип) — применяется значительно реже, чем гемфиброзил, т.к. уступает последнему по степени снижения триглицеридов в крови. Назначается по 200 мг 3 раза в день. Побочные действия те же, что у гемфиброзила.

Фенофибрат (липантил) — назначается по 100 мг 3 раза в день. По данным Milliestal (1987), лечение фенофибратом позволяет добиться снижения содержания апо-р на 13%, холестерина

ЛПНП на 15%; уровни апо-А и ХС ЛПВП повышаются на 12 и 13% соответственно. Препарат снижает также содержание триглицеридов в крови. Побочные действия те же, что у гемфиброзила.

Липантил 200М — микроионизированная капсульная форма фенофибрата, обладающая более высокой биодоступностью и prolonged действием. Препарат назначается 1 раз в сутки в дозе 200 мг во время вечернего приема пищи. Лечение может проводиться в течение нескольких месяцев. Препарат показан при ПА, ПБ, III и IV типах гиперлипопротеинемии, особенно при выраженной гипертриглицеридемии, высоком уровне в крови холестерина ЛПНП. Липантил 200М снижает содержание в крови общего холестерина на 19%, холестерина ЛПНП на 23%, триглицеридов на 35%, фибриногена на 24% и повышает содержание холестерина ЛПВП на 22% (С.Г.Козлов с соавт., 1995).

Клофибрат (мисклерон) — первый препарат из группы фибратов, применялся как гиполипидемическое средство с 1963 г. при выраженной гипертриглицеридемии и иногда при гипер-р-липопротеинемии в дозе 0.5-1 г 2 раза в сутки. Однако в настоящее время клофибрат практически не используется в связи с увеличением частоты образования камней в желчном пузыре, а также вследствие повышения смертности от внесердечных причин (А.В.Сурков, 1990).

Цирлофибрат — применяется в суточной дозе 100-200 мг. Обладает теми же побочными действиями, что и гемфиброзил.

Таким образом, фибраты (производные фибровой кислоты) применяются для лечения очень высоких уровней триглицеридов в крови (IV тип гиперлипопротеинемии), для лечения больных семейной гиперлипопротеинемией III типа, при комбинированной гиперлипопротеинемии и у больных сахарным диабетом с повышенным уровнем триглицеридов в крови ("Второй доклад экспертов Национальной образовательной программы по холестерину США", 1993). Однако при лечении фибратами IV типа гиперлипопротеинемии возможно повышение содержания ХС ЛПНП в крови. В этом случае необходимо лечение фибратами и секвестрантами желчных кислот.

3.5. Ингибиторы 3-гидроксиметил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы (вастатины, статины)

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы являются наиболее активными гипохолестеринемическими средствами.

Механизм действия:

- в процессе образования холестерина в клетке участвует фермент ГМГ-КоА-редуктаза. Статины блокируют активность этого фермента, что приводит к уменьшению образования холестерина;

- снижение синтеза холестерина в гепатоцитах сопровождается увеличением синтеза большого количества рецепторов для ЛПНП, вследствие этого происходит повышенное извлечение из крови и дальнейшее снижение уровня ЛПНП;
- увеличение числа рецепторов к ЛПНП способствует снижению в крови уровня и их предшественников — ЛПОНП, что также способствует снижению как ЛПНП, так и общего холестерина

Ловастатин (мевакор) — это неактивный лактон, выделенный из гриба *Aspergillus terreus*; в печени ловастатин превращается в активное соединение, которое захватывается гепатоцитами и в них осуществляет свое ингибирующее влияние на фермент ГМГ-КоА-редуктазу, в результате чего снижается синтез холестерина и ЛПНП. Ловастатин выпускается в таблетках по 0.02 г.

В начале лечения препарат назначается по 20 мг 1 раз в сутки во время ужина. Установлено, что однократный прием вечером более эффективен по сравнению с утренним приемом. Это объясняется тем, что холестерин синтезируется главным образом в ночные часы. Приблизительно через месяц при отсутствии гиполипидемического эффекта дозу увеличивают до 40 мг. Эта доза ловастатина может приниматься в 1 прием во время ужина или в два приема (во время завтрака и ужина). Еще через четыре недели суточную дозу препарата можно повысить до 80 мг, обязательно разделив ее на 2 приема (во время завтрака и ужина).

Согласно информации фирмы "Merck" (1988), при максимальных дозировках ловастатин (мевакор) вызывает снижение холестерина ЛПНП в среднем на 39%, снижение общего холестерина крови на 30%, увеличивает уровень холестерина ЛПВП, уменьшает содержание в крови триглицеридов. Лечение ловастатином можно продолжать длительно (несколько месяцев и даже лет), так как препарат является достаточно безопасным.

В 1993 г. были опубликованы результаты исследования безопасности и эффективности ловастатина (Davignon et al.), организованного фирмой "Merck". 745 больных с выраженной гиперлипидемией в течение 5 лет принимали ловастатин. 77% больных достигли суточной дозы 80 мг. Только 3% больных прекратили прием ловастатина из-за побочных действий.

Закончено также исследование MARS (Мониторированное исследование регрессии атеросклероза) (Blankenhorn et. al., 1993), результаты которого доказали, что ловастатин способен предотвращать и даже вызывать обратное развитие (регрессию) атеросклероза коронарных артерий и уменьшать их стенозирование. Установлено также, что ловастатин замедляет прогрессирование каротидного атеросклероза.

Симвастатин (зокор) — как и ловастатин, получен из грибов, является неактивным соединением, "пролекарством", в печени превращается в активное вещество, ингибирующее ГМГ-КоА-

редуктазу. Симвастатин применяется в суточной дозе 20-40 мг. Д.М.Аронов и Н.В.Перова (1995) показали значительную эффективность препарата в дозе 10 мг/сут. Переносимость препарата хорошая, лечение проводится в течение многих месяцев и даже лет.

По данным международного контролируемого исследования 2423 больных с гиперлиппротеинемией, монотерапия симвастатином в дозе от 10 до 40 мг/сут снижает уровень общего холестерина на 28-30%, холестерина ЛПНП на 35-38%, триглицеридов на 11-16%, и повышает содержание в крови ХС ЛПВП на 10-14% (Vocuzzi et al., 1993). По гипохолестеринемическому действию симвастатин считается самым сильнодействующим из ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы.

В 1994 г. в журнале "Lancet" опубликованы результаты исследования MAAS (Multicentre Anti-atheroma Study) по длительному 4-х летнему лечению симвастатином 381 больного ИБС. Установлено, что симвастатин тормозит прогрессирование атеросклероза коронарных артерий и даже может уменьшать степень их стеноза, вызывать обратное развитие атеросклеротического процесса.

В 1994 г. журнал "Lancet" опубликовал также результаты Скандинавского исследования влияния симвастатина на выживаемость (Scandinavian Simvastatin Survival Study). Наблюдалось 4444 больных ИБС с гиперхолестеринемией, половина из них лечилась симвастатином в течение 5 лет, остальные получали плацебо. Установлено, что лечение симвастатином не только приводит к снижению уровня общего холестерина на 25%, ХС ЛПНП — на 35% при одновременном повышении содержания в крови ХС ЛПВП на 8%, но и значительно повышает выживаемость больных (на 30%) благодаря достоверному снижению смертности от ИБС (на 42%).

Правастатин — является активной формой и в отличие от ловастатина и симвастатина, оказывает антилипидемическое действие без предварительного метаболизма в печени. Является производным грибковых метаболитов 60% препарата выводится почками, поэтому следует соблюдать осторожность при лечении им больных с нарушением функциональной способности почек. Суточная доза правастатина составляет 20-40 мг. Под влиянием лечения правастатином ХС ЛПНП снижается на 25-30%, содержание холестерина в крови — на 20-25%, уровень ХС ЛПВП повышается на 5-8% (Н.А.Грацианский, 1996). Одновременно установлены замедление прогрессирования коронарного атеросклероза, положительное влияние на клиническое течение ИБС (меньшая частота развития инфарктов миокарда и случаев смертности как от ИБС, так и "несердечной" смерти) Переносимость препарата хорошая. Лечение может продолжаться несколько месяцев и даже лет.

Флувастатин (лескол) — новый, полностью синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. В отличие от ловастатина, симвастатина и правастатина этот препарат не является производным

грибковых метаболитов, основа его молекулы — индольное кольцо. Флувастатин — исходно активный препарат в отличие от других статинов, которые становятся активными, подвергаясь метаболizmu в печени. Препарат не проникает через гематоэнцефалический барьер, быстро и почти полностью (>90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта, выводится из организма преимущественно через желчные пути: с калом выводится 95% всосавшейся дозы и только 5% экскретируется почками.

Флувастатин назначается в вечернее время в суточной дозе 20-40 мг; переносимость и эффективность его не зависят от времени приема пищи. Гиполипидемический эффект флувастатина развивается уже в течение первой недели, достигает максимума через 3-4 недели и сохраняется на достигнутом уровне при продолжении лечения

Гиполипидемический эффект флувастатина зависит от дозы, общий холестерин крови снижается на 22-25%, ХС ЛПНП — на 24-31%, возможно снижение уровня триглицеридов на 8-16% (этот эффект не всегда достоверно выражен). Увеличивается содержание в крови ХС ЛПВП (на 4-23%). Возможно снижение уровня ЛП(α) на 25-39% (Banga et al., 1994).

Установлено улучшение эндотелиальной функции артерий после лечения флувастатином, что способствует уменьшению спастических реакций коронарных артерий (Schmieder et al., 1995). Описана способность флувастатина увеличивать перфузию ишемизированных зон миокарда через 12 недель лечения (Eichstadt, 1995).

При необходимости снизить высокий уровень не только ХС ЛПНП, но и триглицеридов флувастатин целесообразно комбинировать с безофибратом, соблюдая 12-часовой интервал между приемом этих препаратов.

Эффективным гиполипидемическим действием обладает комбинация флувастатина и никотиновой кислоты.

Флувастатин является эффективным и безопасным гиполипидемическим препаратом, показанным прежде всего для длительной терапии больных с гиперлипипропротеинемией ПА типа (повышение уровня общего холестерина и ХС ЛПНП).

Аторвастатин — новый синтетический ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы с выраженным гипохолестеринемическим эффектом. Кроме того, препарат значительно снижает уровень триглицеридов. Применяется при гиперлипипропротеинемии ПА, ПБ, IV типов в дозе 5-10 мг/сут.

3.5.1. Побочные эффекты при лечении статинами

Статины (вастатины) являются достаточно безопасными, хорошо переносимыми гиполипидемическими средствами. Однако иногда могут возникать следующие побочные действия:

- Влияние на печень. Статины действуют избирательно в клетках печени. Поэтому примерно у 1% больных возможно повышение содержания в крови АЛАТ, обычно при применении больших доз препаратов. Вероятность поражения печени возрастает при сочетанном применении статинов и фибратов. Указанные изменения быстро проходят после прекращения приема препаратов.
- Влияние на мышцы. У некоторых больных возможны появление миалгий, болезненности мышц, мышечной слабости, повышение содержания в крови креатинфосфокиназы. Опасность поражения мышц возрастает при одновременном использовании статинов и фибратов.
- Желудочно-кишечные расстройства: тошнота, снижение аппетита, запоры, метеоризм.
- Расстройства сна. Наблюдаются преимущественно при применении ловастатина и симвастатина, при лечении правастатином возможна головная боль.

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы не оказывают неблагоприятного влияния на углеводный и пуриновый обмен, что позволяет применять эти средства при лечении гиперлипотеинемии у больных сахарным диабетом, ожирением, подагрой, бессимптомной гиперурикемией.

3.5.2. Сравнительная характеристика эффективности гиполипидемических препаратов

Об эффективности гиполипидемических средств принято судить на основании следующих показателей:

- степень снижения в сыворотке крови уровней общего холестерина, ХС ЛПНП, других липидов и липопротеинов;

Табл. 7. Влияние гиполипидемических препаратов на уровень липидов крови (Thompson, 1994; Blum, 1994)

Препарат, доза	Изменение уровня в крови, %			
	общий ХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
Холестирамин, 24 г/сут	-17	-23	+8	+11
Никотиновая кислота, 4 г/сут	-12	-9	+43	-34
Гемфиброзил, 1 2 г/сут	-16	-18	+12	-40
Пробукол, 1 г/сут	-10	-9	-30	+6
Ловастатин, 40 мг/сут	-28	-35	+6	-12
Правастатин, 40 мг/сут	—	-27	+16	-15
Флувастатин, 40 мг/сут	—	-25	+8	-10
Симвастатин, 40 мг/сут	-37	-44	+7	-12

Примечание. (+) — повышение, (-) — понижение

- способность замедлять прогрессирование атеросклеротического процесса (в первую очередь в коронарных артериях) или вызывать его обратное развитие;
- влияние длительной терапии на смертность от ИБС, сердечно-сосудистую и общую смертность, а также риск развития ИБС у "бессимптомных" лиц с гиперхолестеринемией.

Влияние гиполипидемических препаратов на липидный состав крови показано в табл. 7.

Как видно из таблицы, наиболее активно снижают содержание в крови ХС ЛПНП и общего холестерина статины (ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы), особенно симвастатин.

Наиболее существенное повышение уровня ХС ЛПВП отмечено при лечении никотиновой кислотой, снижение содержания триглицеридов в крови наиболее характерно для никотиновой кислоты и гемфиброзила.

Влияние статинов на ХС ЛПНП зависит от суточной дозы препаратов (табл. 8).

Табл. 8 Влияние вастатинов на уровень ХС ЛПНП (Thompson, 1994; Blum, 1994; Illingworth, 1994)

Суточная доза, мг	Снижение уровня ХС ЛПНП, %			
	ловастатин	правастатин	флувастатин	симвастатин
10	17-20	17-25	16	27-30
20	25-28	21-29	18-21	28-38
40	31-35	26-30	25-26	37-41
80	31-46	—	34-35	46

Согласно данным Thompson (1994), по влиянию на уровень ХС ЛПНП 10 мг симвастатина приблизительно эквивалентны 20 мг ловастатина, 20 мг правастатина или 40 мг флувастатина в сутки.

Как указывалось выше, целью гиполипидемической терапии у больных ИБС является снижение и поддержание ХС ЛПНП на уровне ниже 100 мг/дл (< 2.6 ммоль/л), что может быть достигнуто лишь с помощью препаратов, способных снижать этот показатель на 20-35%. Этим требованиям соответствуют лишь ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) в дозах: ловастатин — 30 мг/сут, правастатин — 20 мг/сут, симвастатин — 15 мг/сут согласно рекомендациям экспертов ВОЗ (1994).

Большое практическое значение имеет тот факт, что активная гиполипидемическая терапия, снижающая уровень ХС ЛПНП не менее чем на 20%, оказывает положительное влияние на состояние коронарных артерий. Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы — ловастатин и симвастин — это первые гиполипидемические препараты, которые в качестве монотерапии способны предотвращать

прогрессирование коронарного атеросклероза и даже вызывать обратное развитие его у больных ИБС с гиперлипидемией

Установлено, что снижение уровня холестерина на 1% приводит к уменьшению риска умереть от ИБС на 2% и более (Н.В.Перова, 1994).

Согласно результатам скандинавского исследования, снижение уровня общего холестерина и ХС ЛПНП у больных ИБС с гиперхолестеринемией с помощью симвастатина привело к снижению общей смертности на 30% благодаря достоверному снижению смертности от ИБС на 42%

Следовательно, можно рекомендовать симвастатин как средство вторичной профилактики у больных ИБС с гиперхолестеринемией.

Д.В.Преображенский (1995) указывает, что симвастатин соответствует всем трем условиям, предъявляемым современным гиполлипидемическим средствам:

- снижает уровень ХС ЛПНП в сыворотке крови не менее, чем на 20%, а во многих случаях обеспечивает длительное поддержание нормохолестеринемии (уровень общего холестерина ниже 5.2 ммоль/л);
- замедляет прогрессирование коронарного атеросклероза и даже способствует обратному его развитию;
- снижает риск развития фатальных и нефатальных осложнений ИБС, улучшает выживаемость больных с небольшой или умеренной гиперхолестеринемией.

Другой ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы ловастатин соответствует только первым двум условиям.

В течение 1994-95 г.г. закончены 4 исследования (PLAC-I, PLAC-II — США; REGRESS — Нидерланды; KAPS — Финляндия), в которых изучалось влияние *правастатина* на атеросклеротические изменения в коронарных, сонных и бедренных артериях у лиц, страдавших ИБС. Правастатин применяли в дозе 40 мг/сут. в течение 2.3 лет (в среднем).

Установлено, что лечение правастатином привело к снижению уровня холестерина ЛПНП на 28.2%, уменьшению числа инфарктов миокарда на 62%, суммы случаев инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смерти — на 51%. Правастатин достаточно быстро проявляет указанные положительные эффекты. Различия между основной и контрольной группами отмечены уже через 1 год или даже 6 мес., а достоверные различия — после 2.3 лет наблюдения.

В конце 1995 г. были опубликованы результаты Западно-Шотландского исследования по предупреждению ИБС, проведенного сотрудниками университета г. Глазго под руководством проф. J. Shepherd. В исследование были включены 6595 мужчин в воз-

расте от 45 до 64 лет с повышенным содержанием в крови холестерина ЛПНП (4-6 ммоль/л или 155-232 мг/дл). Ни один из обследуемых мужчин ранее не перенес инфаркта миокарда, у 5529 человек вообще не было признаков сердечно-сосудистого заболевания, у 1066 мужчин были признаки атеросклеротического поражения артерий. Половина обследованных получала правастатин по 40 мг каждый вечер после ужина, половина — плацебо. Продолжительность исследования составила 5 лет. Получены следующие данные:

- у лиц, принимавших правастатин, уровень холестерина в крови снизился на 20%, ХС ЛПНП — на 26%, уровень ХС ЛПВП повысился на 5%; в группе, получавшей плацебо, изменений липидных показателей крови не произошло;
- у обследуемых, принимавших правастатин, общее число инфарктов миокарда и случаев "коронарной смерти" оказалось на 33% меньшим, чем в группе лиц, получавших плацебо; наблюдалось также снижение общей смертности;
- в подгруппе с признаками атеросклеротического поражения артерий правастатин снизил риск инфаркта миокарда и коронарной смерти на 29%, а разница между основной и контрольной группами проявилась уже через 6 мес.

Сейчас известны и результаты исследования CARE ("Холестерин и повторные события"), проведенного в 80 центрах США и Канады. Установлено, что снижение "нормального" уровня холестерина в крови под влиянием правастатина у лиц, перенесших инфаркт миокарда, привело к уменьшению числа случаев смерти от ИБС и не смертельного инфаркта миокарда на 25%. При этом уровни общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов снизились на 20, 28 и 14% соответственно, а уровень ХС ЛПВП повысился на 5%. Исследование CARE впервые показало, что снижение "нормального" уровня холестерина под влиянием правастатина у больных, перенесших инфаркт миокарда, приводит к положительному результату — уменьшению частоты развития повторного инфаркта миокарда и смертности от ИБС.

Можно утверждать, что гиполипидемическая терапия, в первую очередь применение правастатина, не только снижает уровень холестерина и атерогенных липопротеинов, но и оказывает благоприятное влияние на течение ИБС и может быть методом первичной профилактики ИБС и вторичной профилактики инфаркта миокарда.

К какому уровню ХС ЛПНП следует стремиться при лечении гиполипидемическими средствами? Эксперты Национальной Образовательной Программы по Холестерину США (НОПХ, 1994) считают, что содержание ХС ЛПНП должно быть ниже 100 мг/дл.

Правильность этой рекомендации подтверждена недавно законченным исследованием Post-CABG (1996). В нем сравнивали

"умеренную" и "агрессивную" тактику гиполипидемического лечения ловастатином больных, перенесших аорто-коронарное шунтирование (АКШ). При "агрессивной" терапии (ловастатин 40-80 мг/сут. + холестирамин 8 г/сут.) целевым был уровень ХС ЛПНП менее 100 мг/дл, при "умеренной" терапии (ловастатин в дозе 2.5 мг/сут., а затем 5 мг/сут.) целевым было содержание ХС ЛПНП крови менее 140 мг/дл. Установлено, что снижение уровня ХС ЛПНП ниже 100 мг/дл уменьшило риск повторной операции АКШ на 39%

О целесообразности добиваться уровня ХС ЛПНП крови, рекомендованного НОПХ, свидетельствуют также результаты исследования CIS (Coronary Intervention Study, Bestehorn et. al., 1996)

Больные, получавшие симвастатин 40 мг/сут., были разделены на 3 группы по уровню ХС ЛПНП, достигнутому во время лечения (≥ 115 мг/дл, 114-95 мг/дл, < 95 мг/дл). Лечение длилось 2.3 года. В группе, где ХС ЛПНП снизился ниже 95 мг/дл, была наибольшей доля лиц, у которых выраженность коронарного стеноза не изменялась или уменьшалась, и наименьшей доля лиц с прогрессированием стеноза.

Основными механизмами, которые приводят к улучшению течения ИБС под влиянием гиполипидемической терапии (при снижении уровня ХС ЛПНП), являются:

- "стабилизация" атеросклеротической бляшки. Известно, что острая коронарная недостаточность (инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия) в определенной мере связана с "нестабильностью" атеросклеротической бляшки — нарушением ее целостности, последующим контактом липидного содержания с кровью, кровоизлиянием в бляшку, тромбозом. Гиполипидемическая терапия позволяет стабилизировать состояние атеросклеротической бляшки, уменьшить выраженность и прогрессирование указанных изменений;
- улучшение (восстановление) функционального состояния эндотелия, что способствует расширению коронарных артерий в связи с увеличением продукции эндотелием вазодилатирующих веществ;
- улучшение текучести крови;
- нормализация функции тромбоцитов — уменьшение их "тромботического потенциала";
- замедление образования пенистых клеток;
- уменьшение воспалительной реакции — снижение активности макрофагов;
- повышение уровня ЛПВП и увеличение удаления липидов из атеросклеротической бляшки;

Табл 9 Выбор гиполипидемических препаратов с учетом содержания в крови холестерина и триглицеридов (Национальная образовательная программа по холестерину, США)

Повышен холестерин	Повышены триглицериды	Повышены холестерин и триглицериды
Препараты первого ряда		
Холестирамин, колестипол или ловастатин, симвастатин , флувастатин, правастатин	Никотиновая кислота или гемфиброзил, безафибрат, фенофибрат, другие фибраты	Никотиновая кислота или безафибрат, фенофибрат , другие фибраты или ловастатин, симвастатин, флувастатин, правастатин
Препараты второго ряда		
Никотиновая кислота, гемфиброзил или другие фибраты		

- снижение уровня цитотоксических агентов, в частности окисленных ЛПНП.

Заканчивая обсуждение этого раздела, в качестве резюме приведем слова Н.А.Грацианского (1996): "Врачи должны осознать, что время сомнений в необходимости проведения гиполипидемической терапии при коронарной болезни сердца прошло. Следует действовать в соответствии с призывом крупнейших европейских кардиологов М. Oliver и Poole-Wilson: "Снизьте уровень холестерина у своего больного уже сейчас", подразумевая, что снижать нужно уровень ХС ЛПНП".

3.5.3. Дифференцированное применение гиполипидемических средств

Гиполипидемические средства следует назначать с учетом типа гиперлипидемии, а также уровня в крови общего холестерина и триглицеридов. Соответствующие рекомендации представлены в табл. 9 и табл. 10.

В некоторых случаях показана комбинированная медикаментозная гиполипидемическая терапия:

- при очень выраженной гиперхолестеринемии в целях снижения уровня ХС ЛПНП часто используют диетотерапию и два препарата, рекомендуют сочетание **секвестрантов желчных кислот** с никотиновой кислотой или ловастатином;

- при одновременном повышении уровня ХС ЛПНП и триглицеридов рекомендуется сочетание секвестрантов желчных кислот с никотиновой кислотой или гемфиброзилом.

3.5.4. Другие гиполипидемические средства

Бензафлавин — производное рибофлавина — 2',3',4',5'-тетрабензоил-5-ацетил-1,5-дигидрорибофлавина. Препарат обладает В₂-витаминными свойствами, повышает содержание в печени флавинов, восстанавливает энергетический обмен в митохондриях печени. Кроме того, бензафлавин понижает содержание в крови глюкозы, холестерина, триглицеридов, р-липопротеинов. Начало гиполипидемического действия отмечается уже на 2-4-й день лечения, уровень холестерина снижается на 23%, р-ЛП — на 21%, триглицеридов — на 30%, указанные эффекты сохраняются в течение всего срока лечения. Бензафлавин назначается внутрь по

Табл. 10. Выбор гиполипидемического препарата с учетом типа гиперлипопротемии (Международное общество по атеросклерозу)

Лекарство	Тип гиперлипопротемии	Действие
Секвестранты желчных кислот Холестирамин Колестипол	IIA	Уменьшение холестерина липопротеинов низкой плотности
Фибраты	IIB, IIA (?)	Уменьшение триглицеридов сыворотки, тенденция к снижению холестерина ЛПНП
Гемфиброзил		
Фенофибрат	III	и умеренное повышение холестерина липопротеинов высокой плотности
Безафибрат		
Клофибрат Ципрофибрат	IV, V	
Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы (статины) Ловастатин		Уменьшение холестерина и триглицеридов, кроме того, значительное повышение холестерина ЛПВП
Симвастатин Правастатин Флувастатин	IIA, IB	
Никотиновая кислота	IA, IB, III, IV, V	Уменьшение холестерина ЛПНП, триглицеридов плазмы, умеренное повышение ХС ЛПВП
Пробукол	MA, IIB (?)	Уменьшение ХС ЛПНП и ЛПВП

0.04-0.06 г 1-2 раза в день. Переносимость препарата хорошая, побочных эффектов нет, лечение продолжается несколько месяцев

Эссенциале — комплексный препарат, содержащий эссенциальные фосфолипиды, ненасыщенные жирные кислоты, витамины В₆, В₁₂, никотинамид, натрия пантотенат

Ампулы по 10 мл содержат 1000 мг эссенциальных фосфолипидов, 5 мг витамина В₆, 15 мкг витамина В₁₂, 100 мг никотинамида, 3 мг натрия пантотената

Капсулы содержат 175 мг эссенциальных фосфолипидов, 3 мг витамина В₁, 3 мг витамина В₂, 3 мг витамина В₆, 3 мкг витамина В₁₂, 15 мг никотинамида, 3 мг витамина Е.

Препарат усиливает катаболизм холестерина. Наиболее эффективен при ПА и ПБ типах гиперлиппротеинемии. Назначают по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2-3 месяцев 3-4 раза в год.

В последние годы установлено, что эссенциальные фосфолипиды улучшают способность ЛПВП извлекать из артерий и транспортировать холестерин, т.е. эссенциале повышает антиатерогенные холестерин-акцепторные и холестерин-транспортные свойства ЛПВП.

Липостабил — препарат, близкий по механизму действия к эссенциале. Применяется для лечения гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, но чаще при ПА и ПБ типах гиперлиппротеинемии. Обычно применяется внутрь в капсулах — 1-2 капсулы 3 раза в день в течение 3 месяцев.

1 капсула содержит эссенциальных фосфолипидов — 300 мг, теофиллина — 50 мг.

1 ампула (10 мл) содержит эссенциальных фосфолипидов — 500 мг, витамина В₆ — 4 мг, никотиновой кислоты — 2 мг, аденозин-5-монофосфата — 2 мг.

3.6. Поливитаминные сбалансированные комплексы

Поливитаминотерапия целесообразна в комплексном лечении больных атеросклерозом, так как способствует катаболизму атерогенных липопротеинов и улучшает метаболические процессы в миокарде, печени, головном мозге. Основными предпосылками для поливитаминотерапии при атеросклерозе являются следующие:

- повышенная потребность в витаминах у больных атеросклерозом, ИБС;
- снижение активности витаминсодержащих ферментов, что ведет к нарушению аэробного, анаэробного гликолиза, цикла Кребса с накоплением в организме пировиноградной, молочной кислот;
- нарушение липидного, белкового обмена, усиление перекисного окисления липидов;

- снижение сократительной способности миокарда у больных ИБС.

Поливитаминотерапия больных атеросклерозом проводится курсами по 1-2 мес., которые повторяют 3-4 раза в год, особенно в сезоны дефицита витаминов в рационе больного. Применяются препараты "Ундевит", "Декамевит", "Олиговит", "Фортевит" и др.

Исследованиями В. М. Борец с сотр. (1986) установлено, что витамины должны назначаться в следующих дозах: V_1 — 0.05 г; V_2 — 0.005-0.02 г; V_6 — 0.05-0.1 г; никотиновая кислота — 0.1-0.2 г; кальция пантотенат — 0.05-0.2 г; кальция пангамат — 0.3 г; липоевая кислота — 0.05-0.075 г; V_{12} — 0.0001 г; калия оротат — 1.5 г; биотин — 0.001-0.005 г; аскорбиновая кислота — 0.5 г в сутки.

Витаминотерапия больных атеросклерозом должна проводиться с учетом межвитаминных взаимоотношений. Установлено, что моновитаминотерапия может проводиться только витаминами, не обладающими антагонистическим действием друг на друга. Такими витаминами являются V_2 , Н (биотин), С, пантотеновая кислота.

В случае раздельного применения в любых дозах витаминов V_1 , V_6 , РР, V_{15} , липоевой кислоты необходима соответствующая коррекция. Выявленные синергические и антагонистические взаимоотношения между витаминами позволили предложить способ коррекции обеспеченности ими организма путем сочетания назначаемого витамина с тем витамином, который способствует ассимиляции выделяющегося из организма витамина.

Важно помнить, что при монотерапии витамином V_1 усугубляется дефицит витамина V_6 , который не ликвидируется приемом витамина V_6 . Пиридоксинизгоняющее влияние витамина V_1 устраняется назначением витамина V_2 .

При монотерапии витамином V_6 усугубляется дефицит витамина V_1 и витамина С. Для устранения изгоняющего влияния витамина V_6 на витамины V_1 и С необходимо назначение витамина V_2 и кальция пантотената. Эффективно также сочетанное применение пиридоксина (витамина V_6) и биотина, поскольку последний не только устраняет Пиридоксинизгоняющее действие тиамин-а, витамина С, но и способствует усвоению витаминов V_2 , V_6 и не ухудшает обмена никотиновой кислоты.

При раздельном применении никотиновой кислоты у больных с ее дефицитом в организме развивается дефицит витаминов С и V_1 . Для нивелирования тиамин- и аскорбинатизгоняющего действия никотината рекомендуется назначение его в сочетании с кокарбоксилазой.

При назначении кальция пангамата развивается дефицит никотиновой кислоты, который устраняется сочетанным применением кальция пангамата в дозе 0.3 г и никотиновой кислоты — 0.2 г.

Для предупреждения выведения витамина В₂ под влиянием липоевой кислоты следует назначать кальция пантотенат, способствующий ассимиляции витамина В₂, пиридоксина и витамина С.

Витаминотерапия при атеросклерозе должна применяться в виде сбалансированных поливитаминных комплексов, которые способствуют ассимиляции витаминов, обеспеченность которыми в организме снижена, нивелированию конкурентных отношений между витаминами, нормализации метаболических процессов.

Максимальное терапевтическое действие витаминных комплексов достигается после 3-4-недельного курса лечения и сохраняется в течение 2-4 недель. Повторные курсы витаминотерапии рекомендуется проводить через 1.5-2 месяца.

3.6.1. Рекомендации по применению витаминных сочетаний с целью коррекции межвитаминных взаимоотношений при гиповитаминозом фоне у больных ИБС, гипертонической болезнью (В.М.Борец, М.А.Лис, 1986).

1. Витамины, не требующие коррекции при моновитаминотерапии:
В₂ — 0.005-0.02 г в сутки,
Пантотенат кальция — 0.05-0.2 г в сутки;
С — 0.1-0.5 г в сутки,
Н — 0.001-0.005 г в сутки.
2. Витамины, требующие коррекции при моновитаминотерапии:
В₁ — 0.05 г в сутки,
В₆ — 0.05-0.1 г в сутки;
РР — 0.1-0.2 г в сутки;
Липоевая кислота — 0.05-0.075 г в сутки;
В₁₅ — 0.3 г в сутки
3. Для коррекции межвитаминных взаимоотношений рекомендуются следующие витаминные сочетания:
 - 3.1. При лечении *тиамином*:
В₁ + В₂ в дозах 0.02 г и 0.05 г в сутки;
или В₁ + пантотенат кальция в дозах 0.05 г и 0.2 г в сутки;
или В₁ + Н в дозах 0.05 г и 0.001 г в сутки.
 - 3.2. При лечении *пиридоксином*:
В₆ + В₂ в дозах 0.05 г и 0.02 г в сутки;
или В₆ + пантотенат кальция в дозах 0.05 г и 0.2 г в сутки;
или В₆ + Н в дозах 0.05 г и 0.001 г в сутки,
или В₆ + кокарбоксилаза — 0.05 г и 0.05 г в сутки.
 - 3.3. При лечении *никотиновой кислотой*:
РР + кокарбоксилаза — 0.2 г и 0.05 г в сутки.
 - 3.4. При лечении *липоевой кислотой*:
Н + В₃ в дозах 0.05-0.075 г и 0.2 г в сутки.

3 5 При лечении *витамином* f₁/y
B₁₅ + PP в дозах 0 3 г и 0 2 г в сутки

4 Для потенцирования действия витамина С рекомендуется

С + пантотенат кальция в дозах 0 5 г и 0 2 г в сутки

4. Фитотерапия

Благоприятное влияние при атеросклерозе оказывают лук и чеснок. Они способствуют уменьшению гиперлипидемии. Д.Н.Стояновский (1992) рекомендует следующие способы применения чеснока и лука.

1. Смесь равных частей свежего сока репчатого лука и меда (при отсутствии противопоказаний) принимать по 1 чайной ложке 3-4 раза в день за 15 мин до еды.

2. Ежедневно съедать 1/2 головки чеснока, мелко нарезанного и нанесенного на кусок хлеба.

3. В домашних условиях можно сделать настойку чеснока: 250 г очищенного от шелухи мелко нарезанного и превращенного в кашицу чеснока залить 0 5 л спирта или 40% водкой, выдержать в течение 14 дней в темном месте при температуре 30 °С. Бутылку, в которой настаивается чеснок, хорошо закупорить, пробку залить воском, несколько раз в день взбалтывать. Через 14 дней процедить через полотняную салфетку. Принимать по 20-25 капель 3 раза в день за 15 мин до еды. Лечение продолжается в течение 2 месяцев.

4. Взять 4 кг сельдерея (корень с листом), 400 г чеснока, 8 лимонов, 400 г корня хрена — все пропустить через мясорубку, сложить в стеклянную или эмалированную посуду, обвязать марлей, поставить на 12 ч в теплое место (30 °С), затем — на 3 суток в прохладное место. По истечении этого срока выжать сок и принимать по 1 десертной ложке 3 раза в день за 15 мин до еды.

При атеросклерозе используют также спиртовую вытяжку из репчатого лука — *аллилчеп* по 20-30 капель 3 раза в день в течение 3-4 недель.

Рекомендуется также применять при атеросклерозе в течение дня за 3 приема смесь соков: морковного сока — 230 г, чесночного — 60 г, ананасового или свекольного — 170 г.

Для уменьшения всасывания холестерина и ограничения его проникновения в интиму артерий С.Я.Соколов и И.П.Замотаев (1984) рекомендуют следующие сборы:

Сбор № 1

Шиповник коричный (плоды)	15 г	1 ст ложка сбора заливается 1 стаканом кипятка, плотно закрывается, крышкой, настаивается 5-6 ч, процеживается. Принимать по 1/3 стакана настоя 3 раза в день после еды в течение 2 месяцев. Курс повторяют через 1-2 месяца
Сушеница болотная (трава)	10 г	
Береза повислая (листья)	10 г	
Мята перечная (трава)	10 г	
Морковь посевная (плоды)	10 г	
Элеутерококк (корень)	15 г	
Кассия остролистная (плоды и листья)	10 г	
Почечный чай (трава)	10 г	
Лопух большой (корни)	10 г	

Сбор № 2

Морская капуста	Юг	Готовить и принимать, как сбор № 1
Боярышник кроваво-красный (плоды)	15г	
Рябина черноплодная (плоды)	15г	
Брусника обыкновенная (листья)	Юг	
Черёда трехраздельная (трава)	Юг	
Пустырник обыкновенный (трава)	Юг	
Ромашка аптечная (цветки)	Юг	
Кукурузные столбики с рыльцами	Юг	
Крушина (кора)	Юг	

Сбор № 3

Цветки боярышника	15г	Готовить, как сбор № 1. стакан настоя принимать глотками в течение дня
Трава хвоща полевого	15г	
Трава омелы белой	15г	
Трава тысячелистника	30г	

Сбор № 4 (регулирует содержание холестерина в крови)

Цветки арники	5 г	Готовить, как сбор № 1. стакан настоя выпить в течение дня глотками
Трава тысячелистника	20 г	
Трава зверобоя	25 г	

Сбор № 5 (оказывает нормализующее влияние на дислиппротеинемию и проницаемость сосудистой стенки)

Земляника лесная (ягоды)	5 г	Готовить, как сбор № 1. Принимать по 2/3 стакана настоя 3 раза в день до еды
Трава хвоща полевого	10 г	
Трава зверобоя	10 г	
Листья мать-и-мачехи	10 г	
Семена укропа	20 г	
Трава сушеницы болотной	30 г	
Трава пустырника	30 г	

Н.Г.Ковалева рекомендует при выраженном атеросклерозе и нормальном артериальном давлении следующий настой:

Сбор № 6

Береза белая (почки)	5 г	1 столовую ложку измель-
Береза белая (листья)	10 г	ченной смеси заварить
Роза белая (лепестки)	10 г	0,5 л кипятка, настоять
Донник лекарственный (трава)	10 г	30 мин, процедить через 3
Мордовник (плоды)	10 г	слоя марли
Солодка голая (корень)	10 г	Принимать по 3/4 стакана
Лен посевной (семена)	20 г	3 раза в день
Малина (плоды)	20 г	за 30 мин до еды.
Душица (трава)	20 г	Последнюю вечернюю
Мать-и-мачеха (лист)	20 г	дозу можно выпить
Подорожник большой (лист)	20 г	перед сном.
Хвощ полевой (побеги)	30 г	
Шалфей (трава)	30 г	
Сушеница (трава)	30 г	
Буквица лекарственная (трава)	30 г	
Укроп огородный (трава и плоды)	30 г	
Анис (плоды)	30 г	
Бессмертник песчаный (цветы)	30 г	
Шиповник (плоды), истолочь	30 г	

Фитотерапия атеросклероза проводится обычно в течение 2 месяцев, затем делается перерыв на 1-1,5 месяца, после чего курсы снова неоднократно повторяются.

Широко применяется также порошок морской капусты по 1/2 чайной ложки на ночь (запивают водой), курс лечения продолжается 15-30 дней.

Можно рекомендовать противоатеросклеротический чай:

Сбор № 7

Трава руты душистой	5 г	Заварить 5-6 г смеси
Трава будры плющевой	5 г	0,5 л кипятка, настоять
Земляника лесная (плоды)	Юг	30 мин, процедить.
Мелисса лекарственная (трава)	5 г	Принимать по 150 мл
Хвощ полевой (трава)	Юг	3 раза в день
Зверобой (трава)	Юг	за 10-15 мин до еды.
Мать-и-мачеха (лист)	Юг	
Роза белая (лепестки)	20 г	
Тимьян ползучий (трава)	20 г	
Укроп огородный (семена)	20 г	
Сушеница лесная (трава)	30 г	
Пустырник (трава)	30 г	

5. Эфферентная терапия

Эфферентная терапия в комплексной терапии больных атеросклерозом способствует выведению из организма холестерина и атерогенных липопротеинов. Используются следующие методы

эфферентной терапии: энтеросорбция, гемосорбция, ЛПНП-аферез.

5.1. Энтеросорбция

Суть метода заключается в применении сорбентов внутрь, на них в кишечнике осаждается как экзогенный, так и синтезированный в энтероцитах холестерин и выводится из организма. Применяются углеродные энтеросорбенты ИГИ-гранулированные, СКНП-1, СКНП-2 — сферические аффинные (на основе гликозидов), а также ваулен.

Энтеросорбенты ИГИ, СКНП-1, СКНП-2 назначают в дозе 60 г в сутки в 3 приема, волокнистый сорбент АУВ — 6 г в сутки (0.1 мг/кг массы тела), ваулен — 60 мг/кг массы тела 3 раза в день. Энтеросорбенты принимают через 2 ч после еды.

По данным Ю.М.Лопухина (1989), после 10-дневного приема энтеросорбента снижается содержание в крови холестерина и ЛПНП на 33%. Снижение уровня триглицеридов и ЛПОНП в крови (на 55%) наблюдалось только после 10-дневного лечения энтеросорбентом АУВ. После 10-дневного курса лечения энтеросорбентами гиполипидемический эффект сохраняется в течение 30-90 дней. Для стабилизации и длительного снижения уровня атерогенных липопротеинов в крови требуются 3-4 курса энтеросорбции в год.

О.В.Коркушко и соавт. (1991) считают, что лечение атеросклероза энтеросорбентами следует проводить в течение 4 недель, так как 2-х недельная терапия оказывает гиполипидемический эффект лишь у части больных. После 4-х недельного курса лечения высокопористой мелкосферической фракцией углей СКН в дозе 20 мл 3 раза в день авторы констатировали снижение содержания в крови общего холестерина на 20%, триглицеридов — на 27%, апо-β-содержащих липопротеинов — на 20%, апопротеинов-р — на 32%.

5.2. Гемосорбция

Гемосорбция — метод очищения крови путем пропускания ее через активированные угли (сорбенты). В качестве сорбентов используются активированные угли ИГИ, СКН-К.

Гемосорбция приводит к выраженному снижению в крови общего холестерина, атерогенных липопротеинов; уменьшению приступов стенокардии, улучшению реологии крови (за счет снижения агрегации тромбоцитов и эритроцитов, повышения микрофильтруемости эритроцитов в связи с уменьшением содержания в них холестерина). Ю.М.Лопухиным с соотр. установлено, что при атеросклерозе в мембранах эритроцитов накапливается избыток холестерина, мембрана становится жесткой и такие эритроциты плохо отдают кислород тканям. При ИБС количество таких эрит-

роцитов составляет около 20%. После гемосорбции их становится значительно меньше. После гемосорбции увеличивается содержание в крови ЛПВП. Однако гемосорбцию приходится повторять неоднократно, так как через несколько дней после нее количество атерогенных липопротеинов в крови снова начинает возрастать. Рекомендуется проводить не менее 3 сеансов гемосорбции с интервалами в 10 дней.

5.3. ЛПНП-аферез

ЛПНП-аферез — метод удаления из крови липопротеинов низкой плотности. Fuch с соавт. (1983) предложили способ удаления ЛПНП посредством преципитации их гепарином в кислой среде, затем преципитат удаляется через специальный фильтр, свободную от ЛПНП плазму пропускают через бикарбонатную мембрану для восстановления физиологического рН. Этот метод позволяет удалять до 90% ЛПНП без существенного изменения показателей ЛПВП.

Lupien с соавт. (1980) предложили технику удаления ЛПНП с использованием специфического сорбента — гепарин-агарозы.

В 1982 г. Stoffel с соавт. разработали иммунологический метод связывания атерогенных липопротеинов — ЛП-иммуносорбцию. Кровь больного с помощью плазмофильтров или проточных плазмосепараторов центрифужного типа разделяется на плазму и форменные элементы. Затем плазма пропускается через иммуносорбционную колонку. Она представляет собой набухший гель агарозы, с которой ковалентно связаны моноспецифические поликлональные антитела против ЛПНП. После перфузии через иммуносорбционную колонку плазма очищается от ЛПНП, соединяется с эритроцитами и возвращается больному. Процедуры ЛПНП-афереза проводят с интервалом 1-2 недели. У больных значительно снижается содержание в крови ЛПНП, холестерина, циркулирующих иммунных комплексов, которые играют важную роль в атерогенезе. Наряду с этим в крови повышаются уровни ЛПВП, апо-А-I, апо-А-II.

В последние годы применяется новый эффективный сорбент ЛПНП — апо-β-декстран-сульфат. Tatum с соавт. (1992) лечили 37 больных с гиперлиппротеинемией методом ЛПНП-афереза с декстран-сульфатом в течение 2 лет. Повторные коронарографии выявили регрессию коронарного атеросклероза у 37,8% больных.

Японскими учеными (Mabuchi et al., 1989; Yokogama et al., 1986) используется каскадная плазмафилтрация. Она заключается в следующем. После катетеризации периферических вен во входную магистраль включают первый фильтр, который работает как обычный плазмосепаратор, разделяя плазму и эритроциты. После первого фильтра плазма протекает через второй фильтр и вместе с эритроцитами и другими компонентами возвращается пациенту. ЛП атерогенных классов (ЛПНП и ЛПОНП) задерживаются на

втором фильтре и удаляются. Антиатерогенные ЛПВП беспрепятственно минуя второй фильтр и вместе с эритроцитами в составе других компонентов плазмы возвращаются пациенту. Каскадная плазмофильтрация позволяет удалить до 55% общего холестерина и холестерина **липопротеинов** низкой плотности.

Плазмаферез также может быть применен для лечения гиперлипопротеинемии. Метод считается эффективным, но применяется нешироко в связи с некоторыми недостатками (высокая стоимость процедур, неизбежное периодическое истощение полезных компонентов плазмы, необходимость замещающих инфузий альбумина).

Методы эфферентной терапии следует широко использовать в лечении **атерогенных дислипопротеинемий**. В промежутках между экстракорпоральными процедурами необходимо назначать гиполлипидемическую медикаментозную терапию и соответствующую диету для поддержания положительных результатов эфферентной терапии и нормального уровня липидов крови.

6. Коррекция атерогенных дислипопротеинемий методом генной терапии

В последние годы интенсивно разрабатывается метод генной терапии атерогенной гиперлипопротеинемии. Суть метода заключается в том, что лечебные гены внедряются в соответствующие органы человека для экспрессии в них.

В качестве носителей гена, ответственного за синтез рецепторов к ЛПНП, используются аденовирусы.

В 1994 г. в Финляндии в Институте генной терапии у 5 больных с гомозиготной формой семейной гиперлипидемии была применена генная терапия. Н.А.Грацианский в обзоре "Новые антиатеросклеротические медикаментозные вмешательства" (1995) описывает эту терапию следующим образом. Во время операции у больного резецируются 15% левого латерального сегмента печени и в нижнюю мезентериальную вену вставляется катетер для введения клеток в систему воротной вены. Резецированный участок печени используется для получения культуры гепатоцитов. Среда, содержащая **рекомбинантный ретровирус** с геном ЛПНП-рецептора, помещается на культивируемые гепатоциты. На гепатоцитах после такой процедуры экспрессируются рецепторы к ЛПНП. Гепатоциты вводятся в систему воротной вены. У одного из 5 больных через 4 месяца после введения гепатоциты, экспрессирующие рецепторы к ЛПНП, успешно прижились и стали извлекать из крови ЛПНП. Отношение ЛПНП/ЛПВП у этого больного снизилось с 10-13 до лечения до 5-8 после лечения и сохранялось на этом уровне более 18 месяцев.

Однако использование аденовирусов связано с высокой токсичностью, развитием иммунной реакции. В настоящее время разрабатываются методики, в которых в качестве носителей гена, ответственного за синтез рецепторов к ЛПНП, используются синтетические пептиды. Ведутся также исследования по применению методов генной терапии для повышения содержания в плазме ЛПВП. Для этого созданы рекомбинантные аденовирусы, содержащие гены белков, участвующих в обмене ЛПВП.

Метод генной терапии атерогенных дислипотеинемий находится пока в стадии разработки и, возможно, является перспективным, но еще не получил широкого клинического применения

7. Гепатотропная терапия

Печень является главным органом, принимающим участие в синтезе и обмене липопротеинов. Коррекция нарушенной функциональной способности печени способствует проявлению положительного эффекта комплексной гипополипидемической терапии. Положительное гепатотропное влияние оказывают эссенциале, липостабил, поливитаминные комплексы, коферментные препараты (кокарбоксилаза, липоевая кислота, пиридоксальфосфат, фламинат, кобамамид).

Пиридоксальфосфат — является коферментной формой витамина В₆, назначается внутрь по 0.02-0.04 г 3-4 раза в день в течение 1-1.5 месяца.

Фламинат — коферментная форма витамина В₂, вводится внутримышечно по 0.002 г (предварительно содержимое ампулы растворяется в 2 мл воды для инъекций) 2-3 раза в день в течение 1-1.5 месяца.

Кобамамид — коферментная форма витамина В₁₂, применяется внутрь по 0.0005-0.001 г 3-6 раз в день в течение 1-1.5 месяцев

Полезно также лечение *рибоксином* (предшественником АТФ, стимулирующим синтез белка). Применяется по 0.2-0.4 г 3 раза в день в течение 1-1.5 месяцев.

8. Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение больных атеросклерозом является важной составной частью комплексных лечебных мероприятий и проводится с учетом общего состояния больных, преобладающей локализации атеросклероза (ИБС, церебральный атеросклероз, поражение артерий нижних конечностей). Показания и противопоказания к санаторно-курортному лечению при ИБС и рекомендуемые санатории и курорты изложены в главах, посвященных лечению ИБС.

Санаторно-курортное лечение дает наибольший эффект в теплый сезон года (лето, ранняя осень). Основными лечебными факторами в санаториях и на курортах являются климат, морской

воздух, лечебное питание, минеральные воды, фитотерапия, морские купания, терренкуры, физиолечение, бальнеотерапия, ЛФК.

Действие физических факторов на ранних стадиях атеросклероза направлено на устранение нарушений функционального состояния центральной нервной системы, нервно-сосудистых, гормональных и обменных расстройств. С этой целью применяются электросон по седативной методике (частота импульсного тока 10-15 Гц, продолжительность процедур до 45 мин, 4-5 раз в неделю, 15-18 процедур на курс), гальванический воротник по Щербаку, электрофорез брома по методике общего воздействия, бальнеотерапия.

При преобладании процессов возбуждения применяют радоновые, йодобромные, азотные ванны, при астеноневротическом синдроме — углекислые, сульфидные ванны невысоких концентраций (25-75 мг/л). Благоприятное влияние на нервную систему оказывают обливания, обтирания, плавание в бассейне, жемчужные ванны.

Установлено влияние бальнеотерапии на показатели липидного обмена.

• *Углекислые ванны* снижают уровень холестерина в крови, уменьшают гипоксию тканей.

Радоновые ванны при ПА типе гиперлиппротеинемии снижают содержание холестерина в крови на 18%, при IV типе гиперлиппротеинемии снижают содержание триглицеридов в крови на 25%.

Йодобромные ванны наиболее показаны при ПА типе гиперлиппротеинемии, они снижают содержание холестерина и р-липпротеинов в крови.

Для коррекции нарушений липидного обмена можно применить лечение электрофорезом 1% раствора никотиновой кислоты. Методика электрофореза зависит от клинической картины заболевания: при невротических нарушениях — по методике общего воздействия; при стенокардии — по транскордиальной методике. Для лекарственного электрофореза применяют силу тока 3-7 мА, продолжительность процедуры 10-20 мин, курс лечения состоит из 15-20 процедур.

Можно применять также электрофорез йода по методике общего воздействия продолжительностью 25-30 мин ежедневно или через день, курс лечения — 20 процедур.

Благоприятное влияние на показатели липидного обмена оказывает питье минеральных вод.

Минеральные воды обладают желчегонным действием и способствуют снижению уровня холестерина в крови на 15% и триглицеридов на 20% (Л. Е. Михно, К. Д. Бабов, 1995). Рекомендуются преимущественно гидрокарбонатные натриевые, хлоридные, гидрокарбонатные сульфатные смешанного катионного состава минеральные воды. Наиболее широко применяются минеральные

воды "Ессентуки" № 4, № 17, "Боржоми", "Смирновская", "Лужанская", "Арзни" и др.

Больным с клиническими проявлениями ИБС минеральные воды следует назначать в небольших количествах 3 раза в день (утром натощак, перед обедом и ужином) после предварительной их дегазации. Максимальную разовую дозу определяют исходя из массы тела больного: на 1 кг массы тела назначается 3.3 мл минеральной воды. При отсутствии сопутствующих заболеваний органов пищеварения минеральные воды больным ИБС назначают за 30 мин до еды, температура воды 36-37 °С. Продолжительность курса питьевого лечения колеблется от 3-4 до 5-6 недель. Повторный курс лечения минеральными водами на курорте рекомендуется больным ИБС через 9-12 месяцев. В домашних условиях лечение бутылочными минеральными водами можно проводить 2-3 раза в год с интервалами 4-6 месяцев. Для закрепления эффекта лечения минеральными водами на курорте целесообразно через 3-4 месяца провести амбулаторный курс лечения питьевыми минеральными водами.

Лечение хронической ишемической болезни сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) — острое или хроническое поражение сердца, вызванное уменьшением или прекращением доставки крови к миокарду в связи с атеросклеротическим процессом в коронарных артериях, что нарушает равновесие между коронарным кровотоком и потребностями миокарда в кислороде.

Факторами риска ИБС являются:

- мужской пол (мужчины раньше и чаще, чем женщины, заболевают ИБС);
- возраст (риск заболевания ИБС возрастает с возрастом, особенно после 40 лет);
- наследственная предрасположенность (наличие у родителей ИБС, гипертонической болезни и их осложнений в возрасте до 55 лет);
- диспротеинемия: гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина натощак 250 мг/дл или 6.5 ммоль/л и более), гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов в крови 200 мг/дл или 2.3 ммоль/л и более); гипоальфахолестеринемия (34 мг/дл или 0.9 ммоль/л) или их сочетание;
- артериальная гипертензия: уровень АД 160/95 мм рт. ст. и выше или наличие артериальной гипертензии в анамнезе у лиц, принимающих в момент обследования гипотензивные препараты, независимо от регистрируемого уровня АД;
- избыточная масса тела (определяется по индексу Кетле). При нормальной массе тела индекс Кетле не превышает 20-25; при ожирении I-II ст. индекс Кетле более 25, но менее 30; при ожирении III ст. индекс Кетле более 30;
- курение (регулярное курение по крайней мере одной сигареты в день);
- гиподинамия (низкая физическая активность) — работа более половины рабочего времени сидя и неактивный досуг (ходьба, занятия спортом, работа на приусадебном участке и т.д. менее 10 ч в неделю);
- повышенный уровень психоэмоционального напряжения (стресскоронарный профиль);
- сахарный диабет;
- гиперурикемия.

Основными факторами риска ИБС в настоящее время являются артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, курение ("большая тройка").

Этиология ИБС

Основными этиологическими факторами ИБС являются следующие.

1. Атеросклероз коронарных артерий. У 95% больных ИБС в коронарных артериях находят атеросклеротические поражения преимущественно в проксимальных отделах (А. М. Вихерт, Е. И. Чазов, 1971). Наиболее часто поражается передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии, реже — правая коронарная артерия, затем огибающая ветвь левой коронарной артерии.

2. Спазм коронарных артерий. В настоящее время роль коронароспазма в развитии ИБС доказана с помощью селективной коронарографии. У большинства больных ИБС спазм коронарных артерий происходит на фоне атеросклероза. Атеросклероз извращает реактивность коронарных артерий, они становятся гиперчувствительными к воздействию факторов внешней среды. Спазм коронарных артерий усугубляет их сужение за счет атеросклеротического поражения, в результате величина коронарной обструкции достигает 75% , что вызывает клиническое проявление ИБС.

Факторами, провоцирующими развитие клинических проявлений ИБС, являются:

- физическая нагрузка;
- стрессовые эмоциональные и психосоциальные ситуации.

Патогенез ИБС.

Основным патофизиологическим механизмом ИБС является несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и возможностями коронарного кровотока удовлетворить эти потребности.

Развитию этого несоответствия способствуют следующие основные патогенетические механизмы ИБС, которые следует учитывать при лечении больных.

1. *Органическая обструкция коронарной артерии* атеросклеротическим процессом. Механизм возникающего при этом резкого ограничения коронарного кровотока обусловлен

- инфильтрацией стенки **атерогенными** липопротеинами, развитием фиброза, формированием атеросклеротической бляшки и стенозированием артерии;
- формированием тромба в коронарной артерии.

2. *Динамическая обструкция коронарных артерий* — характеризуется развитием коронароспазма на фоне атеросклеротически измененных артерий. В этой ситуации степень сужения просвета за-

висит как от степени органического поражения, так и от выраженности спазма (концепция "динамического стеноза"). Под влиянием спазма стеноз коронарных артерий может возрасти до критической величины — 75%, что ведет к развитию стенокардии напряжения.

Коронарные артерии имеют двойную иннервацию: парасимпатическую и симпатическую. К коронарным артериям подходят волокна от сердечных сплетений, содержащих смешанные холинергические и адренергические нервные окончания.

При возбуждении холинергических нервов происходит расширение коронарных артерий. Симпатическая нервная система оказывает как сосудосуживающее, так и расширяющее влияние на коронарные артерии через α - и β -адренорецепторы.

Известно, что существуют две подгруппы α -адренорецепторов: α_1 -адренорецепторы, находящиеся преимущественно в постсинаптических клетках, α_2 -адренорецепторы, которые расположены преимущественно в клетках пресинапса.

Основная часть α_1 -адренорецепторов находится в крупных, а α_2 -адренорецепторов — в мелких коронарных артериях.

Возбуждение α -адренорецепторов вызывает спазм коронарных артерий, при этом α_1 -адренорецепторы возбуждаются преимущественно медиатором норадреналином, α_2 -адренорецепторы — циркулирующим в крови адреналином.

β -Адренорецепторы также делятся на две группы: β_1 -рецепторы локализируются преимущественно в сердце и оказывают стимулирующее влияние на него; β_2 -рецепторы расположены преимущественно в бронхиальной мускулатуре и сосудах, их возбуждение вызывает расширение бронхов и вазодилатацию, в том числе и коронарных артерий.

И. С. Ламбич, С. П. Стожинич (1990) указывают, что малые (интрамуральные) коронарные артерии обладают преимущественно β -адренергической активностью, а большие (субэпикардальные) коронарные артерии — преимущественно α -адренергической активностью. Число β -адренорецепторов в стенке коронарной артерии находится в прямой связи с периваскулярной адренергической иннервацией.

Однако в развитии коронарospазма наряду с симпатической нервной системой и ее медиаторами принимают участие и другие нейромедиаторы. Установлено, что в кровеносных сосудах есть нервы, которые не принадлежат ни к адренергической, ни к холинергической системам. Медиаторами этих нервных окончаний являются субстанция Р, нейротензин. Эти пептиды образуются в эндокринных клетках, расположенных в большинстве эпителиальных органов: в островках Лангерганса, в слизистой оболочке желчных путей, желудка и кишечника, бронхов, носа, уrogenитальных путей. Субстанция Р и нейротензин оказывают сосудосуживающее

действие на коронарные артерии прямым путем, а также посредством гистамина, высвобождаемого из тучных клеток, и, кроме того, через симпатические нервные окончания.

В развитии коронар спазма имеют также значение метаболиты арахидоновой кислоты — $\text{P}g\text{F}_{2\alpha}$ (простагландин $\text{F}_{2\alpha}$), лейкотриены LTC_4 и LTD_4 , серотонин (И. С. Ламбич, С. П. Стожичин, 1990).

В коронарных артериях серотонин освобождается из агрегатов тромбоцитов (Cotner, 1983) и вызывает вазоконстрикцию следующим образом (Vanhoute, 1984):

- активирует серотонинергические рецепторы в клетках гладких мышц сосудов;
- повышает вазоконстрикторный ответ на другие нейрогуморальные медиаторы (норадреналин, ангиотензин II);
- активирует постсинаптические α_1 -адренорецепторы;
- способствует выделению норадреналина из депо адренергических нервных окончаний.

3. *Снижение адекватности расширения коронарных артерий под влиянием местных метаболических факторов при возрастании потребности миокарда в кислороде.*

Важнейшую роль в регуляции коронарного кровотока играют местные метаболические факторы. Повышение потребности миокарда в кислороде вызывает расширение коронарных артерий. При уменьшении коронарного кровотока, падении парциального давления кислорода метаболизм миокарда изменяется, переключается на анаэробный путь, в миокарде накапливаются вазодилатационные метаболиты (аденозин, молочная кислота, инозин, гипоксантин), которые расширяют коронарные артерии. Дилатация коронарных артерий улучшает кровоток и нормализует поступление кислорода к миокарду.

При ИБС измененные атеросклеротическим процессом коронарные артерии не могут адекватно расширяться в соответствии с возросшими потребностями миокарда в кислороде, что приводит к развитию ишемии.

4. *Роль эндотелиальных факторов.*

В эндотелии вырабатываются вещества, обладающие сосудосуживающим и прокоагулянтным действием, а также вещества, оказывающие сосудорасширяющий и антикоагулянтный эффекты. В норме между этими двумя группами веществ существует динамическое равновесие.

Вещества прокоагулянтного действия, вырабатываемые эндотелием: тканевой тромбопластин, фактор Виллебранда, коллаген, фактор, активизирующий тромбоциты. Эти биологически активные соединения способствуют агрегации тромбоцитов и повышают

свертываемость крови. Кроме того, в эндотелии вырабатываются эндотелины (ЭТ).

Эндотелины — это семейство сосудосуживающих факторов (ЭТ-1, ЭТ-2, ЭТ-3), кодируемых тремя различными генами. Процесс образования эндотелинов включает несколько этапов. Вначале от высокомолекулярного препроэндотелина под воздействием специфических эндопептидаз отщепляется биологически малоактивный "большой" ЭТ, который затем при участии эндотелин-превращающего фермента превращается в активный ЭТ. ЭТ-1 и ЭТ-2 сходны по структуре и фармакологическому действию. ЭТ-3 обладает менее выраженными вазоактивными свойствами. В циркулирующей крови определяются только три вещества из семейства эндотелинов: ЭТ-1, ЭТ-3 и "большой" эндотелин.

ЭТ-1 является самым мощным из известных в настоящее время вазоконстрикторов, он в 30 раз превосходит ангиотензин II по силе сосудосуживающего действия. Механизм вазоконстрикторного действия ЭТ связан с повышением содержания кальция в гладкомышечной клетке.

Эндотелин стимулирует также агрегацию тромбоцитов. Рецепторы к эндотелину обнаружены в предсердиях, легких, клубочках почек, сосудах почек, головном мозге. Эндотелин вырабатывает также сосудорасширяющие вещества: простагландин простациклин и эндотелиальный расслабляющий фактор.

Простациклин открыт в 1976 г. Moncada. Главным источником простациклина в сердце являются коронарные артерии, он вырабатывается преимущественно эндотелием и в меньшей мере — гладкомышечными клетками.

Простациклин PgI_2 обладает следующими свойствами:

- выраженным вазодилатирующим действием, в том числе коронарорасширяющим; оно осуществляется через активацию системы аденилатциклаза—цАМФ;
- тормозит агрегацию тромбоцитов;
- кардиопротективным действием (ограничивает зону инфаркта миокарда в ранней его стадии);
- уменьшает потери богатых энергией нуклеотидов в ишемизированном миокарде и предотвращает накопление в нем лактата и пирувата;
- понижает аккумуляцию сосудистой стенкой липидов и, таким образом, проявляет антиатеросклеротическое действие.

Простациклинсинтезирующая способность эндотелия измененных атеросклеротическим процессом коронарных артерий значительно снижена, что способствует развитию ИБС.

Эндотелиальный расслабляющий (вазодилатирующий) фактор (ЭРФ) представляет собой азота оксид (NO), образуется в клетках

эндотелия в результате метаболизма аминокислоты L-аргинина под действием фермента NO-синтазы

ЭРФ активирует растворимую гуанилатциклазу, что приводит к накоплению в гладкомышечной клетке циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). В свою очередь цГМФ активирует цГМФ-зависимую протеинкиназу, которая способствует дефосфорилированию миозиновых цепей и расслаблению гладкомышечных волокон.

Как и простаглицлин, эндотелиальный расслабляющий фактор является мощным антиагрегантом.

В норме эндотелиальные клетки осуществляют постоянную базальную секрецию ЭРФ, что предотвращает спазм сосуда.

При ИБС, гиперхолестеринемии, артериальной гипертензии, тромбозе, под влиянием курения нарушается динамическое равновесие между эндотелиальными сосудорасширяющими и антиагрегантными факторами, с одной стороны, и сосудосуживающими и проагрегантными, с другой. Вторая группа факторов при ИБС и вышеназванных состояниях начинает преобладать и способствует развитию коронарораспазма, повышению агрегации тромбоцитов.

5 *Повышение агрегации тромбоцитов*

При ИБС наблюдается повышение агрегации тромбоцитов и появление микроагрегатов в разветвлениях коронарных артерий, что ведет к нарушению микроциркуляции и усугублению ишемии миокарда. Повышение агрегации тромбоцитов обусловлено увеличением продукции тромбоцитами *тромбоксана* (который является также и мощным вазоконстриктором), гиперпродукцией прокоагулянтных факторов.

В норме между тромбоксаном (проагрегантом и вазоконстриктором) и простаглицлином (антиагрегантом и вазодилататором) существует динамическое равновесие. При ИБС это равновесие нарушается, активность тромбоксана возрастает, что создает условия для образования тромбоцитарных агрегатов в системе коронарного кровотока и коронарного спазма.

6 *Повышение потребности миокарда в кислороде*

При ИБС возникает несоответствие между возможностями коронарного кровотока и повышенными потребностями миокарда в кислороде. К этому приводят

- интенсивная физическая нагрузка,
- эмоциональный стресс (при этом наблюдается выделение и поступление в кровь большого количества катехоламинов, что способствует спазмированию коронарных артерий, гиперкоагуляции, гиперкатехоламинемия оказывает также кардиотоксическое действие),
- снижение сократительной способности миокарда (при этом возрастает конечное диастолическое давление, увеличивается объем левого желудочка, повышается потребность миокарда в кислороде)

7 Развитие феномена "межкоронарного обкрадывания"

У больных ИБС со стенозирующим коронарным атеросклерозом и развитыми коллатеральными во время нагрузки в результате вазодилатации происходит усиление кровотока в непораженных коронарных артериях, что сопровождается снижением кровотока в пораженной артерии дистальнее стеноза и развитием ишемии миокарда

8 Недостаточность коллатерального кровообращения

Развитие коллатералей частично компенсирует расстройства коронарного кровообращения у больных ИБС, связанные со стенозированием коронарных артерий. Однако при выраженном повышении потребности миокарда в кислороде коллатерали не компенсируют в достаточной мере дефицит кровоснабжения, что способствует ишемии миокарда. Недостаточность коронарного коллатерального кровотока может быть обусловлена также недостаточной экспрессией в гладкомышечных клетках сосудов и кардиомиоцитах *протоонкогенов*, которые контролируют рост, деление и дифференцирование клеток.

9 Повышение активности перекисного окисления липидов

При ИБС повышается активность перекисного окисления липидов, что способствует усилению агрегации тромбоцитов. Продукты перекисного окисления липидов усугубляют ишемию миокарда.

10 Активация липоксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты

При ИБС в коронарных артериях значительно возрастает активность фермента 5-липоксигеназы, под его влиянием из арахидоновой кислоты образуются лейкотриены, которые оказывают суживающее влияние на коронарные артерии.

11 Нарушение продукции энкефалинов и эндорфинов

Энкефалины и эндорфины — эндогенные опиоидные пептиды. Они обладают обезболивающим и антистрессорным эффектами, уменьшают ишемию миокарда и защищают его от повреждающего действия избытка катехоламинов. При ИБС продукция энкефалинов и эндорфинов снижается, что способствует развитию и прогрессированию ишемии миокарда.

Рабочая классификация ИБС (В. С. Гасилин, А. П. Голиков, И. Л. Клочева, А. И. Мартынов, И. В. Мартынов, А. С. Мелентьев, В. Г. Попов, Б. А. Сидоренко, А. В. Сумароков, 1986)

I Стенокардия

A	Стенокардия напряжения
1	Впервые возникшая
2	Стабильная (с указанием функционального класса от I до IV)
3	Прогрессирующая медленно прогрессирующая, быстро прогрессирующая (нестабильная)

- В. Вазоспастическая (вариантная)
- II. Острая очаговая дистрофия миокарда
- III. Инфаркт миокарда
 - A. Трансмуральный
 1. Трансмуральный первичный
 2. Трансмуральный повторный
 3. Трансмуральный рецидивирующий
 - B. Крупноочаговый
 1. Крупноочаговый первичный
 2. Крупноочаговый повторный
 3. Крупноочаговый рецидивирующий
 - C. Мелкоочаговый
 1. Мелкоочаговый первичный
 2. Мелкоочаговый повторный
 - D. Субэндокардиальный
- IV. Кардиосклероз
 - A. Постинфарктный очаговый
 - B. Диффузный мелкоочаговый
- V. Нарушения сердечного ритма
- VI. Безболевая форма ИБС
- VII. Внезапная коронарная смерть

К острым формам ИБС относят инфаркт миокарда, формы нестабильной стенокардии, острую очаговую дистрофию; к хроническим формам ИБС — кардиосклероз, стабильную стенокардию, нарушения сердечного ритма, безболевою форму ИБС.

Клиническая классификация ИБС (ВКНЦ АМН СССР, 1984).

- I. Внезапная коронарная смерть, первичная остановка сердца.
- II. Стенокардия.
 - A. Стенокардия напряжения.
 1. Впервые возникшая стенокардия.
 2. Стабильная стенокардия с указанием функционального класса (I-IV).
 3. Прогрессирующая стенокардия напряжения.
 - B. Спонтанная стенокардия.
- III. Инфаркт миокарда.
 - A. Крупноочаговый (трансмуральный).
 - B. Мелкоочаговый.
- IV. Постинфарктный кардиосклероз.
- V. Нарушения сердечного ритма (с указанием формы).
- VI. Сердечная недостаточность (с указанием формы и стадии).

Лечение стабильной стенокардии напряжения

Стенокардия — приступообразно возникающая боль в области сердца, являющаяся одной из клинических форм ИБС.

Стенокардия напряжения — преходящие приступы загрудинной боли, вызываемые физической или эмоциональной нагрузками или другими причинами, ведущими к повышению метаболических потребностей миокарда (повышение АД, тахикардия).

Стабильная стенокардия напряжения — стенокардия напряжения, существующая более 1 месяца, характеризующаяся стереотипными приступами на одну и ту же нагрузку.

Лечебная программа при стабильной стенокардии.

1. Лечение антиангинальными средствами.
2. Лечение антиагрегантами.
3. Коррекция липидного состава плазмы крови.
4. Психофармакологические воздействия.
5. Экстракорпоральная терапия и лечение иммуномодуляторами.
6. Физиотерапевтическое лечение.
7. Хирургическое лечение.
8. Санаторно-курортное лечение.
9. Физические тренировки.
10. Устранение факторов риска, перестройка образа жизни.
11. Метаболическая терапия.

1. Лечение антиангинальными средствами

Антиангинальные средства — лекарственные препараты, приводящие к относительному соответствию кровоснабжения миокарда его потребностям и купирующие или предупреждающие приступы стенокардии.

Применение антиангинальных препаратов является основой лечения стабильной стенокардии напряжения, так как они уменьшают действие основного патофизиологического механизма ИБС, т.е. несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и доставкой кислорода к миокарду.

Различают следующие группы антиангинальных средств:

1. Нитраты и близкая к ним группа сиднониминнов.
2. Блокаторы β -адренергических рецепторов и кордарон.

3. Антагонисты кальция.
4. Активаторы калиевых каналов.

1.1. Нитраты и близкая к ним группа сиднониминнов

1.1.1. Органические нитраты

Органические нитраты являются полиольными эфирами азотной кислоты ($R-O-NO_2$).

Механизм действия нитратов

1. Внутри гладкомышечной клетки сосуда, в том числе коронарной артерии, нитраты взаимодействуют с SH-группами (нитратными рецепторами), образуя оксид азота (NO), который структурно соответствует физиологическому эндотелиальному расслабляющему (релаксирующему) фактору. Под влиянием оксида азота повышается активность гуанилатциклазы, что ведет к увеличению в гладкомышечной клетке цГМФ и далее к снижению содержания в клетке ионизированного кальция, расслаблению гладкомышечной клетки и вазодилатации, включая расширение коронарных артерий.

У больных ИБС продукция эндотелиального расслабляющего фактора (NO) коронарными и другими артериями значительно снижена, нитраты восполняют этот недостаток (рис. 2).

Таким образом, нитраты устраняют коронарспазм, расширяют коронарные артерии, улучшают коронарный коллатеральный кровоток.

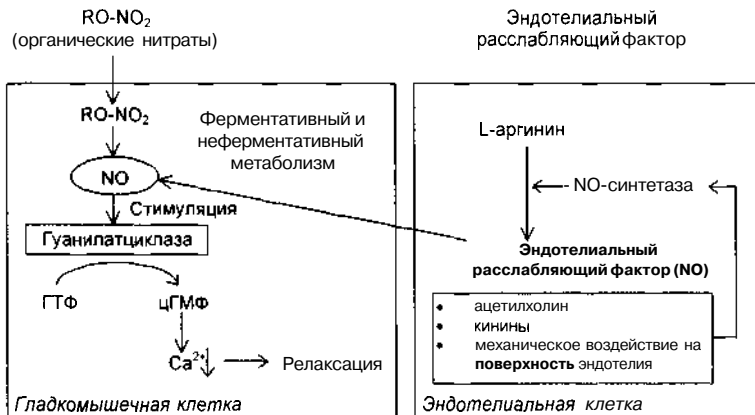


Рис. 2. Схема релаксации гладкомышечной клетки под воздействием эндотелиального расслабляющего фактора (NO) и органических нитратов

1. Оказывают дилатирующее влияние на периферические сосуды, особенно на вены. Венозная дилатация приводит к снижению венозного возврата крови, падению давления наполнения левого желудочка с уменьшением ударного объема. Однако минутный объем при этом поддерживается рефлекторной тахикардией в ответ на снижение главным образом диастолического давления (В. И. Метелица, 1994). Под влиянием нитратов происходит умеренная дилатация артериол, снижается периферическое сопротивление, что сопровождается увеличением ударного объема. Таким образом, нитраты вызывают снижение пред- и постнагрузки, что облегчает работу сердца и уменьшает потребности миокарда в кислороде, снижает выраженность ишемии. Уменьшаются также размеры сердца и напряжение стенки левого желудочка.

3. Перераспределяют внутримиекардиальный кровоток в пользу ишемизированного участка благодаря расширению коллатералей в коронарной системе (рис. 3).

4. Уменьшают агрегацию тромбоцитов и улучшают микроциркуляцию.



Рис. 3. Механизмы антиангинального действия нитратов.

Жизненно важными для кардиологических больных являются три органических нитрата: 1) нитроглицерин; 2) изосорбида динитрат; 3) изосорбида 5-мононитрат (В. И. Метелица, 1994).

Препараты нитроглицерина

Нитроглицерин для сублингвального приема

Нитроглицерин для сублингвального приема в таблетках по 0,5 мг. Применяется для купирования приступа стенокардии. При возникновении приступа стенокардии необходимо прекратить физическую нагрузку, занять положение сидя с опущенными вниз ногами (для уменьшения венозного возврата крови к сердцу) и принять 1 таблетку нитроглицерина под язык.

Купирующий боль эффект нитроглицерина проявляется через 1-3 мин, максимальное действие наступает через 5-6 мин, продолжительность действия — около 10 мин.

При отсутствии эффекта от одной таблетки через 5 мин можно принять вторую таблетку, затем третью, но не более трех таблеток в течение 15 мин.

Если в течение 15-20 мин не произошло купирование боли, следует пересмотреть диагноз стабильной стенокардии напряжения (инфаркт миокарда? нестабильная стенокардия?) и произвести купирование боли как при инфаркте миокарда.

Необходимо помнить, что в открытой однажды конвалюте нитроглицерина активность таблеток сохраняется в течение 2 месяцев. Таблетки должны храниться в стеклянных трубочках (в пластиковых трубочках нитроглицерин теряет активность на 80% за 72 ч хранения), закрытых резиновой пробкой (вата адсорбирует нитроглицерин). Если трубочка с нитроглицерином остается незакрытой, то потери нитроглицерина могут составить за 1 неделю до 32% исходного количества.

Побочные эффекты сублингвальных таблеток нитроглицерина:

- умеренно выраженные: несильная головная боль (обусловлена вазодилатацией и затруднением оттока венозной крови из головного мозга), ощущение распирания в голове, шум в ушах, покраснение лица, тахикардия, жжение под языком;
- значительно выраженные: сильная головная боль, головокружение, значительная артериальная гипотензия.

При умеренно выраженных побочных явлениях можно уменьшить принимаемую под язык дозу препарата до 1/2 таблетки либо добавить ментол или валидол (под язык одновременно с нитроглицерином), которые улучшают отток крови из мозга.

При выраженных побочных явлениях нередко приходится отказываться от таблеток нитроглицерина, а для купирования приступа стенокардии использовать капли Б. Е. Вотчала (см. ниже), иногда коринфар, корватон (под язык).

1% спиртовой раствор нитроглицерина — выпускается во флаконах по 5 мл. Применяется для купирования приступа стенокардии, для чего следует накапать 4 капли раствора (это соответ-

вует 1 таблетке нитроглицерина) на кусочек сахара и положить под язык. При отсутствии эффекта прием препарата повторяется в той же дозе через 5 мин, но не более 3 раз в течение 15 мин. Для некоторых больных эффективной антиангинальной дозой являются 2-3 капли препарата.

Побочные эффекты аналогичны таковым у таблеток нитроглицерина. Для уменьшения побочных явлений нитроглицерина его целесообразно сочетать с раствором ментола (капли Вотчала), при этом сохраняется антиангинальный эффект нитроглицерина.

Капли Б. Е. Вотчала (I вариант):

Sol. Nitroglycerini spirituosae 1% - 1 ml
Sol. Mentholi spirituosae 3% - 9 ml
M.D.S. По 5 капель на сахаре под язык

В 5 каплях раствора содержится $\frac{1}{2}$ капли, а в 2 каплях - $\frac{1}{4}$ капли нитроглицерина

Капли Б. Е. Вотчала (II вариант):

Sol. Nitroglycerini spirituosae 1% - 2 ml
Sol. Mentholi spirituosae 3% - 8 ml
M.D.S. По 5 капель на сахаре под язык

В 5 каплях раствора содержится 1 капля, а в 2 каплях - $\frac{1}{2}$ капли нитроглицерина

В указанных прописях количество нитроглицерина на прием невелико, переносимость его значительно лучше, антиангинальный эффект выражен.

Капсулы нитроглицерина — в 1 желатиновой капсуле содержится 0.05 мл 1% масляного раствора нитроглицерина (т.е. 0.5 мг препарата). Для купирования приступа стенокардии необходимо раздавить капсулу зубами и поместить ее под язык.

Противопоказания к назначению нитроглицерина:

- кровоизлияние в мозг;
- повышенное внутричерепное давление;
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 100 мм. рт. ст., диастолическое АД ниже 60 мм рт. ст.);
- гиповолемия (ЦВД ниже 4-5 мм рт. ст.);
- аллергическая реакция на нитраты;
- закрытоугольная форма глаукомы с высоким внутриглазным давлением (при открытоугольной форме глаукомы нитроглицерин не противопоказан).

Ингаляционная форма нитроглицерина

Ингаляционная форма нитроглицерина — аэрозоль с нитроглицерином, выпускается в виде аэрозольных баллончиков, выделяющих с каждым нажатием клапана по 0.2 мг нитроглицерина. Аэрозоль следует распылять в полости рта, но не вдыхать

(возможен бронхоспазм) При использовании в виде аэрозоля нитроглицерин хорошо всасывается через слизистую оболочку ротовой полости, поступая непосредственно в системный кровоток, минуя печень. По купирующему эффекту аэрозоль нитроглицерина в дозе 0,4–0,8 мг (т.е. после 2–4-разового нажатия клапана) эквивалентен 1 таблетке нитроглицерина, принятой сублингвально. Эффект наступает быстрее, чем при использовании таблеток и длится около 20 мин. **Показания к применению аэрозоля нитроглицерина**

- приступ стенокардии,
- кардиальная астма, отек легких

Нитроглицерин для внутривенного введения

Нитроглицерин для внутривенного введения выпускается в следующих лекарственных формах

Перлинганит — выпускается в виде ампул по 10 мл с содержанием 10 мг нитроглицерина в стерильном изотоническом 5% растворе глюкозы либо во флаконах по 50 мл с содержанием 50 мг нитроглицерина в том же растворе

Нитро-стат 1 v — содержит 0,8 мг нитроглицерина в 1 мл буферного раствора

Нитро-поль — ампулы по 5 и 25 мл и флаконы по 50 мл 0,1% раствора нитроглицерина

Нитро-мак-ампулы емкостью 5 мл содержат по 5 мг нитроглицерина в виде спиртового раствора

Нитро 5 мг/мл — является концентратом нитроглицерина для инфузий (в 1 мл содержится 5 мг нитроглицерина, 345 мг спирта этилового, 300 мг пропиленгликоля, до 1 мл воды для инъекции). Перед употреблением разводят в изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы до получения 0,01% раствора нитроглицерина

Нитроглицерин 1% спиртовой раствор — по 2 мл в ампуле

Концентрат нитроглицерина — 1% раствор в ампулах по 1 мл

Нитро-Бид I V — стерильный раствор, содержащий 5 мг в 1 мл, выпускается в ампулах по 1, 5 и 10 мл (консервант — этанол, 70% раствор)

Тридил — стерильный раствор нитроглицерина, содержащий 0,5 мг в 1 мл, выпускается в ампулах по 10 мл (с 10% раствором этанола) и, кроме того, в ампулах по 10 мл с концентрацией нитроглицерина 5 мг в 1 мл (с 30% раствором этанола)

Показания для внутривенного введения нитроглицерина:

- нестабильная стенокардия, особенно быстро прогрессирующая,
- инфаркт миокарда (острый период),
- вазоспастическая форма стенокардии,

- острая левожелудочковая недостаточность, тяжелое течение хронической недостаточности кровообращения

Все выпускаемые фармацевтической промышленностью растворы нитроглицерина являются концентрированными. Перед внутривенным введением раствор нитроглицерина следует разводить в 5% растворе глюкозы или в изотоническом растворе натрия хлорида до получения 0,01% раствора (0,1 мг = 100 мкг в 1 мл, т.е. 5 мкг в 1 капле).

Например, для получения 0,01% раствора нитроглицерина следует растворить 5 мл 1% раствора нитроглицерина в 500 мл 5% раствора глюкозы.

Для внутривенного капельного введения нитроглицерина надо использовать стеклянные емкости с полиэтиленовыми (не полихлорвиниловыми!) трубками для исключения абсорбции препарата на стенках системы.

Полученный 0,01% раствор нитроглицерина вводят с начальной скоростью 25 мкг/мин (т.е. 5 капель в минуту). Скорость введения в дальнейшем увеличивают (при недостаточном эффекте) на 25 мкг/мин (5 капель в минуту) каждые 15-20 мин до оптимальной скорости, при которой происходит снижение АД на величину, составляющую 25% от исходной. Однако необходимо следить, чтобы систолическое АД было не ниже 90-100 мм рт.ст., диастолическое АД — не ниже 60 мм рт.ст.

Обычно количество нитроглицерина, необходимое для получения эффекта, не превышает 100 мкг (1 мл 0,01% раствора) в минуту, но допустимая скорость может составить 150-200 мкг/мин.

В табл. 11 представлены разведения раствора перлинганита и скорости его введения.

Побочные эффекты внутривенного введения нитроглицерина

- артериальная гипотензия (у 18% больных), она зависит от скорости введения и положения больного (чаще наблюдается при быстром введении и возвышенном положении больного),
- головная боль (у 2% больных),
- синусовая брадикардия вследствие активации блуждающего нерва (у 4% больных),
- синусовая тахикардия — увеличение ЧСС на 10-20 мин¹ при высокой скорости введения (у 1% больных),
- побочный эффект пропиленгликоля (растворителя нитроглицерина в фирменных препаратах) в виде артериальной гипотензии и выраженной брадикардии.

Противопоказания для внутривенного введения нитроглицерина

- аллергические реакции и гиперчувствительность к нитроглицерину,

Табл. II Рекомендуемые разбавления концентрации растворов перлингана в 500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида (в мкг/мин) и скорости введения. Исходные лекарственные формы ампулы (по 10 мг в 10 мл) и флаконы (по 50 мг в 50 мл)

Разбавленная концентрация				Скорость введения, капли в минуту
100 мкг/мл (из 5 ампул по 10 мл или из 1 флакона по 50 мл)	200 мкг/мл (из 2 флаконов по 50 мл)	300 мкг/мл (из 3 флаконов по 50 мл)	400 мкг/мл (из 4 флаконов по 50 мл)	
Дозировка, мкг/мин				
10	20	30	40	2
20	40	60	80	4
30	60	90	120	6
40	80	120	160	8
50	100	150	200	10
60	120	180	240	12
70	140	210	280	14
80	160	240	320	16
90	180	270	360	18
100	200	300	400	20
110	220	330	440	22
120	240	360	480	24
130	260	390	520	26
140	280	420	560	28
150	300	450	600	30

- артериальная гипотензия;
- некорригуемая гиповолемия, низкое ЦВД;
- нарушение мозгового кровообращения

Препараты нитроглицерина длительного действия для приема внутрь

Препараты нитроглицерина длительного действия для приема внутрь приготовлены с использованием метода микрокапсулирования (таблетки) либо гранулирования (капсулы) и предназначены не для купирования приступа стенокардии, а для их профилактики. Данные препараты хорошо всасываются слизистой оболочкой кишечника, подвергаются быстрому метаболизму при первом прохождении через печень

Начало действия препаратов этой группы — через 20-30 мин после приема, максимальный эффект развивается через 60-90 мин

Препараты нитроглицерина для приема внутрь выпускаются в зависимости от содержания в них нитроглицерина в двух формах

— *mite* и *forte* (табл. 12), продолжительность действия форм *mite* составляет всего 1,5-2 часа, антиангинальный эффект регистрируется лишь у немногих больных.

Табл. 12 Препараты нитроглицерина для приема внутрь

Препараты	Содержание нитроглицерина в таблетке, мг	
	<i>mite</i>	<i>forte</i>
Сустак (таблетки)	26	64
Нитронг (таблетки)	26	65
Нитрокор (таблетки)		6 5-8
Нитро-мак (таблетки)	25	4-5
Нитро-глин (капсулы)	26	6 5-9
Сустанит (таблетки)	26	65
Нитро-спан (капсулы)	25	65
Нитрогранулонг (таблетки)	29	5 2, 6 5, 8
Глистенон (таблетки)		9

Специальными контролируруемыми фармакодинамическими и фармакокинетическими исследованиями (В. И. Метелица, 1989) установлено, что эффект форм *mite* чаще всего не отличается от эффекта плацебо. Это объясняется тем, что формы препаратов с содержанием нитроглицерина до 5 мг почти полностью разрушаются в печени, не достигая системного кровотока. Дозы препарата с количеством нитроглицерина более 5 мг позволяют преодолеть печеночный барьер и достичь антиангинального эффекта. В связи с этим препараты нитроглицерина для приема внутрь в форме *mite* практически не применяются, рекомендуется назначать только формы *forte*. Они оказывают более сильное и продолжительное (в среднем 4-6 ч, у некоторых больных до 7-8 ч) действие.

Сустанит — назначается по 1 таблетке *forte* 4-6 раз в сутки, при недостаточной эффективности можно повысить разовую дозу до 2 таблеток *forte*.

Частый прием сустака обусловлен наличием у препарата отрицательного "эффекта последействия" (В. И. Метелица, 1979) Этот эффект заключается в том, что через 6-7 ч после приема препарата (т.е. через 1-2 ч после окончания действия сустака) увеличивается депрессия сегмента ST при физических нагрузках, ухудшаются показатели периферической и центральной гемодинамики. При частом приеме сустака начало действия каждой новой принятой дозы накладывается на окончание эффекта предыдущей дозы и обеспечивает необходимую терапевтическую концентрацию нитроглицерина в крови. Однако частый прием сустака способствует развитию толерантности к препаратам нитратов (см. ниже). Поэтому, если позволяет клиническое состояние больного, сустак целесообразно назначать не постоянно, а только перед предстоящей физической или эмоциональной нагрузкой, перед приемом пищи (если прием пищи стимулирует приступ стенокардии).

Нитронг — по сравнению с сустакон действует дольше (до 6-8 ч), не проявляет "эффекта последствия" Рекомендуется применять нитронг-forte по 1 таблетке 3 раза в день, при отсутствии эффекта — по 2 таблетки 2-3 раза в день

Нитро-мак — применяется в капсулах или таблетках *forte* по 1-2 таблетки 3-4 раза в день

Сустанит — назначается внутрь в таблетках *forte* 4-6 раз в день, при необходимости можно повысить дозу до 2-3 таблеток на прием, особенно у больных с частыми приступами стенокардии в течение суток Антиангинальный эффект сустанита слабее, чем у сустакон и нитронга, наступает позже и продолжительность его меньше, особенно у больных с выраженной ИБС Частый прием сустанита вызывает развитие толерантности к нитратам

Нитрогранулонг — назначается в форме *forte* по 2 таблетки 3 раза в день, такая дозировка препарата наиболее эффективна (Е. В. Бочарева, 1992) Больным, отмечавшим ранее эффект таблеток сустакон-forte (64 мг), при переходе на нитрогранулонг (52 мг) следует вместо каждой таблетки сустакон принимать по 2 таблетки нитрогранулонга

В последнее время нитрогранулонг выпускается в таблетках по 65 и 8 мг, его следует принимать по 1 таблетке 3 раза в день

Таблетки и капсулы нитрогранулонга для приема внутрь не следует разжевывать в целях купирования приступа стенокардии, так как в этом случае в кровь поступает большое количество нитроглицерина и развивается артериальная гипотензия

Нитрокор — выпускается в таблетках по 65 и 8 мг Переносимость препарата хорошая Препарат достаточно эффективен в дозе 8,5 мг 3 раза в день При применении нитрокорон в такой дозе в течение 3 недель толерантность к нитратам не развивается

Буккальные формы нитроглицерина

Буккальные формы нитроглицерина — лекарственные формы нитроглицерина, которые накладываются на слизистую оболочку верхней десны над клыками и малыми коренными зубами Препараты выпускаются в виде пластинок из полимера, которые рассасываются, нитроглицерин высвобождается, всасывается слизистой оболочкой полости рта и поступает в системный кровоток, минуя печень, т.е. не подвергается печеночному метаболизму

Пластины тринитролонга — тонкие полимерные пластинки, содержащие 1, 2 и 4 мг нитроглицерина Препарат применяется как для купирования, так и для предупреждения приступа стенокардии. Пластинка накладывается на верхнюю десну спереди над клыками Эффект наступает через 1-2 мин и длится в течение всего срока рассасывания пластинки (в среднем 3-4 часа)

Розовая доза препарата назначается индивидуально, с учетом времени полного рассасывания пластинки, содержащей 1 мг нитроглицерина

При рассасывании пластинки на слизистой оболочке верхней десны в течение 1-1,5 ч следует назначить больному пластинки с содержанием 1 мг нитроглицерина, при рассасывании в течение 2-3 ч — 2 мг, при рассасывании до 6 ч — 3-4 мг

Если необходимо увеличить поступление нитроглицерина в организм больного (интенсивная ходьба, подъем на несколько этажей и т.д.), следует 2-3 раза лизнуть пластинку языком, не сдвигая ее с места, и дополнительное количество нитроглицерина сразу же поступит в кровь. Если физическая нагрузка по продолжительности превышает период рассасывания пластинки тринитролонга, надо применить другую пластинку, приклеив ее с противоположной стороны.

Наиболее целесообразно назначать пластинки тринитролонга прерывисто, т.е. непосредственно перед ожидаемой нагрузкой, а также для купирования приступа стенокардии (антиангинальный эффект наступает через 1-2 мин и не уступает сублингвальным таблеткам нитроглицерина).

Если больной купировал приступ стенокардии тринитролонгом, а физическая нагрузка прекратилась до рассасывания пластинки, то лучше вынуть пластинку изо рта.

При регулярном и частом наклеивании пластинок в течение суток через 4-5 недель может развиться толерантность к препарату и необходимо сделать перерыв в приеме нитратов на 3-5 дней. После этого эффект тринитролонга восстанавливается. В дальнейшем следует избегать частого наклеивания пластинок в течение суток.

При наклеенной пластинке тринитролонга запрещается прием алкоголя. Если пластинка в полости рта набухает, но не рассасывается, это указывает на окончание срока годности препарата.

Зарубежными буккальными формами, близкими к тринитролонгу, являются *сустабуккал*, *сускард*, *сускадрин* по 1, 2, 3 и 5 мг. Продолжительность действия пластинок, содержащих 5 мг нитроглицерина, такая же, как у тринитролонга, содержащего 4 мг нитроглицерина. Не рекомендуется использовать эти препараты для купирования приступа стенокардии, так как их купирующий эффект уступает эффекту сублингвальных таблеток нитроглицерина. В связи с большой толщиной пластинок эти препараты в отличие от тринитролонга хуже приклеиваются к слизистой оболочке и субъективно воспринимаются как инородное тело.

Трансдермальные (накожные) формы нитроглицерина

Обычно используется 2% нитроглицериновая мазь. Ее наносят на верхнюю часть передней поверхности грудной клетки или на кожу живота, затем покрывают кожу полиэтиленовой пленкой. Из тюбика выдавливают 12,5 мм мази (7,5 мг), в дальнейшем дозу можно увеличить до 15 мг (25 мм мази). Мазь размазывают тонким равномерным слоем без массажа или втирания на поверхности площадью 10 см². Действие мази начинается через 15-60 мин, пик действия наступает через 30-120 мин, продолжительность лей-

ствия — 3-4 ч (редко до 6-8 ч). Мазь можно накладывать на кожу каждые 3-6 ч при хорошей переносимости и отсутствии других лекарственных форм нитратов.

Показания для применения нитроглицериновой мази:

- профилактика приступов стенокардии, особенно у тяжелых больных стенокардией покоя в ночное время;
- лечение сердечной недостаточности (нитроглицериновая мазь применяется в качестве периферического вазодилататора);
- сочетание стенокардии с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, когда прием нитратов внутрь может оказаться невозможным.

Кроме нитроглицериновой мази применяются также другие трансдермальные формы: пластыри, содержащие нитроглицерин (трансдерм-нитро), диски (нитро-диск, нитро-дюр, нитро-нор).

Пластырь нитродерм — содержит по 25 мг нитроглицерина на 10 см². Пластырь имеет резервуар с жидким нитроглицерином, регулируемую систему с полупроницаемой мембраной на стороне, прикладываемой к коже (мембрана контролирует скорость высвобождения нитроглицерина из пластыря, когда его накладывают на кожу), адгезивный слой для фиксации на коже. Действие нитроглицерина начинается через 30 мин после наклеивания пластыря на кожу, максимальный эффект наблюдается через 3.8 ч, длительность действия составляет 7-8 ч, поэтому приходится наклеивать пластырь 2-3 раза в сутки. При повторном применении пластырь наклеивают на другой участок кожи.

При отсутствии необходимости в поступлении нитроглицерина в кровь в течение суток, а также для предупреждения развития толерантности к нитратам пластырь рекомендуется накладывать на кожу 1 раз и держать не более 10-12 ч.

Нитро-диск — представляет собой круглый диск из полимера, высвобождающий нитроглицерин. Диск состоит из резервуара с нитроглицерином в виде насыщенной суспензии, которая гомогенно диспергирована в виде микросфер диаметром от 5 до 50 мкм в силиконовой эластомерной матрице. Нитро-диск наклеивают на кожу грудной клетки 1 раз в сутки.

Показания к назначению дисков и пластырей, содержащих нитроглицерин, те же, что и для нитроглицериновой мази. Диски и пластыри являются более современными трансдермальными формами по сравнению с мазью, так как более удобны и лучше дозируются.

Следует помнить, что нитродиски и нитропластыри также могут вызывать развитие толерантности к нитратам и оказывать местное раздражающее действие.

В табл. 13 представлены сведения о трансдермальных формах нитроглицерина.

Табл. 13. Основные сведения о трансдермальных формах нитроглицерина

Торговое название	Скорость высвобождения, мг/сутки	Поверхность нанесения, см ²	Содержание нитроглицерина, мг
Депонит	5	16	16
	10	32	32
Нитроцин	5	10	62.5
	10	20	125
	15	30	187.5
Нитро-диск	5	8	16
	7.5	12	24
	10	16	32
Нитро-дюр	2.5	5	20
	5	10	40
	7.5	15	60
	10	20	80
	15	30	120
Трансдерм-нитро	2.5	5	12.5
	5	10	25
	10	20	50
	15	30	75

1.1.2. Изосорбида динитрат

Изосорбида динитрат выпускается в таблетках обычного и пролонгированного действия; в растворах для внутривенного введения; в виде аэрозоля для введения в полость рта; в буккальных пластинках (динитросорбилонг); в виде мази.

Таблетки изосорбида динитрата обычного действия

Таблетки изосорбида динитрата обычного действия являются эталонными препаратами нитратов для приема внутрь с целью профилактики стенокардии.

Применяются отечественный препарат *нитросорбид* по 10 мг в 1 таблетке, а также зарубежные препараты *изодинит*, *изокет*, *кардикет*, *изосорбид* в таблетках или капсулах (*изомак*, *изосорб*) по 20 мг.

После приема внутрь биодоступность изосорбида динитрата составляет 20-25%. Из-за метаболизма при первом прохождении через печень период полужизни препарата составляет 1.1-1.3 ч. В результате биотрансформации изосорбида динитрата образуются два метаболита: *изосорбида-5-мононитрат* (обуславливает антиангинальный эффект) и *изосорбида-2-мононитрат*.

Действие таблеток изосорбида динитрата начинается через 20-30 мин после приема, продолжительность антиангинального и антиишемического действия в среднем составляет 3-5 ч, хотя у 25% больных она менее 3 ч, а еще у 25% больных равна 5-8 ч (В. И. Метелица, 1994).

Таблетки изосорбида динитрата назначаются по 10 мг 3-4 раза в день, однако при отсутствии эффекта можно повысить разовую дозу до 20-40 мг.

Регулярный прием изосорбида динитрата 4 и более раз в сутки в больших дозах может привести к развитию толерантности к нитратам почти у 50% больных.

Учитывая это, следует продумать возможность применения изосорбида динитрата не регулярно в течение суток (если позволяет состояние больного), а за 30 мин до еды (если она вызывает приступ стенокардии), до выхода на улицу или физической нагрузки.

В последние годы появились сообщения о возможности применения изосорбида динитрата под язык для купирования приступа стенокардии (В. И. Метелица, 1995). Купирующий эффект наблюдается через 3.5 мин.

За рубежом выпускаются также таблетки изосорбида динитрата для разжевывания, с помощью которых можно купировать приступ стенокардии. С этой же целью используется лекарственная форма изосорбида динитрата в виде аэрозоля, которым орошается вся полость рта (не вдыхать!). В одной дозе для ингаляции содержится 1.25 мг изосорбида динитрата. Эффект наступает быстро, примерно на 30 с медленнее по сравнению с эффектом сублингвально принимаемого нитроглицерина.

Таблетки и капсулы изосорбида динитрата пролонгированного действия

В связи с проблемой развития толерантности к нитратам предпочтение отдается препаратам среднего пролонгированного действия, т.е. с продолжительностью действия около 7-8 ч (не более 12 ч). К таким препаратам относятся *изокет-ретард* (в таблетках по 40 и 60 мг), *седокард-ретард* (в таблетках по 40 мг), *изомак-ретард* (в капсулах по 40 мг), *кардикет-ретард* по 20, 40 и 60 мг. Эти лекарственные формы назначаются 2-3 раза в сутки, а при отсутствии эффекта — 3-4 раза в сутки.

К препаратам выраженного пролонгированного действия относятся *изокет-ретард* и *кардикет-ретард* (в капсулах по 120 мг). Длительность их действия может достигать 15-18 ч, назначаются 1-2 раза в сутки.

При регулярном длительном лечении препаратами изосорбида динитрата пролонгированного действия развивается толерантность к нитратам. Поэтому целесообразно пользоваться преимущественно препаратами средней длительности действия и оставлять свободным от нитратов промежуток от 6 до 12 ч в сутки. При развитии толерантности следует отменить препарат на 3-5 дней, после чего чувствительность восстанавливается.

Табл. 14. Скорости внутривенного капельного введения изокета 50 мг изокета растворяется в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида (100 мкг/мл)

Скорость введения, мг/ч	Скорость введения, капли в минуту
1	3-4
2	7
3	10
4	13
5	17
6	20
7	23
8	27
9	30
10	33

Препараты изосорбида динитрата для внутривенного введения

Препараты изосорбида динитрата для внутривенного введения выпускаются в ампулах и флаконах.

Изокет — выпускается в ампулах по 10 мл с содержанием 10 мг изосорбида динитрата, растворенного в изотоническом растворе натрия хлорида.

Динамент — выпускается во флаконах по 100 мл с содержанием 0.2 мг изосорбида динитрата в 1 мл.

Показания для внутривенного введения препаратов изосорбида динитрата:

- нестабильная стенокардия;
- острая левожелудочковая недостаточность, в частности, при инфаркте миокарда.

Методика внутривенного капельного введения изокета. Антиангинальный эффект наиболее четко проявляется на 15-20 минуте введения и заканчивается спустя 30 мин после окончания инфузии.

50 мг изокета растворяют в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида, полученная концентрация препарата составит 100 мкг/мл (5 мкг в 1 капле). Начинают внутривенное капельное введение изокета со скоростью 2 мг/ч (7 капель в минуту), далее до получения эффекта каждые 30 мин скорость инфузии увеличивают на 2 мкг/ч (т.е. на 7 капель в минуту). После достижения эффекта скорость инфузии постепенно уменьшают на 2 мг/ч и назначают далее поддерживающую терапию таблетками изосорбида динитрата. Максимальная скорость введения изокета — 10 мг/ч (табл. 14).

Противопоказания для внутривенного введения изокета:

- кардиогенный шок;

- тяжелая артериальная гипотензия (при лечении изокетом внутривенно систолическое АД должно быть не ниже 90 мм рт. ст.).

Буккальная форма изосорбида динитрата

Динитросорбилонг — лекарственная форма изосорбида динитрата пролонгированного действия в виде сополимерных пластинок для аппликации на слизистую оболочку верхней десны. Пластины содержат 20 или 40 мг нитроглицерина. Начало антиангинального эффекта — через 10-15 мин, максимальный эффект наступает через 2 ч, длительность действия пластины, содержащей 20 мг нитроглицерина, — 6 ч, 40 мг — более 8-10 ч.

Аппликации препарата на слизистую оболочку верхней десны производят 2-3 раза в день (если пластинка содержит 20 мг нитроглицерина) или 1-2 раза в сутки (при содержании нитроглицерина в пластинке 40 мг).

Мазь с изосорбида динитратом

1 г мази изосорбида динитрата содержит 100 мг препарата. Ее наносят больным со стенокардией напряжения на межлопаточную область утром. Длительность действия препарата — 8 ч.

1. / 3. Изосорбид-5-мононитрат

Изосорбид-5-мононитрат (И-5-М) — это фармакологически активный метаболит изосорбида динитрата, не метаболизирующийся в печени. Метаболизм И-5-М происходит в почках с образованием неактивных метаболитов. Имеются следующие лекарственные формы, содержащие синтезированный изосорбид-5-мононитрат.

Мономак — выпускается в таблетках по 20 и 40 мг, *монозит* — в таблетках по 20 мг. Начало антиангинального действия этих таблеток — через 35-45 мин после приема, длительность действия — не более 6 ч. Назначаются они по 20-40 мг 3-4 раза в день. Прием таких доз в течение 2 недель вызывает развитие толерантности к нитратам, более редкий прием меньших доз (по 20 мг 2-3 раза в день) при длительном приеме не вызывает развития толерантности.

Оликард-ретард — форма И-5-М пролонгированного действия, выпускается в капсулах по 40, 50 и 60 мг. Согласно аннотации фирм, выпускающих препарат, длительность действия 1 капсулы в 60 мг составляет около 24 ч. Следовательно, можно принимать оликард-ретард 1 раз в сутки. Однако В. И. Метелица (1988) указывает, что длительность действия этого препарата менее суток.

Элантан (эфокс) — изосорбид мононитрат, выпускаемый фирмой "Шварц-фарма" в виде неретардированных таблеток по 20 мг и таблеток-ретард по 60 мг.

Вышеназванные препараты нитратов являются наиболее распространенными. Кроме того, зарубежные фирмы выпускают ряд других нитропрепаратов, которые могут оказаться на нашем фармацевтическом рынке.

Ангисед (Англия) — таблетки и капсулы по 0.5 мг, содержат глицерина тринитрат, применяются для купирования приступа стенокардии (1 таблетка под язык).

Ангиседин (Швейцария) — в 1 таблетке содержится: дифелина — 100 мг, тритурата перитрола — 12.5 мг, валерианы — 50 мг, фенобарбитала — 15 мг. Применяется для лечения хронической ИБС и при различных кардиалгиях по 1 таблетке 3 раза в день после еды.

Нитролент (Швейцария) — выпускается в капсулах, содержащих по 2.5 мг микрогранулированного нитроглицерина, обладает продленным действием. Назначается по 2 капсулы 2 раза в день для профилактики приступов стенокардии.

Перитрат (эринит, нитропентон) — выпускается в таблетках, содержащих по 10 и 20 мг пентоэритрита тетранитрата. Применяется для профилактики приступов стенокардии по 10-20 мг 3 раза в день.

Спазмолор (Австрия) — двухслойные таблетки или драже. В наружном слое 1 таблетки содержится 0.4 мг нитроглицерина, эффективного при сублингвальном приеме. Внутренний слой содержит 10 мг эринита, 40 мг бензилфенилгликолата, 20 мг никотиновой кислоты. Препарат применяется как для купирования (1-2 таблетки под язык), так и для профилактики приступов стенокардии (внутри по 1-2 таблетки 3 раза в день).

Побочные действия нитратов продленного действия те же, что у нитроглицерина, применяемого сублингвально.

1.1.4. Взаимодействие нитратов с другими препаратами

Барбитураты, повышая активность микросомальных ферментов печени, ускоряют метаболизм нитратов, снижают их эффективность.

М-холинолитики, α -адреномиметики, нитуитрин, дигидроэрготамин ослабляют эффекты нитратов.

Одновременное применение гипотензивных средств, антагонистов кальция, трициклических антидепрессантов, новокаинамида, хинидина, этилового спирта усиливает гипотензивное действие нитроглицерина. При сочетанном применении пролонгированных нитратов и *ft*-адреноблокаторов усиливается антиангинальный эффект и уменьшаются побочные эффекты каждого из препаратов. Прием ацетилсалициловой кислоты повышает уровень нитроглицерина в крови и усиливает его действие.

Нитроглицерин может ослабить действие введенного внутривенно гепарина, по окончании внутривенной инфузии нитроглице-

рина следует произвести лабораторный контроль коагуляции и коррекцию дозы гепарина

1.1.5. Толерантность к нитратам

Толерантность к нитратам — это постепенное снижение антиангинального и гемодинамического эффектов нитратов при продолжающемся их применении. Под толерантностью к нитратам можно понимать привыкание больного к этим препаратам.

В некоторых случаях возможно развитие тахифилаксии, т.е. быстрого (после приема всего лишь нескольких доз нитратов) появления толерантности.

Обычно толерантность к нитратам развивается при длительном, регулярном, частом применении препаратов, особенно в высоких дозах. Надо отметить, что к препаратам нитратов короткого действия (нитроглицерин) толерантность не развивается. Однако при комбинированном использовании нитроглицерина сублингвально и нитратов внутрь может развиваться перекрестная толерантность к нитроглицерину, в этом случае для купирования приступа стенокардии можно использовать корватон или коринфар под язык.

Механизм развития толерантности к нитратам

- постоянно высокий уровень нитратов в крови ведет к насыщению их рецепторов, расположенных в гладкой мускулатуре сосудов, истощению запасов SH-групп, обеспечивающих превращение молекул нитратов в NO, вследствие этого теряется реактивность сосудов и ослабляется вазодилатирующий эффект нитратов,
- при приеме нитратов на 20% снижается почечный кровоток (что поддерживает высокую концентрацию нитратов в крови) и повышается продукция контррегулирующих нейрогуморальных факторов для поддержания адекватного кровотока в почках (ренин-ангиотензиновая система), что в свою очередь затрудняет вазодилатирующее действие нитратов,
- уменьшается активность гуанилатциклазы и содержание цГМФ

Мероприятия по предупреждению и преодолению толерантности к нитратам

- следует обеспечить прерывистый прием нитратов внутрь в течение суток таким образом, чтобы свободный период времени с момента поступления их в кровь составлял 10-12 ч. Надо учитывать, что существует циркадный ритм ишемии миокарда. У большинства пациентов наибольшее количество эпизодов ишемии миокарда наблюдается рано утром, плавно снижаясь к середине дня. Второй пик ишемии приходится на послеобеденное время, наименьшее число случаев ишемии мио-

карда наблюдается в ночное время. Поэтому целесообразно принимать нитраты утром и днем и не принимать препараты на ночь, в случае появления приступа стенокардии в вечернее или ночное время следует принять нитроглицерин сублингвально. Если у больного существует другой суточный ритм ишемии миокарда, что можно уточнить с помощью суточного ЭКГ-мониторирования, следует изменить режим применения нитратов в течение суток, стараясь обеспечить 10-12 часовый промежуток времени, свободный от их приема,

- иногда удается преодолеть толерантность назначением более высоких доз нитратов на прием, но этот метод бывает эффективен в течение нескольких дней, а затем толерантность к нитратам все-таки развивается снова, несмотря на большие дозы,
- толерантность к нитратам развивается гораздо реже при лечении малыми дозами препаратов, поэтому можно попытаться индивидуально подобрать дозу и принимать ее с интервалом 8-12 ч. Если такая доза неэффективна, то можно попытаться сочетать эту дозу препарата с другими антиангинальными средствами (β -адреноблокаторами),
- можно сочетать прием органических нитратов с *ингибиторами АПФ, содержащими SH-группу*, например, капотеном, периндоприлом. Эти препараты потенцируют антиангинальный и антиишемический эффекты изосорбида динитрата и других нитратов (Muesan et al, 1993),
- при развитии толерантности к нитратам необходимо отменить их на 3-5 дней, а на это время назначить другое антиангинальное средство (например, *корватон*, к которому толерантность не развивается), в дальнейшем антиангинальный эффект нитратов восстанавливается,
- целесообразно использование *эйконола* (см гл "Лечение атеросклероза"),
- можно провести лечение *унитиолом* (он является донатором SH-групп) внутримышечно по 5 мл 5% раствора 2 раза в день в течение 5-7 дней, однако метод не получил широкого распространения, так как считается малоэффективным.

Основные противопоказания к приему нитратов

- глаукома,
- повышение внутричерепного давления,
- инсульт,
- артериальная гипотензия

1.1.6. Дифференцированное применение нитратов при стабильной стенокардии напряжения

В зависимости от функционального класса (ФК) стенокардии рекомендуется следующая тактика применения нитратов.

- **ФК I** — рекомендуется прием препаратов перед предстоящей большой физической нагрузкой. При продолжительности предстоящей физической нагрузки до 3 ч можно применить аппликации пластинки тринитролонга на верхнюю десну или принять внутрь таблетки изосорбида динитрата, изосорбида-5-моонитрата. При продолжительности физической нагрузки более 3 ч можно наложить пластинки динитросорбилонга на верхнюю десну.
- **ФК II** — показаны препараты нитратов продленного действия для приема внутрь (сустак, нитронг и др.), аппликации пластинки тринитролонга на десну, таблетки изосорбида динитрата или изосорбида-5-моонитрата внутрь.
- **ФК III** — наиболее показаны аппликации пластинок тринитролонга или динитросорбилонга на верхнюю десну или прием внутрь обычных либо в виде пролонгированных форм таблеток изосорбида динитрата или прием внутрь таблеток изосорбида-5-моонитрата.
- **ФК IV** — рекомендуются прием внутрь таблеток изосорбида динитрата или изосорбида-5-моонитрата, аппликации пластинок динитросорбилонга или тринитролонга на верхнюю десну, показано применение **трансдермальных** форм нитратов.

Критерии эффективности нитратов:

- уменьшение интенсивности и частоты приступов стенокардии;
- увеличение ЧСС на 7-10 сокращений в минуту;
- снижение систолического АД на 10-15% от исходного уровня;
- повышение толерантности к физической нагрузке;
- исчезновение эпизодов ишемии миокарда во время повторного ЭКГ-мониторирования при аналогичном режиме ВЭМ или другой физической нагрузки.

У некоторых больных, страдающих стабильной стенокардией напряжения, возможно развитие синдрома отмены, т.е. в случае резкой отмены нитратов значительно обостряется заболевание, возобновляются приступы стенокардии, снижается переносимость физических нагрузок. В основе синдрома отмены лежит спазм коронарных артерий. Синдром отмены является отражением нитратной зависимости, т.е. такого состояния, когда организм нуждается

в постоянном поступлении нитратов для поддержания тонуса коронарных артерий на оптимальном уровне.

Синдром отмены может развиваться у больных, получающих длительно действующие препараты, в периоды, когда концентрация лекарства падает.

Во избежание синдрома отмены дозы нитратов следует снижать медленно, постепенно, особенно если они были большими.

1.1.7. Группа сиднониминов

Из группы сиднониминов в клинической практике применяется препарат *молсидомин* (SIN-10, корватон) — N-этоксикарбонил-3-морфолин сиднонимина.

Механизм действия корватона:

1. Молсидомин (корватон, сиднофарм, SIN-10) — производное сиднонимина, является неактивным соединением. В печени он метаболизируется сначала в SIN-1, а затем в содержащий свободную NO-группу SIN-1A. Соединение SIN-1A самопроизвольно выделяет оксид азота (NO), стимулирующий растворимую гуанилатциклазу, что ведет к образованию циклического гуанозинмонофосфата в гладкомышечной клетке и расширению сосудов. Таким образом, вазодилатирующий эффект молсидомина близок к эффекту эндотелиального расслабляющего фактора

В коронарной системе расширяются главным образом эпикардальные артерии. В венозной системе молсидомин расширяет преимущественно мелкие и средние сосуды, что способствует депонированию крови в ней, уменьшает приток крови к сердцу и преднагрузку на сердце. В больших дозах молсидомин оказывает расширяющее действие на артерии и артериолы, что способствует снижению периферического сопротивления, АД и посленагрузки.

В отличие от органических нитратов, активирующих гуанилатциклазу лишь после образования S-нитрозотиола, молсидомин стимулирует образование цГМФ без предварительного взаимодействия с SH-группами. Поскольку действие молсидомина не зависит от SH-групп, толерантность к нему не развивается, в то время как истощение SH-групп является причиной развития толерантности к нитратам.

2. Снижение венозного возврата и давления наполнения полости сердца, уменьшение напряжения стенок сердца ведет к значительному снижению потребности миокарда в кислороде. Снижение пред- и посленагрузки способствует увеличению фракции выброса.
3. Снижается сопротивление коронарных артерий и на 20% увеличивается кровоток, что улучшает кровоснабжение ишеми-

зированных участков миокарда. При этом не наблюдается феномена обкрадывания миокарда.

4. Снижается агрегация тромбоцитов, уменьшается образование тромбосана, подавляется адгезия тромбоцитов к сосудистой стенке, увеличивается синтез простагландина I₂ (простациклина), который ингибирует агрегацию тромбоцитов и оказывает сосудорасширяющее действие.

Молсидомин (корватон) выпускается в таблетках по 0.002 г, в таблетках-форте по 0.004 г и в таблетках-ретард по 0.008 г.

Начало действия корватона, принятого внутрь — 20 мин, продолжительность действия — до 6 ч.

При приеме таблеток под язык **антиангинальный эффект** проявляется через 5 мин после приема, длительность его действия — 6-7 ч.

Показания для применения корватона при ИБС:

- купирование приступа стенокардии при непереносимости нитроглицерина и при наличии противопоказаний к нему (принимается 1/2-1 таблетка под язык); корватон можно принимать для купирования стенокардии и у больных глаукомой, так как препарат не влияет на внутриглазное давление;
- при приступе стенокардии оправдано комбинированное применение молсидомина (корватона) с нитроглицерином, так как действие корватона, принятого **внутрь**, наступает через 15-20 мин и длится дольше, чем действие нитроглицерина, принятого под язык;
- профилактика приступов стенокардии: в этом случае молсидомин (корватон) назначается по 1 таблетке (2 мг) 2-3 раза в день (при отсутствии эффекта — по 1 таблетке 4 раза в день); **корватон-форте** — по 4 мг 2 раза в день; корватон-ретард — по 8 мг 1-2 раза в день (при стенокардии ФК III — 2-3 раза в сутки).

Препарат эффективен даже при длительном применении, так как к нему не развивается толерантность, при отмене препарата нет синдрома отмены.

Считается, что по силе эффекта 2 мг молсидомина = 0.5 мг нитроглицерина = 10 мг нитросорбида.

Переносимость молсидомина хорошая, иногда наблюдается головная боль, возможно снижение АД.

Препарат хорошо сочетается с **β-адреноблокаторами** и антагонистами кальция;

- в последние годы установлено, что профилактическое введение молсидомина при остром экспериментальном **инфаркте** миокарда способствует ограничению инфарктной зоны. Этот

эффект обусловлен снижением потребления миокардом кислорода, улучшением перфузии миокарда благодаря уменьшению напряжения сердечной стенки и коронарного сопротивления, перераспределением трансмурального кровотока в миокарде в пользу субэндокардиальных его слоев, улучшением коллатерального кровотока.

Клинические примеры применения корватона при инфаркте миокарда пока немногочисленны.

Кроме того, применение молсидомина (корватона) возможно при лечении системной, легочной и портальной гипертензии, а также при нарушении эрекции (внутрикавернозное введение молсидомина в дозе от 0.1 мг до 1 мг вызывает выраженную и продолжительную эрекцию).

Побочные действия молсидомина:

- снижение АД;
- головная боль;
- учащение сердцебиений.

Однако указанные побочные действия препарата выражены обычно слабо, встречаются редко. Можно считать, что переносимость корватона значительно лучше, чем нитратов.

1.2. Блокаторы β -адренергических рецепторов и кордарон

Симптоадреналовая система оказывает влияние на сердечно-сосудистую систему через катехоламиновые и адренорецепторы.

Основными катехоламинами являются адренергический нейромедиатор норадреналин и гормон мозгового слоя надпочечников — адреналин.

Адренорецепторы представляют собой участок клеточной мембраны, взаимодействующий с катехоламинами. При взаимодействии катехоламинов с адренорецепторами активируется аденилатциклаза с последующим повышением содержания внутриклеточного цАМФ и развитием соответствующих эффектов стимуляции адренорецепторов.

Различают α - (α_1 и α_2) и β -адренорецепторы (β_1 и β_2).

α -Адренорецепторы локализируются преимущественно в сосудах, сфинктерах ЖКТ, в миометрии, в трабекулах селезенки. Возбуждение α -рецепторов вызывает сужение сосудов, сокращение сфинктеров.

α_1 -Адренорецепторы локализируются постсинаптически, возбуждаются норадреналином, α_2 -адренорецепторы расположены пре- и постсинаптически.

Пресинаптические α_2 -адренорецепторы возбуждаются преимущественно норадреналином и участвуют в системе отрицатель-

ной обратной связи, регулирующей высвобождение норадреналина.

Постсинаптические α_2 -адренорецепторы локализованы вне синапсов и возбуждаются в основном циркулирующим в крови адреналином.

β -Адренорецепторы подразделяются на β_1 - и β_2 -рецепторы, которые располагаются практически во всех органах и тканях, однако в том или ином органе преобладает один из двух типов β -адренорецепторов (табл. 15).

Табл. 15. Локализация β -адренорецепторов и результаты их активации (И. Н. Тюренков, В. П. Тихонов, 1993)

Тип адренорецепторов	Локализация	Результат стимуляции
β_1 -Рецепторы	Синусовый узел	Повышение возбудимости, увеличение ЧСС
	Миокард	Увеличение силы сокращений
	Коронарные артерии	Расширение
	Атриовентрикулярный узел	Увеличение проводимости
	Пучек и ножки Гиса	Увеличение автоматизма
β_2 -Рецепторы	Печень, скелетные мышцы	Увеличение гликогенолиза
	Артериолы, артерии, вены	Релаксация
	Мускулатура бронхов	Расслабление
	Матка беременной женщины	Ослабление и прекращение сокращений
	Островки Лангерганса (р-клетки)	Увеличение секреции инсулина
β_1 - и β_2 -рецепторы	Жировая ткань	Увеличение липолиза
	Юкстагломерулярный аппарат почек	Увеличение высвобождения ренина

β_1 -Адренорецепторы локализируются преимущественно в сердце, кишечнике, адипоцитах, возбуждаются главным образом норадреналином.

β_2 -Адренорецепторы расположены преимущественно в бронхах, матке, сосудах, возбуждаются в основном циркулирующим в крови адреналином.

В зависимости от расположения по отношению к синапсу различают β -адренорецепторы Постсинаптические (β_1 - и β_2 -рецепторы) и пресинаптические (β_2 -рецепторы). Пресинаптические β_2 -адренорецепторы осуществляют положительную обратную связь и стимулируют высвобождение норадреналина.

1.2.1. *β*-Адреноблокаторы

β-Адреноблокаторы — группа лекарственных препаратов, которые, связываясь с *β*-адренорецепторами, блокируют влияние на них адренергических медиаторов.

β-Адреноблокаторы применяются для лечения ИБС с 1964 г. Black за работы в области создания *β*-адреноблокаторов был удостоен Нобелевской премии 1988 г.

Механизм положительного терапевтического действия *β*-адреноблокаторов при ИБС (Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1994):

- снижение потребления миокардом кислорода за счет уменьшения ЧСС, системного АД и сократительной способности миокарда;
- увеличение доставки кислорода к миокарду в связи с увеличением коллатерального кровотока и перераспределением коронарного кровотока в пользу ишемизированных субэндокардиальных слоев миокарда. Указанный эффект объясняется улучшением коронарной перфузии в диастоле в результате уменьшения ЧСС и удлинения диастолы; уменьшением диастолического давления в левом желудочке и, следовательно, увеличением градиента давления, что улучшает коронарную перфузию в диастоле; ослаблением парадоксальной вазоконстрикции коронарных артерий в зоне ишемии;
- метаболически опосредованная умеренная вазоконстрикция в неишемизированных зонах миокарда в связи с уменьшением потребности миокарда в кислороде. При хорошо развитых коллатералах это приводит к благоприятному перераспределению крови от неишемизированных к ишемизированным зонам миокарда. На фоне приема *β*-адреноблокаторов нагрузка, прежде вызывавшая приступы стенокардии, становится вполне удовлетворительно переносимой. Способность больного переносить физические нагрузки значительно увеличивается;
- антиаритмическая активность и способность повысить порог для возникновения фибрилляции желудочков (подробно см. в гл. "Лечение аритмий сердца");
- ослабление кардиотоксических аритмогенных и неблагоприятных метаболических эффектов катехоламинов, что положительно влияет на течение ИБС;
- уменьшение накопления ионов кальция в ишемизированном миокарде под влиянием *β*-адреноблокаторов. Известно, что *β*-адренорецепторы оказывают определенное влияние на трансмембранный транспорт ионов кальция. Избыточное накопление кальция в миокардиоцитах нарушает синтез АТФ в мито-

хондриях и вызывает повреждение клеточных мембран в связи с активацией кальцийзависимых протеаз. Подавляя чрезмерное накопление кальция в миокарде, β -адреноблокаторы оказывают на него благоприятное влияние;

- антиагрегантное действие, присущее некоторым β -адреноблокаторам (пропранолол, тимолол, окспренолол).

β -Блокаторы потенциально способны вызывать вазоконстрикцию. Однако, с помощью коронароангиографии установлено, что у больных со стенокардией напряжения они не вызывают существенной вазоконстрикции ни интактных, ни стенозированных коронарных артерий.

Классификация β -адреноблокаторов

Общепринятой классификации β -адреноблокаторов не существует. Наиболее часто β -адренорецепторы классифицируются в зависимости от следующих их свойств:

- кардиоселективность (или β_1 -селективность): способность β -адреноблокаторов избирательно блокировать β_1 -адренорецепторы миокарда и не влиять на β_2 -адренорецепторы (в частности, бронхов). Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы мало влияют на реакции, опосредуемые β_2 -адренорецепторами (расширение бронхов, секреция инсулина, мобилизация глюкозы из печени, вазодилатация и сократительная активность матки во время беременности). В связи с этим β_1 -селективные блокаторы можно применить при сочетании ИБС и артериальной гипертензии с хроническим обструктивным бронхитом, сахарным диабетом, снижением кровообращения в нижних конечностях. Кроме того, β_1 -адреноблокаторы не вызывают вазоконстрикцию в сосудах скелетной мускулатуры и поэтому при их применении не наблюдается резкой мышечной слабости. Однако следует учесть, что кардиоселективность — свойство все-таки относительное, наблюдается лишь при сравнительно небольших дозах β_1 -селективных препаратов, при назначении этих средств в больших дозах селективность исчезает. При бронхиальной астме (особенно в периоде обострения) Кардиоселективные β -адреноблокаторы (даже такой высокоселективный β_1 -адреноблокатор, как бисопролол) противопоказаны;
- внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА) — частичный агонизм в отношении β -адренорецепторов, т.е. способность не только блокировать, но и частично стимулировать β -адренорецепторы.

Внутренняя симпатомиметическая активность присуща вискену (пиндололу), алprenололу, оксипренололу и др. Препара-

раты с внутренней симпатомиметической активностью обладают следующими свойствами по сравнению с β -блокаторами, которым не присуща внутренняя симпатомиметическая активность: меньше урежают ритм сердца в покое, меньше снижают сократительную способность миокарда, реже вызывают синдром отмены, реже оказывают отрицательное влияние на липидный обмен. Установлено, что ВСА может быть направлена на определенный подтип β -адренорецепторов (селективная ВСА) или на оба подтипа (неселективная ВСА). В связи с этим различают три группы β -адреноблокаторов с ВСА: а) β -адреноблокаторы с ВСА в отношении β_1 -адренорецепторов (эпанолол); б) β -адреноблокаторы с ВСА преимущественно в отношении β_2 -адренорецепторов (пиндолол, дилевалол, целипролол и др.); в) β -адреноблокаторы с неселективной ВСА, т.е. обладающие агонизмом в отношении как β_1 -, так и β_2 -адренорецепторов (окспренолол, буциндолол).

β -Адреноблокаторы с селективной ВСА в отношении β_2 -адренорецепторов обладают вазодилатирующими свойствами (например, пиндолол);

- наличие вазодилатирующих свойств. Имеются β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами. Механизм вазодилатирующих свойств β -адреноблокаторов: а) выраженная ВСА в отношении β_2 -адренорецепторов сосудов (например, пиндолол); б) блокада α_1 - и α_2 -адренорецепторов сосудов (например, лабеталол); в) прямое сосудорасширяющее действие. У большинства новых β -адреноблокаторов механизм сосудорасширяющего действия комбинированный. Например, лабеталол одновременно блокирует α_1 -адренорецепторы и обладает ВСА в отношении β_2 -адренорецепторов; целипролол блокирует α_2 -адренорецепторы, обладает ВСА в отношении β_2 -адренорецепторов и непосредственно оказывает прямое сосудорасширяющее действие;
- продолжительность β -адреноблокирующего действия. Длительность β -адреноблокирующего действия имеет очень большое значение, так как с ним связана продолжительность антиангинального и гипотензивного эффектов. Длительность действия β -адреноблокаторов зависит от особенностей химического строения, липофильности и путей выведения.

Липофильные (жирорастворимые) β -адреноблокаторы (пропранолол, алпренолол, метопролол, окспренолол) хорошо всасываются в ЖКТ, хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер, метаболизируются в печени, имеют короткий период по-

лувыведения (1-5 ч) и должны назначаться не реже 2-3 (а иногда 4-6) раз в сутки.

Гидрофильные (водорастворимые) β -адреноблокаторы (атенолол, надолол, соталол и др.) не полностью и неравномерно всасываются в ЖКТ, незначительно метаболизируются в печени, выделяются преимущественно почками с мочой в неизменном виде (40-70%) или в виде метаболитов, проникают через гематоэнцефалический барьер, имеют продолжительный период полувыведения (6-24 ч), большую длительность действия, могут назначаться 1-2-3 раза в день.

В последние годы появились пролонгированные формы липофильных β -адреноблокаторов (пропранолол-ретард, метопролол-ретард, окспренолол-ретард), которые можно назначать 1 раз в день.

Некоторые р-адреноблокаторы являются одновременно водорастворимыми (бисопролол, ацебуталол, пиндолол, целипролол и др.) и имеют два пути элиминации — печеночный метаболизм и почечную экскрецию.

Существуют также р-адреноблокаторы, которые разрушаются эстеразами крови, имеют очень короткий период полувыведения — 9 мин (эсмолол, бревиблок, флестолол) и очень малую продолжительность действия — около 30 мин.

Классификация β -адреноблокаторов

- I. Некардиоселективные (β_1, β_2) блокаторы.
 - A. Без внутренней симпатомиметической активности: пропранолол, надолол (коргард), соталол (бетакардон), тимолол, нипрадилол, флестролол.
 - B. С внутренней симпатомиметической активностью: окспренолол (тразикор), пиндолол (вискен), алпренолол (аптин), пенбуталол (бетапрессин), бопиндолол, буциндолол, дилевалол, картеолол, лабеталол.
- II. Кардиоселективные (преимущественно β_1) блокаторы.
 - A. Без внутренней симпатомиметической активности: метопролол (спесикор), атенолол (тенормин), бетаксол, эсмолол, бисопролол, карведилол, небивалол.
 - B. С внутренней симпатомиметической активностью: ацебуталол (сектраль), талинолол (корданум), целипролол, эпанолол.
- III. β -Адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами.
 - A. Некардиоселективные ($\beta_1 + \beta_2$) блокаторы: амозулол, буциндолол, дилевалол, лабетолол, медроксолол, нипрадилол, пиндолол.
 - B. Кардиоселективные (преимущественно β_1) блокаторы: карведилол, небиволол, целипролол.

- IV. β -Адреноблокаторы длительного действия.
- А. Некардиоселективные ($\beta_1 + \beta_2$) блокаторы: бопиндолол, надолол, пенбутолол, соталол.
- В. Кардиоселективные (преимущественно β_1) блокаторы: атенолол, бетаксол, бисопролол, эпанолол.
- V. р-Адреноблокаторы сверхкороткого действия: эсмолол (кардиоселективный).

Применение р-адреноблокаторов при стабильной стенокардии напряжения

Существует мнение, что β -адреноблокаторы могут рассматриваться в качестве антиангинальных препаратов первого ряда для длительного лечения большинства больных со стабильной стенокардией напряжения (Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1994). Эта точка зрения аргументируется следующими положениями:

- р-адреноблокаторы в противоположность нитратам не вызывают развития толерантности при длительном применении;
- р-адреноблокаторы обладают способностью к кумуляции, что позволяет после нескольких недель лечения уменьшить дозу препарата или количество его приемов; кумуляция характерна в первую очередь для пропранолола и других липофильных р-блокаторов, объясняется накоплением их активных метаболитов в крови и замедлением печеночного клиренса после прохождения препарата через печень;
- р-адреноблокаторы обладают не только антиангинальным, но и кардиопротекторным действием; р-адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности (пропранолол, метопролол, тимолол, и др.) улучшают жизненный прогноз за счет снижения смертности и частоты повторного инфаркта миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда, и уменьшают риск его развития у больных с артериальной гипертензией (Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1994), оказывают антифибрилляторное действие.

Все р-адреноблокаторы обладают приблизительно одинаковой антиангинальной активностью. Необходимо назначать только достаточные (оптимальные) суточные дозы: пропранолол (индерал, обзидан, анаприлин) — 120-240 мг, атенолол (тенормин) — 400-600 мг, ацебуталол (сектраль) — 400-600 мг, бопиндолол (сандонорм) — 1-2 мг, метопролол (беталок, лопрессор, спесикор) — 100-200 мг; надолол (коргард) — 60-120 мг, пиндолол (вискен) — 60-120 мг.

Однако следует подчеркнуть, что дозы β -адреноблокаторов для лечения больных со стабильной стенокардией индивидуальны и необходимо всегда стремиться подобрать минимальную эффективную дозу для длительного приема, что позволит избежать побочных эффектов или свести их проявления к минимальным, не опасным для больных.

При выборе β -адреноблокатора для длительной терапии стабильной стенокардии напряжения необходимо учитывать также доступность и стоимость препарата, личный опыт врача в лечении именно этим лекарственным средством, длительность антиангинального эффекта, дополнительные свойства и особенности действия выбранного лекарства.

В табл. 16 представлены основные β -адреноблокаторы и рекомендации по их применению при стабильной стенокардии напряжения.

Табл. 16. Дозирование β -адреноблокаторов при ИБС

Препарат	Схема дозирования	Лекарственная форма
Пропранолол (анаприлин, индерал, обзидан)	Начинают лечение с 10-20 мг 3-4 раза в день, в дальнейшем при необходимости дозу повышают до 160-240 мг в сутки (реже — до 480 мг) в 3-4 приема	Таблетки по 10 и 40 мг
Пропранолол-ретард	В первые дни назначают внутрь по 80 мг 1 раз в день, затем при необходимости дозу повышают до 160 мг (реже — до 480 мг) в сутки в 2 приема	Капсулы по 60, 80, 120 и 160 мг (препарат длительного действия)
Ацебутолол (сектраль)	Принимают внутрь вначале по 200 мг 2-3 раза в день, в дальнейшем возможно повышение дозы до 1200 мг в сутки в 3 приема	Капсулы по 200 и 400 мг
Атенолол (тенормин)	Начинают лечение с дозы 50 мг 1 раз в день, затем постепенно увеличивают дозу до 100-200 мг в сутки в 1-2 приема	Таблетки по 50 и 100 мг
Бетаксоллол (керлон)	В первые дни назначают по 2.5 мг 1-2 раза в день, в дальнейшем дозу постепенно увеличивают до 10-20 мг в сутки в 1-2 приема	Препарат длительного действия, таблетки по 2.5 мг
Бисопролол (конкор)	Дозировается аналогично бетаксоллолу	Таблетки по 2.5 мг

Препарат	Схема дозирования	Лекарственная форма
Бопиндолол (сандонорм)	Назначают по 1 мг 1 раз в день, при необходимости увеличивают дозу до 2 мг в день, после достижения терапевтического эффекта можно уменьшить дозу до 0,5 мг 1 раз в день	Таблетки по 1 мг (препарат длительного действия)
Оксспренолол (тразикор)	Начинают лечение с 20 мг 3 раза в день и постепенно увеличивая дозу до 80 мг 3-4 раза в день	Таблетки по 20 мг
Оксспренолол-ретард (слоу-тразикор)	Суточная доза — 120-320 мг в 1-2 приема	Таблетки по 20 мг (препарат длительного действия)
Алпренолол (аптин)	Назначают вначале по 50 мг 3-4 раза в день, затем постепенно увеличивают дозу до 100-150 мг 2-4 раза в день	Таблетки по 50 мг
Алпренолол-дурулес	Назначают по 200 мг 2 раза в день (утром и вечером)	Таблетки по 200 мг (препарат длительного действия)
Метопролол (спеси кор, бета-лок)	Назначают вначале по 50 мг 3 раза в день, в дальнейшем возможно повышение суточной дозы до 200-300 мг в 2-3 приема	Таблетки по 50 и 100 мг
Метопролол-ретард (лопрессор-ретард)	Вначале назначается по 100 мг 1 раз в день, в дальнейшем суточная доза может быть повышена до 200-300 мг в 1-2 приема	Таблетки по 100 мг (препарат продленного действия)
Надолол (коргард)	Вначале назначают по 40 мг 1 раз в день, в дальнейшем дозу увеличивают каждые 3-7 дней на 40 мг и доводят суточную дозу до 240-320 мг в 1-2 приема	Таблетки по 20, 40, 80, 120 и 160 мг (препарат длительного действия)
Пенбутолол (бета-прессин, леватол)	Вначале назначают по 20-40 мг 1 раз в день, затем при необходимости можно повысить суточную дозу до 80 мг в 2 приема	Таблетки по 20 мг (препарат длительного действия)
Пиндолол (вискен)	Начинают лечение с 2,5-3 мг 3 раза в день, в дальнейшем при необходимости можно повысить суточную дозу до 20-30 мг (иногда до 60 мг) в 3-4 приема	Таблетки по 5 и 10 мг

Препарат	Схема дозирования	Лекарственная форма
Соталол (бетакардон, сота-кор)	Назначают вначале по 120 мг 1 раз в день, в дальнейшем при необходимости суточную дозу увеличивают до 240-480 мг в 2 приема	Таблетки по 40 мг (препарат пролонгированного действия)
Талинолол (корданум)	Начинают лечение с 50 мг 3 раза в день, в дальнейшем при необходимости суточную дозу увеличивают до 300-600 мг в 3-4 приема	Таблетки по 50 мг
Тимолол (блокарден)	Назначается вначале по 5 мг 3 раза в день, в дальнейшем суточная доза увеличивается до 30-45 мг (реже — до 60 мг) в 3-4 приема	Таблетки по 5 и 10 мг
Эпанолол (вазакор)	Назначается в суточной дозе 200-400 мг в 1-2 приема	Таблетки по 100 мг (препарат длительного действия)

Примечание. В таблице не приведены β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами, за исключением пиндолола (о них см в гл. "Лечение гипертонической болезни").

Практические рекомендации по применению β -адреноблокаторов для лечения стабильной стенокардии напряжения

1. Начальная доза β -адреноблокаторов должна быть небольшой, а кратность приема зависит от длительности действия препарата. Через 2-3 дня производят постепенное повышение дозы до оптимальной, обуславливающей антиангинальный эффект.

2. Дозы β -адреноблокаторов всегда следует подбирать индивидуально, ориентируясь на клинический антиангинальный эффект, ЧСС и уровень АД. ЧСС в покое в вертикальном положении должна быть в пределах 55-60 мин⁻¹, систолическое АД — не ниже 100 мм рт. ст.

3. Во всех случаях стенокардии напряжения следует подобрать минимальную эффективную дозу, которая колеблется в широких пределах.

4. После наступления антиангинального эффекта необходимо постепенно уменьшать суточную дозу препарата и подобрать индивидуальную поддерживающую дозу, обеспечивающую сохранение антиангинального эффекта.

5. Нецелесообразно длительное назначение высоких доз β -адреноблокаторов в связи с возможностью развития выраженных побочных явлений. В случае недостаточной эффективности средних терапевтических доз β -адреноблокаторов не следует использовать предельно допустимые дозы. В этой ситуации лучше сочетать

антиангинальные препараты с различными механизмами действия (например, эффективны и безопасны сочетания β -адреноблокаторов с нитратами или молсидомином.

6. β -Адреноблокаторы нельзя отменять внезапно после длительной терапии, так как это может вызвать развитие нестабильной стенокардии, а в отдельных случаях — даже острый инфаркт миокарда и внезапную смерть (о синдроме отмены β -адреноблокаторов см. ниже).

7. При замене одного β -адреноблокатора другим следует пользоваться разовыми эквивалентными дозами. Эквивалентными являются такие дозы **β -адреноблокаторов**, которые вызывают одинаковое уменьшение ЧСС во время физической нагрузки. Разовые эквивалентные дозы β -адреноблокаторов следующие: пропранолол — 100 мг, атенолол — 100 мг, ацебуталол — 200 мг, бисопролол — 10 мг, надолол — 120 мг, окспренолол — 100 мг, тимолол — 10 мг.

8. Следует учитывать побочные действия β -адреноблокаторов и противопоказания к ним.

Побочные явления при лечении β -адреноблокаторами

Побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы

β -Адреноблокаторы могут вызывать выраженную брадикардию (в связи с угнетением функции автоматизма синусового узла). Реже брадикардия развивается при назначении β -адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью (пиндолол, окспренолол, эпанолол). β -Адреноблокаторы замедляют атриовентрикулярную проводимость и могут вызвать атриовентрикулярную блокаду различной степени. Они также снижают сократительную способность миокарда (отрицательное инотропное, кардиодепрессивное действие). В наименьшей степени ухудшают сократительную способность миокарда β -адреноблокаторы с вазодилатирующими свойствами (буциндолол, карведилол, пиндолол, целипролол и др.).

При лечении β -адреноблокаторами возможно также значительное снижение АД, особенно при назначении больших доз и использовании препаратов парентерально. Снижение АД следует рассматривать скорее не как побочное действие, а как фармакологический эффект, свойство β -адреноблокаторов, но чрезмерное снижение АД, конечно, нежелательно. Необходимо обратить внимание на то, что β -адреноблокатор с бета-1-ВСА эпанолол не снижает АД в покое.

β -Адреноблокаторы могут привести к ухудшению периферического кровотока в связи с **вазоконстрикцией**, вызывают похолодание конечностей, ухудшают течение болезни Рейно. Сосудистый

спазм в области кисти обусловлен блокадой внесимпатических ρ -адренорецепторов, регулирующих расширение артериовенозных шунтов. Способность ухудшать кровоток менее всего выражена у β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами (см. классификацию β -адреноблокаторов).

β -Адреноблокаторы могут также уменьшить почечный кровоток вследствие артериальной вазоконстрикции. В отличие от других ρ -адреноблокаторов надолго не уменьшает, но даже на 17-26% увеличивает почечный кровоток.

Вследствие снижения периферического кровообращения при лечении β -адреноблокаторами возможно появление выраженной слабости.

Побочные реакции со стороны органов дыхания

ρ -Адреноблокаторы вызывают резкое ухудшение бронхиальной проходимости, так как блокада β_2 -адренорецепторов способствует спазмированию бронхов. Это влияние менее выражено у кардиоселективных ρ -адреноблокаторов, избирательно блокирующих β_1 -адренорецепторы, однако оптимальные дозы этих препаратов, вызывающие антиангинальный эффект, могут оказаться достаточно высокими и кардиоселективность утрачивается.

При лечении пропранололом и тимололом в глазных каплях возможно развитие вазомоторного ринита.

При лечении большими дозами ρ -адреноблокаторов может наступить апноэ.

ρ -Адреноблокаторы утяжеляют течение анафилактических реакций на лекарственные препараты, пищевые аллергены, укусы насекомых.

Неврологические нарушения и психотропные эффекты

При лечении ρ -адреноблокаторами могут появиться головокружение, сонливость, нарушение сна, ночные кошмары, ухудшение памяти, депрессия, в наиболее тяжелых случаях — галлюцинации, бред. При массивных передозировках наступают кома и судороги. Неврологические нарушения и психотропные эффекты чаще наблюдаются при лечении липофильными препаратами ρ -адреноблокаторов, проникающими через гематоэнцефалический барьер (пропранолол, алпронолол, метопролол, окспренолол), значительно реже встречаются при применении гидрофильных препаратов (атенолола, надолола и др.), не проникающих через гематоэнцефалический барьер.

Возможны нарушения нервно-мышечной проводимости, что проявляется слабостью, быстрой утомляемостью, снижением мышечной силы и физической выносливости.

Метаболические побочные эффекты

Влияние на углеводный обмен

β -Адреноблокаторы могут снижать толерантность к глюкозе, подавляя секрецию инсулина β -клетками островков поджелудочной железы. Секреция инсулина опосредуется β_2 -адренорецепторами, применение β -адреноблокаторов неселективного действия может снизить продукцию инсулина. Кардиоселективные β_1 -адреноблокаторы не влияют существенно на секрецию инсулина и поэтому при сочетании ИБС с сахарным диабетом более рационально применять именно эти средства.

В то же время β -адреноблокаторы тормозят мобилизацию глюкозы из печени в ответ на гипогликемию, вызванную гликемизирующими средствами (инсулином, производными сульфанилмочевины, бигуанидами), голоданием, физическими нагрузками. Мобилизация глюкозы из печени опосредуется β_2 -адренорецепторами, поэтому блокада их β -адреноблокаторами нарушает поступление глюкозы из печени в кровь. Имеет также значение снижение секреции глюкагона под влиянием β -адреноблокаторов. В связи с указанным эффектом β -адреноблокаторы могут способствовать затяжному течению гипогликемии у больных сахарным диабетом.

Необходимо отметить и другой аспект проблемы взаимоотношений гипогликемических состояний и β -адреноблокаторов. Известно, что в ответ на развитие гипогликемии происходит значительный выброс в кровь адреналина, который возбуждает α -адренорецепторы и вызывает значительное повышение АД. При лечении неселективными β -адреноблокаторами вазодилатирующие β_2 -адренорецепторы заблокированы и, таким образом, в ответ на выброс адреналина в связи с гипогликемией может наблюдаться выраженный подъем АД.

Артериальная гипертензивная реакция в ответ на гипогликемию бывает значительно реже и выражена меньше при применении кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов.

В связи с вышеизложенным в случае необходимости назначения при сахарном диабете β -адреноблокаторов предпочтение следует отдать кардиоселективным β_1 -адреноблокаторам. Если же нет особых показаний для применения β -адреноблокаторов, то для лечения ИБС и гипертонической болезни при сахарном диабете лучше использовать антагонисты кальция и другие препараты.

Влияние на липидный обмен

Установлено, что β -адреноблокаторы оказывают влияние на метаболизм липидов. Наибольший интерес представляет влияние β -адреноблокаторов на содержание в крови атерогенных пер-

β -липопротеинов и антиатерогенных α -липопротеинов. Эти данные представлены в табл. 17.

Табл. 17. Влияние β -адреноблокаторов на липиды и липопротеины крови (Б.А. Сидоренко, Д.В. Преображенский, 1994)

Препарат	Липиды и липопротеины крови		
	Общие ТГ, ТГЛПОНП	Общий ХС, ХС ЛПНП	ХС ЛПВП, а-ХС
Атенолол	т	0	4/0
Ацебутолол	0	0/↓	4/0
Бисопролол	↑	0	4/0
Дилевалол	0/↓	0/4	0/t
Карведилол	0/4	0/4	0/t
Лабетолол	0/t	0	0
Метопролол	т	0	4/0
Надолол	т	0	4/0
Оксспренолол	т/0	0	0/4
Пиндолол	0	0	4/0/t
Пропранолол	т	0	4
Соталол	т	0	4
Тимолол	т	0	4
Целипролол	0/4	0/4	0/4

Примечание. ТГ — триглицериды; ХС — холестерин; ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности; 4 — уменьшение; т — увеличение; 0 — отсутствие существенного эффекта; 4/0/t — литературные данные противоречивы.

Из табл. 17 видно, что β -адреноблокаторы (особенно неселективные и в меньшей степени β_1 -селективные) вызывают изменение липидного обмена атерогенного характера (повышают уровень триглицеридов и липопротеинов очень низкой плотности в крови и снижают содержание антиатерогенных α -липопротеинов высокой плотности). В то же время β -адреноблокаторы с P_1 -внутренней симпатомиметической и α -блокирующей активностью (пиндолол, дилевалол, карведилол, лабетолол, целипролол) не оказывают существенного влияния на липидный обмен и даже вызывают антиатерогенный эффект (т.е. снижают содержание ЛПОНП и повышают содержание ЛПВП в крови).

Сексуальная дисфункция

При лечении β -адреноблокаторами иногда отмечаются импотенция и потеря либидо. Механизм развития этих сексуальных дисфункций неизвестен.

Кожные реакции

При лечении β -адреноблокаторами возможно появление эритемы, псориаза, зудящих сыпей, в некоторых случаях наблюдаются алопеция, стоматит.

Гематологические осложнения

В некоторых случаях при лечении β -адреноблокаторами возможно развитие агранулоцитоза, тромбоцитопенической пурпуры.

Синдром отмены β -адреноблокаторов

Внезапная отмена β -адреноблокаторов после длительного их применения, особенно в больших дозах, может вызвать тяжелые проявления синдрома отмены, характеризующегося клиникой нестабильной стенокардии, желудочковой тахикардии, инфаркта миокарда, а иногда развитием внезапной смерти. Синдром отмены начинается через несколько дней (реже через 2 недели) после прекращения приема β -адреноблокаторов.

Предполагается следующий механизм развития синдрома отмены: при длительном применении β -адреноблокаторов на клетках-мишенях образуется дополнительное число β -адренорецепторов (по принципу отрицательной обратной связи) и внезапная отмена β -адреноблокаторов (внезапное прекращение блокады β -адренорецепторов) приводит к чрезмерной β -адренергической стимуляции сердца, других органов и тканей. Не исключается также рикошетное усиление некоторых процессов, подавляемых во время лечения β -адреноблокаторами (потребление кислорода миокардом, агрегация тромбоцитов, секреция ренина).

Во избежание развития тяжелых последствий синдрома отмены β -адреноблокаторов необходимо придерживаться следующих рекомендаций:

- отменять β -адреноблокаторы медленно, в течение 2 недель, по следующей схеме: в 1-й день суточную дозу пропранолола уменьшают не более чем на 80 мг, на 5-й день — на 40 мг, на 9-й день — на 20 мг и на 13-й день — на 10 мг;
- больным ИБС во время и после отмены β -адреноблокаторов следует ограничить физическую активность и при необходимости увеличить дозу нитратов (Frishman, 1987);
- больным ИБС, которым планируется аорто-коронарное шунтирование, β -адреноблокаторы не отменяют до операции, за 2 ч до оперативного вмешательства назначают $1/2$ суточной дозы, во время операции β -адреноблокаторы не вводят, но в течение первых двух суток после операции их назначают внутривенно.

β -Адреноблокаторы усиливают также синдром отмены клофелина (гемитона), способствуя усилению гипертензивной реакции.

Противопоказания к назначению β -адреноблокаторов

Абсолютные противопоказания к назначению β -адреноблокаторов:

- острая сердечная недостаточность (отек легких, кардиогенный шок);
- застойная сердечная недостаточность, обусловленная систолической дисфункцией левого желудочка и рефрактерная к стандартной медикаментозной терапии (диуретики, сердечные гликозиды, периферические вазодилататоры, ингибиторы АПФ);
- бронхиальная астма и тяжелая степень обструктивной дыхательной недостаточности;
- синдром слабости синусового узла (если не имплантирован искусственный водитель ритма);
- атриовентрикулярная блокада II-III степени (если не имплантирован искусственный водитель ритма);
- артериальная гипотензия (систолическое АД 100 мм рт. ст. и ниже);
- синусовая брадикардия с ЧСС менее 50 мин⁻¹;
- лабильный инсулинзависимый сахарный диабет — такая форма сахарного диабета, которая характеризуется частыми и быстрыми переходами от гипергликемии и кетоацидоза, с одной стороны, к гипогликемии, с другой, несмотря на постоянное количество углеводов в диете к постоянную дозу инсулина в течение суток.

Относительными противопоказаниями к назначению β -адреноблокаторов являются перемежающаяся хромота и синдром Рейно.

Взаимодействие β -адреноблокаторов с другими лекарственными средствами

В практической работе весьма важной является проблема взаимодействия β -адреноблокаторов с другими лекарственными средствами (см. табл. 18).

Табл. 18. Эффекты, обусловленные взаимодействием β -адреноблокаторов с другими лекарственными средствами

Лекарственные средства	Эффект взаимодействия с β -адреноблокаторами	Примечания
Анестетики	Артериальная гипотензия	

Лекарственные средства	Эффект взаимодействия с β -адреноблокаторами	Примечания
Антиаритмические средства (дизопирамид, прокаинамид, новокаинамид, хинидин)	Артериальная гипотензия, замедление атриовентрикулярной проводимости	
Блокаторы кальциевых каналов	Артериальная гипотензия, замедление атриовентрикулярной проводимости, снижение сократительной способности миокарда	
Тиазидовые мочегонные средства	Синергизм в повышении уровня триглицеридов и уратов в крови	
Индометацин	Снижение гипотензивного эффекта	
Этиловый спирт	Ишемия периферических тканей	
Барбитураты, дифенин, рибофлавин	Уменьшение терапевтического эффекта липофильных β -адреноблокаторов, снижение их концентрации в крови	Усиление метаболизма в печени, ускорение элиминации
Хлорпромазин	Усиление действия пропранолола	Угнетение метаболизма в печени
Циметидин	Усиление терапевтического действия β-адреноблокаторов	Уменьшение клиренса пропранолола, лабетолола и других β -адреноблокаторов
Клонидин (гемитон, клофелин)	Парадоксальная артериальная гипертензия , ухудшение течения синдрома отмены клофелина	
Метилдофа (допегит)	Парадоксальная артериальная гипертензия	
Фуросемид	Усиление гипотензивного действия β -адреноблокаторов	
Гидралазин	Усиление β -адреноблокирующего действия	Задержка метаболизма β -блокаторов в печени
Лидокаин	Усиление действия лидокаина	Уменьшение клиренса лидокаина в печени
Миорелаксанты	Усиление нейромышечной блокады	

Лекарственные средства	Эффект взаимодействия с β -адреноблокаторами	Примечания
Никотин	Снижение эффекта β -адреноблокаторов	β -Блокаторы эффективнее у некурящих
Адреналин	Неселективные β -адреноблокаторы повышают прессорный и уменьшают бронхорасширяющий эффект. При развитии анафилаксии на лекарства у лиц, получавших β -адреноблокаторы, наблюдается рефрактерность к адреналину	
Теofilлин	Усиление терапевтической активности теofilлина	Уменьшение печеночного клиренса теofilлина

Нередко выбор β -адреноблокатора определяется также и характером патологии, сочетающейся с ИБС (см. табл. 19).

Табл. 19. Клинические ситуации, определяющие выбор β -адреноблокаторов при ИБС (Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1994)

Клиническая ситуация	Выбор β -адреноблокатора
Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50-60 мин ⁻¹) Атриовентрикулярная блокада I ст.	Пиндолол и эпанолол не уменьшают ЧСС в покое Пиндолол и лабетолол более предпочтительны, но в любом случае интервал PQ не должен превышать 0.26 с
Хроническая сердечная недостаточность	Предпочтительнее назначение β-адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами (буциндолол, карведилол, небивалол), а также метопролола
Спонтанная (вазоспастическая) стенокардия с ангиографически доказанным коронарнoспазмом	При несомненной эффективности антагонистов кальция следует избегать назначения всех β -адреноблокаторов; теоретически предпочтительнее применение P_1 -селективных β -адреноблокаторов или препаратов с вазодилатирующими свойствами
Перебегающая хромота	При умеренной форме заболевания применение β -адреноблокаторов безопасно, в то время как при тяжелом заболевании (наличии болей в покое) предпочтительнее назначение P_1 -селективных β -адреноблокаторов и (или) β -адреноблокаторов с вазодилатирующими свойствами
Сахарный диабет	Препаратами выбора являются P_1 -селективные β-адреноблокаторы

Клиническая ситуация	Выбор β -адреноблокатора
Психическая депрессия	Избегать назначения пропранолола; предпочтительнее назначение р-адреноблокаторов с β_2-внутренней симпатической активностью (пиндолола) или гидрофильных р-адреноблокаторов (атенолола, надолола и др.)
Тиреотоксикоз	Наиболее часто используются неселективные β-адреноблокаторы . Следует избегать назначения Р-адреноблокаторов с внутренней симпатомиметической активностью
Феохромоцитом	Препаратом выбора является лабетолол; все другие р-адреноблокаторы назначаются только после предварительного введения α -адреноблокатора (фентоламина)
Клонидин (гемитон, клофелин)	Все р-адреноблокаторы усиливают синдром отмены клонидина (гипертензивная реакция), особенно неселективные препараты (пропранолол, соталол)
Хроническая почечная недостаточность	Уменьшить дозы гидрофильных р-адреноблокаторов, которые выводятся почками (атенолол, надолол, соталол); при назначении липофильных р-адреноблокаторов следует помнить о возможности накопления активных метаболитов таких препаратов, как пропранолол и ацебуталол
Дислипидемия	Наименьшие атерогенные сдвиги в липидном составе крови вызывают пиндолол, дилевалол , карведилол и целипролол

β -Адреноблокаторы являются эффективными **антиангинальными** средствами при стабильной стенокардии напряжения, способны предупреждать приступы стенокардии и особенно показаны при сочетании стабильной стенокардии напряжения со следующими состояниями:

- синусовой тахикардией, особенно при физической нагрузке;
- артериальной гипертензией;
- глаукомой (р-адреноблокаторы снижают внутриглазное давление);
- **желудочно-пищеводным рефлюксом** (р-адреноблокаторы повышают тонус нижних отделов пищевода и уменьшают выраженность **рефлюкса**);
- запорами.

Из большого числа р-адреноблокаторов три препарата считаются жизненно важными (В. И. Метелица, 1994): пропранолол (**нескардиоселективный**), атенолол (**кардиоселективный**, умеренно

продолженного действия), **надолол** (некардиоселективный, с выраженным пролонгированным действием).

Если β -адреноблокирующую активность пропранолола принять за 1, то активность атенолола равна 1, а активность надолола (коргарда) равна 2-9, т.е. значительно выше.

1.2.2. Кордарон

Кордарон (амиодарон) впервые был применен как антиангинальное средство в 1967 г. Vestesaeger, а с 1970 г. используется как антиаритмический препарат III класса. Препарат не входит в группу основных **антиангинальных** средств, но у ряда больных со стабильной стенокардией напряжения может оказаться весьма эффективным.

Кордарон по химической структуре относится к **бензофурановым** соединениям, выпускается в таблетках по 0.2 г и ампулах по 3 мл (**150 мг кордарона**).

Механизм действия кордарона:

- оказывает тормозящее влияние на α - и β -адренорецепторы сердечно-сосудистой системы, не вызывая полной их блокады; таким образом, кордарон проявляет **антиадренергическое** действие, защищает миокард от чрезмерного воздействия симпатической нервной системы. И. С. Ламбич, С. П. Стожичич (1990) рассматривают кордарон как антагонист катехоламинов;
- обладает непосредственным **коронарорасширяющим** действием, уменьшает сопротивление коронарных артерий, увеличивает коронарный кровоток;
- понижает потребность миокарда в кислороде вследствие ограничения чрезмерных воздействий симпатической нервной системы, уменьшения ЧСС, снижения общего периферического сопротивления;
- способствует увеличению энергетических резервов миокарда в связи с повышением содержания **креатинсульфата**, **аденозина**, гликогена;
- оказывает антиаритмическое действие (удлиняет потенциал действия **кардиомиоцитов**, увеличивает рефрактерный период предсердий, желудочков, предсердно-желудочкового узла, пучка Гиса и волокон **Пуркинью**, тормозит медленную **диастолическую** деполяризацию мембраны клеток синусового узла и других кардиомиоцитов и непосредственно влияет на автоматизм сердца).

Основные показания к назначению кордарона:

- стабильная стенокардия напряжения и покоя, особенно при явлениях преобладания тонуса симпатической нервной системы;

- сочетание стенокардии с нарушениями ритма сердца: тахикардией синусовой и из **атриовентрикулярного** соединения, **мерцанием** и трепетанием предсердий, **экстрасистолией**.

В связи с отсутствием отрицательного **инотропного** действия кордарон можно назначать даже при застойной сердечной недостаточности.

В первые дни лечения кордарон почти не выводится из организма, потому что интенсивно накапливается в жировой и мышечной ткани сердца и других органов. Период полувыведения кордарона из организма составляет 22 дня. В дальнейшем наступает своеобразное равновесие: количество выводимого кордарона становится равным принимаемой суточной дозе. Внезапное прекращение приема кордарона не вызывает синдрома отмены, так как уровень препарата в организме снижается постепенно.

В связи с медленным действием кордарона, его кумуляцией в тканях лечение проводят в два этапа. В начальном периоде (периоде насыщения) кордарон назначается по 400-600 мг в сутки (т.е. 2-3 таблетки ежедневно) в течение 1-2 недель. При тяжелой стенокардии можно повысить дозу до 1200 мг в сутки. В случае передозировки (об этом свидетельствует развитие **брадикардии** до 40 ударов в минуту) дозу необходимо уменьшить.

Второй период лечения кордароном — поддерживающая терапия. Кордарон назначается по 1-2 таблетки (200-400 мг) ежедневно в течение 5 дней (6-й и 7-й дни недели — "выходные"). Во втором периоде возможно развитие побочных явлений, в этом случае поддерживающая доза снижается до 100 мг в сутки ($1/2$ таблетки ежедневно или 1 таблетка через день).

Общая продолжительность лечения кордароном может составить от 2 недель до нескольких лет.

Побочные действия кордарона:

- пигментация кожи, роговицы (без нарушения зрения), которая постепенно исчезает после отмены препарата;
- диспептические явления (тошнота, диарея);
- развитие фиброзирующего **альвеолита** при длительном применении препарата;
- снижение функции щитовидной железы (торможение образования **тиреоидных** гормонов в связи с наличием 37% йода в молекуле кордарона);
- кожные сыпи аллергического генеза;
- выраженная **брадикардия**;
- мышечная слабость, тремор (редко).

Противопоказания к лечению кордароном:

- синусовая брадикардия с ЧСС менее 60 мин^{-1} ;

- синоатриальная, атриовентрикулярная, трехпучковая блокада;
- бронхиальная астма;
- дисфункция щитовидной железы;
- беременность и период кормления грудью.

Следует учесть, что кордарон резко замедляет элиминацию дигоксина, хинидина, новокаиамида, дизопирамида (ритмилена), что приводит к повышению концентрации этих лекарственных веществ в крови. Во избежание интоксикации этими препаратами целесообразно снизить их дозы при одновременном применении с кордароном. Кордарон также тормозит метаболический клиренс варфарина и поэтому значительно потенцирует его антикоагулянтный эффект.

Положительным свойством кордарона при лечении ИБС является хорошая сочетаемость его с препаратами нитратов.

1.3. Антагонисты кальция

Антагонисты кальция — это вещества, которые тормозят вход ионов кальция внутрь клеток по "медленным" потенциалзависимым кальциевым каналам.

Ионы кальция проникают в клетки через специальные потенциалзависимые каналы, которые открываются при деполяризации клеточной мембраны. Кальциевые каналы — это макромолекулярные белки, которые как бы "рассекают" мембраны клеток. По этим каналам происходит движение ионов кальция внутрь клетки миофибриллы и из клетки наружу.

Кальциевые каналы имеют следующие особенности:

- каждый канал пропускает около 30,000 ионов кальция в 1 с;
- селективность каналов относительна, так как по ним поступают также ионы натрия, бария, стронция, водорода;
- диаметр пор каналов 0.3-0.5 нм;
- вход ионов кальция по каналам после деполяризации клеточной мембраны происходит медленнее, чем вход ионов натрия, поэтому потенциалзависимые кальциевые каналы называют "медленными" в отличие от "быстрых" натриевых каналов;
- функция каналов изменяется под влиянием различных неорганических (ионы кобальта, марганца, никеля) и органических ингибиторов (лекарственных препаратов — ингибиторов кальциевых каналов).

Кальциевые каналы обнаружены в проводящей системе, в миофибриллах миокарда, в гладкомышечных клетках сосудов, в клеточной мускулатуре.

"Медленные" кальциевые каналы подразделяются на три типа — T, L и N. Каналы T- и L-типов обнаружены в миокарде, глад-

кой мускулатуре сосудов. Каналы **N-типа** имеются только в мембранах нейронов. **T-каналы** быстро **инактивируются** и ток кальция через них незначителен. **L-каналы** инактивируются медленно, через них в клетку проникает большая часть внеклеточного кальция. L-каналы чувствительны к действию антагонистов кальция, T- и **N-каналы** не имеют рецепторов для антагонистов кальция.

Кальциевые каналы L-типа состоят из 5 субъединиц — α_1 , α_2 , ρ , γ и 8. Основное значение имеет **α_1 -субъединица**, выполняющая функцию кальциевого канала. Другие субъединицы играют стабилизирующую роль. На поверхности **α_1 -субъединицы** имеются рецепторы, с которыми взаимодействуют антагонисты кальция.

Механизм действия антагонистов кальция:

- взаимодействуют с рецепторами кальциевых каналов, что приводит к уменьшению их функциональной активности, замедлению поступления кальция в клетки и уменьшению накопления кальция в митохондриях;
- расширяют коронарные артерии (за счет блокады кальциевых каналов), устраняют **коронароспазм**, увеличивают коронарный кровоток и доставку кислорода к миокарду;
- ускоряют выведение ионов водорода и других продуктов анаэробного гликолиза;
- расширяют коллатерали и увеличивают коллатеральный кровоток в миокарде;
- расширяют периферические артерии, уменьшают периферическое сопротивление, снижают АД и **посленагрузку**;
- уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет снижения АД, сократительной способности миокарда и ЧСС (ЧСС уменьшают **верапамил, дилтиазем**); таким образом, антагонисты кальция вызывают энергосберегающий эффект;
- улучшают **диастолическую** функцию левого желудочка, что ведет к уменьшению конечного диастолического давления в его полости и потребности миокарда в кислороде;
- проявляют антиаритмическую активность и уменьшают прирост ЧСС во время физической нагрузки (это относится к **верапамилу и дилтиазему**);
- уменьшают накопления кальция в **ишемизированных** кардиомиоцитах и тем самым предупреждают их повреждение протеолитическими ферментами и АТФ-азой, активация которых зависит от Ca^{2+} ;
- тормозят агрегацию тромбоцитов и высвобождение из них биологически активных веществ;
- проявляют **антиатерогенные** свойства (верапамил снижает уровень β -холестерина на 8%, повышает уровень а-

холестерина на 25% при длительном применении, нифедипин увеличивает содержание α -холестерина на 6%, дилтиазем — на 15%); на ранних стадиях атеросклероза препятствуют образованию новых атеросклеротических бляшек;

- тормозят стенозирование коронарных артерий, подавляя пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки;
- тормозят перекисное окисление липидов, что уменьшает повреждение миокарда свободно-радикальными соединениями;
- оказывают прямое защитное действие на эндотелиальные клетки сосудов, сарколемму, митохондрии;
- замедляют потерю предшественников аденозина и сохраняют высокоэнергетические фосфаты;
- замедляют высвобождение лизосомальных ферментов.

В табл. 20 представлено распределение антагонистов кальция на группы в зависимости от химического строения.

Табл. 20. Группы антагонистов кальция в зависимости от химической структуры

Группа препаратов	Патентованное название	Поколение
<i>/</i> . Производные дифенилалкиламина		
1. Верапамил	Изоптин, финоптин, калан, секурон, кардилокс	I
2. Анипамил		II
3. Галлопамил		II
4. Фалипамил		II
<i>//</i> . Производные бензотиазепина		
1. Дилтиазем	Кардил, дилзем, кардизем, тилзем, тилдием, дилакор	I
2. Клентиазем		II
3. Алтиазем		II
<i>///</i> . Производные дигидропиридина		
1. Нифедипин	Коринфар, кордафен, кордипин, фенигидин, адалат, прокардия, коротренд	I
2. Амлодипин	Норваск, бесилат	II
3. Исрадипин	Ломир, прескал, динацирк	II
4. Никардипин	Карден, вазонакс	II
5. Нимодипин	Нимотон	II
6. Нисолдипин	Сискор, баймикард	II
7. Нитрендипин	Нитрепин, байпресс, байотензин	II
8. Риодипин	Форидон, гриндекс	II
9. Фелодипин	Плендил	II

Производные дифенилалкиламина (группа верапамила) и бензотиазепина (группа дилтиазема) оказывают влияние как на сосуды, так и на сердце. Они угнетают автоматизм синусового узла, удлиняют атриовентрикулярную проводимость, повышают рефрактерность атриовентрикулярного соединения, снижают сократимость миокарда, уменьшают периферическое сосудистое сопротивление и предупреждают спазм коронарных артерий. Таким образом, антагонисты кальция группы верапамила и дилтиазема обладают антиангинальным, антиаритмическим и гипотензивным действием. Препараты этих групп снижают ЧСС, для верапамила более характерен отрицательный инотропный эффект.

Производные дигидропиридина (группа нифедипина) обладают прежде всего выраженным влиянием на гладкую мускулатуру сосудов (расслабляют ее), оказывают гипотензивное действие. Препараты этой группы лишены антиаритмического эффекта. При лечении препаратами этой группы вследствие выраженной вазодилатации рефлекторно повышается тонус симпатической нервной системы, развивается тахикардия, что нивелирует отрицательное хронотропное, дромотропное влияние.

Таким образом, антагонисты кальция группы нифедипина обладают антиангинальным и гипотензивным действием. Снижение постнагрузки и коронарная вазодилатация наиболее выражены в этой группе.

В 80-х годах были созданы антагонисты кальция II поколения, которые обладают большей продолжительностью действия, хорошей переносимостью, тканевой специфичностью, селективностью (см. ниже).

Антагонисты кальция урежают приступы стенокардии напряжения, улучшают переносимость физических нагрузок и пригодны для длительного лечения стенокардии II-IV функциональных классов.

1.3.1. Лечение стабильной стенокардии напряжения антагонистами кальция

Лечение производными дифенилалкиламина

Верапамил — обладает достаточно выраженным антиангинальным действием, которое возрастает по мере длительного регулярного приема эффективной суточной дозы к 3-му месяцу лечения в связи с кумуляцией.

Верапамила гидрохлорид выпускается фармацевтическими фирмами под разными названиями. Наиболее известен он под названиями *финоптин* и *изоптин*, которые выпускаются в таблетках по 40, 80, 120, 200 и 240 мг и в ампулах для внутривенного введения по 2 мл 0.25% раствора (внутривенное введение используется обычно для купирования аритмий). Таблетки по 120, 200 и 240 мг обладают пролонгированным действием.

При стабильной стенокардии напряжения изоптин следует назначать в дозе 80 мг 3 раза в день, при необходимости — по 120 мг 3 раза в день. Максимальная суточная доза изоптина при лечении стенокардии может составить 480 мг (в 3 приема). Рекомендованные ранее дозы по 40 мг 3 раза в сутки являются неэффективными. Такие дозы В. И. Метелица рекомендует использовать только в качестве пробных, в частности, у лиц пожилого возраста.

Пролонгированная форма изоптина по 240 мг применяется обычно для лечения артериальной гипертензии.

После того как подобрана эффективная доза изоптина, принимать его следует длительно, так как максимальный эффект препарата в связи с кумуляцией развивается через 3 месяца. Резкая отмена препарата не сопровождается синдромом отмены.

В последние годы появились производные верапамила II поколения, отличающиеся рядом особенностей. Так, *анипамил* действует длительно и не влияет на активность синусового и атриовентрикулярного узлов, в связи с чем препарат может применяться при нарушениях проводимости.

Фалипамил — угнетает активность синусового узла, но в меньшей степени, чем верапамил, снижает сократительную способность миокарда.

Производные фенилалкиламина II поколения изучены в клинике еще недостаточно.

Лечение производными дигидропиридина

Нифедипин — наиболее часто применяемый антагонист кальция из группы производных дигидропиридина. По силе коронарорасширяющего эффекта нифедипин превосходит верапамил. Нифедипин устраняет коронарный спазм как в стенозированной, так и в нестенозированной коронарной артерии.

Препарат в отличие от верапамила не вызывает замедления атриовентрикулярной проводимости и брадикардии, но может вызвать тахикардию, которая устраняется β -адреноблокаторами.

Для нифедипина характерны следующие гемодинамические эффекты: снижение АД, повышение сократимости миокарда и улучшение функции левого желудочка в отдельных сегментах, умеренное учащение сердечных сокращений и увеличение сердечного выброса. Тахикардия и положительный инотропный эффект обусловлены рефлекторной стимуляцией симпатической нервной системы в ответ на выраженную гипотензию.

Нифедипин выпускается в таблетках по 0.01 г, в капсулах по 0.01 и 0.02 г, а также в капсулах пролонгированного действия. Созданы также формы препарата для внутривенного и **внутрикоронарного** введения. Препараты нифедипина часто применяются под другими фирменными названиями: *коринфар* и *кордафен* в таблетках по 0.01 г; *депин-Е* в капсулах по 0.01 г; *кальцигارد* в таблетках по 0.01 г; *нификард* по 0.01 г; *кордипин* в таблетках по 0.01 г; *нифекард* в таблетках по 0.01 г; *адалат* в капсулах по 0.01 г. Пролонгированными

формами являются капсулы *депина Е* по 0.02 г; *кальцигارد* в таблетках по 0.02 г; *кардипен* в таблетках по 0.02г.

Выраженный антиангинальный эффект после приема капсул по 10 мг начинается через 15-20 мин, после приема таблеток по 10 мг — через 30 мин. Максимальный эффект отмечается через 2 ч.

Препараты нифедипина назначаются при стенокардии по 20 мг 3 раза в день.

В решении Ученого Совета НИИ кардиологии КНЦ РАМН (1996) отмечается, что имеются данные об отрицательном влиянии на прогноз при хронической ИБС приема короткодействующей формы нифедипина в дозе более 40 мг/сут.

При длительном приеме препаратов нифедипина в эффективных дозах уже через 1 месяц и особенно через 3 месяца регулярного применения к ним может развиться толерантность. При резком прекращении приема препарата возможно развитие синдрома отмены.

Длительное применение нифедипина и других производных дигидропиридина в высоких дозах часто оказывается невозможным, так как они вызывают тахикардию, возможно обострение ИБС, учащение приступов стенокардии. Это обусловлено:

- снижением коронарного перфузионного давления и укорочением диастолической фазы вследствие рефлекторной тахикардии, присущей нифедипину;
- относительным усилением выраженности коронарного стеноза в результате пре- и постсегментарной вазодилатации;
- сужением стенозированного сегмента коронарной ветви из-за снижения внутримиокардиального давления растяжения;
- дилатацией интрамуральных сосудов сопротивления, что приводит к локальной гипотензии сразу же за местом атеросклеротического сужения коронарной артерии и снижению коронарного кровотока в этой области миокарда;
- снижением давления в аорте, что способствует снижению коронарного кровотока.

Обострение ИБС при лечении нифедипином возможно у 10-20% больных, страдающих ее выраженными формами. Для уменьшения выраженности тахикардии целесообразно нифедипин сочетать с β -адреноблокаторами, при этом значительно усиливается антиангинальная активность нифедипина. Комбинированное лечение нифедипином и β -адреноблокаторами должно проводиться под тщательным контролем АД, так как обе группы препаратов могут вызывать артериальную гипотензию, которая бывает особенно выраженной при совместном применении названных лекарственных средств.

Монотерапия нифедипином (в дозе не более 40 мг/сут) показана в следующих случаях:

- сочетание стабильной стенокардии напряжения с выраженной синусовой **брадикардией** (ЧСС менее 50-60 мин⁻¹),
- стабильная стенокардия напряжения на фоне синдрома слабости синусового узла,
- сочетание стенокардии с **атриовентрикулярной** блокадой I-II ст или недостаточностью кровообращения

В последние годы все большее распространение получают антагонисты кальция — производные **дигидропиридина** II поколения (табл 21) От нифедипина эти препараты отличаются более продолжительным действием (**амлодипин, нитрендипин**), меньшим отрицательным инотропным действием (**никардипин, нисолдипин**) или большой избирательностью к мозговым артериям (**нимодипин**) Следует отметить, что для **дигидропиридинов** II поколения вообще характерно избирательное действие на тонус сосудов, поэтому они почти не влияют на сократительную способность миокарда и **атриовентрикулярную** проводимость Нимодипин, оказывающий селективное действие на сосуды головного мозга, используется для лечения ишемического инсульта и субарахноидального кровоизлияния

Дигидропиридины II поколения лучше переносятся, чем нифедипин Концентрация их в крови нарастает медленнее, что по-

Табл 21 Антагонисты кальция — производные дигидропиридина II поколения

Препараты	T _{1/2} , ч	Особенности действия препарата по сравнению с нифедипином
Амлодипин (норваск) таблетки по 5 и 10 мг	35-52	Продолжительное гипотензивное и антиангинальное действие, назначаются 1 раз в день
Исрадипин (ломир), таблетки по 2,5 мг	7-8	Более длительное действие, чем у нифедипина, может назначаться 2 раза в день, реже вызывает побочные явления
Никардипин, капсулы по 20 и 30 мг	4-11	Большая избирательность в отношении сосудов по сравнению с миокардом
Нимодипин	3-5	Большая избирательность в отношении мозговых артерий по сравнению с периферическими
Нисолдипин (сискор), таблетки по 5 мг	2-12	Большая избирательность в отношении сосудов
Нитрендипин, таблетки по 20 мг	8-18	Более длительное действие, назначается 1-2 раза в день
Фелодипин	3-14	Большая избирательность в отношении сосудов

Примечание T_{1/2} — период полувыведения препарата из крови

зволяет избежать связанных со значительной вазодилатацией побочных эффектов, которые характерны для нифедипина (головная боль, рефлекторная тахикардия)

Изучение клинической эффективности производных дигидропиридина II поколения еще не закончено, но уже получены данные, позволяющие считать, что в связи с медленным нарастанием их концентрации в крови эти препараты не следует применять для лечения нестабильной стенокардии, когда необходимо получить быстрый купирующий эффект. В то же время антагонисты кальция II поколения могут применяться для длительного амбулаторного лечения стабильной стенокардии и артериальной гипертензии, при этом оптимальные суточные дозы составляют для нифедипина 90-120 мг (в 3 приема), нисолдипина — 5-10 мг (в 3 приема), амлодипина — 5-10 мг (в 1 прием)

Лечение производными бензотиазепина

Основным препаратом в этой группе является *дилтиазем*. Он выпускается в таблетках и капсулах по 60, 90, 120 и 180 мг. Другие фирменные названия препарата *кардил*, *гербессер*, *альдизем*, *дилзем*. По фармакологическим свойствам дилтиазем занимает промежуточное положение между нифедипином и верапамилем. При стабильной стенокардии напряжения эффективность дилтиазема не меньшая, чем у нифедипина, а иногда и более выражена. При стабильной стенокардии напряжения дилтиазем назначается в суточной дозе 120-360 мг (в 3 приема). Дилтиазем активно метаболизируется в печени с образованием активного соединения — дезацетилдилтиазема, обладающего 40% активностью дилтиазема. Активный метаболит дилтиазема кумулирует, поэтому при длительном приеме эффект его усиливается. Пролонгированные формы дилтиазема по 90, 120, 180 и 240 мг принимаются 1 раз в день.

Препаратом бензотиазепина II поколения является *клентиазем*, который обладает большей избирательностью в отношении сосудов и более длительным гипотензивным действием. Препарат еще недостаточно изучен в клинике.

Клиническая эффективность антагонистов кальция различных групп

Клиническая эффективность антагонистов кальция различных групп практически одинакова при назначении эквивалентных антиангинальных доз (по данным ЭКГ-мониторирования, результатам пробы с дозированной физической нагрузкой, потребности в нитроглицерине).

При стабильной стенокардии напряжения эквивалентные антиангинальные суточные дозы антагонистов кальция следующие

- верапамил (финоптин, изоптин) — 240-480 мг,
- дилтиазем (кардил, дилзем) — 240-360 мг,
- нифедипин (коринфар, кордафен, прокардия) — 30-60 мг,

- никардипин (карден) — 90-120 мг;
- нисолдипин (сискор) — 5-10 мг;
- амлодипин (норваск) — 5-10 мг.

В последние годы появились сообщения о лечении стенокардии напряжения новым антагонистом кальция — *бепридиллом* (О.И. Гончарова, 1994). Бепридил блокирует как кальциевые, так и натриевые каналы, обладает антиангинальным и антиаритмическим действием, проявляет выраженный антиангинальный эффект в суточной дозе 300-400 мг (в 2-3 приема), причем к концу 1-го месяца лечения антиангинальный эффект нарастает.

Антагонисты кальция (кроме нифедипина в дозе более 40 мг/сут) не влияют на частоту летальности при классической стенокардии, но уменьшают частоту приступов, потребность в нитратах и повышают переносимость физических нагрузок.

1.3.2. Побочные эффекты блокаторов кальциевых каналов

1. Побочные эффекты, связанные с вазодилатацией (головная боль, головокружение, покраснение лица, сердцебиения, отеки в области голеностопных суставов, стоп, голеней, переходящая артериальная гипотензия). Эта группа побочных явлений особенно характерна для нифедипина и других производных дигидропиридина.

2. Отрицательное инотропное (снижение сократительной способности миокарда), хронотропное (замедление ритма сердечных сокращений), дромotropное (замедление атриовентрикулярной проводимости) действие. Указанные побочные явления наиболее выражены у верапамила и дилтиазема и их производных.

3. Побочные явления со стороны ЖКТ (запоры, поносы, тошнота, редко — рвота). Наиболее выражены при лечении нифедипином и препаратами его группы. При лечении препаратами группы верапамила, особенно при их применении в высоких дозах, могут наблюдаться выраженные запоры.

4. Побочные реакции со стороны кожи. Проявляются покраснением, зудящими сыпями, полиморфной эритемой, дерматитом, васкулитом, возможно развитие синдрома Стивенса-Джонсона, Лайелла. Однако эта группа побочных явлений встречается нечасто.

1.3.3. Взаимодействие антагонистов кальция с другими лекарственными средствами

При одновременном назначении антагонистов кальция и других лекарственных средств возможны следующие эффекты:

- антагонисты кальция увеличивают концентрацию дигоксина в крови, причем этот эффект наиболее выражен у верапамила; верапамил увеличивает также содержание дигитоксина в крови;

- верапамил замедляет элиминацию и повышает содержание в крови антиаритмических средств — хинидина и ритмилена;
- блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов (циметидин, но не ранитидин!) замедляют метаболизм антагонистов кальция, повышают содержание их в крови; усиливают эффект антагонистов кальция;
- β -адреноблокаторы уменьшают печеночный клиренс антагонистов кальция, в частности, нифедипина; при этом усиливается действие антагонистов кальция; при одновременном применении р-адреноблокаторов и антагонистов кальция возможно значительное падение АД; при одновременном назначении верапамила и р-адреноблокаторов может резко нарушиться атриовентрикулярная проводимость, вплоть до полной блокады, а также развиваться выраженная брадикардия;
- фенобарбитал увеличивает клиренс антагонистов кальция и ослабляет их эффект;
- при комбинированном применении дифенина и нифедипина уровень дифенина в крови возрастает, причем возможны побочные токсические эффекты дифенина.

Важное практическое значение имеет тот факт, что курение снижает эффективность антагонистов кальция.

1.3.4. Синдром отмены антагонистов кальция

Имеются сообщения о том, что после резкого прекращения приема антагонистов кальция могут появиться нежелательные клинические симптомы: спазм коронарных артерий с приступом стенокардии и ишемическими изменениями на ЭКГ, повышение АД. Эти явления обусловлены тем, что после внезапного прекращения приема антагонистов кальция гладкая мускулатура коронарных артерий, периферических артерий и артериол становится гиперчувствительной к Ca^{2+} . Этот синдром слабее выражен или непостоянен после резкого прекращения приема верапамила.

1.3.5. Противопоказания к назначению антагонистов кальция

Табл. 22. Противопоказания к назначению антагонистов кальция (Д. В. Преображенский, 1993)

Противопоказания	Группы верапамила и дилтиазема	Группа нифедипина
Абсолютные	Синдром слабости синусового узла Атриовентрикулярная блокада	Тяжелый аортальный стеноз Обструктивная форма гипертрофической кардиомиопатии

Противопоказания	Группы верапамила и дилтиазема	Группа нифедипина
Относительные	Выраженная дисфункция левого желудочка Кардиогенный шок	Кардиогенный шок Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.)
	Артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт. ст.) Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта с антероградным проведением по дополнительным путям Дигиталисная интоксикация Комбинация с (5-адреноблокаторами (особенно при внутривенном введении) Комбинация с празозином, нитратами, хинидином или дизопирамидом (опасность развития резкой гипотонии) Выраженная синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 мин ⁻¹) Тяжелый запор	Выраженная дисфункция левого желудочка Нестабильная стенокардия Острый инфаркт миокарда Комбинация с празозином или нитратами (опасность развития резкой гипотонии)

Примечание. При обструктивной форме гипертонической кардиомиопатии, нестабильной стенокардии и остром инфаркте миокарда может быть полезной комбинация нифедипина с β -адреноблокаторами

1.3.6. Клиническое значение антагонистов кальция при стабильной стенокардии напряжения

Как указывалось выше, клиническое применение антагонистов кальция при ИБС обусловлено их периферическим сосудорасширяющим, в том числе коронарорасширяющим действием, влиянием на коронарный кровоток и сократительную способность миокарда. Многими кардиологами рекомендуется начинать лечение стабильной стенокардии с назначения антагонистов кальция, так как нитраты у многих физически активных мужчин могут оказаться недостаточно эффективными при длительном применении в связи с развитием толерантности. При лечении антагонистами кальция толерантность не развивается, а в связи с эффектом куму-

лляции действие их не ослабевает, а усиливается по мере увеличения срока применения.

Существует мнение, что при использовании оптимальных доз антиангинальная эффективность антагонистов кальция всех трех групп одинакова. Однако при анализе результатов контролируемых сопоставимых исследований нифедипин оказался несколько менее эффективным по сравнению с верапамилом, дилтиаземом, а также с β -адреноблокаторами (А. Я. Ивлева, 1992). Кроме того, нифедипин увеличивает смертность у больных ИБС по сравнению с плацебо (Д. В. Преображенский, 1993). Установлено, что верапамил и дилтиазем улучшают прогноз у больных, перенесших инфаркт миокарда без патологического зубца Q, они также не вызывают тахикардии. Учитывая все вышеизложенное, следует считать, что наиболее подходящими препаратами для лечения стабильной стенокардии напряжения являются верапамил и дилтиазем, которые можно применять как антиангинальные средства длительное время.

В качестве препаратов монотерапии у больных стабильной стенокардией напряжения II функционального класса антагонисты кальция применяются по следующим показаниям:

- стенокардия напряжения у больных молодого и среднего возраста (антагонисты кальция не уменьшают кровоток в скелетных мышцах во время физической нагрузки в отличие от β -адреноблокаторов);
- сочетание стенокардии напряжения с синусовой брадикардией, синдромом слабости синусового узла, атриовентрикулярной блокадой I ст., умеренной сердечной недостаточностью. В этих ситуациях предпочтение следует отдать дигидропиридинам II поколения, оказывающим минимальное влияние на функцию синусового узла, атриовентрикулярного узла и сократительную способность миокарда (по сравнению с верапамилом, дилтиаземом и β -адреноблокаторами);
- сочетание стенокардии и артериальной гипертензии; если при артериальной гипертензии наблюдается гиперкинетический тип гемодинамики, более целесообразно применить верапамил или дилтиазем; при преимущественно систолической артериальной гипертензии у пожилых людей, у которых часто имеется также дисфункция левого желудочка, более целесообразно применение дигидропиридинов II поколения;
- стенокардия напряжения у молодых людей с гиперлипидемией; в этом случае для длительной терапии следует использовать антагонисты кальция, так как они в отличие от β -адреноблокаторов не нарушают липидный спектр крови;
- стенокардия напряжения у больных с сопутствующей бронхиальной обструкцией; в этом случае β -адреноблокаторы проти-

вопоказаны, а антагонисты кальция наряду с коронарорасширяющим проявляют и бронхорасширяющее действие);

- сочетание стенокардии напряжения с эзофагоспазмом, гипертонической дискинезией желчевыводящих путей (антагонисты кальция оказывают спазмолитическое действие);
- сочетание стенокардии напряжения с склонностью к диарее (антагонисты кальция тормозят перистальтику кишечника);

Табл. 23. Выбор антиангинальных средств для длительной терапии больных со стенокардией напряжения

Сопутствующие факторы, состояния или заболевания	Нитраты	β -Адрено-блокаторы	Антагонисты кальция	
			верапамил, дилтиазем	дигидропиридин
Малоактивный образ жизни больного	++	+	+	+
Активный образ жизни больного	+	+(?)	++	++
Синусовая тахикардия, особенно при физической нагрузке	0	++	+	0(?)
Синусовая брадикардия или дисфункция синусового узла	+	-	-	++
Артериальная гипертензия	0	++	++	++
Сердечная недостаточность	++	-	-	+(?)
Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей	0	-	+	++
Цереброваскулярная недостаточность	-(?)	0(?)	0	++
Хроническое обструктивное заболевание бронхов	0	-	+	++
Дислипидемия	0	-	++	++
Сахарный диабет	0	-	+	+(?)
Глаукома	-	+	0	0
Желудочно-пищеводный рефлюкс	0	++	-	-
Запор	0	++	-	0(?)
Диарея	0	-	++	0

Примечание. ++ препарат выбора; + препарат, оказывающий благоприятное действие; - препарат, оказывающий неблагоприятное действие; 0 отсутствие существенного эффекта; ? данные противоречивы.

- сочетание стенокардии напряжения с **облитерирующим** атеросклерозом нижних конечностей (антагонисты кальция оказывают **вазодилатирующее** действие, угнетают агрегацию тромбоцитов, тормозят развитие и **прогрессирование** атеросклероза).

Рекомендации по выбору основных **антиангинальных** препаратов для длительной терапии больных со стабильной стенокардией напряжения приведены в табл. 23.

1.4. Комбинированное применение основных антиангинальных препаратов у больных стенокардией напряжения

Антиангинальная активность трех групп препаратов — нитратов, **β -адреноблокаторов** и антагонистов кальция — доказана клинически, тестами с физической нагрузкой, суточным мониторингом ЭКГ. Однако положительный эффект при монотерапии составляет около 70%, причем приступы стенокардии исчезают полностью далеко не у всех больных. В связи с отсутствием эффекта монотерапии у многих больных часто приходится решать вопрос о комбинированном применении антиангинальных средств. Согласно данным С.К. Кукушкина, Е.В. Кокуриной, В.И. Метелицы (1993), наиболее оптимальными комбинациями являются:

- **β -адреноблокаторы** + нифедипин; лечение этой комбинацией более эффективно, чем лечение каждым из этих препаратов отдельно, причем качество жизни больных значительно улучшается. **β -Адреноблокатор** в этой комбинации уменьшает потребность миокарда в кислороде, нивелирует отрицательное влияние на сердце активации симпатической нервной системы вследствие **вазодилатирующего** эффекта нифедипина. Эффективным считается также сочетание **β -адреноблокатора метопролола** и нифедипина, **атенолола** и нифедипина;
- **β -адреноблокаторы** + **дилтиазем**; это сочетание проявляет выраженную клиническую активность, что подтверждается результатами проб с физической нагрузкой. Однако необходимо соблюдать осторожность при использовании этой комбинации препаратов в связи с возможностью развития выраженного хроно- и **дромотропного** эффекта; возможно также снижение сократительной способности миокарда;
- **β -адреноблокаторы** + нитраты; сочетание препаратов этих групп дает выраженный **антиангинальный** эффект и оказывает положительное влияние на **гемодинамические** параметры, сократимость миокарда. Установлена эффективность сочетаний **сустака-форте** и пропранолола, **изосорбида динитрата** и метопролола, **изосорбида динитрата** и атенолола;

- антагонисты кальция + нитраты; результаты сочетанного применения антагонистов кальция и нитратов весьма противоречивы. **Brisse (1989)** установил, что одновременный прием **дилтиазема** усиливает антиишемическое действие пролонгированных форм **изосорбида динитрата** и **5-моонитрата**. Наряду с этим **Schulz (1985)** показал, что присоединение нифедипина к **изосорбиду динитрата** не увеличивает продолжительности нагрузки независимо от степени развития **коллатералей** при стенозирующем атеросклерозе. Сочетанное назначение разовых доз изосорбида динитрата и **верапамила** не приводит к усилению антиишемического эффекта по сравнению с назначением каждого препарата в отдельности (**Volger, 1989**).

Таким образом, складывается впечатление, что одновременное применение антагонистов кальция и нитратов не всегда приводит к усилению антиишемического эффекта. В связи с большой вероятностью появления артериальной **гипотензии** эта комбинация должна назначаться при неэффективности других сочетаний **антиангинальных** средств, при наличии вазоспастического компонента, при сочетании ИБС и артериальной гипертензии. Предпочтение следует отдавать тем антагонистам кальция, которые не вызывают повышения ЧСС (**дилтиазем, верапамил**);

- тройная комбинация антиангинальных препаратов; к такой комбинации обычно прибегают при **рефрактерности** больных к монотерапии или различным сочетаниям двух препаратов. Наиболее эффективным следует считать сочетание пропранолола, изосорбида динитрата и дилтиазема (**Boden, 1985**). Комбинация нифедипин + пропранолол + изосорбида динитрат практически не имеет преимуществ перед комбинацией из двух препаратов (нифедипин + пропранолол) и характеризуется худшей переносимостью.

Отдельно следует сказать о сочетании **β -адреноблокаторов** и верапамила. Такая комбинация может оказаться опасной в связи с тем, что как **β -адреноблокаторы**, так и верапамил замедляют **атриовентрикулярную** проводимость, угнетают активность синусового узла, снижают АД. Комбинация этих препаратов может вызвать значительно выраженную **брадикардию**, артериальную гипотензию, нарушения **атриовентрикулярной** проводимости, снижение сократительной функции миокарда.

Тем не менее считается, что сочетание **β -адреноблокаторов** и верапамила с большой осторожностью может использоваться при неэффективности других сочетаний у больных с сохраненной функцией левого желудочка (под тщательным контролем ЧСС, ЭКГ, АД).

1.5. Ступенчатая и дифференцированная терапия больных стабильной стенокардией напряжения (с использованием трех основных групп антиангинальных средств)

Ступенчатая и дифференцированная терапия позволяет индивидуализировать назначение антиангинальных средств с учетом особенностей течения стенокардии напряжения и ее функциональных классов. Назначение медикаментов производится в три ступени с возрастающим антиангинальным эффектом путем комбинирования препаратов с разным механизмом действия.

• **I ФК.** Медикаментозная антиангинальная терапия, как правило, не проводится. Лечение осуществляется по остальным направлениям лечебной программы, изложенной выше (т.е. нормализация режима труда, быта, устранение психоэмоционального стресса, антиатерогенная диета, метаболическая терапия, устранение факторов риска). При появлении приступов стенокардии назначается нитроглицерин или корватон под язык. Профилактически при предстоящей большой физической, психоэмоциональной нагрузке можно принять 1 таблетку нитроглицерина под язык, или 1 пластинку тринитролонга, или принять внутрь 2 таблетки изодинита, или **аплицировать** на десну 1 пластинку **динитросорбилонга**. Показаны также физические тренировки.

II ФК. Проводятся все вышеперечисленные мероприятия, но кроме того, больному назначается I ступень антиангинозной терапии (т.е. монотерапия одним препаратом из трех групп антиангинальных средств — продленных нитратов, **β -адреноблокаторов**, антагонистов кальция).

Монотерапия **β -адреноблокаторами** многими считается средством выбора, так как **β -адреноблокаторы**, по данным ряда контрольных исследований, особенно без внутренней симпатомиметической активности, улучшают прогноз жизни за счет снижения смертности и частоты повторного инфаркта миокарда у больных, перенесших инфаркт миокарда, и уменьшает риск возникновения инфаркта миокарда у больных артериальной **гипертензией**. Монотерапия **β -адреноблокаторами** показана преимущественно больным, у которых имеются:

- сочетание стабильной стенокардии с гиперкинетическим типом гипертонической болезни;
- сочетание стабильной стенокардии с синусовой тахикардией, особенно при физической нагрузке;
- сочетание стабильной стенокардии с аритмиями;
- сочетание стабильной стенокардии с **желудочно-пищеводным рефлюксом** (**β -адреноблокаторы** повышают тонус нижнего сфинктера пищевода) при грыже пищеводного отверстия диафрагмы и **рефлюкс-эзофагитом**;

- сочетание стабильной стенокардии с запорами.

Можно назначать β -адреноблокаторы как монотерапию и другим больным с II ФК. Лечение β -адреноблокаторами проводится с учетом их атерогенного влияния на липидный состав крови, бронхиальную проходимость, других побочных действий. Толерантности к ним нет, они кумулируют и после достижения оптимальной дозы можно перейти на поддерживающую, но необходимо помнить о зависимости от β -адреноблокаторов и отменять их постепенно.

Монотерапия антагонистами кальция показана при сочетании стабильной стенокардии с:

- бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом;
- артериальной гипертензией;
- аритмиями (применяется верапамил, финоптин, изоптин);
- облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей;
- атерогенной гиперлипотеинемией;
- активным образом жизни (лица молодого и среднего возраста), так как антагонисты кальция не уменьшают кровоток в скелетных мышцах;
- кардиоспазмом;
- склонностью к диарее;
- гипертоническим типом дискинезии желчевыводящих путей;
- синусовой брадикардией, атриовентрикулярной блокадой I ст. (применяются препараты группы нифедипина).

Антагонисты кальция постепенно кумулируют (верапамил, дилтиазем, но не нифедипин) и поэтому после достижения оптимальных доз и получения эффекта переходят к поддерживающим дозам. Предпочтение отдают верапамилу и дилтиазему, так как нифедипин, согласно многолетним исследованиям, увеличивает смертность у больных со стенокардией напряжения. В отличие от β -адреноблокаторов антагонисты кальция не улучшают прогноз жизни больных ИБС (согласно многолетним исследованиям).

Монотерапия продленными препаратами показана, если имеются:

- стабильная стенокардия напряжения у больных, ведущих малоподвижный образ жизни (пожилые больные, пенсионеры). Этим больным не приходится давать очень часто и в больших дозах нитраты, поэтому толерантность к нитратам у них развивается реже;

- сочетание стабильной стенокардии с сердечной недостаточностью.

Следует помнить о развитии толерантности при лечении нитратами и поэтому оптимальные дозы их стараться давать не очень часто в течение дня, если в этом нет необходимости. Прогноз жизни при длительном лечении нитраты не улучшают.

I ступень (монотерапия) в оптимальных дозах назначается на 1 неделю, при отсутствии эффекта переходят на II ступень (лечение двумя препаратами):

- **β-адреноблокаторы** + антагонисты кальция (пропранолол + нифедипин);
- нитраты продленного действия + антагонисты кальция (**верапамил** + **дилтиазем**);
- нитраты продленного действия + **р-адреноблокаторы** (лучше **кардиоселективные** с меньшим атерогенным действием, хотя наиболее интенсивное **антиангинальное** действие у пропранолола).

Как правило, при II ФК II ступень эффективна и переходить на III ступень не приходится.

III ФК. Лечение начинается со II ступени, при отсутствии эффекта через неделю переходят на III ступень — комбинацию из трех препаратов: нитраты продленного действия + **р-адреноблокаторы** + антагонисты кальция). К этим препаратам целесообразно добавлять антиагреганты. Вместо β-адреноблокаторов можно применить кордарон.

Следует помнить о развитии толерантности к нитратам и назначать их на 3-4 недели с последующим перерывом на 3-7 дней, после чего чувствительность коронарных артерий к нитратам восстанавливается и их можно назначать снова. В период отмены нитратов можно принимать корватон.

IV ФК. Лечение антиангинальными средствами можно сразу начинать с III ступени, как это было изложено выше, но, кроме того, обязательно проводятся лечение хронической недостаточности кровообращения, метаболическая терапия, применяются антикоагулянты и антиагреганты.

Дополнительные практические рекомендации по проведению дифференцированной ступенчатой терапии при стабильной стенокардии напряжения:

- при плохой переносимости продленных нитратов можно применить корватон (**молсидомин**);

- β -адреноблокаторы можно заменить кордароном в случае непереносимости β -адреноблокаторов или при наличии противопоказаний к ним;
- для комбинированной терапии с β -адреноблокаторами наиболее пригодны антагонисты кальция (нифедипин, коринфар), так как эти препараты не вызывают брадикардии, не угнетают синусовый узел и атриовентрикулярную проводимость;
- длительность лечения стабильной стенокардии антиангинальными средствами определяется функциональным классом и клиническим течением заболевания. При II ФК лечение показано в периоде обострения и продолжается около 1-1.5 месяцев. При III и IV ФК лечение более длительное, иногда постоянное, однако в периоды улучшения целесообразны перерывы, во время которых продолжается антиагрегантная терапия. Нитраты в связи с развитием толерантности назначают 3-4-недельными курсами с 7-дневным перерывом;
- снижение доз и отмена β -адреноблокаторов должны производиться постепенно.

1.6. Активаторы калиевых каналов

Передача электрических и химических сигналов в клетках осуществляется через ионные каналы, которые представляют собой белки, встроенные в липидную цитоплазматическую мембрану. Каналы периодически закрываются и открываются, заряженные ионы проникают в клетку только через открытые каналы. Ионные каналы строго специализированы и проницаемы для ионов K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- .

В миокарде существуют не менее трех типов натриевых каналов, три типа кальциевых каналов, четыре типа мембранных насосов клетки (Na^+ , K^+ -АТФ и Ca^{2+} -АТФ-зависимый, протонно-натриевый и кальций-натриевый), не менее восьми типов калиевых и четырех типов хлорных каналов.

Сосуды имеют в своей мембране особые типы калиевых каналов, которые открываются, если внутриклеточные концентрации Ca^{2+} в клетке высоки (Ca^{2+} -активируемые калиевые каналы). Калий, выходя из клетки, определяет процесс гиперполяризации и по механизму отрицательной обратной связи закрывает кальциевые каналы, что вызывает расслабление гладкой мускулатуры сосуда.

В условиях локальной ишемии снижается концентрация АТФ в клетке, в ответ на это открываются АТФ-чувствительные калиевые каналы, гиперполяризирующие клеточную мембрану, что приводит к закрытию кальциевых каналов и вызывает расслабление мускулатуры сосуда. Для миокарда создаются благоприятные гемо-

динамические условия, что позволяет ему "перенести" период ишемии.

Активаторы калиевых каналов открывают калиевые каналы, при этом увеличивается выход K^+ из гладкомышечной клетки, что вызывает гиперполяризацию ее мембраны и уменьшение выхода в клетку Ca^{2+} , необходимого для сокращения клеточных миофибрилл. Снижение содержания Ca^{2+} в гладкомышечных клетках сосуда приводит к его расширению. Активаторы калиевых каналов вызывают коронарную, артериолярную и венолярную вазодилатацию.

К активаторам калиевых каналов относятся: *никорандил*, *миноксидил*, *diaзоксид*, *пинацидил*, *кромкалин*, *бимакалим*. Для лечения ИБС применяется никорандил. Диазоксид и миноксидил применяются при гипертонической болезни, кромкалин — при бронхиальной астме.

Никорандил (нитрат N-(2-гидроксиэтил)-никотинамид) имеет следующие механизмы действия:

- активизирует **калиевые** каналы, благодаря чему блокируется поступление Ca^{2+} в гладкомышечную клетку и коронарные артерии расширяются;
- вызывает **нитратоподобный** эффект, который заключается в увеличении внутриклеточного содержания цГМФ, что ведет к расслаблению гладкомышечных клеток и расширению коронарных артерий;
- сбалансированно снижает пред- и постнагрузку, что уменьшает потребность миокарда в кислороде;
- увеличивает содержание в миокарде АТФ и общих **адениловых нуклеотидов**, повышает толерантность миокарда к повторному ишемическому повреждению, обладает **кардиопротекторным** действием, ограничивает зону инфаркта миокарда;
- уменьшает агрегацию тромбоцитов и продукцию свободных радикалов в миокарде.

Никорандил не влияет на сократимость миокарда и ЧСС. **Антиангинальная** активность препарата не ниже, чем у других антиангинальных средств, и при длительном лечении не снижается. Толерантность к **никорандилу** не развивается, препарат хорошо переносится больными, быстро и полностью всасывается из ЖКТ, выводится преимущественно почками.

Наиболее часто используемая доза **никорандила** — 10-20 мг 2 раза в день.

Никорандил не вызывает побочных действий и не оказывает отрицательного влияния на **липидный** и углеводный обмен. Толерантность к активаторам калиевых каналов не развивается, что обусловлено увеличением содержания цГМФ в клетке.

В индивидуально подобранных дозах **никорандил** обладает выраженной **антиангинальной** активностью, которая сопоставима с активностью нитроглицерина, **изосорбида динитрата**, пропранолола. Препарат эффективен при всех формах стенокардии. Он особенно показан больным ИБС с сопутствующей дисфункцией левого желудочка, так как не ухудшает сократительную способность миокарда (в отличие от **β -адреноблокаторов**), не нарушает **атриовентрикулярную** проводимость, не вызывает нежелательных **гемодинамических** эффектов (увеличение или уменьшение ЧСС, существенное снижение АД).

Никорандил может применяться у больных с **брадикардией**, синдромом слабости синусового узла и нарушениями **атриовентрикулярной** проводимости. В качестве периферического вазодилататора, действующего как на артериальное, так и на **венозное** звено сосудистой системы, никорандил может применяться в лечении недостаточности кровообращения.

У некоторых больных никорандил может вызвать головную боль вследствие **дилатации** церебральных артерий.

2. Лечение антиагрегантами

Наиболее частым механизмом обострения ИБС является изъязвление **атеросклеротической** бляшки, при этом обнажаются **коллагеновые** волокна и на них осаждаются **тромбоцитарные** агрегаты. Из тромбоцитов высвобождается и поступает в кровоток **тромбоксан А₂(ТхА₂)**, который вызывает спазм коронарных артерий и тем самым снижение коронарного кровотока, а также стимулирует агрегацию тромбоцитов. В связи с высокой функциональной активностью тромбоцитов образуются множественные тромбоцитарные агрегаты, что приводит к нарушению микроциркуляции и ухудшению кровоснабжения миокарда. Все это является основанием для включения **антиагрегантов** в программу комплексного лечения ИБС.

2.1. Классификация антитромбоцитарных препаратов

I. Препараты, ингибирующие специфические рецепторы **тромбоцитарной** мембраны к химическим медиаторам: кетансерин, **нонапептид**, **трипептид**, **α -адреноблокаторы**.

II. Блокаторы высвобождения внутриклеточного кальция: **верапамил**, **нифедипин**, **дилтиазем**.

III. Ингибиторы **фосфолипазы**: **глюкокортикоиды** (гидрокортизон, преднизолон, дексазон и др.), некоторые анестетики, **β -адреноблокаторы** (пропранолол, атенолол и др.).

IV. Активаторы **аденилатциклазы**: **простагландин E₁**, **простациклин** и его аналоги, **нафазотром**, **никотиновая кислота**.

V. Ингибиторы **циклооксигеназы**: **аспирин** и другие нестероидные препараты, **сульфинпиразон**.

VI. Ингибиторы тромбоксансинтетазы: дазоксибен, пирмагрел.

VII. Ингибиторы тромбоксансинтетазы и рецепторов для тромбксана: ридогрел, пикотамид.

VIII. Ингибиторы фосфодиэстеразы: папаверин, теофиллин, дипиридамол, пентоксифиллин, трапедил.

IX. Препараты, влияющие на липидный состав тромбоцитов: эссенциале, липостабил.

X. Препараты со смешанным механизмом действия: тиклопидин.

XI. Полиненасыщенные жирные кислоты класса га-3: эйкозапентаеновая кислота (эйконол), докозапентаеновая кислота.

Механизм агрегации тромбоцитов и влияния антиагрегантов показан на рис. 4.

В лечении больных ИБС применяются далеко не все названные группы антиагрегантов. Это объясняется следующим. Многие препараты не испытывались длительно на больших группах больных ИБС, некоторые невозможно применить в качестве антиагрегантов из-за многочисленных побочных действий (глюкокортикоиды), влияния на другие органы и системы (α -адреноблокаторы), а также вследствие необходимости применять в очень больших дозах для получения антиагрегантного действия (антагонисты кальция).

Наиболее часто в лечении ИБС применяются следующие антиагреганты.

Ацетилсалициловая кислота (аспирин) — основной механизм антиагрегантного действия заключается в ингибировании **циклооксигеназы**. Под влиянием этого фермента происходит превращение свободной **арахидоновой кислоты** в **простагландиновые эндопероксиды**, из которых затем образуются **простагландины E₂, F₂ α , D₂, I₂ (простациклин) и TxA₂**. При этом в тромбоцитах основным конечным продуктом биосинтеза служит TxA₂ (**тромбксан**), который является сильным агрегатом тромбоцитов и оказывает сосудосуживающее действие, в сосудистой стенке — **простациклин (PGI₂)**, который ингибирует агрегацию тромбоцитов и обладает сосудорасширяющим и коронарорасширяющим эффектами. **Циклооксигеназа** тромбоцитов более чувствительна к действию аспирина, чем **циклооксигеназа** сосудистой стенки. Назначать аспирин следует в дозе, которая блокирует преимущественно **циклооксигеназу** тромбоцитов и, следовательно, снижает синтез **тромбксана**, но не подавляет продукцию **простациклина** эндотелием сосудов. Такая доза аспирина составляет от 50 до 320 мг в сутки.

Аспирин необратимо блокирует **циклооксигеназу**. Так как тромбоциты не способны **ресинтезировать** этот фермент, разовая доза аспирина 300 мг инактивирует тромбоциты на оставшийся

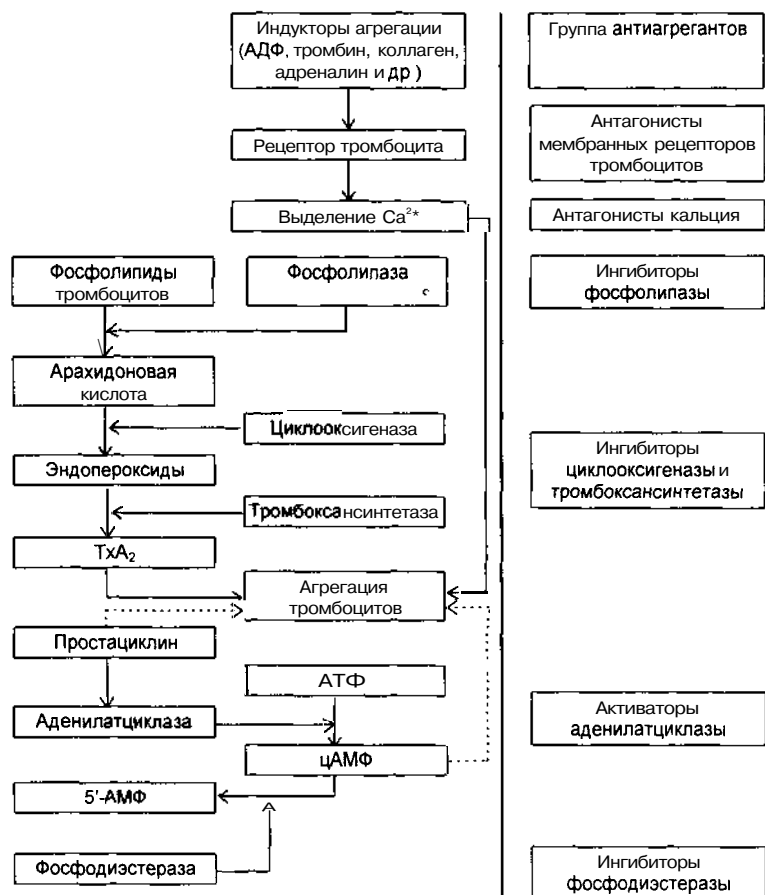


Рис 4 Механизм агрегации тромбоцитов и влияние антиагрегантов
 Примечание: сплошная линия — усиление, пунктирная — ослабление агрегации.

срок их жизни (период полужизни тромбоцитов составляет 7 дней). В то же время сосудистый эндотелий может вновь синтезировать циклооксигеназу уже через 6 ч после отмены аспирина и, таким образом, возобновить синтез простациклина. В связи с такими особенностями действия этот препарат можно применять в качестве антиагреганта прерывистыми курсами через 2-5 дней. Аспирин тормозит также активность циклооксигеназы в мегакариоцитах (предшественниках тромбоцитов), поэтому повторное назначение аспирина в малых дозах вызывает аккумуляцию его

влияния на циклооксигеназу в тромбоцитах, но не в эндотелии. Аспирин ингибирует также тромбоксансинтетазу.

При назначении аспирина как антиагреганта в небольших суточных дозах (50-320 мг) побочные эффекты его не проявляются или выражены очень слабо. Микрокристаллизованные формы аспирина (микростин, колфарит) практически лишены побочных действий.

Ибупрофен (бруфен) — нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий также антиагрегантным действием. Он не вызывает необратимого ингибирования циклооксигеназы, а является ее конкурентным ингибитором. Ибупрофен проявляет хороший антиагрегантный эффект в суточной дозе 400 мг, при этом не происходит ингибирования синтеза простаглицина. При лечении ибупрофеном возможны диспептические явления. О побочных действиях НПВС см в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

Сульфинпиразон (антуран) — вызывает обратимое торможение циклооксигеназы и блокаду синтеза тромбоксана, что приводит к угнетению агрегации тромбоцитов. Блокада синтеза тромбоксана продолжается столько, сколько препарат находится в циркулирующей крови. Суточная доза препарата составляет 600-800 мг. Сульфинпиразон применяется также для лечения подагры. Возможно развитие побочных явлений: нарушений ЖКТ, редко — интерстициального нефрита. Как антиагрегант широкого применения не получил. Выпускается в капсулах по 200 мг.

Дипиридамол (курантил) — повышает уровень цАМФ, что приводит к снижению активности внутриклеточного Ca^{2+} в тромбоцитах и подавлению их агрегации. Повышение уровня цАМФ под влиянием дипиридамола обусловлено блокированием тромбоцитарной фосфодиэстеразы, расщепляющей цАМФ до неактивной формы. Дипиридамол потенцирует также антиагрегантное действие простаглицина. Оптимальной антиагрегантной дозой является 400 мг в сутки (в 4 приема). Однако при лечении дипиридамолом возможно развитие синдрома "обкрадывания" и ухудшение течения ИБС. В некоторых случаях могут развиваться диспептические явления, покраснение лица, головные боли. Выпускается в таблетках по 0.025, 0.05 и 0.075 г.

Пентоксифиллин (трентал) — ингибирует фосфодиэстеразу и способствует накоплению в тромбоцитах цАМФ, что приводит к уменьшению агрегации тромбоцитов. Одновременно пентоксифиллин повышает эластичность (деформируемость) эритроцитов, снижает вязкость крови, оказывает сосудорасширяющее действие, улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови. Назначают пентоксифиллин в суточной дозе 600 мг (по 200 мг 3 раза в день после еды) в течение 1-2 недель, затем в суточной дозе 300 мг (по 100 мг 3 раза в день) в течение 3-4 недель и дольше. При приеме внутрь возможны диспептические явления, головокружение, покраснение лица. Препарат противопоказан при резко выраженном атеросклерозе церебральных и коронарных артерий, при

остром инфаркте миокарда. Выпускается в таблетках по 100 мг и ампулах по 5 мл 2% раствора для внутривенного введения. Внутривенно капельно препарат вводится при нарушениях периферического или мозгового кровообращения.

Тиклопидин (тиклид) — является производным тиенопиридина, нарушает взаимодействие фибриногена и фибрина с рецепторами на поверхности тромбоцитов и тем самым снижает агрегацию тромбоцитов, уменьшает их отложение в атероматозные бляшки, снижает уровень фибриногена в крови, вязкость крови, нормализует высвобождение **тромбоглобулинов**, усиливает действие **простациклина**. Максимальный **антиагрегантный** эффект препарата наступает через 3-5 дней и сохраняется до 10 дней после его отмены.

Тиклопидин достоверно снижает частоту инфаркта миокарда и внезапной смерти у больных нестабильной стенокардией. Средняя суточная доза **тиклопидина** составляет 500 мг (в 2 приема). При лечении **тиклопидином** возможны диспепсические расстройства, крапивница, **эритематозные сыпи**, лейкопения, **агранулоцитоз**, панцитопения, повышение содержания в крови **липопротеинов** низкой и очень низкой плотности. Выпускается в таблетках по 250 мг.

Ибустрин (фирма "Фармиталия") — селективно ингибирует циклооксигеназу, подавляя образование **тромбоксана** и агрегацию тромбоцитов, не влияя на образование простациклина. Назначается по 0.2 г 2 раза в день. Переносимость препарата хорошая.

Эссенциале-форте и **липостабил** — содержат полиненасыщенные жирные кислоты, которые способствуют снижению агрегации тромбоцитов и повышению синтеза простациклина. Эти препараты не имеют самостоятельного значения в качестве **антиагрегантных** средств, но могут широко применяться в комбинации с другими **антиагрегантными** средствами, они положительно влияют на состояние **липидного обмена** у больных ИБС.

О лечении **этанолом** см. в главе "Лечение атеросклероза".

В настоящее время подведены итоги многолетнего применения **антиагрегантов** в целях профилактики инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией. Применение аспирина в суточной дозе 324 мг в комплексной терапии нестабильной стенокардии приводит к снижению частоты развития инфаркта миокарда на 51-53%, общей смертности — на 51%.

Результаты этих исследований свидетельствуют о том, что **антиагреганты** могут назначаться в целях первичной и вторичной профилактики инфаркта миокарда, снижения случаев внезапной сердечной смерти и смерти от инфаркта миокарда, предупреждения **тромбоэмболических осложнений**.

Показания к назначению антиагрегантов у больных ИБС со стабильной стенокардией напряжения:

- постинфарктный кардиосклероз.
- нарушения ритма сердца с повышенной функциональной активностью тромбоцитов;
- стабильная стенокардия напряжения без инфаркта миокарда в анамнезе: а) I ФК — только больным с повышенной функциональной активностью тромбоцитов; б) II-IV ФК — всем больным;

Противопоказания к назначению антиагрегантов:

- заболевания крови (геморрагические диатезы, анемия, гемобластоз);
- заболевания печени с нарушением гемостатической функции (хронический гепатит, цирроз печени);
- заболевания ЖКТ (острый гастрит, язвенная болезнь);

Приводим схему назначения антиагрегантов больным ИБС (Б. А. Сидоренко с соавт., 1993).

1. Острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия: тиклопидин по 250 мг 2 раза в день или аспирин по 125-250 мг 1 раз в день ежедневно.

2. Постинфарктный кардиосклероз: аспирин по 125-250 мг 1 раз в день или 2 раза в неделю.

3. Стабильная стенокардия: I-II ФК — дипиридамол по 100 мг 4 раза в день или аспирин по 125-250 мг 2 раза в неделю; III-IV ФК — аспирин по 125-250 мг 2 раза в неделю.

Лечение антиагрегантами проводится длительно, в течение многих месяцев, лет.

3. Коррекция липидного состава плазмы крови

Нормализация липидного состава крови оказывает благоприятное влияние на состояние коронарного кровотока и на клинические проявления ИБС. Коррекция липидных нарушений проводится с помощью антиатерогенной диеты, гиполипидемических средств, режима физической активности (см. гл. "Лечение атеросклероза"). Гиполипидемические средства показаны больным с тяжелыми нарушениями липидного обмена и прогрессирующим атеросклерозом коронарных артерий, если строгое соблюдение диеты и выполнение программы дозированных физических нагрузок в течение 3 месяцев оказываются неэффективными. Гиполипидемические средства назначаются с учетом типа гиперлипопро-теинемии, механизма действия, побочных эффектов.

4. Психофармакологические воздействия

Нормализация функционального состояния ЦНС может оказывать положительное влияние на течение ИБС, в ряде случаев уменьшать частоту приступов стенокардии и их выраженность.

В качестве легких успокаивающих средств применяются *настой корня валерианы* (из 8-10 г на 200 мл воды по 2 столовые ложки 3-4 раза в день), *успокаивающий сбор* (корень валерианы — 1 столовая ложка, листья мяты и трифолии — по 2 столовые ложки, шишки хмеля — 1 столовая ложка; 2 столовые ложки сбора заливают 2 стаканами кипятка, настаивают 30 мин, процеживают, принимают по $\frac{1}{2}$ стакана 3 раза в день), *настой травы пустырника* (готовится так же, как настой корня валерианы) по 1-2 столовые ложки 3-4 раза в день, *валокордин* по 30 капель 3 раза в день, *корвалол* по 10-20 капель 3 раза в день.

Показаниями к назначению транквилизаторов являются неврозоподобные и невротические состояния, вегетативные дисфункции с повышением АД, тахикардией, колющей болью в области сердца. Под влиянием транквилизаторов устраняются эмоциональное напряжение и возбуждение, уменьшаются неблагоприятные сердечно-сосудистые реакции.

Лечение транквилизаторами начинают с приема небольших доз 2 раза в день, через неделю большие адаптируются к препаратам и их дают в полной дозе в течение 2-4 недель, а затем применяют поддерживающие дозы в течение 2-3 недель. При ИБС возможен прием транквилизаторов короткими курсами по 2-3 дня в периоды повышенных психоэмоциональных нагрузок.

Наиболее часто применяются следующие транквилизаторы: *хлорзепид* (элениум, напотон, либриум) в таблетках по 5 мг — по 1-2 таблетки в день; *сибазон* (диазепам, реланиум, седуксен) в таблетках по 5 и 10 мг — по 1 таблетке 2-3 раза в день; *нозепам* (тазепам, оксазепам) в таблетках по 10 мг — по 1 таблетке 2-3 раза в день; *мезепам* (рудотель) — по 1 таблетке 2-3 раза в день; *феназепам* в таблетках по 1 и 5 мг — по 1 таблетке 2-3 раза в день; *триоксазин* в таблетках по 0.3 г — по 1 таблетке 3 раза в день; *грандаксин* в таблетках по 0.05 г — по 1 таблетке 2-3 раза в день (помогает лучше перенести алкогольную абстиненцию); *мебикар* в таблетках по 0.3 г — по 1 таблетке 3 раза в день (облегчает или снимает никотиновую абстиненцию; для лечения пристрастия к табакокурению препарат назначают по 0.6-0.9 г 3 раза в день в течение 5-6 недель).

Побочные действия транквилизаторов: мышечная слабость, сонливость (не характерна для мебикара, грандаксина, триоксазина), нарушение координации движений, неустойчивость походки, головокружение, тошнота. Эти явления чаще бывают у пожилых людей, особенно в начале лечения, в дальнейшем они постепенно уменьшаются и исчезают.

В ряде случаев при ИБС назначаются *нейролептики*. Эти препараты уменьшают активизирующее влияние ретикулярной формации на кору головного мозга, угнетают медиаторную активность дофамина.

Нейролептики обладают седативным и антипсихотическим действием, назначаются при отсутствии эффекта от применения седативных средств, для снижения чрезмерной возбудимости и раздражительности. Рекомендуются *левопромазин* (тизерцин) в таблетках по 0.025 г — по $1/2$ -1 таблетке 2 раза в день; *алимемазин* (терален) в таблетках по 5 мг — по 1 таблетке 2-3 раза в день; *френолон* в таблетках по 5 мг — по 1-2 таблетке 3 раза в день; *тиоридазин* (меллерил, соннапакс) в таблетках по 10 мг — по 1-2 таблетки 2-3 раза в день (особенно при вегетососудистых кризах, сочетающихся с депрессией).

Нейролептики могут вызвать нарушение половых функций у мужчин, кроме того, они способствуют развитию галактореи у женщин.

Для нормализации сна рекомендуются препараты бензодиазепинового ряда, они обладают минимальными побочными действиями и поэтому предпочтительнее. Рекомендуется *нитразепам* (эуноктин, радедорм) в таблетках по 5 мг — 1 таблетка за 30 мин до сна. Полезно спать на подушке, набитой шишками хмеля, травой чабреца, вереска, корнем валерианы.

В целях нормализации психоэмоционального статуса рекомендуются следующие средства. При тревожно-депрессивном синдроме назначается *эглонил* (сульпирид) по 100 мг внутримышечно 2-3 раза в день в сочетании с малыми дозами *феназепам* (0.5 мг утром и 1 мг вечером). При сочетании тревожно-депрессивного синдрома с бессонницей применяются *эглонил* по 100 мг и *элизиум* по 10 мг 3 раза в день.

Для устранения кардиофобического синдрома рекомендуется применение *феназепам* по 1-2 мг в сутки в сочетании с *соннапаксом* (меллерилом) в дозе 10-30 мг в день.

При депрессиях с чувством "предсердной тоски" назначается *эглонил* в суточной дозе 100-300 мг. Можно получить положительный эффект при лечении антидепрессантом *пиразидолом*, который вначале применяется в суточной дозе 25-50 мг, а затем — 100-150 мг.

При депрессивно-ипохондрическом синдроме целесообразно лечение *соннапаксом* (меллерилом) в суточной дозе 20-30 мг в сочетании с *эглонилом* в суточной дозе 100-200 мг или *пиразидолом* в суточной дозе до 100 мг.

При выраженном астенодепрессивном синдроме рекомендуется лечение антидепрессантами — *амитриптилином* в суточной дозе 12.5-50 мг, *азафеном* в суточной дозе 75-100 мг.

5. Экстракорпоральная терапия и лечение иммуномодуляторами

Иммунологические факторы участвуют в развитии атеросклеротического поражения коронарных артерий. Одним из наиболее важных этапов формирования атеросклеротических бляшек является образование аутоиммунного комплекса липопротеин-антитело (ЛП-АТ), что связано с появлением модифицированных липопротеинов, содержащих апо-В. Аутоиммунный комплекс ЛП-АТ обнаруживается в крови у 70% больных ИБС. Активированный иммунными комплексами комплемент индуцирует выделение vasoактивных аминов тучными клетками, базофилами, тромбоцитами, нейтрофилами, что способствует спазмированию коронарных артерий, ухудшению микроциркуляции.

Снижение содержания аутоиммунных комплексов в крови приводит к улучшению клинического течения ИБС. С этой целью применяются методы экстракорпорального очищения крови (плазмаферез, криоплазмапреципитация, гемосорбция). Ю. М. Лопухин (1989), Е. И. Чазов (1988), А. Ю. Заруба (1989) наблюдали существенное улучшение клинического течения ИБС после гемосорбции. По мнению А. Ю. Заруба (1989), гемосорбцию следует проводить больным стенокардией, которая рефрактерна к медикаментозному лечению или осложнена сердечной недостаточностью. Рекомендуются проводить 2-3 сеанса гемосорбции с интервалами 2-3 дня.

А. Н. Климов (1994) получил значительное улучшение состояния больных ИБС при использовании метода криоплазмапреципитации.

Методы эфферентной, экстракорпоральной терапии положительно влияют на показатели липидного обмена и реологию крови.

Предлагается также применять в комплексной терапии ИБС иммунокорректирующие препараты тималин или Т-активин. Б. И. Кузник (1986) рекомендует применять тималин внутримышечно по 10 мг 1 раз в день в течение 5 дней, а А. Н. Климов с соавт. (1995) — Т-активин внутримышечно по 100 мг 5 инъекций с интервалом 2-3 дня. Согласно данным А. Н. Климова, через 2 недели после иммуномодулирующей терапии у многих больных прекратились или стали реже приступы стенокардии, исчезла сенсibilизация к липопротеинам, восстановилось нормальное количество Т-лимфоцитов-супрессоров, повысилась толерантность к физической нагрузке. Через 1-5-2 месяца после проведенной терапии указанные положительные сдвиги сохранялись. Лечебный эффект Т-активина исчезал через 8-18 месяцев после лечения. Таким образом, Т-активин не оказывает длительного терапевтического влияния ни на течение ИБС, ни на систему клеточного иммунитета. В

дальнейшем необходимо проведение повторного курса лечения Т-активвином

6. Физиотерапевтическое лечение

Физиолечение оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистую систему у больных ИБС, улучшает метаболизм миокарда и коронарное кровообращение, нормализует биоэлектрическую активность миокарда и потребление кислорода, улучшает процессы микроциркуляции, снижает общее периферическое сопротивление и облегчает пропульсивную работу сердца, повышает кислородно-транспортную функцию крови и насыщение тканей кислородом, нормализует иммунный статус (В М Боголюбов, Т А Князева, 1992)

6.1. Электротерапия

6.1.1. Электросон

Электросон — лечение импульсными токами малой частоты и силы. При глазозатылочном расположении электродов импульсный ток ритмично слабо раздражает кожу век и глазниц, вызывая торможение в коре головного мозга. Электросон нормализует функцию ретикулярной формации, гипоталамуса, блокирует проведение болевых импульсов, снижает повышенную активность симпатoadреналовой системы. При этом снижается потребность миокарда в кислороде, уменьшается частота приступов стенокардии, тахикардии, выраженность экстрасистолии. Электросон применяется обычно при стабильной стенокардии I или II ФК, по некоторым данным — III ФК. Используется импульсный ток частотой 5-10 Гц с максимальным повышением частоты в процессе курса лечения до 15-20 Гц при силе тока не более 7-8 мА. Продолжительность процедур — 30-45 мин, назначаются процедуры через день или 5-6 раз в неделю, курс лечения — 14-20 процедур.

6.1.2. Электромагнитное поле частотой 460 МГц

Электромагнитное поле частотой 460 МГц (микроволны дециметрового диапазона) при воздействии на рефлексогенные зоны сердца (С₅-D₄) вызывает коронаролитический эффект и снижение потребности миокарда в кислороде. Дециметровые волны проникают на глубину 7-10 см и непосредственно воздействуют на нервные образования, расположенные в биологически активных зонах сердца, а также на миокард. В результате образования эндогенного тепла усиливается местное кровообращение (за счет расширения артериол, раскрытия нефункционирующих капилляров), значительно улучшается состояние системы микроциркуляции, уменьшается агрегация тромбоцитов, повышается кислородное обеспечение тканей. Продолжительность процедуры — 10-15

мин ежедневно или через день. Курс лечения — 8-10 процедур. Клиническое улучшение наступает у больных со стабильной стенокардией I и II функциональных классов.

6.1.3. Низкочастотное переменное магнитное поле

Низкочастотное переменное магнитное поле снижает повышенную агрегацию тромбоцитов, улучшает микроциркуляцию, увеличивает оксигенацию миокарда, повышает порог болевой чувствительности.

Переменное магнитное поле вызывает урежение приступов стенокардии. Лечение переменным магнитным полем применяется при стабильной стенокардии и проводится по двум методикам:

1. Воздействие магнитного поля на область грудного отдела позвоночника (**рефлекторно-сегментарный** отдел вегетативных ганглиев пограничной цепочки) на уровне C_V-T_{IV} при индуктивности магнитного поля 35 мТ, продолжительности воздействия 10-15 мин. Процедуры проводят ежедневно, на курс лечения назначают 15-20 процедур.
2. Воздействие магнитным полем тех же параметров на область сердца. В качестве источника переменного магнитного поля используют аппарат "Полус".

Лечение с использованием первой методики проводится преимущественно при I и II ФК стенокардии, второй — при III ФК. Наличие сердечной недостаточности II ст. и экстрасистолии не является противопоказанием для **магнитотерапии**. Применение магнитного поля не показано при сахарном диабете и стенокардии покоя с **левожелудочковой** недостаточностью.

6.1.4. Синусоидальные модулированные токи

Синусоидальные модулированные токи (**амплипульстерапия**) оказывают гипотензивное действие, снижают повышенное адренергическое влияние на сердечно-сосудистую систему, обладают обезболивающим эффектом. Назначаются **паравертебрально** на область C_5-D_6 ежедневно или через день, курс лечения состоит из 10 процедур. **Амплипульстерапию** назначают преимущественно при сочетании стабильной стенокардии с артериальной **гипертензией** и остеохондрозом **шейно-грудного** отдела позвоночника.

6.1.5. Электрофорез лекарственных средств

Используются три методики:

1. Методика "общего" воздействия с расположением электродов на верхнегрудном отделе позвоночника ($T_{II}-T_{IV}$) и голенях.
2. Рефлекторно-сегментарная методика воздействия с расположением электродов на верхнегрудном и поясничном отделах позвоночника. Применяют модификацию этой методики воз-

действия с расположением электродов в области зон Захарьина-Геда и воротниковой зоны.

3. Транскардиальная методика воздействия с расположением электродов в области сердца и левой подлопаточной области.

При использовании первой методики оказывается преимущественное воздействие на центральную и вегетативную нервную систему, при использовании второй методики — на вегетативно-сегментарный нервный аппарат сердца, третья методика влияет на функцию сердца и его вегетативно-сегментарный аппарат.

С помощью электрофореза можно вводить *ганглерон*, *никотиновую кислоту* (в целях получения коронарорасширяющего и обезболивающего эффекта), *β-адреноблокаторы* (для уменьшения экстрасистолии и потребности миокарда в кислороде, снижения АД).

Электрофорез применяется при стабильной стенокардии I-III ФК. Процедуры назначаются ежедневно по 10-20 мин, курс лечения состоит из 12-15 процедур.

6.2. Бальнеотерапия

Бальнеотерапия способствует значительному улучшению системы микроциркуляции, уменьшению гипоксии тканей, увеличению сердечного выброса, улучшению реологии крови. Рекомендуются следующие виды ванн.

Общие углекислые ванны оказывают следующее воздействие при стабильной стенокардии (В. М. Боголюбов, Т. А. Князева, 1992):

- улучшают перфузию газов в легких, уменьшают артериовенозную разницу по кислороду;
- увеличивают насыщение крови кислородом;
- улучшают оксигенацию миокарда;
- усиливают тонус парасимпатической нервной системы.

Углекислые ванны назначаются преимущественно при I и II ФК стенокардии. Методика применения общих ванн: концентрация углекислого газа — 0.8-1.2 г/л, температура — 35-36 °С, продолжительность — 8-12 мин, через день в первую половину курса лечения и по 4-5 ванн в неделю — во вторую, курс лечения — 10-12 ванн. Больным с I ФК стенокардии после 1-2 ванн с концентрацией углекислого газа 0.2-1.2 г/л назначают ванны с концентрацией 2 г/л.

Больным с III ФК стенокардии можно рекомендовать "сухие" углекислые ванны — дозированные *чрескожные* воздействия углекислым газом благодаря созданию специальных емкостей, наполненных увлажненным углекислым газом. Эти ванны лишены нагрудного действия гидростатического давления.

При II ФК стенокардии можно применять **4-камерные** ванны при концентрации углекислого газа 1.2 г/л, температуре 36 °С, продолжительность 10-12 мин, в первой половине курса лечения — через день, со второй половины курса лечения — 4-5 ванн в неделю, на курс — 10-12 ванн.

Сероводородные ванны усиливают клеточный метаболизм, повышая при этом потребление миокардом кислорода, положительно влияют на сократительную функцию миокарда, снижают периферическое сопротивление, усиливают резервные возможности миокарда, оказывают тренирующее на него воздействие. Под влиянием сероводородных ванн увеличивается венозный возврат и ударный выброс сердца.

Сероводородные ванны оказывают энергичное воздействие на сердечно-сосудистую систему и должны назначаться строго с учетом функционального класса стенокардии.

Больным с I ФК стабильной стенокардии при отсутствии нарушений ритма сердца и артериальной гипертензии первые две ванны назначают с концентрацией сероводорода 75 мг/л, последующие — 100 мг/л. Температура ванн 35-36 °С, продолжительность 10-12 мин, через день, во второй половине курса — 4-5 раз в неделю, курс лечение состоит из 10-12 ванн.

При II ФК стенокардии назначают общие сероводородные ванны с концентрацией сероводорода 25-50 г/л. Первые две ванны применяют с концентрацией сероводорода 25 мг/л, последующие — 50 г/л при температуре 35-36 °С и продолжительности 10-12 мин. В первой половине курса ванны назначаются через день, во второй половине курса — 4-5 раз в неделю, курс лечения состоит из 10-12 ванн.

При сопутствующей артериальной гипертензии I ст. возможно назначение только **4-камерных** сероводородных ванн.

Сероводородные ванны противопоказаны при выраженной недостаточности кровообращения, нарушениях сердечного ритма, аневризме сердца и сосудов, гиперфункции щитовидной железы.

Сероводородные ванны особенно целесообразны при ИБС в сочетании с дегенеративными заболеваниями позвоночника, суставов.

Терапевтическое воздействие *радоновых ванн* обусловлено действием α -излучения на различные отделы нервной системы и выражается в усилении процессов торможения, в блокаде адренорецепторов сердца и сосудов. Радоновые ванны обеспечивают экономичность работы сердечно-сосудистой системы. Они особенно эффективны при сочетании ИБС с гиперкинетическим типом гемодинамики, гипертонической болезнью, **остеоартрозами**, **остеохондрозом** позвоночника.

Радоновые ванны назначают при I и II ФК стабильной стенокардии. Методика применения радоновых ванн: в начале лечения применяют ванны с концентрацией радона 40 нКи/л через день, после 2-3 ванн концентрацию увеличивают до 80 нКи/л.

Ванны принимают 2 дня подряд с последующим перерывом на 1 день. После 6-7 ванн концентрацию радона увеличивают до 120 нКи/л, принимают 4-5 ванн в неделю, курс лечения — 10-14 ванн.

Противопоказаниями для **радонотерапии** являются политопная **экстрасистолия**, частые **пароксизмальные тахикардии**, недостаточность кровообращения **IIБ-III ст.**, гипотиреоз.

Хлоридно-натриевые йодобромные ванны имеют следующий механизм действия:

- повышают порог болевой чувствительности и усиливают процесс торможения в ЦНС;
- оказывают гипотензивное действие;
- улучшают микроциркуляцию;
- стимулируют сократительную функцию миокарда;
- нормализуют функцию щитовидной железы в зависимости от ее исходного состояния;
- снижают содержание в крови атерогенных липопротеинов и холестерина.

Хлоридно-натриевые йодобромные ванны назначают больным со стенокардией I и II ФК без нарушений сердечного ритма и при отсутствии сердечной недостаточности не выше I ст. Эти ванны особенно целесообразны при сочетании ИБС с дегенеративными заболеваниями суставов и позвоночника.

Методика применения ванн: первые 2-3 ванны назначают с минерализацией воды 20 г/л, последующие — 30 г/л, температуры воды 35-36 °С, продолжительность 10-12 мин, через день. Искусственно приготовленные **хлоридно-натриевые йодобромные ванны** содержат натрия хлорида 17.4 г/л, солей йода 0.024 г/л, брома — 0.18 г/л. Курс лечения состоит из 10-14 ванн.

Действие **кислородных ванн** складывается из непосредственного влияния пузырьков кислорода на рецепторы кожи, проникновения его через кожу и дыхательные пути в ткани организма. Кислородные ванны улучшают коронарное кровообращение, повышают уровень насыщения крови кислородом, улучшают обменные процессы в миокарде, снижают периферическое сопротивление и способствуют "разгрузке" сердца.

Кислородные ванны назначают при стабильной стенокардии I и II ФК преимущественно с гипокинетическим типом гемодинамики и артериальной гипертензией.

Методика применения кислородных ванн: концентрация кислорода 30-40 г/л, температура 35-36 °С, продолжительность 10-15 мин. Назначают 4 ванны в неделю (2 ванны подряд с перерывом на 3-й день) или через день, 10-15 ванн на курс лечения.

Больным с III ФК стенокардии можно применить **4-камерные кислородные ванны**.

Кислородные ванны противопоказаны при тиреотоксикозе, выраженных признаках гиперсимпатикотонии.

Признаками хорошей переносимости бальнеотерапии являются: хорошее самочувствие, небольшая сонливость после ванн, отсутствие приступа стенокардии и усталости, уменьшение ЧСС, снижение систолического и диастолического АД на 5-15 мм рт. ст., отсутствие на ЭКГ признаков ухудшения коронарного кровообращения, отсутствие экстрасистолии и других нарушений сердечного ритма.

6.3. Лазерная терапия

В лечении ИБС используются низкоэнергетические лазеры, в частности, гелий-неоновые, генерирующие монохроматический красный свет.

Механизм действия лазерного излучения:

- обезболивающий эффект;
- улучшение системы микроциркуляции;
- снижение агрегации тромбоцитов и нормализация процессов свертывания крови, активирование фибринолитической системы крови.

Применяют лазерное излучение в виде наружных воздействий или внутривенных облучений. Лазерная терапия может быть использована: а) в качестве самостоятельного метода лечения ИБС при неэффективности медикаментозных средств, их непереносимости или наличии противопоказаний к их применению; б) как дополнительный метод в комплексной терапии ИБС для усиления ее эффекта.

Приводим методику лазеротерапии ИБС по Г. В. Бабушкиной (1995).

При стабильной стенокардии II-IV ФК на стационарном и амбулаторном этапах проводится комбинированная лазеротерапия, включающая внутривенное облучение гелий-неоновым лазером с мощностью излучения на конце световода 1-2 мВт, экспозицией 10-20 мин на сеанс ежедневно или через день в сочетании с наружным облучением гелий-неоновым лазером трех кардиальных зон Захарьина-Геда (по 1-2 мин на каждую зону) или инфракрасным облучением ($\lambda=0.89$ мкм) трех биологически активных зон каротидных синусов и сердца по 1-2 мин на каждую зону (частота импульсов 1500 Гц, мощность 2-3 Вт, курс 7-10 процедур). Используются следующие зоны Захарьина-Геда: средняя треть грудины, верхушка сердца, левая подлопаточная область. По мнению Г.В. Бабушкиной низкоинтенсивную лазерную терапию следует сочетать с медикаментозной и проводить лечение на фоне приема аевита и малых доз аспирина (250 мг в сутки).

Б. С. Агов и Н. Д. Девятков (1995) предлагают лазеротерапию с воздействием на зоны Захарьина-Геда проводить следующим образом. Больной лежит на кушетке, надевает светозащитные очки. Облучение проводится расфокусированным (до 5-7 см в диаметре) лучом с длиной волны 0.63 мкм, мощностью 0.5-0.6 мВт/см² с экспозицией до 60 с. Лечение проводится ежедневно, курс состоит из 15-20 процедур. После 5-7 процедур возможны ухудшение состояния больного, учащение приступов стенокардии. В этот период следует записать ЭКГ, уменьшить экспозицию облучения до 30 с или пропустить 1-2 процедуры. Для профилактики обострения ИБС целесообразно с первых же дней назначить аевит (обладает антиоксидантным действием), а в периоды обострения необходимо увеличить дозу принимаемых нитратов.

Лазеротерапия может сочетаться с лечением нитратами, р-адреноблокаторами, антагонистами кальция. По мере улучшения состояния больного дозы антиангинальных препаратов уменьшаются, а к окончанию курса лечения их удается довести до минимальных и даже иногда отменить.

Противопоказания к лазеротерапии при ИБС:

- доброкачественные и злокачественные опухоли;
- заболевания крови;
- токсический зоб;
- острые инфекционные заболевания;
- туберкулез легких;
- органические заболевания нервной системы, церебральный атеросклероз с нарушением мозгового кровообращения;
- инсулинзависимый сахарный диабет в стадии декомпенсации;
- застойная недостаточность кровообращения II-III ст.

6.4. Ультразвуковая терапия

А. Г. Мрочек с соавт. (1992, 1995) опубликовали данные о применении ультразвукового воздействия на зону абсолютной тугопости сердца у больных стабильной стенокардией напряжения I-II ФК (частота 880 кГц, мощность 0.4 Вт/см² в непрерывном режиме в течение 12 мин). Установлено, что применение ультразвука на прекардиальную область стимулирует секрецию атриального (предсердного натрийуретического) гормона, ингибирует секрецию кортиколиберина в гипоталамусе, угнетает стимулирующее влияние кортикотропина на секрецию кортизола, нормализует уровень тиреоидных гормонов, уменьшает ОЦК, снижает венозный возврат крови к сердцу с последующим усилением сократительной функции миокарда. Эти изменения переводят работу миокарда на экономный режим, снижают потребность миокарда в кислороде и

способствуют благоприятной клинической динамике при стенокардии.

7. Хирургическое лечение стабильной стенокардии

Основной целью хирургического лечения ИБС является восстановление кровоснабжения ишемизированного миокарда (реваскуляризация) в случае резистентности к медикаментозной терапии. Реваскуляризация миокарда производится с помощью следующих операций:

- аорто-коронарное аутовенозное шунтирование;
- маммарно-коронарное шунтирование;
- транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий;
- лазерная ангиопластика коронарных артерий;
- внутрисосудистая коронарная атерэктомия;
- непрямая реваскуляризация миокарда.

Аорто-коронарное аутовенозное шунтирование заключается в наложении анастомоза между аортой и коронарной артерией ниже места ее окклюзии или сужения. В качестве трансплантата используют большую подкожную вену бедра. Шунтированию подлежат все коронарные артерии и вторичные ветви, имеющие стеноз более 50% и диаметр более 1 мм (при использовании операционного микроскопа и последовательном шунтировании 2-3 артерий одного бассейна диаметр артерии не менее 0,7 см). Операция выполняется в условиях искусственного кровообращения, часто сочетается с операцией *маммарно-коронарного шунтирования* — наложения анастомоза между дистальным концом внутренней грудной артерии и коронарной артерией.

Основным показанием к операции *аорто-коронарного шунтирования* является стабильная стенокардия напряжения III и IV ФК, не поддающаяся *антиангинальной* терапии и существенно ограничивающая двигательную активность. Целесообразность операции определяется только после *коронарографии*. Обычно операция выполняется при обнаружении резко выраженного стеноза основного ствола левой венечной артерии, а также окклюзии или выраженного стеноза проксимальных отделов 2-3 крупных коронарных артерий. Противопоказанием к операции является застойная сердечная недостаточность.

Транслюминальная баллонная ангиопластика коронарных артерий заключается в следующем. Проводят катетеризацию бедренной или плечевой артерии. В просвет артерии вводят баллонный катетер, который устанавливают у устья стенозированной коронарной

артерии или ее ветви, затем продвигают его к месту стеноза и производят двух- или трехкратную дилатацию сосуда путем дозированного по силе и времени раздувания баллона.

Показания для баллонной ангиопластики те же, что и для **аорто-коронарного** шунтирования, но наибольшего эффекта удастся добиться у больных с поражением 1-2 коронарных артерий без вовлечения ствола левой коронарной артерии. У 20% больных возможны **рестенозы** коронарной артерии, что требует повторной дилатации коронарных артерий.

В первые годы после операции прогноз при аорто-коронарном шунтировании и **транслюминальной** ангиопластике коронарных артерий одинаковый, однако больным, перенесшим ангиопластику, чаще приходится проводить повторное вмешательство в течение первого года после операции. В целях профилактики **рестеноза** после транслюминальной ангиопластики назначаются **антиагреганты**. Наиболее эффективен новый класс антиагрегантов — **моноклональные** антитела к гликопротеиду IIb/IIIa тромбоцитов.

Лазерная ангиопластика коронарных артерий заключается в том, что в коронарную артерию вводится световод и с помощью энергии лазерного излучения производится удаление атеросклеротической бляшки без повреждения стенки сосуда.

Лазерная ангиопластика коронарной артерии начала применяться лишь в последние годы, эффективность ее пока окончательно не установлена.

Внутрипросветная коронарная атерэктомия основана на радикальном удалении массы атеросклеротической бляшки из просвета коронарной артерии с помощью специального **атерэктомического** катетера. Он представляет собой механическое устройство, устраняющее **стенотическое** поражение коронарной артерии путем срезания острым ножом и удаления атеросклеротической бляшки. Коронарную атерэктомию можно применить лишь в проксимальных сегментах крупных магистральных коронарных артерий (калибром 3 мм и более), что связано с размерами катетера.

Непрямая реваскуляризация миокарда производится при невозможности выполнения вышеназванных операций и отсутствии эффекта от **антиангинальной** терапии. Наиболее часто применяется **артериализация** вен сердца (наложение анастомоза между аортой и коронарной веной). Она эффективна у 70% больных. Остальные операции (перевязка внутренней грудной артерии, подшивание к миокарду лоскута диафрагмы, создание асептического перикардита) считаются неэффективными и практически не применяются.

8. Санаторно-курортное лечение

Показания к санаторно-курортному лечению:

- стабильная стенокардия напряжения I и II ФК без нарушений сердечного ритма и без недостаточности кровообращения или с недостаточностью кровообращения не выше I ст., без инфаркта миокарда в анамнезе (могут рекомендоваться климатические курорты, в том числе и горные, а также бальнеологические и местные кардиологические санатории),
- стабильная стенокардия II ФК с нетяжелыми нарушениями ритма сердца (нечастые экстрасистолы) и недостаточностью кровообращения ПА ст (лечение проводится только в местных кардиологических санаториях),
- стабильная стенокардия III ФК без сложных нарушений сердечного ритма и без недостаточности кровообращения или с недостаточностью кровообращения не выше ПА ст (лечение проводится только в местных кардиологических санаториях)

Больным стенокардией IV ФК санаторно-курортное лечение не показано

В санаториях и на курортах используются следующие лечебные факторы: климат, диетотерапия, дозированная двигательная активность, физиолечение, бальнеотерапия

Больным со стабильной стенокардией напряжения наиболее показаны приморские курорты и курорты лесостепной зоны, Южного берега Крыма, Прибалтики. Оптимальные условия для больных имеются на курорте Кисловодск. Он расположен в защищенном от ветров низкогорном месте и характеризуется теплым летом, мягкой зимой, сухой осенью, разреженным воздухом, рассеянной солнечной радиацией, незначительной влажностью, хорошо организованными терренкурами

В Республике Беларусь для лечения больных стабильной стенокардией используются санатории "Буг" (Брестская обл.), "Россь" (Гродненская обл.), "Летцы" (Витебская обл.), "Васильевка" и "Ченки" (Гомельская обл.) и др.

Лечебное питание в санаториях и на курортах проводится в пределах стола № 10 с учетом массы тела больного (см гл "Лечение недостаточности кровообращения" и "Лечение атеросклероза"). Бальнео- и физиотерапия проводится в соответствии с положениями, изложенными в разделе "Физиотерапевтическое лечение"

Дозированная ходьба назначается в зависимости от функционального класса стенокардии. Скорость и продолжительность ходьбы следующие:

- I ФК — скорость 90 шагов в минуту, продолжительность ходьбы 20 мин, расстояние 1000 м, 3 процедуры в день,
- II ФК — скорость 60 шагов в минуту, продолжительность ходьбы 15 мин, расстояние 500-600 м, 3 процедуры в день,

- III ФК — скорость 50 шагов в минуту, продолжительность ходьбы 5-7 мин, расстояние 100-150 м, 3-4 процедуры в день

Через 6-7 дней занятий темп ходьбы увеличивают на 10 шагов в минуту каждую последующую неделю. В конце санаторного этапа применяют дозированную ходьбу при I ФК в темпе 110 шагов в минуту в течение 25 мин на расстояние 1500 м 3-4 раза в день, при II ФК — 80-90 шагов в минуту в течение 15 мин на расстояние 800 м 3-4 раза в день, при III ФК не более 60 шагов в минуту в течение не более 10 мин на расстояние 300-400 м 3-4 раза в день

9. Физические тренировки

Систематические физические тренировки больных ИБС значительно повышают толерантность к физическим нагрузкам, трудоспособность, стимулируют развитие коллатералей, повышают содержание в крови антиатерогенных и снижают уровень атерогенных липопротеинов, агрегацию тромбоцитов

Программа физических тренировок включает тренировки на велоэргометре, занятия ЛФК (на завершающем этапе стационарного лечения), утреннюю гимнастику, дозированную ходьбу, бег трусцой (в поликлинических и домашних условиях). Вид и объем физических тренировок устанавливаются индивидуально для каждого больного с учетом функционального класса стенокардии, наличия или отсутствия недостаточности кровообращения, характера гемодинамических нарушений. Физические тренировки должны выполняться под наблюдением врача-кардиолога и методиста ЛФК с ежедневным анализом самочувствия больного, частоты пульса и дыхания, АД, с периодической регистрацией ЭКГ, суточным ЭКГ-мониторированием или телеэлектрокардиограммой.

Физические тренировки наиболее показаны и доступны при стенокардии I и II ФК. Для больных I ФК допустимы занятия в группах "Здоровье", легкие спортивные игры, бассейн. При III ФК стенокардии проведение физических тренировок возможно с определенными ограничениями, причем на фоне приема антиангинальных средств.

В стационаре проводят тренировки на велоэргометре до 5 раз в неделю на уровне субмаксимальных или минимальных физических нагрузок, соответственно 75 и 50% максимальных.

Физические тренировки противопоказаны при нестабильной стенокардии, недостаточности кровообращения II-III ст, тяжелых аритмиях, артериальной гипертензии выше 180/100 мм рт ст, тяжелой форме инсулинзависимого сахарного диабета, дыхательной недостаточности II-III ст. Ранее при IV ФК физические тренировки были противопоказаны. В 1988 г Л. Ф. Николаева и Д. М. Аронов разработали методику специальных тренировок для больных ИБС IV ФК (см. ниже).

В поликлинике или кардиологическом диспансере тренировки проводятся на **велозрометре** специалистами по **ЛФК**

Тренирующий эффект наступает при активных занятиях по 30-45 мин 2-3 раза в неделю. Ориентировочно уровень тренирующих нагрузок определяется по частоте сердечных сокращений. Практически пульс при тренировочных нагрузках должен быть на 10-12 мин⁻¹ ниже того уровня, при котором возникают боль, одышка, сердцебиение, усталость. При более продолжительных упражнениях (свыше 5-10 мин) пульс должен быть ниже максимального уровня на 20-30 мин⁻¹. Чтобы повысить нагрузку, тренировки проводят после приема нитроглицерина. Продолжительность **антиангинального** эффекта однократного приема нитроглицерина (30 мин) достаточна для проведения тренировочного занятия. Проводить тренировки можно после приема антагонистов кальция вместо нитроглицерина.

Для физических тренировок можно использовать ходьбу, которая очень хорошо дозируется, и бег трусцой. Можно также использовать ходьбу и бег в заданном темпе на **тредмилле**.

Н. А. Амосов (1989) рекомендует три программы ходьбы в зависимости от функционального состояния больного.

Программа № 1 (табл. 24) является наиболее интенсивной и рассчитана на 16 недель. Программа № 2 (табл. 25) менее интенсивна и рассчитана на 32 недели. Программа № 3 (табл. 26) наи-

Табл. 24 Программа ходьбы № 1

Неделя	Расстояние, км	Время, мин:с	Частота в неделю	Очки в неделю	Время прохождения 100 м, с
1	15	17 30	5	5	70
2	15	15 30	5	5	61
3	15	14 15	5	5	56
4	25	25 45	5	7,5	61
5	25	24 00	5	7,5	57
6	25	23 30	5	7,5	56
7	3	30 00	5	10	60
8	3	29 00	5	10	58
9	4	38 30	5	12,5	58
10	3	27 00	2	12,5	55
	4	37 30	3		56
11	3	26 45	3	17	54
	4	37 00	2		55
12	4	36 00	3	21	54
	5	46 30	2		56
13	3	26 15	2	26	53
	5	45 15	3		54
14	4	35 00	3	27	53
	5	45 00	2		54
15	5	45 00	5	30	54
16	6,5	58 00	4	32	53

менее интенсивна и тоже рассчитана на 32 недели

Табл 25 Программа ходьбы № 2

Неделя	Расстояние, км	Время, мин:с	Частота в неделю	Очки в неделю	Время прохождения 100 м, с
1-2	15	1845	5	—	75
3-4	15	16 30	5	5	65
5-6	15	14 00	5	5	56
7-8	25	24 00	5	75	57
9-10	25	23 30	5	75	56
11-12	3	29 00	5	10	58
13-14	3	28 00	5	10	56
15-16	25	22 30	5	15	54
17-18	25	22 00	5	15	53
19-20	3	27 00	3	22	54
	4	36 00	2		54
21-22	3	26 30	3	22	53
	4	35 45	2		54
23-24	4	35 30	4	26	53
	5	45 00	1		54
25-26	4	35 15	3	27	53
	5	45 00	2		54
27-28	4	35 00	3	27	53
	5	44 15	2		53
29-30	5	43 45	5	30	53
31-32	65	56 00	4	32	52

Табл 26 Программа ходьбы № 3

Неделя	Расстояние, км	Время, мин:с	Частота в неделю	Очки в неделю	Время прохождения 100 м, с
1-2	15	22 30	5	—	90
3-4	15	1845	5	—	75
5-6	15	1700	5	5	67
7-8	15	15 00	5	5	60
9-10	25	26 00	5	75	62
11-12	25	25 00	5	75	60
13-14	3	31 00	5	10	62
15-16	3	30 00	5	10	60
17-18	25	24 00	2	105	57
	4	40 00	3		60
19-20	25	23 00	2	12	56
	5	49 00	3		60
21-22	4	38 00	3	155	57
	55	53 00	2		58
23-24	4	36 00	3	21	54
	5	46 00	2		55
25-26	5	45 00	3	26	54
	65	62 00	2		57
27-28	5	45 00	3	26	54

Неделя	Расстояние, км	Время, мин:с	Частота в неделю	Очки в неделю	Время прохождения 100 м, с
	65	61 00	2		57
29-30	5	45 00	5	30	54
31-32	65	59 00	4	30	56

В табл. 27 приведены варианты дозированной ходьбы для поддержания физического состояния, достигнутого после завершения одной из трех основных программ.

Табл. 27. Варианты минимальных требований для поддержания физического состояния после завершения программы ходьбы.

Расстояние	Время, мин:с	Частота в неделю	Очки в неделю	Время прохождения 100 м, с
2,5 км 3 раза в день	17 15-21 00	5	30	45-54
3 км	22 30-27 00	8	32	45-56
5 км	37 30-45 15	5	30	45-54
6,5 км	48 45-59 00	4	32	45-54
8 км	60 00-72 30	3	30	45-54
8 км	72 30-100 00	5	30	45-75

Каждый больной перед началом занятий проходит инструктаж по методике ходьбы и, естественно, клиническое обследование. При самостоятельных занятиях без непосредственного медицинского контроля Н. М. Амосов и Я. А. Бендет (1989) допускают максимальную ЧСС во время ходьбы для лиц моложе 50 лет — 130 мин⁻¹, старше 50 лет — 120 мин⁻¹. Если больной не может увеличивать нагрузку в указанном темпе, то каждый этап ходьбы продлевается.

Программа L. Zohman и J. Tobis (1970) включает в себя гимнастические упражнения, сочетающиеся с ходьбой и бегом. Она используется не ранее чем через 6 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда. Занятия проводятся 3 раза в неделю в специальных группах под врачебным контролем и ЭКГ-наблюдением. Программа состоит из ходьбы, бега трусцой и 11 физических упражнений. Предусмотрены 4 этапа интенсивности и длительности программы. Длительность каждого этапа — 4 месяца, начальная продолжительность занятия — 15 мин, затем занятия продлеваются на 5 мин поэтапно.

Приводим описание гимнастических упражнений и реабилитационной программы Zohman и Tobis (табл. 28).

Упражнение № 1 Разминка, быстрая ходьба, бег трусцой с выбрасыванием рук вперед, ходьба на носках и пятках. Общая продолжительность — 2-3 мин.

Упражнение № 2 И. п. — стоя. Наклоны туловища вперед и назад 16 раз, влево и вправо — 16 раз.

Упражнение № 3 И п — стоя Повороты туловища влево и вправо — 16 раз

Упражнение № 4 И п — стоя Резкий подъем ноги, согнутой в коленном суставе (поочередно левой и правой), — 24 раза Доставание коленом локтя (кисти рук положены на затылок) поочередно слева и справа — 20 раз

Упражнение № 5 И п — сидя Подъем выпрямленной ноги (поочередно левой и правой) — 24 раза, подтягивание колен к груди — 30 раз

Упражнение № 6 И п — сидя при выпрямленных ногах Прикосновение к носку левой ноги кистью правой руки и наоборот — 20 раз

Упражнение № 7 И п — лежа на левом боку Подъем вверх правой ноги — 16 раз, подтягивание правой ноги к груди — 16 раз Затем те же упражнения выполнять левой ногой в положении на правом боку

Упражнение № 8 И п — лежа на животе, руки вытянуты вдоль туловища ладонями вниз Подъем левой ноги — 8 раз, правой ноги — 8 раз, прогибание туловища — 8 раз

Упражнение № 9 И п — лежа на спине Подъем разогнутой левой ноги в вертикальной положении — 8 раз, то же правой — 8 раз Затем подтягивание левой ноги к груди — 8 раз, правой — 8 раз

Упражнение № 10 И п — лежа на спине* руки раскинута на уровне плеч Доставание носком левой ноги кисти правой руки — 8 раз и наоборот — 8 раз

Упражнение № 11 И п — стоя Подъем на носках — 8 раз, бег трусцой и быстрая ходьба — 30-50 шагов

Табл 28 Реабилитационная программа L Zohman и J Tobis (1970)

Уровень и длительность занятия	Разминка (этапы) ¹	Гимнастика (№ упражнения)	Бег-ходьба (этапы)	Гимнастика (№ упражнения)	Бег-ходьба (этапы)
А Начальный 15 мин	Ходьба — (3) Бег трусцой — (4) Ходьба — (2)	1-4	Отдых	5-11	Отдых
Б Через 4 месяца 20 мин	Ходьба — (3-4) Бег трусцой — (4 5) Ходьба — (2)	1-4	Отдых	5-11	Ходьба — (2) Бег трусцой — (6) Ходьба — (2)
В Через 8 месяцев 25 мин	Ходьба — (4) Бег трусцой — (5) Ходьба — (2)	1-4	Ходьба — (2) Бег трусцой — (6) Ходьба — (2)	5 11	Отдых
Г Через 12 месяцев 30 мин	Ходьба — (4) Бег трусцой — (5) Ходьба — (2)	1-4	Ходьба — (2) Бег трусцой — (6) Ходьба — (2)	5 11	Ходьба — (2) Бег трусцой — (6) Ходьба — (2)

¹ 1 этап ходьбы — 60 шагов 1 этап бега трусцой — 45 шагов

Программа тренировок для больных IV ФК имеет следующие особенности (Л. Ф. Николаева, Д. М. Аронов, 1988):

- тренировки проводят только в кардиологическом стационаре;
- тренирующие нагрузки определяют с помощью велотренажера с электронной приставкой;
- назначают нагрузки только малой мощности (50% индивидуальной, т.е. около 50-100 кгм/мин), которые обеспечивают тренирующий эффект;
- увеличение физических нагрузок осуществляется не за счет их интенсивности, а за счет продолжительности, что обеспечивает адаптацию больных к малым и средним нагрузкам, встречающимся в повседневной жизни;
- тренировки выполняют в период стабилизации состояния и на фоне антиангинальной терапии;
- тренирующие нагрузки выполняют 5 раз в неделю, длительность первой тренирующей нагрузки равна 3 мин; после ее освоения продолжительность увеличивается на 2-3 мин каждый раз, до 30 мин за одно занятие;
- через 4 недели повторно определяют толерантность к физическим нагрузкам и вновь вычисляют 50% ее уровня для дальнейшего продолжения тренировки.

В ряде случаев больные с III-IV ФК стенокардии не способны к какой-либо физической деятельности и нуждаются в особом подготовительном периоде перед назначением физических тренировок на велоэргометре. В подготовительном периоде производится тренировка малых мышечных групп. Суть методики заключается в выполнении физических тренировок для ног с использованием модифицированных локтевых пружинных эспандеров. Тренировки проводятся в положении сидя на стуле путем выполнения сжимающих движений правой и левой ногой, начальная нагрузка — 40 попеременных сжатий в 1 мин до появления признаков непереносимости нагрузки, затем предоставляется отдых 2-3 мин. Общее время тренировки — 30 мин. Через каждые 2 дня интенсивность тренировки увеличивается и доводится до 100 попеременных сжатий эспандера в минуту правой и левой ногами.

10. Устранение факторов риска, перестройка образа жизни

Устранение основных факторов риска ИБС — артериальной гипертензии, курения, дислипотеинемии, избыточной массы тела — не только является мерой профилактики ИБС, но позволяет также предупредить прогрессирование ИБС и уменьшить частоту обострений заболевания (см. гл. "Лечение гипертонической бо-

лезни", "Лечение атеросклероза", "Лечение ожирения"). Перестройка образа жизни предполагает нормализацию режима труда, отдыха, устранение отрицательных психоэмоциональных стрессовых ситуаций, нормализацию отношений на работе, в семье, дозированные физические нагрузки, борьбу с гиподинамией. Выполнение этих рекомендаций снижает частоту обострений ИБС.

11. Метаболическая терапия

Метаболическая терапия оказывает положительное влияние на метаболические процессы в миокарде и на фоне приема антиангинальных средств способствует уменьшению ишемии миокарда.

Глио-сиз (пиридоксинил-глиоксилат) — в условиях ишемии вызывает активацию анаэробных процессов в миокарде, оказывает защитное действие на ультраструктуры миокарда при гипоксии. Препарат выпускается в таблетках и капсулах по 0.1 г, назначается внутрь по 0.1-0.2 г 3 раза в день в течение 1 месяца. Противопоказаний к назначению глио-сиза нет.

Цитохром С (цитомак) — экстракт ткани сердец крупного рогатого скота, активирует тканевое дыхание и улучшает переносимость миокардом гипоксии. Выпускается в таблетках по 0.01 г и ампулах по 4 мл 0.25% раствора. Можно вводить внутривенно 4-8 мл 0.25% раствора в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 30-40 капель в минуту или внутримышечно по 4-8 мл 1-2 раза в день. Курс лечения — 10-14 дней.

Внутри цитохром С принимают по 0.02 г 4 раза в день в течение 7-10 дней, возможен прием в течение 2-3 недель.

Милдронат — является структурным аналогом карнитина, регулирует карнитинзависимый метаболизм жирных кислот на фоне оптимизации альтернативных путей энергопродукции и снижения потребления экзогенного кислорода. Выпускается в ампулах по 5 мл 10% раствора и в капсулах по 0.25 г. Применяется внутрь по 1 капсуле 3 раза в день в течение 14-20 дней. Можно вводить внутривенно по 5 или 10 мл в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день в течение 10-14 дней. Противопоказаний к назначению милдроната нет.

Олифен — является антигипоксантом, улучшает переносимость гипоксии за счет увеличения утилизации кислорода митохондриями и повышения сопряженности окислительного фосфорилирования. Препарат вводится внутривенно капельно в дозе 2 мл 7% раствора в 200 мл 5% раствора глюкозы со скоростью 40 капель в минуту 1 раз в день в течение 6 дней. Лечение олифеном снижает потребность миокарда в кислороде, уменьшает свертываемость крови. Препарат обладает также антиангинальным эффектом.

Триметазидин (предуктал) — уменьшает снижение содержания АТФ в миокарде в условиях ишемии, поддерживает функциональную активность энзимов митохондрий, снижает перекисное

окисление **липидов** и образование свободных радикалов в миокарде, повышает коронарный резерв (с 15-го дня лечения). Выпускается в драже по 0.02 г, назначается по 1-2 драже 3 раза в день во время еды в течение 1 месяца.

В целях улучшения метаболизма в миокарде применяется также *рибоксин* (стимулирует синтез белка) в таблетках по 0.2 г и в ампулах для внутривенного введения, назначается внутрь по 2 таблетки 3 раза в день в течение 1 месяца или внутривенно по 10 мл 2 % раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день в течение 7-10 дней.

Сафинор — комбинированный препарат, содержащий рибоксин, **сапарал**, **фловирин**, калия оротат. Назначается по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3-4 недель.

Фосфаден — представляет собой **аденозин-5-монофосфат**, обладает **антиагрегантным**, сосудорасширяющим действием, улучшает метаболизм в миокарде. Выпускается в таблетках по 0.025 и 0.05 г и в ампулах по 1 мл 2% раствора. Применяется внутримышечно по 2 мл 3 раза в день в течение 2 недель, затем внутрь по 0.05 г 4 раза в день в течение 1 месяца.

Натрия аденозинтрифосфат — оказывает положительное влияние на метаболические процессы в миокарде и коронарное кровообращение. Назначается по 1 мл 1% раствора 1 раз в день в течение 3 дней, затем по 2 мл 1 раз в день в течение 20 дней.

Лечение нестабильной стенокардии

Нестабильная стенокардия — стадия течения ИБС, при которой риск развития острого инфаркта миокарда выше, чем при стабильной стенокардии, в связи с неустойчивым, нестабильным течением заболевания. К нестабильной стенокардии относятся следующие клинические формы ИБС (В. С. Гасилин, Б. А. Сидоренко, 1987):

- впервые возникшая стенокардия (до 1 месяца после возникновения первого приступа);
- прогрессирующая стенокардия напряжения (внезапное увеличение частоты, тяжести, продолжительности приступов стенокардии в ответ на обычную для данного больного физическую нагрузку);
- тяжелые случаи спонтанной стенокардии, требующие госпитализации больного;
- состояние угрожающего инфаркта миокарда (появление одного или нескольких приступов стенокардии продолжительностью 15-30 мин, требующих более активного **вмешательства**, чем прием нитроглицерина, сопровождающихся переходящим изменением конечной части ЭКГ и незначительным повышением уровня АСТ, КФК в крови — менее чем на 50% исходного);
- постинфарктная возвратная стенокардия, появляющаяся в раннем периоде (10-14 дней), особенно если она носит характер стенокардии покоя.

Главными патогенетическими факторами нестабильной стенокардии являются стенозирующий коронарный атеросклероз, пристеночный тромбоз с быстрым спонтанным лизисом и коронароспазм.

Больные с нестабильной стенокардией госпитализируются в кардиореанимационные отделения или палаты интенсивной терапии. Необходимо круглосуточное **мониторное** и врачебное наблюдение. Больным назначается постельный режим. Желательно провести катетеризацию подключичной вены для проведения внутривенных вливаний.

Лечебная программа при нестабильной стенокардии.

1. Купирование боли.
2. Устранение ишемии миокарда с помощью **антиангинальных средств** (нитратов, **β -адреноблокаторов**, антагонистов кальция).

3. Уменьшение риска развития острого инфаркта миокарда и смертности с помощью антикоагулянта гепарина и **антиагрегантов** (аспирин, тиклопидин).
4. Баллонная коронарная ангиопластика и аорто-коронарное шунтирование.

1. Купирование боли

При интенсивных болях в области сердца, не купирующихся приемом нитроглицерина, целесообразно проводить обезболивание методом **нейролептанальгезии** (внутривенно вводится 1-2 мл 0.005% раствора **фентанила** в сочетании с 1-2 мл 0.25% раствора **дроперидола** под контролем АД) или внутривенным введением 1-2 мл 1% раствора **промедола**. В некоторых случаях можно получить хороший обезболивающий эффект при внутривенном введении 5 мл **баралгина** или 2-4 мл 50% раствора анальгина в сочетании с 1-2 мл 2.5% раствора **пипольфена**.

2. Устранение ишемии миокарда

Устранение клинических и электрокардиографических признаков ишемии миокарда производится применением **антиангинальных** средств — нитратов, **β -адреноблокаторов**, антагонистов кальция.

Препаратами выбора являются **нитраты**, которые применяются под язык (нитроглицерин), внутрь (нитраты пролонгированного действия) или внутривенно (перлинганит, изокет и др.). Можно рекомендовать прием 1 таблетки (0.5 мг) нитроглицерина под язык, однако при нестабильной стенокардии прием нитроглицерина **сублингвально**, даже повторно через 15-20 мин, может оказаться неэффективным. Поэтому при сохранении частых приступов стенокардии, особенно при наличии признаков левожелудочковой недостаточности, высокого АД, производится внутривенное капельное введение нитроглицерина (**перлинганита, нитро** и др.) в виде 0.01% раствора из расчета 25 мкг в 1 мин. При отсутствии эффекта дозу постепенно увеличивают через каждые 5 мин на 20 **мкг/мин** (но не более 200 **мкг/мин**), контролируя ЧСС, АД, ЦВД. Вместо нитроглицерина можно применить внутривенно капельно **изокет**. Методика лечения нитроглицерином и **изокетом** изложена в гл. "Лечение стабильной стенокардии" в разделе "Лечение антиангинальными средствами". Д. В. Преображенский (1994) указывает, что продолжительность внутривенного введения нитроглицерина должна быть не менее 24 ч.

По мере улучшения состояния больных лечение нитратами **продолжают**, используя прием внутрь нитратов пролонгированного действия в оптимальных терапевтических дозах (например, **изосорби-**

да **динитрата** до 160 мг в сутки). Методика лечения нитратами продленного действия изложена в гл. "Лечение стабильной стенокардии" в разделе "Лечение **антиангинальными** средствами".

При недостаточной эффективности нитратов добавляют **р-адреноблокаторы** или антагонисты кальция. Согласно данным Преображенского (1994), эффективность **пропранолола** (240 мг в сутки), **верапамила** (320-480 мг в сутки) и **дилтиазема** (360 мг в сутки) у больных с нестабильной стенокардией, получающих нитраты, примерно одинакова. Но антагонисты кальция более эффективны у больных с преходящим подъемом сегмента ST во время ангинозного приступа, когда можно предположить ведущую роль **коронароспазма** в патогенезе нестабильной стенокардии.

Внутривенное введение **β-адреноблокатора обзидана** производится при прогрессирующей стенокардии, сопровождающейся гиперкинетическим типом кровообращения или **гипертензивным** синдромом с **экстрасистолией**, **пароксизмальной** тахикардией, мерцательной аритмией. Вводится внутривенно 5 мг обзидана в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 20-30 капель в минуту под контролем АД (систолическое АД должно быть не менее 100 мм рт. ст.) и ЧСС (не менее 60 мин⁻¹).

Чрезвычайно важным является выбор антагониста кальция при лечении нестабильной стенокардии. В этом отношении очень важно учитывать данные, полученные в многоцентровом контролируемом исследовании, проведенном в Голландии. Установлено, что применение нифедипина на фоне лечения нестабильной стенокардии нитратами может усугубить ишемию миокарда и способствовать развитию инфаркта миокарда (в отличие от верапамила и дилтиазема). Таким образом, при лечении нестабильной стенокардии антагонистами кальция следует применять **верапамил** или **дилтиазем**. Использование нифедипина при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии противопоказано.

Методика лечения **β-адреноблокаторами** и антагонистами кальция изложена в гл. "Лечение стабильной стенокардии".

3. Уменьшение риска развития инфаркта миокарда и смертности с помощью гепарина и антиагрегантов

Установлено, что применение при нестабильной стенокардии гепарина и (или) аспирина улучшает ближайший прогноз, а длительное назначение **антиагрегантов** аспирина или тиклопидина улучшает отдаленный прогноз.

По данным Theroux с соавт. (1988), общая частота случаев смерти и нефатального инфаркта миокарда уменьшается на 71% при лечении аспирином (в дозе 325 мг 2 раза в день в течение 6 дней) и на 93% при лечении гепарином (непрерывная внутривен-

ная инфузия со скоростью 1000 ЕД/ч). Это дает право утверждать, что для уменьшения риска развития инфаркта миокарда и смертности гепарин является препаратом выбора при лечении нестабильной стенокардии в первые 4-7 дней заболевания. Однако гепарин следует вводить непрерывно внутривенно со скоростью 1000 ЕД/ч на протяжении не менее 96 ч под контролем времени свертывания крови или активированного частичного **тромбопластинового** времени. В дальнейшем доза гепарина постепенно снижается и препарат отменяется.

После прекращения **гепаринотерапии** (особенно при внезапной отмене) в среднем через 9.5 дней возможно обострение нестабильной стенокардии (феномен "отмены гепарина" или "реактивная нестабильная стенокардия"). Для профилактики этого феномена можно (при отсутствии противопоказаний) назначать аспирин в небольших дозах (75-165 мг в сутки) одновременно с гепарином или после прекращения лечения гепарином в дозе 325 мг 2 раза в сутки в течение не менее 1 месяца.

Доказано, что длительный прием аспирина уменьшает общую смертность и (или) частоту инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией в среднем на 50-70%. В целях улучшения отдаленного прогноза аспирин назначается при хорошей переносимости в течение срока не менее 6 месяцев в дозе 160-325 мг 1 раз в день.

Установлено также, что прием **антиагреганта тиклопидина** в дозе 250 мг 2 раза в день в течение 6 месяцев при нестабильной стенокардии снижает сердечно-сосудистую смертность на 47% и частоту развития нефатального инфаркта миокарда на 46%. **Тиклопидин** применяют при наличии противопоказаний к аспирину.

Механизм действия **антиагрегантов** изложен в гл. "Лечение стабильной стенокардии", механизм действия гепарина — в гл. "Лечение инфаркта миокарда".

Прогноз при консервативном лечении нестабильной стенокардии: стабилизация процесса наступает в 50-80% случаев; инфаркт миокарда развивается в 10-24% случаев; летальность достигает 3.4-7% (Б. В. Коняев, 1991).

4. Баллонная коронарная ангиопластика и аорто-коронарное шунтирование

В связи с неудовлетворительным прогнозом при нестабильной стенокардии в последние годы при ее лечении более широко стали применять хирургические методы лечения — баллонную коронарную ангиопластику и аорто-коронарное шунтирование. Однако доказано, что риск развития осложнений, связанных с этими операциями, при нестабильной стенокардии выше, чем при стабильной. Кроме того, эти методы не улучшают отдаленного прогноза при нестабильной стенокардии, за исключением случаев с

многососудистым поражением коронарного русла. Поэтому сформировалась определенная тактика по отношению к хирургическим методам лечения нестабильной стенокардии.

При **рефрактерности** к интенсивной медикаментозной терапии проводится коронарная ангиография. Если по данным коронарной ангиографии коронарная ангиопластика не может быть выполнена, производится экстренное аорто-коронарное шунтирование.

После стабилизации клинических и ЭКГ признаков проводится лечение по программе, описанной в гл. "Лечение стабильной стенокардии". Выписывать больных из стационара можно лишь в случае стойкой стабилизации состояния, которая сохраняется при расширенном двигательном режиме не менее 5-7 дней.

Лечение вазоспастической стенокардии

Вазоспастическая (спонтанная) стенокардия (стенокардия Принцметал) — одна из форм ишемической болезни сердца, при которой развитие стенокардии связано со спазмом коронарных артерий на фоне поражения их **атеросклеротическим** процессом различной степени выраженности.

При обострении заболевания назначается постельный режим. Медикаментозную **антиангинальную** терапию начинают с назначения нитратов — нитроглицерин **сублингвально**, при отсутствии эффекта — внутривенно капельно. Применяются также нитраты пролонгированного действия (обычно после купирования приступа). Широко применяются антагонисты кальция (вместо нитратов пролонгированного действия или в комбинации с ними для усиления терапевтического эффекта). Антагонисты кальция в сочетании с пролонгированными нитратами оказывают больший эффект, чем каждый препарат в отдельности (И. С. Ламбич, С. П. Стожичич, 1990).

При резком прекращении лечения нифедипином и верапамилом возможно развитие синдрома отмены в виде увеличения частоты ангинозных приступов и даже развитие инфаркта миокарда. После отмены **дилтиазема** синдром отмены не развивается. Поэтому применение дилтиазема при вазоспастической стенокардии предпочтительнее, чем других антагонистов кальция. В комплексную терапию вазоспастической стенокардии включаются также **антиагреганты** (аспирин, тиклопидин). Целесообразно также назначение **α -адреноблокатора** празозина в суточной дозе 8-30 мг в комбинации с малыми дозами нитратов (под контролем АД)

При вазоспастической стенокардии не рекомендуются **β -адреноблокаторы** (возможно усиление коронаророспазма вследствие преобладания активности **α -адренорецепторов** при назначении **β -адреноблокаторов**).

Лечение бессимптомной формы ишемической болезни сердца

Бессимптомная форма ишемической болезни сердца — форма ИБС, при которой эпизоды преходящей ишемии миокарда любой степени выраженности не сопровождаются какими-либо клиническими проявлениями.

Для диагностики бессимптомной ишемии миокарда применяются ЭКГ-нагрузочные пробы, холтеровское ЭКГ-мониторирование, сцинтиграфия миокарда с ^{201}Tl , радиоизотопная вентрикулография, стресс-эхокардиография.

Основные принципы лечения бессимптомной ишемии миокарда:

- устранение факторов риска ИБС;
- назначение **антиангинальных** средств (нитратов, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция). Принципы применения антиангинальных средств такие же, как при стабильной стенокардии. Препараты **изосорбида динитрата** и **изосорбида-5-мононитрата** более эффективны, чем продленные препараты нитроглицерина. Лучшие результаты по эффективности и переносимости терапии наблюдаются при комбинированном применении **β -адреноблокаторов** и антагонистов кальция);
- проведение **антиагрегантной** терапии;
- при низкой толерантности к физической нагрузке, частых эпизодах бессимптомной ишемии или с их суммарной продолжительностью более 90 мин в сутки лечение проводится аналогично лечению больных с тяжелыми формами стенокардии (III-IV ФК); показано также проведение коронароангиографии для решения вопроса об оперативном вмешательстве.

Лечение X-синдрома

X-синдром — синдром ишемии миокарда, характеризующийся типичными приступами стенокардии и депрессией сегмента ST при физической нагрузке, преходящей **ишемической** депрессией сегмента ST (≥ 0.15 мм, продолжительностью более 1 мин), установленной при 48-часовом **мониторировании** ЭКГ, отсутствием спазма **эпикардиальных** коронарных артерий и атеросклероза коронарных артерий при **коронарографии**.

Происхождение X-синдрома связано с морфологическими изменениями и спазмом мелких коронарных артерий, нарушениями микроциркуляции.

Лечение X-синдрома включает применение нитратов, антагонистов кальция, **β -адреноблокаторов**, **антиагрегантов** и **ксантиновых** производных (Д. Г. Иоселиани с соавт., 1993).

Диспансеризация больных со стенокардией

Диспансерное наблюдение осуществляется участковым терапевтом, частота осмотров — 2-4 раза в год в зависимости от функционального класса стенокардии. Кардиолог, врач отделения реабилитации, невропатолог, психотерапевт осматривают больного 1 раз в год.

Объем и частота лабораторных и инструментальных исследований: общий анализ крови — 1 раз в год; **липидный** спектр и **α -холестерин** — 2 раза в год; ЭКГ, функциональные пробы и **велоэргометрия** — 2-3 раза в год в зависимости от функционального класса.

Основные лечебно-оздоровительные мероприятия:

- рекомендации по навыкам здорового образа жизни;
- коррекция факторов риска ИБС;
- рациональное питание;
- рациональное трудоустройство;
- **антиангинальная** терапия в зависимости от функционального класса стенокардии;
- физические тренировки;
- санаторно-курортное лечение или лечение в санатории-профилактории.

Лечение неосложненного инфаркта миокарда

Инфаркт миокарда — ишемический некроз миокарда вследствие острого несоответствия коронарного кровотока потребностям миокарда.

Общие принципы оказания помощи больным инфарктом миокарда.

В настоящее время создана организационная система лечения больных инфарктом миокарда. Она предусматривает следующие этапы оказания помощи.

1. Догоспитальный этап. Помощь больным оказывают специализированные кардиологические бригады "скорой помощи". Они же транспортируют больного в стационар.
2. Госпитальный этап. Помощь больным оказывается в специализированных кардиологических отделениях с блоком интенсивного наблюдения и терапии.
3. Реабилитационный этап. Реабилитация больных осуществляется в реабилитационных отделениях больниц и специализированных кардиологических санаториях.
4. Этап диспансерного наблюдения и амбулаторного лечения. Диспансеризация больных, перенесших инфаркт миокарда, и лечение в постинфарктном периоде проводится в областных кардиологических центрах или в кардиологических кабинетах поликлиник.

Оказание помощи больным инфарктом миокарда на догоспитальном этапе.

Первую врачебную помощь больным инфарктом миокарда приходится оказывать вне лечебного учреждения при резком дефиците времени. Врач, оказавшийся первым возле больного, должен начать неотложную помощь, вызвать кардиологическую бригаду скорой помощи, дожидаться ее приезда и лично передать ей больного. Если приезд кардиологической бригады невозможен, следует вызвать обычную "скорую помощь".

Основные задачи на догоспитальном этапе (их решает кардиологическая бригада, или обычная бригада скорой помощи, или врач, который оказался первым возле больного):

- установить диагноз (желательно точный), но обычно это не всегда удается, так как у врача мало времени и возможностей для постановки точного диагноза. Поэтому на догоспитальном этапе допустимо установление ориентировочного синдромного диагноза в предельно короткое время, исходя лишь

из данных анамнеза и **физикального** исследования (В. Н. Захаров, 1990) (табл. 29);

- дать больному **сублингвально** 1 таблетку нитроглицерина и 0.25-0.35 г аспирина;
- купировать боль введением анальгетиков (см. далее);
- купировать прогностически неблагоприятные нарушения сердечного ритма;
- ликвидировать острую недостаточность кровообращения;
- вывести больного из **кардиогенного** шока;
- при наступлении клинической смерти больного произвести реанимацию;
- как можно скорее транспортировать больного в кардиологический стационар с блоком интенсивного наблюдения.

Табл. 29. Срочные лечебные мероприятия у больных инфарктом миокарда (ориентировочная основа действий) (В. Н. Захаров, 1990)

Синдромы	Ориентировочный диагноз	Действия, препараты
Остановка кровообращения, клиническая смерть	Инфаркт миокарда, фибрилляция желудочков, асистолия или разрыв сердца	Сердечно-легочная реанимация. Вызов спецбригады "скорой помощи" или врача блока интенсивного наблюдения (в стационаре)
Приступ стенокардии более 20 мин	Мелкоочаговый инфаркт миокарда? Крупноочаговый инфаркт миокарда?	Нитроглицерин. Нейролептанальгезия . Госпитализация спецбригадой "скорой помощи"
Учащение, усиление приступов стенокардии, нестабильная стенокардия	Прединфарктное состояние	Нитраты. β-Адреноблокаторы . Госпитализация в блок интенсивной терапии
Стенокардия или кардиалгия с: аритмиями, острой сердечной недостаточностью, кардиогенным шоком, гипертоническим кризом		Реализация программ по лечению аритмий, сердечной недостаточности, кардиогенного шока, гипертонического криза. Госпитализация спецбригадой "скорой помощи" в блок интенсивной терапии

В постановке **диагноза**, даже **синдромного**, на догоспитальном этапе решающее значение имеет ЭКГ, ее надо зарегистрировать сразу. Врач скорой помощи должен или сам расшифровать ее или передать ее дистанционно по телефону в консультационный центр.

Транспортировка больного инфарктом миокарда в специализированный кардиологический стационар осуществляется кардиологической бригадой скорой помощи, при этом машина должна быть оборудована и оснащена всем необходимым для оказания неотложной помощи. Оснащение включает:

- ЭКГ-аппарат;
- электрокардиоскоп для мониторинга ЭКГ;
- оборудование для мониторинга параметров гемодинамики;
- набор инструментов для проведения интубации трахеи;
- ручной аппарат для искусственной вентиляции легких;
- наркозный аппарат для проведения наркоза закистью азота;
- **дефибриллятор**, работающий от автономного источника питания;
- портативный аспиратор;
- полный набор необходимых медикаментов, таких как атропин, **лидокаин**, адреналин, изопроterenол, **норадреналин**, **добутамин**, **добутрекс**, калия хлорид, натрия бикарбонат, **фуросемид**, нитроглицерин для внутривенного введения и для сублингвального приема, натрия **нитропруссид**, пропранолол, **прокаионамид (новокаионамид)**, диазепам, морфин, гепарин;
- кардиостимулятор;
- набор для **перикардиоцентеза**;
- кислородный баллон, кислородные маски, трубки для присоединения маски к баллону.

Кардиологическая бригада в случае необходимости оказывает больному инфарктом миокарда кардиологическую помощь в полном объеме непосредственно на дому или в автомобиле во время транспортировки больного в стационар.

Под полным объемом **ургентной** кардиологической помощи понимается восстановление функций сердечно-сосудистой системы с помощью внутривенных инфузий лекарственных средств, ИВЛ, дефибрилляции, кардиостимуляции.

Однако полный объем ургентной кардиологической помощи нужен далеко не всем больным инфарктом миокарда. Он выполняется при осложненном инфаркте миокарда.

При неосложненном инфаркте миокарда на догоспитальном этапе требуются обезболивание с помощью введения наркотических анальгетиков (морфина, промедола), **нейролептанальгезии** и транспортировка в специализированное кардиологическое отделение.

Срочные лечебные мероприятия (ориентировочная основа действий) представлены в табл. 29.

Методика обезболивания на догоспитальном этапе существенно не отличается от методики купирования боли на госпитальном этапе и приведена ниже.

Во время транспортировки больного следует подсоединить к ЭКГ-монитору, начать ингаляцию кислорода из портативного баллона, наладить систему для медленного внутривенного вливания (лучше с использованием внутривенного пластикового катетера, а не металлической иглы), для того, чтобы в любой момент можно было бы ввести в вену необходимый препарат. Необходимо также проверить готовность дефибриллятора (на случай возникновения фибрилляции желудочков), а также подготовить два шприца с иглами: один — со 100 мг **лидокаина** (вводится при развитии желудочковой **пароксизмальной** тахикардии или частой желудочковой **экстрасистолии**), второй — с 1 мг атропина (вводится внутривенно при развитии полной **атриовентрикулярной** блокады с редким ритмом желудочковых сокращений).

Лечебная программа при инфаркте миокарда на госпитальном этапе:

1. Купирование боли.
2. **Оксигенотерапия.**
3. Восстановление магистрального коронарного кровотока и предотвращение дальнейшего **тромбообразования.**
4. Предупреждение опасных для жизни аритмий сердца.
5. Ранняя **реваскуляризация** и ограничение размеров инфаркта миокарда.
6. Лечение метаболическими **кардиопротекторами.**
7. Нормализация **функционального** состояния ЦНС.
8. Режим.
9. Лечебное питание.

Больные инфарктом миокарда доставляются на носилках или на каталке в реанимационное кардиологическое отделение либо в специализированные блоки или палаты интенсивного наблюдения. При неосложненном течении заболевания срок пребывания больного в блоке интенсивной терапии составляет 3-5 дней.

Сразу после поступления больного записывается ЭКГ, он подключается к **кардиомонитору** в целях своевременного обнаружения опасных для жизни аритмий. Производится катетеризация подключичной вены в связи с необходимостью длительных внутривенных инфузий (особенно при развитии острой сердечной недостаточности, тяжелых аритмий сердца, кардиогенного шока), а также для динамического контроля за **ЦВД** в процессе лечения. Необходимо произвести экстренное лабораторное исследование (общий анализ крови, определение содержания в крови креатин-

фосфокиназы, лактатдегидрогеназы, трансаминаз, миоглобина, глюкозы, билирубина, креатинина, коагулограмма, время свертывания кропи по Ли-Уайту).

Основой специализированного кардиологического отделения для больных инфарктом миокарда является блок интенсивного наблюдения. Суть интенсивного наблюдения заключается в диагностике, предупреждении и устранении любых нарушений функций сердца, в первую очередь аритмий и фибрилляции желудочков.

Оснащение блоков интенсивного наблюдения включает:

- **кардиомониторы;**
- ЭКГ-аппараты (2);
- электрокардиостимуляторы;
- аппараты для ИВЛ (в том числе и портативные ручные);
- аппарат для наркоза;
- наборы для интубации;
- электроотсос;
- централизованную подачу кислорода и закиси азота;
- набор для **трахеостомии;**
- подвижной рентгеновский аппарат;
- манометры для измерения АД и ЦВД;
- бестеновой светильник;
- холодильник;
- шприцы, иглы, системы для внутривенных вливаний;
- набор лекарственных средств для оказания неотложной помощи;
- наборы реактивов и оборудование, необходимое для основных лабораторных исследований (общего анализа крови, **коагулограммы**, времени свертывания крови, содержания в крови КФК, ЛДГ, АсАТ, АлАТ, калия, глюкозы, билирубина, креатинина, мочевины, параметров **КЩР**);
- аварийные источники электроэнергии.

В штате блока интенсивной терапии должны быть врач-кардиолог, владеющий приемами сердечно-легочной реанимации, анестезиолог-реаниматолог, лаборант-биохимик, медицинские сестры и младший медицинский персонал, владеющие навыками реанимации.

1. Купирование боли

Устранение боли является важнейшим мероприятием при оказании помощи больному инфарктом миокарда, так как боль вызывает повышение тонуса симпатической нервной системы, что в свою очередь ведет к повышению периферического сосудистого сопротивления, ЧСС. Все это способствует увеличению потребностей миокарда в кислороде, расширению зоны **ишемического** повреждения и некроза. Купирование боли предупреждает развитие рефлекторной формы **кардиогенного** шока, нормализует эмоциональный статус больного.

Рекомендуется прием 1 таблетки (0.5 мг) **нитроглицерина** под язык, при отсутствии эффекта через 5 мин прием можно повторить. Однако, как правило, это малоэффективно. Наиболее эффективными методами купирования боли при инфаркте миокарда являются **нейролептанальгезия**, использование наркотических анальгетиков (морфина, промедола), наркоз закисью азота.

1.1. Обезболивание с помощью наркотических анальгетиков

Используется **морфин**, который многими считается препаратом выбора для купирования боли в остром периоде инфаркта миокарда. Морфин купирует боль, оказывает седативное действие, нормализует настроение, обладает **венодилатирующим** действием, уменьшает венозный возврат к сердцу и, следовательно, **преднагрузку**, что понижает потребность миокарда в кислороде. Кроме того, морфин, стимулируя ядро блуждающего нерва в продолговатом мозге, вызывает синусовую **брадикардию**.

Морфин вводится подкожно, **внутримышечно** и внутривенно. При подкожном и внутримышечном введении начальная доза морфина составляет 10-20 мг (1-2 мл 1% раствора), каждые 3-4 ч можно повторять подкожное введение в меньших дозах (0.5-0.75 мл 1% раствора), но в течение 12 ч нельзя вводить более 60 мг (6 мл 1% раствора). Внутривенное введение морфина используется при очень выраженном болевом синдроме и при отсутствии эффекта от подкожного введения. Морфин вводят внутривенно в дозе 0.3-0.5 мл 1% раствора (3-5 мг), при отсутствии эффекта его можно вводить повторно через 20 мин. Общая доза при внутривенном введении не должна превышать 10-15 мг (1-1.5 мл 1% раствора).

Наибольший обезболивающий эффект морфина развивается при внутримышечном введении через 30-60 мин, при подкожном — через 60-90 мин, при внутривенном — через 20 мин.

Побочные действия морфина:

- угнетение дыхательного центра (максимальное угнетение возможно через 7 мин после внутривенного введения и через 90 мин после подкожного введения препарата);
- возбуждение рвотного центра и появление рвоты;

- парез **ЖКТ**;
- затруднение **мочеиспускания** в связи с парезом мочевого пузыря;
- синусовая **брадикардия**;
- снижение АД.

При развитии побочных эффектов, особенно при угнетении дыхания, внутривенно вводится 1-2 мл 0.5% раствора **налорфина** — антидота морфина и других наркотических анальгетиков. Побочные эффекты морфина уменьшаются также при применении одновременно с ним 0.5-1 мл 0.1% раствора **атропина**. При резком угнетении дыхания во время внутривенного введения морфина можно ввести внутривенно анальгетик дыхательного центра **кордиамин** в дозе 2-3 мл.

Промедол — синтетический наркотический анальгетик с меньшим по сравнению с морфином обезболивающим действием, без существенных побочных эффектов. Промедол меньше угнетает дыхание, меньше стимулирует центр блуждающего нерва. Назначается внутривенно, внутримышечно или подкожно. Действие **промедола** наступает медленнее — через 10-20 мин и продолжается 3-4 ч и дольше. Разовая доза препарата составляет 10-20 мг (1-2 мл 1% раствора), высшая разовая доза — 50 мг (5 мл 1% раствора), суточная доза — **160 мг (16 мл 1% раствора)**. При угнетении дыхательного центра промедол противопоказан.

Оmnopон (пантопон) — является смесью алкалоидов опия и содержит 50% морфина, а также другие алкалоиды (кодеин, папаверин и др.). Вводится подкожно в дозе 10-20 мг (1 мл 1 или 2% раствора), высшая разовая доза — 30 мг (3 мл 1% раствора), высшая суточная доза — 100 мг (10 мл 1% раствора или 5 мл 2% раствора). Побочные действия у омпона те же, что у морфина.

При сравнительно нетяжелых болях наркотические анальгетики можно вводить подкожно или внутримышечно, особенно лицам пожилого возраста (у них чаще возникают нарушения дыхания и снижение АД при внутривенном введении). При сильной боли препараты вводят внутривенно (можно развести в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида для уменьшения выраженности побочных эффектов) повторно до снятия боли.

Для усиления действия наркотических анальгетиков их можно применять в сочетании с анальгином, **антигистаминными** препаратами — обезболивающий "коктейль" (1 мл 2% раствора промедола, 1-2 мл 50% раствора анальгина, 1-2 мл 1% раствора димедрола, 0.5 мл 1% раствора атропина).

1.2. Метод атаральгезии

При интенсивном болевом синдроме, **сопровождающемся** выраженным возбуждением, чувством страха, внутреннего **напряже-**

ния применяется метод **атаральгезии** — сочетанного введения **анальгетических** и транквилизирующих средств. Обычно вводят внутривенно **струйно** медленно после предварительного разведения в 10–20 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 мл 2% раствора промедола или 1 мл 1% раствора морфина в сочетании с 2 мл 0.5% раствора седуксена или реланиума.

У больных, склонных к **бронхоспазму**, а также при **урежении** дыхания менее 10 мин^{-1} и у лиц с выраженным атеросклерозом церебральных артерий в качестве анальгетика можно использовать 4–6 мл 50% раствора **анальгина** или 5–10 мл **баралгина** в комбинации с седуксеном или **реланиумом**.

1.3. Применение других наркотических анальгетиков

Вместо морфина, омнопона, промедола, особенно при плохой их переносимости, можно использовать другие наркотические анальгетики.

Пиритрамид (дипидолор) — вводится внутримышечно по 2 мл 0.75% раствора, при необходимости возможно повторное введение в уменьшенной дозе. Могут наблюдаться побочные действия: тошнота, рвота, угнетение дыхания. Препарат может сочетаться с транквилизаторами, **антигистаминными** препаратами, средствами для атаральгезии.

Пентазоцин (лексир, **фортрал**) — синтетическое соединение, содержащее бензоморфиновое ядро молекулы морфина, но лишенное кислородного мостика. Препарат обладает выраженной **анальгетической** активностью (но в несколько меньшей степени, чем морфин), но меньше по сравнению с морфином угнетает дыхание, реже вызывает запор и задержку мочеиспускания. Препарат применяется для обезболивания при инфаркте миокарда внутривенно, внутримышечно или подкожно в дозе 1–2 мл 3% раствора (30–60 мг). Внутривенно следует вводить медленно в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Вводить повторно подкожно или внутримышечно можно через 3–4 ч, внутривенно — через 2–3 ч.

Внутривенное введение **пентазоцина** может вызвать повышение АД, поэтому его не следует применять при сочетании острого инфаркта миокарда с артериальной **гипертензией**.

Тилидин (валорон) — обладает сильным **анальгетическим** действием. Рекомендуется применять в качестве первоочередного анальгетика при чрезмерно выраженном болевом синдроме у больных инфарктом миокарда в возрасте старше 60 лет и в случае, когда наркотические анальгетики морфин, промедол противопоказаны. Рекомендуется применять валорон в сочетании с **дроперидолом**: 1–2 мл 10% раствора **валорона** и 2 мл 0.25% раствора **дроперидола** разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно медленно. Препарат благодаря длительности **анальгезирующего** действия (до 4–6 ч) дает хороший эффект при

умеренной интенсивности остаточных болей, т.е. может применяться для закрепления и пролонгирования **нейролептанальгезии**.

Трамал (трамадол) — обладает сильной **анальгезирующей** активностью, дает быстрый и длительный эффект. Для обезболивания при инфаркте миокарда применяется внутривенно или внутримышечно по 1-2 мл (50-100 мг). В случае необходимости препарат можно применять повторно каждые 3-5 ч. Суточная доза при всех формах введения не должна превышать 400 мг.

Трамал хорошо переносится, в обычных дозах не вызывает угнетения дыхания, не влияет существенно на ЖКТ.

1.4. Метод нейролептанальгезии

Нейролептанальгезия (НЛА) является наиболее эффективным методом обезболивания при инфаркте миокарда. Используется **сочетанное** внутривенное введение анальгетика **фентанила** и нейролептика **дроперидола** обычно в соотношении 2:1 или 3:1.

Фентанил — синтетический наркотический анальгетик, обезболивающий эффект которого в 60-70 раз превосходит обезболивающий эффект морфина. Обезболивающее действие **фентанила** после внутримышечного или внутривенного введения продолжается около 30 мин, поэтому при упорных болях введение препарата можно повторить через 20-40 мин. Фентанил вводится внутривенно или внутримышечно в дозе 1-2 мл 0.005% раствора (0.05-0.1 мг).

Дроперидол — сильный нейролептик, обладающий противошоковым, антиаритмическим, **α -адреноблокирующим** и **противорвотным** действием. Препарат вводится внутривенно или внутримышечно в дозе 2-4 мл 0.25% раствора в зависимости от уровня АД.

ИЛА вызывает одновременно сильный обезболивающий и нейролептический эффект. С целью НЛА вводится одновременно внутривенно 1-2 мл 0.005% раствора фентанила и 2-4 мл 0.25% раствора дроперидола. Препараты вводятся внутривенно медленно после предварительного разведения в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Первоначальная доза фентанила при сильном болевом синдроме может составить 0.1 мг (2 мл 0.005% раствора), для лиц старше 60 лет, больных с массой тела менее 50 кг или имеющих хронические заболевания **бронхопульмональной системы** — 0.05 мг (1 мл 0.005% раствора).

Доза дроперидола зависит от исходного уровня АД: при систолическом АД до 100 мм рт. ст. рекомендуется доза 2.5 мг (1 мл), до 120 мм рт. ст. — 5 мг (2 мл), до 160 мм рт. ст. — 7.5 мг (3 мл), выше 160 мм рт. ст. — 10 мг (4 мл).

Имеется готовая смесь фентанила и дроперидола — **таламонал**, который вводится внутривенно медленно в дозе 1-2 мл в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. 1 мл **таламонала** содержит 0.05 мг фентанила и 2.5 мг дроперидола.

При применении ИЛА надо тщательно следить за состоянием дыхания (возможно угнетение) и АД (возможно снижение). При угнетении дыхания внутривенно вводится **налорфин** (см. выше).

При отсутствии обезболивающего эффекта и хороших показателях дыхания и АД метод **НЛА** можно повторить через 30-40 мин.

1.5. Наркоз закисью азота

В случае **резистентности** болевого синдрома или при непереносимости НЛА и наркотических анальгетиков следует проводить обезболивание с помощью управляемого наркоза **закисью азота**. Обычно вначале для быстрого получения **анальгетического** эффекта применяют смесь из закиси азота (80% объема) и кислорода (20%). По мере достижения обезболивающего эффекта постепенно снижают концентрацию закиси азота и увеличивают концентрацию кислорода, пока их соотношение во вдыхаемой смеси не составит 50%:50%. Для предупреждения токсического действия закиси азота и артериальной **гипоксемии** при выходе из наркоза обязательно следует **ингалировать** чистый кислород в течение 10 мин.

1.6. Устранение остаточных болей после купирования ангинозного статуса

Для устранения остаточных болей после купирования ангинозного статуса применяется повторное внутримышечное введение **анальгетических** смесей, содержащих анальгин (2-4 мл 50% раствора), **антигистаминные** препараты (2 мл 1% раствора димедрола, или 2.5% раствора **пипольфена** или **супрастина**). Может применяться также внутримышечное введение 5-10 мл **баралгина** в сочетании с **антигистаминными** или **седативными** средствами.

2. Оксигенотерапия

Гипоксия может наблюдаться даже при неосложненном инфаркте миокарда и способна приводить к отрицательным **гемодинамическим** эффектам (увеличение ЧСС, АД, повышение нагрузки на миокард).

Ингаляции кислорода рекомендуют всем больным инфарктом миокарда, особенно при болях, цианозе, одышке, **левожелудочковой** недостаточности, **кардиогенном** шоке. **Ингалируют** кислород с помощью носового катетера со скоростью 4 л/мин в течение первых 24-48 ч после начала болевого приступа и продолжают до тех пор, пока держится сильная боль. Д. **Алперт** и Г. **Френсис** (1994) рекомендуют проводить ингаляции кислорода в течение всего времени пребывания в блоке интенсивной терапии.

Более целесообразны ингаляции увлажненного кислорода.

Рекомендуется в ходе **оксигенотерапии** контролировать газовый состав крови и регулировать скорость подачи кислорода в зависимости от уровня парциального давления кислорода.

3. Восстановление магистрального коронарного кровотока и предупреждение дальнейшего тромбообразования

Согласно данным ангиографических исследований, причиной инфаркта миокарда в большинстве случаев является тромбоз пораженной атеросклеротическим процессом коронарной артерии. В связи с этим сформировалась точка зрения, что **тромболитическая терапия**, проведенная в первые 6 ч, до консолидации тромба, должна проводиться при отсутствии противопоказаний всем больным **инфарктом** миокарда. Тромболитическая терапия способствует лизису тромба и восстановлению кровотока в магистральных коронарных артериях, лизису многочисленных микротромбов в мелких сосудах **перинекротической** зоны. Кроме того, тромболитическая терапия улучшает микроциркуляцию, ограничивает зону некроза (в связи с предотвращением гибели **ишемизированных кардиомиоцитов**), улучшает прогноз, уменьшает летальность (это не доказано для инфаркта миокарда без зубца Q), улучшает отдаленный прогноз.

3.1. Тромболитическая терапия

Тромболитические средства обладают способностью растворять фибриновый тромб. Лечение **тромболитическими** средствами эффективно при условии, если оно начато не позднее 4-6 ч после возникновения ангинозного приступа.

Фибринолизин (плазмин) — выделенный из плазмы человека и активированный *in vitro* трипсином **плазминоген (профибринолизин)**. Раствор фибринолизина готовят непосредственно перед употреблением, растворяя 80,000-100,000 ЕД порошка препарата в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида. К раствору обязательно добавляют гепарин из расчета 10,000 ЕД на 20,000 ЕД фибринолизина. После окончания инфузии фибринолизина с гепарином продолжают введение гепарина по **40,000-60,000 ЕД** в сутки внутривенно или подкожно в течение 2-3 суток. Однако экзогенный фибринолизин действует медленно, малоэффективен, вызывает повышение температуры тела, аллергические реакции. Поэтому большее распространение получили активаторы эндогенного **плазминогена**.

Стрептокиназа (стрептаза, целиаза, авелизин, кабекиназа) — непрямо́й активатор плазминогена, получен из культуры **гемолитического** стрептококка группы С. **Стрептокиназа**, введенная в организм больного инфарктом миокарда, образует комплекс с **плазминогеном**, далее этот комплекс активирует превращение эндогенного плазминогена в плазмин, причем активируются молекулы плазминогена как связанные с **фибриновым** тромбом, так и свободные, циркулирующие в крови.

Для лечения больных в остром периоде инфаркта миокарда применяются большие дозы **стрептокиназы**. В 200 мл изотонического раствора натрия хлорида растворяют 700,000-1,500,000 ЕД и вводят внутривенно **капельно** в течение 60 мин. При более быстром введении (150,000 ЕД препарата за 10-30 мин) эффективность **тромболиза** увеличивается, но при этом значительно возрастает риск развития артериальной **гипотензии**. Для предупреждения аллергических реакций предварительно внутривенно вводят 60-120 мг преднизолона. В крупных медицинских центрах, в которых выполняется **коронароангиография**, применяется **внутрикоронарное** введение стрептокиназы (сначала 20,000 ЕД в виде болюса, а затем налаживается инфузия со скоростью 2000-4000 ЕД/мин в течение 60-120 мин). После введения стрептокиназы назначается гепарин в дозе до 40,000 ЕД в сутки.

Стрептокиназа обладает антигенными свойствами. Из-за большой частоты стрептококковых инфекций в крови человека всегда имеются антитела против стрептокиназы, титр которых значительно возрастает после введения препарата. К исходным величинам титр антител возвращается только через 6 месяцев, поэтому повторное введение стрептокиназы возможно не ранее этого срока.

Стрептодеказа — иммобилизованная на водорастворимом декстрине **стрептокиназа**. Препарат обладает пролонгированным действием в течение 2-3 суток. Непосредственно перед введением 1,000,000-1,500,000 ФЕ (фибринолитических единиц) растворяют в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно в виде болюса 300,000 ФЕ (2-3 мл раствора). В случае отсутствия побочных реакций через 1 ч внутривенно вводят еще 2,700,000 ФЕ препарата, разведенного в 20-40 мл изотонического раствора натрия хлорида, в течение 5-10 мин. Повторное введение препарата возможно только через 6 месяцев. Обязательным условием при проведении вышеописанной **тромболитической** терапии является одномоментное введение внутривенно 10,000 ЕД гепарина с переходом далее на дозу 40,000 ЕД в сутки (10,000 ЕД 4 раза в сутки под кожу живота в течение 5-7 дней с постепенным уменьшением дозы).

А. Л. Сыркин (1991) указывает, что стрептокиназа оказывает не только фибринолитическое, но также **антикоагулянтное** и **антиагрегантное** действие, поэтому в первые сутки применения препарата гепарин может не добавляться. Со вторых суток в связи с повышением коагулирующей способности крови и **агрегационной** активности тромбоцитов и эритроцитов назначается гепарин по 5000 ЕД 4 раза в день подкожно одновременно с приемом внутрь аспирина по 150-250 мг 2 раза в день. Инъекции гепарина продолжают около недели. Дозу аспирина через несколько дней уменьшают до 125-250 мг 1 раз в день.

Е. И. Чазов (1992) рекомендует применять гепарин и фибринолитические средства одновременно как можно раньше следую-

щим образом: сразу следует ввести одномоментно внутривенно 10,000 ЕД гепарина, затем в течение 30-60 мин вводить внутривенно **капельно** 700,000-1,500,000 ЕД **стрептокиназы** в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида с добавлением 7,500-10,000 ЕД гепарина. В дальнейшем дозу гепарина определяют по времени свертывания крови, в последующие 5-7 дней гепарин **вводят** подкожно в дозах, достаточных для поддержания времени свертывания крови на **уровне**, в 1.5-2 раза выше нормального.

Урокиназа (аббокиназа) — фермент, который непосредственно превращает **плазминоген** в **плазмин**. Впервые обнаружен в моче человека и ошибочно был принят за киназу. Однако, поскольку он обнаруживается и в крови, его правильнее называть **урокиназным** активатором **плазминогена**. В настоящее время **урокиназу** получают из культуры почек человеческого эмбриона.

Период полувыведения **урокиназы** составляет 10-20 мин. Основной путь элиминации — разрушение и быстрое выведение печенью. В отличие от стрептокиназы **урокиназа** не вызывает образования антител. Аллергические реакции при лечении **урокиназой** наблюдаются редко. Урокиназу вводят внутривенно **струйно** в дозе 2,000,000 ЕД в течение 10-15 мин. Некоторые исследователи используют более высокие дозы препарата (**3,000,000 ЕД** в течение 90 мин, причем 1,500,000 ЕД вводят в виде болюса).

А. Л. **Сыркин** (1991) рекомендует вводить урокиназу в вену следующим образом: вначале 4400 ЕД/кг в течение 10 мин, а затем длительно (в течение 12-24 ч, иногда 72 ч) со скоростью 4400 ЕД/кг/ч. Инъекции гепарина назначают не ранее чем через 1 ч после прекращения введения урокиназы.

Проурокиназа (саруплаза) — **однопочечный урокиназный** активатор плазминогена, обладает большей специфичностью в отношении связанного с фибрином плазминогена по сравнению со **стрептокиназой** и урокиназой. В клинической практике используют **проурокиназу**, полученную **ДНК-рекомбинантным** методом. Препарат назначается внутривенно капельно в дозе 40-80 мг в течение **60-120** мин.

Анизоилированный (ацетилированный) плазминоген — стрептокиназный активаторный комплекс (АПСАК, анистреплаза, эминаза) — неактивный эквимольный комплекс стрептокиназы и человеческого плазминогена, в котором к активному центру молекулы плазминогена **ковалентно** присоединена **ацильная** группа. АПСАК начинает взаимодействовать с **плазминогеном** только тогда, когда в крови в результате спонтанного **деацетилирования** будет восстановлена его ферментная активность. Так как в состав препарата входит **стрептокиназа**, он обладает антигенными свойствами.

АПСАК вводится внутривенно в виде болюса в дозе 30 мг в течение 2-5 мин. В этой дозе АПСАК по эффективности превосходит **1,500,000 ЕД** стрептокиназы.

Тканевой активатор плазминогена (ТАП) — представляет собой **сериновую протеазу** с молекулярной массой 72,000 дальтон,

которая синтезируется **эндотелиальными** клетками сосуда. В кровяное русло **ТАП секретируется** в виде одноцепочечной молекулы с молекулярной массой 70,000 **дальтон**, которая превращается в **двухцепочечную** под действием **плазмина**, трипсина, **калликреина** или активированного фактора X свертывающей системы крови.

ТАП обладает высокой избирательной активностью в отношении связанного с фибрином **плазминогена**, что обеспечивает его преимущественную активацию на поверхности **фибринового** тромба.

ТАП не обладает антигенными свойствами, не вызывает **пирогенных** и аллергических реакций.

ТАП выделяют из ткани матки человека и из культуры клеток человеческой меланомы. В последние годы **ТАП** получают **рекомбинантным** методом. **Одноцепочечный рекомбинантный ТАП** называется **альтеплазой**, **двухцепочечный** — **дутеплазой**.

Рекомендуется следующая схема введения **рекомбинантного ТАП** у больных с острым инфарктом миокарда: 60 мг в течение первого часа (из них 6-10 мг **струйно** в течение 1-2 мин), затем по 20 мг/ч в течение второго и третьего часов, т.е. всего 100 мг за 3 ч.

С 1989 года применяются методики "ускоренного" введения рекомбинантного **ТАП**. Они значительно более эффективны, чем схема 3-часового введения препарата. Одна из "ускоренных" методик введения **альтеплазы** предложена Purvis et al. (1994): препарат вводится в виде двух болюсов по 50 мг с интервалом в 30 мин.

Создана модифицированная (**негликозилированная**) форма рекомбинантного **ТАП** — препарат **ретеплаза** с более длительным $T_{1/2}$. **Ретеплаза** вводится в виде двух болюсов по 10,000,000 ЕД с интервалом в 30 мин. Препарат считается самым эффективным **тромболитиком** при инфаркте миокарда.

Д. В. Преображенский (1996) приводит следующие данные о частоте **реканализации** коронарной артерии после лечения **тромболитическими** препаратами. **Реканализация** после лечения **стрептокиназой** наблюдается в 43% случаев, **АПСАК** — в 56%, **урокиназой** — в 53%, **проурокиназой** — в 67%, **ТАП** — в 69%. Таким образом, наибольшей **фибринолитической** активностью обладает рекомбинантный **ТАП (альтеплаза)** и наименьшей — **стрептокиназа**.

Основные осложнения **тромболитической** терапии:

- кровотечения и внутричерепные кровоизлияния (в 0.1-1% случаев); это осложнение чаще наблюдается при лечении **ТАП** и реже при лечении **стрептокиназой**;
- **ретромбоз инфарктобусловившей** коронарной артерии после успешной тромболитической терапии встречается примерно в 15-20% случаев. По сводным данным частота **реокклюзии** составила после лечения **ТАП** — 13%, **урокиназой** — 10%, **стрептокиназой** — 9%, **АПСАК** — 2.4%. Низкую частоту реокклюзии инфарктобусловившей коронарной артерии после применения **АПСАК** объясняют как длительным $T_{1/2}$, так и

отсутствием избирательности к связанному с фибрином **плазминогену**. **Ретромбоз** не всегда приводит к развитию повторного инфаркта миокарда. Применение гепарина и аспирина позволяет снизить риск развития **ретромбоза** и повторного инфаркта миокарда после **тромболитической** терапии (Я. Гурски, В. Дмоховска-Врублевска, 1993).

При развитии кровотечений в ходе тромболитической терапии следует переливать свежзамороженную плазму и применять ингибиторы фибринолиза. В качестве ингибиторов фибринолиза используются следующие препараты:

- **ε-аминокапроновая кислота (ЭАКК, амикар)** — 100 мл 5% раствора вводится внутривенно капельно в течение 30 мин, затем по 1 г/ч до остановки кровотечения;
- **ПАМК(ПАМБА, гумбикс, стриптосолют)** обладает малой токсичностью, по антифибринолитической активности в 3 раза превосходит ЭАКК, вводится внутривенно капельно по 1-3 г 3-4 раза в день;
- **транексамовая кислота (циклокапрон, френолиз, экзацил)** в 10 раз активнее, чем ЭАКК, применяется внутривенно капельно по 1-1.5 г 3 раза в день;
- **апротинин (трасилол, контрикал)** — ингибитор протеолитических ферментов и фибринолиза, применяется внутривенно капельно по 300,000 МЕ.

Ингибиторы фибринолиза следует применять для лечения геморрагических осложнений тромболитической терапии с большой осторожностью, лишь при кровотечениях, угрожающих жизни больного, что связано с повышенным риском развития повторного тромбоза при использовании данных препаратов у больных инфарктом миокарда.

Противопоказания к лечению **тромболитическими** средствами:

- острое внутреннее кровотечение;
- недавняя (в течение 10 дней) обширная операция, травма с повреждением внутренних органов;
- недавняя (в течение 2 месяцев) травма или операция на головном или спинном мозге;
- неконтролируемая артериальная **гипертензия** (АД более 200/120 мм рт. ст.);
- геморрагический диатез, включая **тромбоцитопению**;
- геморрагический инсульт в анамнезе;
- расслаивающая аневризма аорты;
- острый панкреатит;

- аллергическая реакция на **натромболитический** препарат.

3.2. Лечение гепарином

В остром периоде инфаркта миокарда гепарин назначают исходя из следующих соображений:

- гепарин является дополнительным **антитромботическим** средством во время и после **тромболитической** терапии в целях предупреждения **ретромбоза**;
- гепарин обеспечивает профилактику дальнейшего **тромбообразования** в бассейне коронарной артерии, **кровообеспечивающей** зону инфаркта миокарда;
- применение гепарина уменьшает частоту пристеночного тромбоза левого желудочка, предупреждает венозные тромбозы и **тромбоэмболические** осложнения;
- гепарин снижает смертность и частоту рецидивов при инфаркте миокарда (MacMahon, 1988).

Гепарин является антикоагулянтом прямого действия, тормозит **тромбообразование**, способствуя инактивации тромбина его физиологическим ингибитором антитромбином III. Гепарин соединяется с антитромбином III. Комплекс гепарин-антитромбин III тормозит действие не только тромбина, но и активных факторов свертывания XII и XI, а также **плазмина** и **калликреина**. Кроме антитромбина III гепарин использует для своего действия также II гепариновый кофактор плазмы. Активируя **липопротеинлипазу**, гепарин оказывает **гиполипидемический** эффект. Он также тормозит пролиферацию **гладкомышечных** клеток сосудистой стенки, проявляет противовоспалительное и мочегонное действие, уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает коллатеральное кровообращение.

Коммерческие препараты гепарина являются смесью низкомолекулярной (7000 **дальтон**) и высокомолекулярной (более 25,000 **дальтон**) фракций. Высокомолекулярная фракция гепарина имеет два активных центра: один — для связывания с антитромбином III, другой — реагирующий с тромбоцитами и снижающий их агрегацию. Низкомолекулярная фракция гепарина обладает только одним центром связывания, аффинным к антитромбину III, и, следовательно, оказывает меньшее влияние на агрегацию тромбоцитов и реже вызывает **тромбоцитопению**.

Согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов и Американской кардиологической ассоциации, лечение гепарином должно начинаться во время или сразу после проведения **тромболизиса**. Оптимальным путем введения гепарина является внутривенное непрерывное введение со скоростью около 1000 ЕД/ч круглосуточно с помощью **инфузомата**. При невыполнимо-

ста непрерывной инфузии гепарин вводят шприцем в **интравенозный** катетер каждые 2 ч в удвоенной дозе (по 2000 ЕД). Можно воспользоваться методом введения гепарина под кожу живота по 5000 ЕД с интервалом 4 ч.

Д. Алперт, Г. Френсис (1994) рекомендуют ввести 5000 ЕД гепарина внутривенно **струйно** с переходом на постоянную инфузию 32,000 ЕД в течение 24 ч. Дозу гепарина корректируют, ориентируясь на активированное частичное **тромбопластиновое** время (АЧТВ). Доза гепарина считается оптимальной, если АЧТВ в течение 24-72 ч будет в 1.5-2 раза выше исходного. Нормальное АЧТВ — 30-35 с. Можно ориентироваться на время свертывания крови. При адекватной дозе гепарина время свертывания крови увеличивается в 2 раза по сравнению с нормой.

Следует обратить внимание на то, что нитроглицерин способен ослаблять **антикоагулянтное** действие гепарина. По данным Becker и соавт. (1990) **резистентность** к гепарину возникает при внутривенном введении высоких доз нитроглицерина (скорость инфузии более 350 мкг/мин) и сопровождается снижением концентрации антитромбина III в плазме крови.

Общая продолжительность **гепаринотерапии** при неосложненном инфаркте миокарда — от 3 до 7 дней.

Побочные эффекты гепаринотерапии:

- геморрагический синдром;
- **тромбоцитопения** (в 2.4% случаев);
- кожная сыпь и другие аллергические реакции;
- алоpecia;
- остеопороз;
- некроз кожи при подкожном введении;
- **гипоальдостеронизм**;
- повышение содержания в крови **аланиновой трансминазы**.

Лечение гепарином противопоказано при **тромбоцитопении** и геморрагических диатезах, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, недавнем (в течение 10 дней) кровотечении из **желудочнокишечного** тракта или мочеполовых путей, перикардите (в том числе при синдроме **Дресслера**) из-за возможности возникновения гемоперикарда, острой аневризме сердца в связи с риском разрыва миокарда и гемотампонады.

При возникновении кровотечений во время лечения гепарином в качестве антидота вводят внутривенно струйно или капельно **протаминсульфат** из расчета 10-15 мг на 1000 ЕД гепарина, если с момента его последнего введения прошло не более 15 мин. Через 30 мин после введения гепарина дозу **протаминсульфата** можно уменьшить до 5 мг на 1000 ЕД гепарина. Обычно вводят внутривенно 50 мг препарата в течение 10 мин (при необходимо-

сти — до 200 мг в течение 2 ч). Следует помнить о том, что **протаминсульфат** может вызывать анафилактическую реакцию.

При лечении гепарином возможен феномен "отмены" или "реактивации". Он был описан **Theroux** и соавт. в 1991 г у больных нестабильной стенокардией и заключается в увеличении риска обострения заболевания, развития инфаркта миокарда и клинической смерти после прекращения **гепаринотерапии**. Феномен "отмены" может развиваться после окончания гепаринотерапии и у больных инфарктом миокарда. Для профилактики данного осложнения следует отменять гепарин не сразу, а постепенно снижая суточную дозу, кроме того, перед отменой гепарина целесообразно назначить **антиагреганты**.

3.3. Лечение гирудином

Гирудин является **антикоагулянтным** веществом, вырабатываемым в организме пиявок. Он представляет собой полипептид, содержащий 66 аминокислотных остатков, его молекулярная масса около 7000 **дальтон**. Гирудин является самым сильным и специфическим ингибитором тромбина, независимым от анти-тромбина III. Гирудин предотвращает все эффекты тромбина — не только превращение фибриногена в фибрин, но и активацию факторов свертывания V, VIII, XIII.

В настоящее время налажено промышленное производство гирудина на основе ДНК-рекомбинантного метода. Швейцарская фирма "**Ciba-Geigy**" выпускает **рекомбинантный десульфатгирудин**. Его можно применять подкожно и внутривенно. При внутривенном введении скорость инфузии должна составлять 0.02-0.05 мг/кг/ч, подкожно препарат вводится в дозе 0.3-0.5 мг/кг 2-3 раза в сутки. Лечение проводится под контролем АЧТВ (оптимальная величина при лечении — в 1.5-2 раза выше исходной). По данным Саппо и соавт. (1994) рекомбинантный гирудин является более эффективным прямым антикоагулянтом, чем гепарин и перспективен как дополнительный препарат при проведении **тромболитической** терапии.

3.4. Лечение антиагрегантами

Лечение антиагрегантами является общепринятым и обязательным при инфаркте миокарда. Наиболее часто применяется *аспирин* (ацетилсалициловая кислота). Механизм **антиагрегантного** действия аспирина изложен в гл. "Лечение хронической **ишемической** болезни сердца". Аспирин **назначается** одновременно с **гепаринотерапией** или с первого же дня инфаркта миокарда, с началом лечения **тромболитическими** препаратами в дозе, угнетающей образование **проагреганта тромбосана**, но не угнетающей синтез **антиагреганта простациклина**, — 160-325 мг в сутки. Лечение аспирином проводится в течение нескольких месяцев (вплоть до 1

года), что является также профилактикой развития повторного инфаркта миокарда.

Согласно результатам международного исследования Second International Study of Infarct Survival (1988), лечение больных инфарктом миокарда **стрептокиназой** в сочетании с аспирином уменьшало **5-недельную** смертность на 53%, а монотерапия аспирином — на 23%. Комбинированная терапия стрептокиназой и аспирином уменьшала частоту развития повторного инфаркта миокарда на 38%.

При наличии противопоказаний к назначению аспирина (язва желудка и двенадцатиперстной кишки, аспириновая бронхиальная астма, аллергические реакции) в качестве **антиагреганта** можно применять **тиклопидин (тиклид)** по 0.25 г 1-2 раза в день.

3.5. Использование непрямых антикоагулянтов

Непрямые антикоагулянты для лечения острого инфаркта миокарда в настоящее время практически не применяются. Это объясняется тем, что больные инфарктом миокарда получают лечение **гепарином, тромболитическими** препаратами, аспирином и такая терапия является эффективной как в плане снижения летальности при инфаркте миокарда, так и в плане профилактики повторного инфаркта миокарда. Следовательно, нет надобности в применении непрямых антикоагулянтов, которые создают опасность развития кровотечения при назначении эффективных доз, вызывающих **гипокоагуляцию**.

4. Предупреждение опасных для жизни аритмий

В первые 2-4 ч после появления клинических и электрокардиографических признаков инфаркта миокарда смерть чаще всего наступает от фибрилляции желудочков. В целях профилактики фибрилляции желудочков традиционно предлагается применять **лидокаин**. Рекомендуется первоначально ввести внутривенно **струйно** 4-5 мл 2% раствора **лидокаина** (80-100 мг), затем наладить внутривенное капельное введение 6 мл 2% раствора препарата в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 17-20 капель в минуту. Спустя 15 мин от начала капельного введения целесообразно снова ввести внутривенно струйно 40 мг (2 мл 2% раствора) лидокаина.

Существует и вторая методика профилактического введения лидокаина: вначале внутривенно 120 мг (6 мл 2% раствора), а затем внутримышечно 2-4 мл 10% раствора (200-400 мг) каждые 4 ч.

Однако результаты 14 выборочных контролируемых исследований (MacMahon, 1988) показали, что:

- профилактическое внутривенное введение **лидокаина** в первые часы инфаркта миокарда снижает частоту фибрилляции желудочков на 31%, внутримышечное введение — на 40%;
- профилактическое введение лидокаина увеличивает смертность в среднем на 38% и особенно смертность от асистолии (вдвое).

Учитывая изложенное, в настоящее время принято считать, что **лидокаин** при инфаркте миокарда не следует применять с профилактической целью, его целесообразно использовать только при развитии желудочковой **экстрасистолии** и тахикардии. Профилактическое введение лидокаина, по мнению американских экспертов, показано только больным с высоким риском развития фибрилляции желудочков, т.е. лицам молодого возраста без указаний на сердечную недостаточность в анамнезе и больным в первые 6 ч после развития инфаркта миокарда. Не рекомендуется профилактическое применение лидокаина у лиц пожилого возраста (старше 60 лет) из-за высокого риска развития токсических явлений и у больных, обратившихся за медицинской помощью через 6 ч после возникновения инфаркта миокарда.

В настоящее время показано, что при инфаркте миокарда в профилактике развития фибрилляции желудочков и других опасных аритмий большую роль играет внутривенное введение **β -адреноблокаторов¹** и **магния сульфата**.

Исследованиями Becker, Gore (1991), Тео (1990) установлено, что внутривенное введение магния сульфата больным инфарктом миокарда на 50% снижает частоту серьезных желудочковых аритмий и вдвое уменьшает смертность от инфаркта миокарда, а смертность от желудочковых аритмий — более чем в 3 раза. Одногодичная смертность в группе больных инфарктом миокарда, которым вводился магния сульфат, снижалась до 20% по сравнению с 32% в контрольной группе.

Предполагается, что **кардиопротекторное** действие магния при инфаркте миокарда обусловлено его антиаритмическим, антиишемическим, антиспастическим и **антитромботическим** эффектами. В основе этих эффектов лежит конкурентный антагонизм с ионами кальция.

Магния сульфат в остром периоде инфаркта миокарда вводят следующим образом: 22 г магния сульфата растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно капельно в течение 48 ч (6 г — в первые 3 ч, 10 г — в течение 21 ч, 6 г — в течение вторых суток). При приготовлении раствора магния сульфата можно использовать **ампульный 25%** раствор (10 мл 25% раствора магния сульфата содержат 2.5 г вещества).

¹О внутривенном введении **β -адреноблокаторов** см. далее в настоящей главе.

5. Ранняя реваскуляризация и ограничение размеров инфаркта миокарда

Еще в 1974 г. Braunwald и Магоко писали: "Уменьшение размеров инфаркта миокарда — идея, время которой наступило".

Ограничить зону ишемии и некроза миокарда можно путем:

- восстановления коронарного магистрального кровотока и коллатерального кровообращения;
- гемодинамической разгрузки сердца.

Восстановление коронарного магистрального кровотока способствует реваскуляризации миокарда и осуществляется с помощью тромболитической терапии (см. выше), а также хирургическими методами (чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика, аорто-коронарное шунтирование). Е. И. Чазов (1992) указывает, что раннюю чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику следует проводить при неэффективности тромболитической терапии.

Для улучшения кровоснабжения ишемизированного миокарда и, следовательно, ограничения зоны некроза используется также синхронизированная с ЭКГ ретроградная перфузия коронарного синуса артериальной кровью. Во время диастолы артериальная кровь по катетеру подается в коронарный синус, обеспечивая ретроградное (по коронарным венам) кровоснабжение ишемизированного миокарда. Отток венозной крови из коронарного русла осуществляется во время систолы.

Уменьшение гемодинамической нагрузки также ограничивает зону некроза и ишемии миокарда. С целью гемодинамической разгрузки используется метод **внутриаортальной баллонной контрпальсации**, а также лечение периферическими **вазодилататорами** и **β-адреноблокаторами**. Метод внутриаортальной контрпульсации заключается в том, что раздувание введенного в грудную аорту баллончика в период диастолы вызывает образование ретроградной волны, что вызывает повышение коронарного перфузионного давления и увеличение коронарного кровотока. В период систолы за счет спадения баллончика давление в аорте падает, уменьшается систолическая нагрузка на левый желудочек и, следовательно, снижается потребность миокарда в кислороде.

Для ограничения зоны ишемии и некроза миокарда предложены многочисленные лекарственные средства, но установлено, что ограничить зону некроза могут только нитраты, β-адреноблокаторы и антагонист кальция дилтиазем.

5.1. Применение нитратов

Нитраты оказывают **антиангинальный** эффект, снижают после- и особенно **преднагрузку** на левый желудочек, уменьшают по-

требность миокарда в кислороде, увеличивают коронарный и коллатеральный кровоток в направлении **ишемизированного**, но еще жизнеспособного миокарда. Механизм действия нитратов изложен в гл. "Лечение хронической ишемической болезни сердца".

В связи с выраженной способностью нитратов ограничивать зону ишемии и некроза миокарда в настоящее время принята тактика — проводить внутривенную инфузию нитроглицерина в течение 48-72 ч всем больным инфарктом миокарда с адекватным уровнем АД (систолическое АД более 100 мм рт. ст.) (Д. Алперт, Г. Френсис, 1994).

А. Л. Сыркин (1991) рекомендует вводить нитроглицерин **внутривенно капельно** следующим образом: 2 мл 1% раствора нитроглицерина разводят в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида. Скорость инфузии вначале составляет 4 капли в минуту (25 мкг/мин) и затем увеличивается на 2 капли в минуту каждые 5-10 мин. При этом необходимо ориентироваться на уровень АД (систолическое АД должно снижаться на 15-20% от исходного, но не падать ниже 90 мм рт. ст.). Чувствительность к внутривенному введению нитроглицерина очень индивидуальна, так что скорость введения может достигать даже 30-32 капель в минуту. Обычно средняя скорость вливания — 10-15 капель в минуту. При внутривенном введении нитроглицерина на фоне продолжающихся болей доза подбирается с учетом обезболивающего эффекта. При этом обычная терапевтическая доза составляет 50-100 мкг/мин. Внутривенное введение нитроглицерина производится обычно в течение трех, при необходимости — пяти суток.

Внутривенную инфузию нитроглицерина лучше осуществлять с помощью специальных дозирующих приборов — **инфузоматов**.

Установлено снижение смертности в остром периоде инфаркта миокарда при внутривенном введении нитроглицерина на протяжении от 24 до 72 ч на 49% по сравнению со смертностью в группе больных, не лечившихся внутривенным введением нитроглицерина. Внутривенное введение нитроглицерина особенно показано при осложнении инфаркта миокарда сердечной недостаточностью, отеком легких.

После окончания внутривенных вливаний нитроглицерина переходят на прием нитратов пролонгированного действия внутрь, например, **изосорбида динитрата** по 20 мг 3-4 раза в день на протяжении всего времени пребывания в блоке интенсивной терапии и в кардиологическом отделении.

Вместо нитроглицерина можно внутривенно вводить **изокет** (методика изложена в гл. "Лечение хронической ишемической болезни сердца") в течение 3-5 суток. У некоторых больных возможно возобновление болевого синдрома при внутривенном введении нитратов (синдром "коронарного обкрадывания"). В этом случае внутривенное вливание нитратов отменяется.

5.2. Применение β -адреноблокаторов

β -Адреноблокаторы оказывают следующее влияние при инфаркте миокарда:

- снижают потребность миокарда в кислороде и напряжение стенки левого желудочка за счет уменьшения сократительной способности миокарда, ЧСС и системного АД;
- увеличивают доставку кислорода к миокарду в связи с увеличением коллатерального кровотока и улучшают соотношение между кровотоком в **субэндокардиальных** и **субэпикардиальных** слоях миокарда;
- уменьшают токсические, **аритмогенные** и нежелательные метаболические эффекты **катехоламинов**;
- подавляют липолиз, вызываемый катехоламинами, снижают тем самым содержание в крови и миокарде СЖК. В свою очередь это приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде, так как для утилизации СЖК требуется больше кислорода, чем для усвоения глюкозы;
- оказывают антиаритмическое действие и повышают порог возникновения фибрилляции желудочков;
- тормозят агрегацию и активацию тромбоцитов, повышают активность **тромболитической** терапии;
- уменьшают накопление кальция в **ишемизированных** кардиомиоцитах путем блокады **β -адренорецепторов**. Известно, что перегрузка клеток кальцием нарушает окислительное **фосфорилирование** и синтез АТФ в митохондриях, вызывает повреждение клеточных мембран вследствие активации **Ca^{2+} -зависимых протеаз** и липаз. β -Адреноблокаторы устраняют неблагоприятные эффекты перегрузки миокарда кальцием и улучшают состояние миокарда.

Следовательно, **β -адреноблокаторы** оказывают **кардиопротекторное** действие и ограничивают зону ишемии и некроза миокарда.

Установлено, что раннее (т.е. в первые 4-6 ч) применение **β -адреноблокаторов** снижает смертность в первую неделю острого периода инфаркта миокарда в среднем на 13%, причем в первые 2 дня заболевания — на 25%. Снижение смертности при лечении **β -адреноблокаторами** происходит за счет уменьшения случаев смерти от разрыва миокарда и фибрилляции желудочков.

Раннее применение **β -адреноблокаторов** в остром периоде инфаркта миокарда позволяет уменьшить риск развития нефатального повторного инфаркта миокарда (или рецидива) в среднем на 19% и остановки сердца в среднем на 16%.

Д. В. Преображенский (1994) пишет, что "анализ данных современной литературы свидетельствует о благоприятном влиянии **β -адреноблокаторов** на течение и исходы острого инфаркта миокарда при внутривенном введении в первые часы заболевания с последующим переходом на прием препаратов внутрь в течение 1-3 недель. При отсутствии противопоказаний **β -адреноблокаторы** рекомендуется назначать всем больным с подозрением на острый инфаркт миокарда."

Установлено, что эффективны в отношении ограничения зоны некроза при инфаркте миокарда только **ρ -адреноблокаторы** без внутренней **симпатомиметической** активности (метопролол, атенолол или **тенормин**, тимолол, **соталол**) независимо от наличия или отсутствия **кардиоселективности**. Однако **кардиоселективные ρ -адреноблокаторы** (метопролол, спесикор, атенолол) более безопасны, так как не увеличивают общее периферическое сопротивление и **посленагрузку** на левый желудочек.

В первые часы острого инфаркта миокарда **ρ -адреноблокаторы** следует вводить внутривенно **струйно** медленно под контролем ЧСС, АД и ЭКГ, а затем переходить на поддерживающую пероральную терапию.

β -Адреноблокаторы не назначают или их внутривенное введение прекращают, если ЧСС становится меньше 50 мин^{-1} , систолическое АД падает ниже 100 мм рт. ст. , появляются клинические признаки сердечной недостаточности, интервал PQ удлиняется свыше 0.22 с. , развивается **атриовентрикулярная блокада II-III ст.** Лечение **β -адреноблокаторами** противопоказано больным с хроническим **обструктивным** бронхитом, бронхиальной астмой.

Поддерживающие дозы **ρ -адреноблокаторов** должны быть такими, чтобы поддерживать ЧСС в пределах $55-62 \text{ мин}^{-1}$, систолическое АД — выше $95-100 \text{ мм рт. ст.}$, но не более 120 мм рт. ст.

Лечение **ρ -адреноблокаторами** особенно показано при сочета-

Табл. 30. Схемы назначения **ρ -адреноблокаторов** больным инфарктом миокарда (Д. В. Преображенский, 1994)

Препарат	Начальная терапия	Поддерживающая терапия
Пропранолол (индерал, обзидан, анаприлин)	Внутривенно 0.1 мг/кг в виде трех равных доз с интервалом 5 мин	Внутрь через 1 ч после внутривенного введения по $20-80 \text{ мг}$ каждые 6 ч
Метопролол (беталок, лопрессор , спесикор)	Внутривенно 15 мг в виде трех равных доз с интервалом 2 мин	Внутрь по 50 мг каждые 6 ч в течение первых 48 ч , затем по 100 мг 2 раза в сутки
Атенолол (тенормин)	Внутривенно $5-10 \text{ мг}$ дробно	Внутрь по 50 мг 2 раза в сутки

нии инфаркта миокарда с артериальной **гипертензией**, синусовой тахикардией, ранней **постинфарктной** стенокардией, мерцательной аритмией (тахисистолическая форма) (табл. 30).

Обычно **обзидан** вводится внутривенно капельно (10 мг препарата в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида) со скоростью 20-30 капель в минуту в течение 4-6 часов. Суточная доза при непрерывном введении может составлять 40 мг. **Поддерживающая** терапия состоит в приеме **обзидана** внутрь в дозе 20-40 мг 3-4 раза в сутки.

Предполагается, что перспективным будет применение у больных инфарктом миокарда нового **β -адреноблокатора** ультракороткого действия — *эсмолола*.

Приводим рекомендации Д. Алперта и Г. Френсиса (1994) по применению **β -адреноблокаторов** при инфаркте миокарда.

1. Лечение **β -адреноблокаторами** можно начинать сразу же при поступлении больного или на 5-7-й день после возникновения инфаркта миокарда.

Рекомендуемые дозировки **β -адреноблокаторов** для приема внутрь:

- тимолол — по 10 мг 3 раза в сутки;
- метопролол — по 100 мг 2 раза в сутки;
- пропранолол — по 180-240 мг в сутки в 2 или 3 приема;
- **атенолол** — 50-100 мг в сутки.

Рекомендуемые дозировки для внутривенного применения:

- метопролол вводят внутривенно в дозе 15 мг на протяжении 15 мин, а затем назначают внутрь по 100 мг 2 раза в сутки;
- пропранолол вводят внутривенно в дозе 5-8 мг в течение 10-15 мин, а затем назначают внутрь в суточной дозе 180-240 мг в 2-3 приема;
- атенолол вводят внутривенно в дозе 5 мг в течение 10 мин, спустя 20 мин — еще 5 мг, а затем назначают внутрь по 50 мг ежедневно.

2. Терапию **β -адреноблокаторами** продолжают по крайней мере в течение 12-18 месяцев. При отсутствии побочных действий **β -адреноблокаторов** возможно назначение этих препаратов на неопределенно длительное время.

3. **β -Адреноблокаторы** назначают всем больным (при отсутствии противопоказаний) после перенесенного инфаркта миокарда, включая получавших **тромболитическую** терапию. Максимальный терапевтический эффект **β -адреноблокаторы** дают в следующих случаях:

- инфаркт миокарда, осложненный незначительной или умеренной недостаточностью и постоянной желудочковой эктопической активностью;
- положительный результат пробы с физической нагрузкой после перенесенного инфаркта миокарда (т.е. ишемический тип реакции на нагрузку);
- инфаркт миокарда без формирования патологических зубцов Q и нестабильная стенокардия.

5.3. Применение антагонистов кальция

Антагонисты кальция дают следующие положительные эффекты:

- уменьшают потребность миокарда в кислороде за счет снижения АД, ЧСС, сократительной способности миокарда;
- вызывают **дилатацию** коронарных артерий;
- увеличивают кровоток по коронарным **коллатералям**;
- уменьшают накопление кальция в **ишемизированных кардиомиоцитах** и тем самым снижают **кальцийзависимую** активацию протеолитических ферментов, липаз и АТФ-азы;
- оказывают антиаритмическое действие;
- тормозят агрегацию тромбоцитов.

Однако согласно результатам обширных контролируемых исследований, выполненных в последние годы, установлено, что антагонисты кальция первого поколения (**верапамил**, нифедипин, дилтиазем) не оказывают существенного влияния на прогноз жизни у больных инфарктом миокарда. В то же время показано, что дилтиазем ограничивает размеры зоны некроза. Gibson с соавт. (1986) установили, что дилтиазем в суточной дозе 360 мг, назначаемый внутривенно капельно в первые 24-72 ч после развития **не-Q-ИМ** (т.е. при инфаркте миокарда с отсутствием зубца Q), эффективно предупреждает повторный инфаркт миокарда и снижает частоту рефрактерной постинфарктной стенокардии. Учитывая это, следует считать, что применение **дилтиазема** целесообразно у больных с **не-Q-ИМ**, протекающим без недостаточности кровообращения или выраженного снижения сократительной функции левого желудочка (фракция выброса более 40%).

При **трансмуральном** инфаркте миокарда (с патологическими зубцами Q) антагонисты кальция нецелесообразны.

В целом, для ограничения зоны некроза при инфаркте миокарда предпочтительнее применять **β-адреноблокаторы** и нитраты.

6, Лечение метаболическими кардиопротекторами

Применение лекарственных средств, улучшающих метаболические процессы в миокарде, способствует ограничению зоны ишемии при инфаркте миокарда, улучшает функциональное состояние миокарда. Рекомендуются следующие мероприятия.

В экспериментальных работах показано, что внутривенное введение *глюкозо-инсулино-калиевой смеси* ("поляризующей смеси") способствует уменьшению размеров некроза. Состав поляризующей смеси: 250 мл 10% раствора глюкозы, 100 мл 4% раствора калия хлорида, 6-8 ЕД инсулина. Поляризующая смесь вводится внутривенно капельно 1 раз в день. Д. Алперт, Г. Френсис (1994) указывают, что клинические наблюдения дают противоречивые результаты, поэтому рутинное назначение поляризующей смеси при инфаркте миокарда не всеми признается целесообразным. Более оправдано назначение диеты, богатой калием (см. гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения").

Многие специалисты рекомендуют применение сбалансированных поливитаминных комплексов, витамина Е, лечение рибоксинном (см. гл. "Лечение хронической ишемической болезни сердца").

Жирорастворимый **антиоксидант витамин Е** (α -токоферол) назначается внутримышечно по 1 мл 30% раствора 4 раза в сутки в первые 3 дня и по 1 мл 2 раза в сутки в последующие 12-15 дней.

Целесообразно в первые трое суток использовать водорастворимый ферментативный антиоксидант цитохром С (см. гл. "Лечение стабильной стенокардии") внутривенно капельно (40-60 мг препарата в 400 мл 5% раствора глюкозы) со скоростью 20-30 капель в минуту в течение 6 часов.

Л. А. Лещинский, А. Е. Второв (1983) рекомендуют для улучшения метаболизма в миокарде внутривенное капельное введение *альвезина* и внутримышечное введение *ретаболила*.

Неотон (фосфокреатин) — играет ключевую роль в энергообеспечении мышечного сокращения. Фосфокреатин, или креатинфосфат, является переносчиком энергии от митохондрий к комплексу актин-миозин. Экспериментальные исследования в ряде лабораторий показали, что фосфокреатин обеспечивает более эффективное восстановление сократительной функции миокарда после ишемии и уменьшает объем поражения сердечной мышцы. Сокращение зоны ишемии миокарда связывают с улучшением микроциркуляции за счет тормозящего воздействия **фосфокреатина** на агрегацию тромбоцитов. Обнаружен также антиаритмический эффект фосфокреатина, что обусловлено ингибированием накопления **аритмогенных лизофосфатидов** в сарколемме кардиомиоцитов.

У больных инфарктом миокарда, получавших в остром периоде заболевания нитратное лечение неотоном, вдвое реже развивалась сердечная недостаточность, уменьшалась частота желудочковых аритмий, рецидивов инфаркта миокарда и постинфарктной стенокардии (Н. Перепеч, 1993).

Положительное влияние неотона на процесс репарации выражалось также в уменьшении частоты образования аневризмы сердца.

Летальность при инфаркте миокарда у леченых неотоном была в 1.5-2 раза меньше, чем у получавших традиционную терапию.

Минимальная курсовая доза неотона составляет 30 г, из которых 10 г (2 г внутривенно **струйно** и 8 г **капельно**) вводят в первые сутки заболевания, а остальные 20 г — со вторых по шестые сутки (по 2 г 2 раза в день). Увеличение дозы неотона в первые сутки до 20 г и более сопровождается усилением **гемодинамического** и аритмического эффектов, но главный фактор, определяющий эффективность терапии, — время первой инъекции. Оптимальный срок начала лечения — первые 6 ч с момента появления клинических признаков инфаркта миокарда.

Неотон может применяться и для лечения **ХНК**, не вызывает **аллергических** реакций. Препарат улучшает сократимость миокарда,

табл. 31. Эффективность различных видов терапии в остром периоде инфаркта миокарда (Д. В. Преображенский, 1994)

Вид терапии	Влияние на смертность, %	Влияние на частоту раннего повторного инфаркта миокарда, %
Лидокаин (внутривенно, внутримышечно)	+10	—
Магний (внутривенно)	-50	—
Стрептокиназа (внутрикоронарно)	-18	+100
Стрептокиназа (внутривенно)	-26	+57
- в первые 6 ч	-26	—
- позднее 6 ч	-17	—
АПСАК (внутривенно)	-52	—
Рекомбинантный ТАП (внутривенно)	-26	—
β-Адреноблокаторы	-13	-19
Гепарин (внутривенно, подкожно)	-17	-22
Аспирин (внутрь)	-21	-44
Нитраты (внутривенно)	-35	—
Антагонисты кальция	+10	—
- верапамил	-40	—
- нифедипин	+13	—
- дилтиазем	+23	—

уменьшает **преднагрузку** (за счет **венодилатации**).

Целесообразно **применять гиполипидемические кардиопротекторы**, одновременно обладающие **антиоксидантным** действием:

- **ксантинола никотинат** по 150-225 мг 3-4 раза в сутки в остром и **подостром** периодах инфаркта миокарда;
- **пантотеин (пантетин)** по 150-200 мг 3-4 раза в сутки в течение 12-15 дней.

В табл. 31 представлена эффективность различных видов лечения в остром периоде инфаркта миокарда по данным контролируемых исследований.

Из таблицы следует, что современная терапия неосложненного инфаркта миокарда должна включать **нитраты**, **тромболитические препараты (стрептокиназа, АПСАК, ТАП)**, гепарин, аспирин, **β-адреноблокаторы** (без внутренней симпатомиметической активности).

7. Нормализация функционального состояния центральной нервной системы

В остром периоде инфаркта миокарда больные могут испытывать чувство страха смерти, тревогу, возможны депрессия, неуверенность в себе, в предстоящей жизни после стационарного этапа лечения.

Поэтому всем больным показаны рациональная психотерапия, самовнушение, аутотренинг, необходимо создать благоприятную психоэмоциональную обстановку вокруг больного.

Положительное влияние на психическое состояние больного оказывает **нейролептанальгезия**.

Для лечения невротических состояний назначают настои корня валерианы, травы пустырника, при недостаточной их эффективности применяют транквилизаторы феназепам (по 0.25 мг 3 раза в день), диазепам (по 2.5 мг 3 раза в день).

При развитии выраженных кардиофобических, депрессивных, ипохондрических, истерических реакций используются психотропные средства.

Приводим схему применения психотропных средств при невротических и психастенических реакциях у больных инфарктом миокарда (М. Я. Руда, А. П. Зыско, 1981):

- **кардиофобическая** — феназепам по 0.25-0.5 мг или диазепам (седуксен) по 2.5-5 мг 3-4 раза в день в комбинации с **трифтазином (стелазиним)** по 2.5 мг 1-2 раза в день, при необходимости сочетая с **нитразепамом** (эуноктином, **радедормом**) по 10 мг за 1 ч до сна или **левопромазином** (тизерцином) по 6-8 мг за 2 ч до сна;

- депрессивная (тревожно-депрессивная) — азафен по 25 мг 3-4 раза в день в комбинации с **феназепамом** по 0.5-1 мг или **диазепамом**, **нитразепамом** по 5-10 мг за 1 ч до сна или (и) **левопромазином** по 6-8 мг за 2 ч до сна. В резистентных случаях присоединяют **амитриптилин** в суточной дозе 30-50 мг (дозу распределяют равномерно в течение дня);
- ипохондрическая (депрессивно-ипохондрическая) — лечение то же, что и при **кардиофобической** реакции. В резистентных случаях: **амитриптилин** в суточной дозе 30-50 мг в комбинации с **трифтазином** по 2.5 мг 2-3 раза в день или **диазепамом** по 2.5-5 мг 3 раза в день;
- истерическая — **тиоридазин (меллерил, сонапакс)** по 10-20 мг или **френолон** по 5 мг 3-4 раза в день, при необходимости комбинируя с **левопромазином** по 6-8 мг за 2 ч до сна;
- **анозогностическая** — **тиоридазин** по 10-20 мг 3-4 раза в день.

При астенических нарушениях:

- нерезко выраженных — **оксазепам (тазепам)**, **элиниум**, **напонтон** по 10 мг или **диазепам** по 2.5 мг 3 раза в день;
- выраженных — **френолон** по 5 мг 3 раза в день, можно в комбинации с **диазепамом** по 2.5 мг 3 раза в день;
- в резистентных случаях — **амитриптилин** в суточной дозе 30-60 мг.

При развитии психоза рекомендуется однократное внутривенное или внутримышечное введение 5-10 мг **галоперидола** (1-2 мл 0.5% раствора) в сочетании с внутримышечным введением 25 мг **аминазина** (1 мл 2.5% раствора). Может быть эффективным также внутривенное введение 10 мг **диазепама**, при необходимости можно повторять введение **диазепама** через каждые 2-3 ч вплоть до купирования психоза.

Для купирования психоза можно применить медленное внутривенное введение 1-2 мл 0.25% раствора **дроперидола** (под контролем АД) через каждые 2-3 ч.

8. Режим и стационарный этап реабилитации больных инфарктом миокарда

В последние 20 лет пересмотрены рекомендации по режиму больного инфарктом миокарда и сроки его стационарного лечения. Прежде рекомендовалась полная иммобилизация в течение 3 недель с соблюдением в последующем менее строгого постельного режима, а затем постепенная, осторожная активизация в течение 6-8 недель. Однако было показано, что длительный постельный

режим приводит к снижению эффективности функционирования сердечно-сосудистой системы, мышечной слабости, **остеопорозу**, парезу кишечника, запорам, **гипостатическим** пневмониям, **тромбоэмболическим** осложнениям. Установлено, что ранняя ускоренная активизация больных приводит к сокращению сроков постельного режима, предупреждает развитие застойных пневмоний, атрофии мышц, **остеопороза** и других осложнений, снижает стоимость стационарного лечения.

В настоящее время продолжительность стационарного лечения неосложненного инфаркта миокарда составляет в среднем около 3 недель. Многие специалисты предлагают выписывать больных в более ранние сроки. Д. Алперт, Г. Френсис (1994) считают, что при удовлетворительном состоянии и при отсутствии осложнений можно выписывать больного на 7-10-е сутки. Однако единого мнения о сроках стационарного лечения больных инфарктом миокарда нет.

Наиболее распространенные сроки стационарного лечения больных инфарктом миокарда таковы:

- при мелкоочаговом инфаркте миокарда без существенных осложнений — в среднем 3-4 недели;
- при крупноочаговом, в том числе **трансмуральном**, без существенных осложнений — в среднем 4-5 недель;
- при осложненных формах инфаркта миокарда — более 4-5 недель в зависимости от состояния больных (Л. Ф. Николаева, Д. М. Маров, 1988).

Задачами стационарного лечения и реабилитации больных инфарктом миокарда являются предупреждение и лечение осложнений, достижение оптимального для больного состояния, стабилизация клинических, лабораторных и инструментальных данных, достижение такого уровня физической активности **больного**, при котором он мог бы обслуживать себя, подниматься на один этаж, совершать прогулки по 2-3 км в 2-3 приема.

Итоговая цель стационарного лечения и реабилитации больных — подготовка их к переводу в отделение реабилитации местного кардиологического санатория. В настоящее время больных направляют на долечивание в местные санатории не ранее чем через 20 дней при мелкоочаговом и через 30 дней — при крупноочаговом инфаркте миокарда.

Реабилитация больных инфарктом миокарда — это комплекс медицинских и социальных мероприятий, направленных на восстановление здоровья и трудоспособности больных (Е. И. Чазов, 1992). Реабилитация имеет физический, психологический и профессиональный аспекты. На стационарном этапе используются физический и психологический аспекты. Физическая реабилитация включает восстановление физической **работоспособности**, что достигается своевременной и адекватной активизацией больных,

ранним назначением лечебной гимнастики, а в дальнейшем ЛФК под контролем врача.

Физическая реабилитация больных инфарктом миокарда детально разработана Л. Ф. Николаевой, Д. М. Ароновым (1988). На протяжении стационарного этапа реабилитационные мероприятия выполняются дифференцированно в зависимости от класса клинической тяжести инфаркта миокарда. Различают четыре класса тяжести инфаркта миокарда. В основу классификации положены размеры некроза (мелкоочаговый, крупноочаговый, **субэндокардиальный**, циркулярный, верхушечный), тяжесть осложнений, разделенных на три группы, возраст, наличие артериальной **гипертензии** в **анамнезе**, сахарного диабета (табл. 32).

Табл. 32. Характеристика классов тяжести инфаркта миокарда в остром периоде болезни

Глубина и обширность поражения миокарда	Осложнения	Коронарная недостаточность	Класс тяжести	
Мелкоочаговый инфаркт миокарда	Осложнения отсутствуют или имеются осложнения 1-й группы	Стенокардии нет или имеются редкие приступы (не более 1 раза в сутки), не сопровождающиеся изменениями на ЭКГ	I	
		Стенокардия умеренной частоты (4-5 приступов в сутки)	II	
		Стенокардия частая (6 приступов в сутки и более)	III	
	Наличие только одного (любого) осложнения 2-й группы	Стенокардии нет или имеются редкие приступы	II	
		Стенокардия умеренной частоты	III	
		Стенокардия частая	III	
	Наличие любого осложнения 3-й группы	Независимо от наличия или отсутствия стенокардии	IV	
		Осложнения отсутствуют или имеются осложнения 1-й группы	Стенокардии нет или имеются редкие приступы	II
			Стенокардия умеренной частоты	III
	Крупноочаговый нетрансмуральный инфаркт миокарда	Наличие только одного (любого) осложнения 2-й группы	Стенокардия частая	IV
			Стенокардии нет или имеются редкие приступы	III
			Стенокардия умеренной частоты	IV
Наличие любого (любох) осложнения 3-й группы		Стенокардия частая	IV	
		Независимо от наличия или отсутствия стенокардии	IV	

Глубина и обширность поражения миокарда	Осложнения	Коронарная недостаточность	Класс тяжести
Трансмуральный или циркулярный субэндокардиальный инфаркт миокарда	Осложнения отсутствуют или имеются осложнения 1-й группы	Стенокардии нет или имеются редкие приступы	III
		Стенокардия умеренной частоты	III
	Наличие только одного (любого) осложнения 2-й группы	Стенокардия частая	IV
		Стенокардии нет или имеются редкие приступы	III
	Наличие любого (любого) осложнения 3-й группы	Стенокардия умеренной частоты или частая	IV
	Независимо от наличия или отсутствия стенокардии	IV	

Классификация тяжести осложнений инфаркта миокарда.

I. Осложнения 1-й группы:

- а) редкая **экстрасистолия** (не более одной экстрасистолы в минуту или частая экстрасистолия, но прошедшая, как эпизод);
- б) **атриовентрикулярная** блокада I ст., существовавшая до развития настоящего инфаркта миокарда;
- в) атриовентрикулярная блокада I ст. только при заднем инфаркте;
- г) синусовая **брадикардия**;
- д) недостаточность кровообращения не выше I ст.;
- е) перикардит **эпистенокардический**;
- ж) блокада ножек пучка Гиса (при отсутствии **атриовентрикулярной** блокады).

II. Осложнения 2-й группы:

- а) рефлекторный шок (**гипотензия**);
- б) атриовентрикулярная блокада выше I ст. (любая) при заднем инфаркте миокарда; атриовентрикулярная блокада I ст. при переднем инфаркте миокарда или на фоне блокады ножек пучка Гиса;
- в) **пароксизмальные** нарушения ритма, за исключением желудочковой **пароксизмальной** тахикардии;
- г) миграция водителя ритма;
- д) экстрасистолия: частая (более одной экстрасистолы в минуту), и (или) **политопная**, и (или) групповая, и (или) ранняя ("R на T") длительная (в течение всего периода наблюдения) или часто повторяющиеся эпизоды;
- е) недостаточность кровообращения **IIА ст.**;
- ж) синдром **Дресслера**;
- з) гипертонический криз (за исключением криза в острейшем периоде);

и) стабильная артериальная **гипертензия** (систолическое АД > 200 мм рт. ст., диастолическое АД > 100 мм рт. ст.).

III. Осложнения 3-й группы:

а) рецидивирующее или пролонгированное течение инфаркта миокарда;

б) состояние клинической смерти;

в) полная **атриовентрикулярная** блокада;

г) атриовентрикулярная блокада I ст. при переднем инфаркте миокарда;

д) острая аневризма сердца;

е) тромбоэмболия в различных органах;

ж) истинный **кардиогенный** шок;

з) отек легких;

и) недостаточность кровообращения, рефрактерная к лечению;

к) **тромбоэндокардит**;

л) желудочно-кишечное кровотечение;

м) желудочковая **пароксизмальная** тахикардия;

н) сочетание двух и более осложнений 2-й группы.

Осложнения 1-й группы практически не удлиняют сроков реабилитации. Осложнения 2-й группы не препятствуют проведению реабилитации, но темпы расширения режима замедляют. Осложнения 3-й группы значительно препятствуют проведению реабилитации и требуют медикаментозного лечения. Сроки активизации и программа реабилитации больных в зависимости от класса тяжести представлены в табл. 33.

Табл. 33. Сроки активизации больных и программа физической реабилитации больных на стационарном этапе (В. М. Алхимович с соавт., 1988)

Ст. актив.	Бытовые нагрузки	ЛФК, физические тренировки	Досуг и программа обучения	День болезни			
				I	II	III	IV
Ia	Поворот на бок, движение конечностями, пользование подкладным судном, прикроватным стульчиком, умывание лежа на боку, пребывание в постели с поднятым головным концом 2-3 раза в день по 10-20 мин, прием пищи , сидя в постели с приподнятым на 45° головным концом		Пользование радионаушниками	1	1	1	1

Ст. актив.	Бытовые нагрузки	ЛФК, физические тренировки	Досуг и программа обучения	День болезни			
				2	2	2-3	3
1Б	То же + присаживание с помощью сестры на постели, свесив ноги , на 5-10 мин (первое присаживание — под контролем инструктора ЛФК) 2-3 раза в день, бритье, чистка зубов, умывание сидя	Комплекс упражнений № 1 (лежа на спине)	То же + чтение Краткое ознакомление с программой реабилитации , назначением оборудования блока, методами обследования Обучение подсчету пульса в целях самоконтроля				
На	То же + более длительное присаживание (до 20 мин) на краю кровати, свесив ноги, 2-3 раза в день, прием пищи сидя, пользование туалетом Пересяживание на стул и выполнение того же объема бытовых нагрузок, сидя на стуле	Комплекс упражнений № 1 (лежа на спине) + физические тренировки малых групп мышц	То же + прием близких родственников (в блок не допускаются) Информация о необходимости и безопасности контролируемых умеренных физических нагрузок; ознакомление с тем, что такое приступ стенокардии и тактика борьбы с ним	3-4	5-6	6-7	7-8
II Б	То же + ходьба по палате, прием пищи, сидя за столом, мытье ног с помощью персонала, одевание	Комплекс упражнений № 2 (сидя, индивидуально)	Настольные игры за столом, вышивание, рисование и т.д. Краткая информация о сущности инфаркта миокарда	4-5"	6-7"	7-8"	9-10"
III а	Те же бытовые нагрузки, пребывание сидя без ограничений, выход в коридор, пользование общим туалетом, прогулка по коридору до 50 м в 2-3 приема	Комплекс упражнений № 2 (сидя, индивидуально) + ВЭМ	То же + легкие кустарные работы без изометрического напряжения Через каждые 15 мин работы — 10 мин отдыха Просмотр телепередач	5"	8-10"	9-12"	Инд
III Б	То же + прогулки по коридору до 200 м в 2-3 приема, освоение подъема по лестнице на 1 пролет под контролем инструктора	То же + физические тренировки на велотренажере и дозированная ходьба	То же + пользование общим телефоном, прием посетителей	6-10"	11-13"	13-15"	Инд
IV а	То же + прогулки по коридору без ограничений, подъем по лестнице на 1 этаж, выход на прогулку при темпе ходьбы 70-80 шагов в минуту на расстояние до 200 м Полное самообслуживание. Душ	Комплекс упражнений № 3 (сидя, стоя, групповые занятия в "слабой" группе) + физические тренировки	То же + групповые развлечения Включение изометрических нагрузок. Начало занятий в школе "для больных" и их родственников, информация о факторах риска, о задачах и сущности реабилитации	11-15"	14-16"	16-18"	Инд

Ст. актив.	Бытовые нагрузки	ЛФК, физические тренировки	Досуг и программа обучения	День болезни
IV б	То же + прогулка по улице в темпе 80 шагов в минуту на расстоянии до 500 м	Комплекс упражнений № 4 (сидя, стоя, групповые занятия) + физические тренировки	То же + беседы о виде бытовых нагрузок в санатории и дома, о значении двигательной активности, физических тренировок, о психологических проблемах после инфаркта миокарда, о вреде курения	16-20" 17-20" 19-21" Инд
IV в	То же + ходьба по улице на расстоянии 500-1000 м, часть расстояния (200-400 м) — ходьба в темпе 85-90 шагов в минуту	Комплекс упражнений № 4 (сидя, стоя, групповые занятия в "сильной" группе) + физические тренировки	То же + групповые развлечения Беседы о гигиене половой жизни при инфаркте миокарда	21-23" 20-23" 21-26" Инд
IV г	То же + ходьба по улице в темпе 85-90 шагов в минуту или 100-110 шагов в минуту (индивидуально) на расстоянии 500-1000 м в 2-3 приема	Комплекс упражнений № 4 (сидя, стоя, групповые занятия в "сильной" группе) + физические тренировки	То же + беседы о питании после инфаркта миокарда	До 26 26-30 [™] 23-32— Инд
IV д	То же + прогулки на улице на расстоянии 2-3 км в темпе от 75 до 110 шагов в минуту, индивидуально в оптимальном для больного темпе, повторная велоэргометрия	Комплекс упражнений № 4 (сидя, стоя, групповые занятия в "сильной" группе) + физические тренировки	То же	До 30— 31-45*** 33-45— Инд

Примечания

** Для больных в возрасте старше 60 лет или страдавших до настоящего инфаркта миокарда артериальной гипертензией, сахарным диабетом (возраст не имеет значения) или перенесших в прошлом инфаркт миокарда (возраст не имеет значения) указанный срок удлиняется на 2 дня

*** Для перечисленных выше больных указанный срок удлиняется на 3-4 дня

При расширении режима больного инфарктом миокарда необходим контроль за его состоянием.

Показатели адекватной реакции больного на физическую нагрузку и расширение режима:

- увеличение частоты пульса на высоте нагрузки и в первые 3 мин после нее до 20 мин⁻¹, числа дыханий — до 6-8 мин⁻¹, систолического АД — на 20-40 мм рт. ст., диастолического АД — на 10-20 мм рт. ст. по сравнению с исходными величинами;
- или уменьшение частоты пульса не более чем на 10 мин⁻¹, снижение систолического АД не более чем на 10 мм рт. ст.

Для оценки функциональных возможностей больного, перенесшего инфаркт миокарда, и выбора оптимальных физических нагрузок все шире применяется тест ранней ВЭМ, проводимой

обычно на 11-21-й день болезни (в среднем через 2 недели после развития инфаркта миокарда).

Больному предлагается выполнение непрерывной ступенчато возрастающей физической нагрузки. Начальная мощность нагрузки при этом составляет 25 Вт (150 кгм/мин) — I ступень; II ступень — 50 Вт (300 кгм/мин); III ступень — 100 Вт (600 кгм/мин). Продолжительность нагрузки на каждой ступени — 3 мин. Пробу необходимо прекратить при достижении субмаксимальной ЧСС (для больных инфарктом миокарда около 60% максимальной ЧСС, зависящей от возраста) либо при появлении признаков, являющихся показанием для прекращения: возникновение приступа стенокардии, смещение ST ишемического типа на 1 мм и более, повышение систолического АД более 200 мм рт. ст. или его снижение на 10-20 мм рт. ст. по сравнению с исходным, подъем диастолического АД свыше ПО мм рт. ст., развитие аритмий и нарушений атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости.

Табл. 34. Частота пульса при 60% уровне потребления кислорода во время физической нагрузки (Shephard, 1969)

Возраст, годы	Верхняя граница ЧСС, мин ⁻¹
20-29	141
30-39	138
40-49	136
50-59	131
60-69	127

При проведении ВЭМ кабинет должен быть оснащен всем необходимым для оказания экстренной помощи: дефибриллятором, аппаратом ИВЛ, кардиостимулятором, лекарственными средствами.

Для повышения эффективности восстановительного лечения на стационарном этапе целесообразно назначать физические тренировки малых мышечных групп с использованием эспандеров, а также тренирующую дозированную ходьбу и занятия на велотренажерах (В. М. Альхимович с соавт., 1988).

При достижении больным На ступени (см. табл. 33) наряду с комплексом упражнений лечебной гимнастики № 1 назначаются тренировки малых мышечных групп (на 3-8-е сутки заболевания). Физические упражнения выполняются с использованием резиновых эспандеров для кистей рук и пружинных эспандеров для ног.

Тренировки кистей рук проводятся в положении сидя на стуле или на краю кровати путем попеременных сжатий резинового эспандера правой и левой руками. Начальная интенсивность нагрузки — 40 попеременных сжатий эспандера правой и левой руками в минуту, длительность — 10 мин. После завершения физических тренировок малых мышечных групп для верхних конечно-

стей больному предлагается выполнение тренирующих упражнений с использованием эспандеров для ног в том же объеме. Физическая тренировка малых мышечных групп проводится ежедневно. При хорошей переносимости через каждые два дня интенсивность физических тренировок увеличивается на 10 сжатий эспандера в минуту. Продолжительность занятий — 10 мин. Максимальная интенсивность физической тренировки малых мышечных групп на стационарном этапе не должна превышать 100 попеременных сжатий эспандера в минуту правой и левой конечностями.

Физические тренировки малых мышечных групп проводятся под руководством и контролем методиста лечебной физкультуры. ЧСС и АД во время тренировки определяются каждые 5 мин. Выполнение упражнений следует прекратить при увеличении систолического АД более чем на 40 мм рт. ст., диастолического — на 15 мм рт. ст., ЧСС на 30 мин^{-1} и более по сравнению с исходными показателями или **урежении** пульса на 10 ударов в минуту.

Физические тренировки малых мышечных групп проводятся ежедневно в течение периода освоения II ступени физической активности.

После перевода больного на III ступень физической активности физические тренировки малых мышечных групп рекомендуется проводить 2 раза в неделю, чередуя с другими элементами физических тренировок (дозированная ходьба).

После перевода больных на III ступень физической активности, когда больные уже освоили ходьбу по коридору, проводится ВЭМ в целях определения индивидуальной переносимости физических нагрузок на этом этапе.

Толерантность к физической нагрузке оценивается по максимальной мощности освоенной нагрузки, при которой появились признаки непереносимости. Мощность нагрузки считается пороговой, если продолжительность выполнения последней ступени велоэргометрической пробы без признаков ее непереносимости составила не менее 1 мин. Если признаки непереносимости физической нагрузки возникли на 1-й минуте какой-либо ступени велоэргометрической пробы, то за пороговый уровень мощности принимается мощность предыдущей ступени нагрузки. Пороговая величина ЧСС определяется по значениям, достигнутым при выполнении нагрузки пороговой мощности.

В соответствии с результатами велоэргометрической пробы для каждого больного назначают индивидуальную программу физической тренировки дозированной ходьбой и на **велотренажерах (велоэргометрах)**, сочетающуюся с тренировками малых мышечных групп и лечебной гимнастикой. Тренировки на **велоэргометре** проводятся 3 раза в неделю через день в первой половине дня, не ранее чем через 1.5 ч после **еды**, дозированная ходьба и тренировки малых мышечных групп — 2 раза в неделю. Занятия лечебной гимнастикой на III ступени физической активности больных про-

водятся через день и чередуются с физическими тренировками на велоэргометре.

Согласно рекомендациям НИИ кардиологии МЗ РБ, физические тренировки на велоэргометре состоят из 4 частей:

- I — разминка, включающая дыхательную гимнастику и упражнения для мышц рук, плечевого пояса, ног; каждое упражнение повторяется 10-20 раз (общая продолжительность — 10-15 мин);
- II — выполнение работы на велоэргометре в целях адаптации мускулатуры и сердечно-сосудистой системы к нагрузке (мощность нагрузки при этом составляет 50% тренирующей или 25% пороговой мощности, продолжительность упражнения — 3 мин);
- III — выполнение работы на велоэргометре с целью тренировки. Интенсивность тренирующего воздействия на первом занятии составляет 50% нагрузки пороговой мощности, продолжительность — 30 мин;
- IV — выполнение работы на велоэргометре с целью постепенной реадaptации сердечно-сосудистой системы к нагрузке и снятия физического воздействия (мощность нагрузки составляет 50% тренирующей или 25% пороговой мощности, продолжительность — 3 мин).

Если во время физической тренировки больной предъявляет жалобы на появление **загрудинных** болей, одышки, слабости, сердцебиений, а также при констатации на ЭКГ признаков ишемии миокарда, нарушений ритма, интенсивность нагрузки уменьшается в 2 **раза**, дается нитроглицерин по языку. Если самочувствие не улучшается, нагрузка прекращается полностью. Увеличение **ЧСС** свыше 95% порогового значения, неадекватный подъем или снижение систолического АД указывают на плохую переносимость физических **тренировок**, в этом случае необходимо уменьшить их интенсивность.

Дозированная ходьба — составная часть программы физических тренировок на стационарном этапе. Д. М. Аронов (1988) для определения индивидуального тренировочного темпа ходьбы с учетом толерантности больного к физической нагрузке предлагает пользоваться следующей формулой:

$$X = 0.042W + 0.15r + 65.5,$$

где X — искомый темп ходьбы (число шагов в минуту), W — мощность последней ступени нагрузки при ВЭМ (в **кгм/мин**), r — ЧСС на высоте нагрузки (в **мин⁻¹**). За величину W берется мощность последней ступени нагрузки в том случае, если больной выполнял ее в течение не менее 3 мин. Дозированная ходьба проводится вначале под контролем методиста ЛФК. В дальнейшем больной сам контролирует свой пульс. Частоту пульса следует поддерживать на уровне не выше 95% пороговой.

Расстояние при дозированной ходьбе определяется уровнем пороговой мощности. При пороговой мощности 50 Вт большим предлагается проходить до 3 км в день за 3-6 приемов, при пороговой мощности выше 50 Вт — 5 км за 5-10 приемов.

Комплекс физических тренировок больных инфарктом миокарда продолжается и на IV ступени физической активности, вплоть до выписки из стационара.

Противопоказания для физических тренировок у больных инфарктом миокарда:

- стенокардия покоя;
- недостаточность кровообращения IIБ и III ст.;
- выраженная дыхательная недостаточность;
- высокое АД (систолическое АД выше 180 мм рт. ст., диастолическое выше 120 мм рт. ст.);
- повышенная температура тела;
- СОЭ выше 25 мм/ч;
- острый тромбофлебит;
- частая **экстрасистолия**;
- **атриовентрикулярная** блокада II и III ст.;
- блокада ножек пучка Гиса и мерцательная аритмия (невозможно оценить конечную часть желудочкового комплекса ЭКГ при физической нагрузке).

Большое значение придается психологической реабилитации больных инфарктом миокарда на стационарном этапе. Психологическая реабилитация включает создание благоприятной психоэмоциональной обстановки вокруг **больного**, поддержание оптимистического настроения, внушение уверенности в благоприятном прогнозе. Психологическую реабилитацию осуществляют врач-кардиолог, психотерапевт, близкие родственники, коллеги по работе и сам больной.

9. Лечебное питание

Питание больных в блоке интенсивной терапии не должно быть обременительным для сердечно-сосудистой системы. Суточная энергетическая ценность рациона составляет 1000-1500 ккал.

Д. Алперт и Г. Френсис (1994) считают целесообразным не кормить больных в первые 4-6 ч с момента поступления в стационар. Затем при стабильном состоянии больного разрешается прием пищи. В целях уменьшения нагрузки на сердечно-сосудистую систему рекомендуется дробное (5-6-разовое) питание малыми порциями. Разрешается легко усваиваемая, негрубая пища, бедная холестерином и животными жирами, не вызывающая повышенного

газообразования. Пища должна содержать достаточное количество калия, растительной клетчатки и не более 4-5 г поваренной соли. В первые дни рекомендуются каши, кисели, **суфле**, кефир, творог, фруктовые соки, минеральные воды, сухари, несдобное печенье. При отсутствии артериальной **гипертензии** и недостаточности кровообращения количество принимаемой в сутки жидкости составляет 1-1.5 л. В последующем переходят на диету № 10а, затем на диету № 10 (см. гл. "Лечение недостаточности кровообращения").

В диету необходимо включать продукты, способствующие опорожнению кишечника (чернослив, курагу, свеклу, винегрет, растительное масло и др.). При развитии запоров применяются растительные слабительные (**сеннаде**, глаксена, экстракт крушины, **кафиол** и др.), свечи **бисокодила** и др. (подробно см. в гл. "Лечение запоров"). Нормализация стула чрезвычайно важна, так как запоры и **натуживание** ухудшают коронарное кровообращение и способствуют развитию аритмий сердца.

М. А. Самсонов (1992) предлагает три варианта диеты для больных инфарктом миокарда: I — для острого периода (первые 7-8 дней); II — для **подострого** периода (2-3-я неделя); III — для периода рубцевания (начиная с 4-й недели). Для I варианта все блюда готовятся в протертом виде, для II и III вариантов — в непротертом. В каждый из трех рационов включаются витамины А — 0.5 мг, **В₁** и **В₂** по 2 мг, никотиновая кислота — 15 мг, витамин С — 100 мг. Состав диеты при инфаркте миокарда приведен в табл. 35.

Табл. 35. Энергетическая ценность и химический состав диеты при инфаркте миокарда

Состав диеты	I вариант	II вариант	III вариант
Энергетическая ценность, ккал	1239	1800	2025
Белки, г	40 (животные)	60	90
Жиры, г	30 (20 животных)	50	50
Углеводы, г	200	250	300
Поваренная соль, г	1.5-2 (в продуктах)	То же + 2 г (на руки больному)	То же + 5 г (на руки больному)
Свободная жидкость, мл	600	800	1000
Общая масса рациона, г	1700	2000	2200
Температура пищи, °С	Не выше 50	Обычная	Обычная

Примерное меню диеты при инфаркте миокарда представлено в табл. 36.

Табл. 36. Примерное однодневное меню диеты при инфаркте миокарда

Время приема пищи	I вариант	II вариант	III вариант
7 00	Натощак настой чер-нослива (100 г)		
1-й завтрак 8 00	Каша гречневая про-тертая (90 г), творог протертый (50 г), кофе суррогатный (100 г) с сахаром	Каша рисовая (100 г), белковый омлет (50 г), кофе некрепкий (200 г), сахар из дневной нормы	Каша гречневая (125 г), творог с молоком (130 г), кофе некрепкий с молоком (200 г)
2-й завтрак 11 00	Яблочное пюре (100 г), отвар шиповника (100 г) с сахаром	Цветная капуста от-варная в сухарях (150 г), отвар шиповника (100 г)	Яблочное пюре (100 г), отвар шиповника (100 г) с сахаром
Обед 14 30	Бульон с белковыми хлопьями (150 г), от-варная курица (50 г), желе из черной сморо-дины (100 г)	Борщ вегетарианский (250 г), отварное мясо под лимонным соусом (55 г), морковное пюре (125 г), желе лимон-ное (50 г)	Суп морковный про-тертый (250 г), курица отварная с овощным гарниром (80 г), желе из черной смородины (50 г)
Полдник 17 00	Протертый творог (50 г), тертая морковь (100 г), отвар шипов-ника (100 г)	Фруктовый салат (100 г), отвар шиповника (100 г)	Яблоко (100 г), отвар шиповника (100 г)
Ужин 19 00	Отварная рыба (50 г), овощное пюре (100 г), чай с лимоном (150 г)	Бефстроганов (50 г), каша гречневая (120 г), чай (1 стакан)	Отварная рыба с кар-тофельным пюре (85-150 г), творог сладкий (50 г), чай с лимоном (200 г)
На ночь 21 00	Чернослив размочен-ный (50 г)	Простокваша (200 г)	Чернослив размочен-ный (50 г)
На весь день	Хлеб белый в виде сухарей (120 г), сахар (30 г)	Хлеб белый (100 г), хлеб черный (50), са-хар (50 г)	Хлеб белый (150 г), хлеб черный (100), сахар (50 г), масло (10 г)

10. Особенности лечения больных с не-Q-ИМ (мелкоочаговым инфарктом миокарда)

Установлено, что **дилтиазем** в суточной дозе 360 мг, назначае-мый в первые 24-72 ч после развития **не-Q-ИМ**, предупреждает ранний повторный инфаркт миокарда и снижает частоту рефрак-терной постинфарктной стенокардии. В связи с этим рекомендоу-ется назначать **дилтиазем**, а также **аспирин** всем больным с подозре-нием на инфаркт миокарда без зубца Q (Gibson, 1989). В то же время отсутствуют доказательства, что применение **тромболитиче-ских** средств и (или) **β-адреноблокаторов** может ограничить разме-ры некроза или улучшить прогноз жизни у больных с **не-Q-ИМ**. Общепринято, что при ИМ без зубца Q **тромболитическая** терапия неэффективна. Вероятно, это обусловлено тем, что при **не-Q-ИМ**

реже, чем при крупноочаговом ИМ наблюдается окклюзия коронарной артерии. Таким образом, **антитромботическая терапия ИМ без зубца Q ограничивается применением аспирина и гепарина**. Остальные лечебные мероприятия в основном аналогичны тем, что были изложены выше.

11. Санаторный и диспансерно-поликлинический этапы реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда

Основными задачами санаторного этапа реабилитации больных инфарктом миокарда являются:

- восстановление физической работоспособности;
- психологическая реадаптация;
- подготовка к дальнейшей самостоятельной жизни и производственной деятельности.

В отделение реабилитации местных санаториев переводятся больные с I-III классами тяжести заболевания при удовлетворительной адаптации их к IV ступени двигательной активности

Основными целями реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, на **диспансерно-поликлиническом** этапе являются завершение периода временной нетрудоспособности, восстановление трудоспособности, проведение мероприятий по вторичной профилактике ИБС.

На санаторном этапе физическая реабилитация строится с учетом класса тяжести инфаркта миокарда, при этом используются лечебная гимнастика, дозированная ходьба, тренировочная ходьба по лестнице с постепенным увеличением интенсивности физических нагрузок (табл. 37).

Противопоказания для направления в санаторий:

- общие противопоказания для направления в санаторий (острые инфекционные заболевания, венерические заболевания, болезни крови в острой стадии и стадии обострения);
- недостаточность кровообращения **IIБ** ст. и выше;
- тяжелые степени коронарной недостаточности;
- тяжелые степени нарушения сердечного ритма и проводимости;
- рецидивирующее течение инфаркта миокарда;
- гипертоническая болезнь **IIБ-III** ст.;
- аневризма сердца (острая или хроническая) с явлениями недостаточности кровообращения выше I ст.;

- аневризма аорты;
- рецидивирующие **тромбоэмболические** осложнения;
- нарушения мозгового кровообращения в острой или подострой стадии;
- **декомпенсированный** сахарный диабет.

Табл. 37. Программа физической реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, на санаторном этапе (Л. Ф. Николаева, 1992)

Ступень	Бытовые нагрузки	Двигательный режим	Досуг	Ориентировочная продолжительность ступени в днях для разного класса		
				I	II	III
I	Ходьба по коридору без ограничений. Прогулки по улице , ровной местности в течение 30-40 мин в темпе, меньшем, чем при ДХ, 1-2 раза в день. Подъем по лестнице на 2-й этаж в темпе 1 ступень за 2 с. Самообслуживание, душ	Режим IA : ЛГ — 20 мин, ДХ — 500 м в темпе 70-80 шагов в минуту	Телевизор , настольные игры (шахматы, шашки, домино) — до 30 мин	1-3	1-3	1-7
II	То же и прогулки в темпе, меньшем, чем при ДХ, 1-3 раза в день по 35-40 мин. Подъем на 2-3 этажа в темпе 1 ступень за 1 с	Режим IA : ЛГ — 25 мин, ДХ — 1000-1500 м	То же и крокет, шахматы-гигант	6-7	6-7	10-12
III	То же и прогулки в темпе, меньшем, чем при ДХ, 1-3 раза в день по 35-60 мин. Подъем по лестнице на 3-4 этажа в темпе 1 ступень за 1 с	Режим IB : ЛГ — 30-35 мин, ДХ — 2000 м в темпе 100-110 шагов в минуту	То же и бросание кольца, кегельбан , посещение вечерних культурных мероприятий	7-8	9-10	7-8

Ступень	Бытовые нагрузки	Двигательный режим	Досуг	Ориентировочная продолжительность ступени в днях для разного класса		
				I	II	III
IV	То же и прогулки в темпе, меньше , чем при ДХ, 1-3 раза в день по 45-60 мин. Подъем по лестнице на 4-5 этажа в темпе 1 ступень за 1 с	Режим II: ЛГ — 35-40 мин, ДХ — 3000 м в темпе 110-120 шагов в минуту	То же и спортивные игры по облегченным правилам, 15-30 мин	7-8	3-4	—

Примечание. ЛГ — лечебная гимнастика, ДХ — дозированная ходьба.

При реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, на **диспансерно-поликлиническом** этапе объем физической нагрузки определяют с учетом функциональных классов ИБС (Д. М. Аронов, Б. А. Сидоренко, 1982) (табл. 38).

Табл. 38. Характеристика функциональных классов ИБС по результатам пробы с физической нагрузкой

Метод исследования	Показатель	Функциональный класс			
		I	II	III	IV
Спирозрометрия	Число метаболических единиц	7 и более	4-6.9	2-3.9	Менее 2
	Двойное произведение, усл. ед.	Более 278	218-277	151-217	До 150
Велозрометрия	Мощность последней ступени нагрузки, кгм/мин	750 и выше	450-600	300	150 или проба противопоказана на
Клинические данные	Степень нагрузки, вызывающая стенокардию	Чрезмерная	Высокая	Обычная	Минимальная
	Сердечная недостаточность	Отсутствует	Отсутствует или I ст.	Отсутствует или I-II ст.	Отсутствует или I-III ст

Примечание: Число метаболических единиц — соотношение количества кислорода, использованного на высоте нагрузки, к количеству кислорода, использованного в состоянии покоя. Двойное произведение — одна сотая часть величины систолического АД, умноженная на ЧСС.

При I функциональном классе рекомендуются лечебная гимнастика в тренирующем режиме продолжительностью 30-40 мин с ЧСС до 140 мин⁻¹, занятия в группах здоровья, кратковременное (до 20 мин) участие в спортивных играх (волейбол, ручной мяч, настольный теннис, бадминтон), плавание, ходьба на лыжах, работа по дому (уборка квартиры, приготовление пищи, мелкий ремонт мебели, квартиры, подъем тяжести до 12-15 кг), работа на садовом участке не более 1-1.5 ч в день, исключая подъем тяжести

свыше 12-15 кг, быстрая ходьба (до 110-130 шагов в минуту), кратковременные пробежки (до 1-2 мин) в среднем темпе. Половая активность не ограничивается.

При II функциональном классе рекомендуются лечебная гимнастика в **щадяще-тренирующем** режиме продолжительностью не более 30 мин с ЧСС на высоте нагрузки до 130 мин⁻¹, занятия в специальных группах длительных физических **тренировок** по программе "сильной" группы с ЛФК, элементами спортивных игр, тренировками на ВЭМ, кратковременные (до 10 мин) несостязательные спортивные игры (волейбол, настольный теннис, бадминтон), плавание в бассейне, дозированная ходьба на лыжах, разрешается работа по дому (уборка квартиры, приготовление пищи, мелкий ремонт мебели, поднятие тяжести до 6-8 кг), работа на садовом участке, за исключением обработки почвы лопатой, подъема и переноски тяжестей более 8 кг, умеренная ускоренная ходьба (до ПО шагов в минуту) и кратковременная (по 2-3 мин) быстрая ходьба в темпе 120-130 шагов в минуту, кратковременные пробежки в умеренном темпе (до 1-2 мин). Половая активность не ограничивается.

При III функциональном классе рекомендуются ЛФК в **щадяще-тренирующем** режиме продолжительностью не более 30 мин с ЧСС на высоте нагрузки до ПО мин⁻¹, занятия в группах длительных физических тренировок по программе "слабой" группы. Спортивные игры, плавание, ходьба на лыжах противопоказаны. Разрешаются ходьба в среднем темпе (до 80-90 шагов в минуту), легкие виды домашних работ. Половая активность ограничивается.

При IV функциональном классе активная физическая реабилитация противопоказана. Больным рекомендуется ЛФК в **щадящем** режиме, разрешается частичное самообслуживание.

12. Сроки временной нетрудоспособности и трудоустройство больных, перенесших инфаркт миокарда

Сроки временной нетрудоспособности (ориентировочные) составляют:

- при мелкоочаговом инфаркте миокарда, протекающем без осложнений — около 2 месяцев;
- при крупноочаговом (в том числе **трансмуральном**) — 2-3 месяца;
- при мелко- или крупноочаговом осложненном инфаркте миокарда — 3-4 месяца.

При рецидивирующем инфаркте миокарда, выраженной хронической коронарной недостаточности, недостаточности кровообращения IIБ ст., тяжелых нарушениях ритма и проводимости

больных направляют на медико-реабилитационную экспертную комиссию (МРЭК), которая или продлевает больничный лист свыше 4 месяцев (если реальна перспектива восстановления трудоспособности) или признает больного нетрудоспособным.

- При / функциональном классе больные полностью трудоспособны, однако освобождаются от ночных смен, дополнительных работ, командировок. Лица, профессия которых связана с тяжелым физическим трудом, переводятся на другую работу.
- При II функциональном классе больные трудоспособны, если их работа связана с легким физическим трудом, неинтенсивным психическим напряжением.
- При III функциональном классе больные нетрудоспособны, если их профессия связана с физической нагрузкой и интенсивным психоэмоциональным напряжением.
- При IV функциональном классе больные нетрудоспособны.

13. Прогноз при инфаркте миокарда

Д. Алперт и Г. Френсис (1994) рекомендуют оценивать прогноз при инфаркте миокарда по прогностическим индексам Пила. Методика расчета следующая. Необходимо определить число баллов для больного по каждой из шести представленных категорий (табл. 39). Затем следует сложить все баллы и определить вероятность летального исхода по таблице летальности (табл. 40).

Табл. 39. Категории и баллы при инфаркте миокарда

Категория	Балл
1. Возраст и пол	
Мужчины до 55 лет	0
55-59 лет	1
60-64 лет	2
65 лет и старше	3
Женщины до 65 лет	2
65 лет и старше	3
2. Анамнез ишемической болезни сердца	
Перенесенный инфаркт миокарда	6
Другие заболевания сердечно-сосудистой системы или одышка при нагрузке в анамнезе	3
Стенокардия в анамнезе	1
Отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы в анамнезе	0

Категория	Балл
3. Кардиогенный шок	
Отсутствует	0
Невыраженный и преходящий	1
Средней тяжести (имелся при поступлении, но прошел в покое и под воздействием седативных препаратов)	5
Тяжелой степени, присутствующий постоянно	7
4. Левожелудочковая недостаточность	
Отсутствует	0
Хрипы в нижних отделах легких	1
Любое из следующего: одышка в покое, отек легких, ортопноэ, ритм галопа, увеличение печени, повышение ЦВД, периферические отеки	4
5. ЭКГ	
Без изменений (или изменения только ST-T)	1
Комплексы QR	3
Комплексы QS или блокада ножки пучка Гиса	4
6. Ритм сердца	
Синусовый ритм	0
Любое из следующего: мерцательная аритмия, трепетание предсердий, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, узловый ритм, нарушения проводимости вплоть до блокады	4

Табл. 40. Летальность при инфаркте миокарда

Суммарный балл	Летальность, %
1-8	2.5
9-12	12.5
13-16	23.7
17-20	53.4
21-28	88.5

14. Вторичная профилактика после инфаркта миокарда

Вторичная профилактика после перенесенного ИМ имеет своей целью предотвращение летального исхода, развития повторного ИМ и хронической сердечной недостаточности. Отдаленный прогноз после перенесенного ИМ определяется следующими факторами:

- проходимость инфаркт-связанной коронарной артерии;
- тяжестью и распространенностью **стенозирующего** атеросклероза коронарных артерий;
- степенью дисфункции левого желудочка;
- наличием и степенью выраженности ишемии миокарда;

Табл. 41. Эффективность различных видов медикаментозной профилактики после острого инфаркта миокарда

Вид терапии	Влияние на смертность, %	Влияние на частоту нефатального повторного инфаркта миокарда, %
Непрямые антикоагулянты	-32	-44
Аспирин	-15	-31
β-Адреноблокаторы	-22	-27
Антагонисты кальция	+2	-33
- верапамил	-7	-16
- нифедипин	+3	—
- дилтиазем	0	—

- наличием потенциально опасных для жизни аритмий;
- возрастом больного;
- наличием гиперхолестеринемии.

Исходя из вышеизложенного, для вторичной профилактики после ИМ рекомендуются следующие лекарственные препараты (см. табл. 41):

- непрямые антикоагулянты (*варфарин, синкумар* и др.);
- *аспирин*;
- **β-адреноблокаторы**;
- антагонисты кальция (*верапамил, дилтиазем*);
- ингибиторы АПФ (у больных с явлениями сердечной недостаточности в остром периоде ИМ);
- *амиодарон* (кордарон) (у больных с опасными желудочковыми аритмиями);
- гипохолестеринемические препараты из группы **вастатинов**

14.1. Применение непрямых антикоагулянтов для вторичной профилактики после инфаркта миокарда

Весьма эффективными для проведения вторичной профилактики после ИМ являются *непрямые антикоагулянты*. Они снижают смертность на 32%, частоту повторного ИМ — на 44%. Однако в связи с большой опасностью геморрагии эти препараты у больных, перенесших ИМ назначаются только при высоком риске развития системных тромбоэмболии (мерцательная аритмия, застойная сердечная недостаточность, пристеночный тромбоз левого желудочка). При снижении риска развития системных тромбоэмболии непрямые антикоагулянты отменяют и назначают *аспирин*.

14.2. Применение аспирина для вторичной профилактики после инфаркта миокарда

Аспирин при проведении вторичной профилактики после ИМ менее эффективен, чем непрямые антикоагулянты (снижает смертность на 15%, частоту повторного ИМ — на 31%), зато значительно реже вызывает побочные эффекты. Аспирин назначается в дозе 160-325 мг/сут, однако профилактический эффект достигается и при использовании дозы 75-150 мг/сут.

14.3. Применение β -адреноблокаторов для вторичной профилактики после инфаркта миокарда

β -Адреноблокаторы целесообразно назначать всем больным, перенесшим ИМ, при отсутствии противопоказаний. Следует сочетать их с гипохолестеринемическими препаратами из группы вастатинов (симвастатин, правастатин, ловастатин, флювастатин и др.). Эти препараты нивелируют отрицательное влияние β -адреноблокаторов на липидный обмен и, кроме того, значительно уменьшают смертность и частоту повторного инфаркта миокарда. При наличии у больного хронического **обструктивного** заболевания легких вместо β -адреноблокаторов применяют антагонисты кальция (**верапамил, дилтиазем**, но не нифедипин или другие производные **дигидропиридина**).

При наличии опасных для жизни желудочковых аритмий, рефрактерных к лечению β -адреноблокаторами, применяется амиодарон (кордарон).

14.4. Применение сулодексида для вторичной профилактики после инфаркта миокарда

Д.М. Аронов и соавт. (1995) предлагают использовать для вторичной профилактики после инфаркта миокарда, а также при нестабильной стенокардии препарат низкомолекулярного гепарина **сулодексид** (вессел). Препарат имеет следующие механизмы действия:

- ингибирует активную форму фактора X и в меньшей степени тромбин путем соединения с антитромбином III и кофактором гепарина II;
- активирует фибринолиз за счет высвобождения активатора фибринолиза из сосудистой стенки;
- нормализует уровень холестерина и **триглицеридов** крови.

Сулодексид по силе **антитромботического** действия не уступает гепарину, но по сравнению с ним очень редко вызывает геморрагические осложнения и **тромбоцитопению**. Препарат назначается вначале по 600 ЕД внутримышечно 2 раза в день в течение 15

дней; далее по 500 ЕД внутрь (в капсулах) 2 раза в день в течение трех месяцев и более.

Condorelli и соавт. (1994) показали, что сулодексид снижает смертность и частоту повторных инфарктов миокарда у больных, перенесших ИМ.

14.5. Применение ингибиторов АПФ для вторичной профилактики после инфаркта миокарда

В 1994 г. в Берлине состоялась встреча представителей координационных групп и ведущих исследователей, принимавших участие в наиболее крупных исследованиях, посвященных применению ингибиторов АПФ при инфаркте миокарда (AIRE, SAVF, SOID, ISIS-4 и др.). Участники встречи приняли следующие рекомендации:

- у больных с признаками дисфункции левого желудочка (симптомы сердечной недостаточности или снижение фракции выброса при эхокардиографическом исследовании), появившимися в любое время после развития острого инфаркта миокарда, необходимо немедленно начинать длительную терапию ингибиторами АПФ при отсутствии противопоказаний;
- лечение ингибиторами АПФ можно начинать в первые сутки острого инфаркта миокарда после оценки клинического состояния и гемодинамических параметров (снижение диастолического АД ниже 100 мм рт. ст. является противопоказанием) и назначения других общепринятых средств (тромболитики, аспирин, β -блокаторы);
- лечение ингибиторами АПФ не следует откладывать, учитывая высокую смертность в острую фазу ИМ;
- ингибиторы АПФ, назначенные в остром периоде ИМ, можно отменить через 4-6 недель при отсутствии дисфункции левого желудочка;
- доза ингибитора АПФ должна подбираться индивидуально.

Ингибиторы АПФ уменьшают частоту повторных ИМ, смертность от ИМ и предотвращают развитие или уменьшают выраженность недостаточности кровообращения. Положительное действие ингибиторов АПФ объясняется предупреждением прогрессирующей дилатации левого желудочка, уменьшением активности ренин-ангиотензиновой системы. Активация этой системы при инфаркте миокарда способствует повышению частоты сердечных сокращений, периферического сосудистого сопротивления, снижению коронарного кровотока, расширению зоны некроза.

14.6. Применение гипохолестеринемических средств для вторичной профилактики после инфаркта миокарда

В целях вторичной профилактики после ИМ рекомендуются также гипохолестеринемические средства из группы статинов — *симвастатин* (зокор), *правастатин* (липостат), *флувастатин* (лескол). Подробно о механизме действия этих препаратов см. в главе "Лечение атеросклероза". За последние два года закончены три основных контролируемых двойных слепых исследования статинов (4S — *Scandinavian Simvastatin Survival Study*, CARE — *Cholesterol and Recurrent Events*, *Западно-шотландское* исследование). Результаты этих исследований позволяют сделать следующие выводы:

- **статины** — эффективные средства вторичной профилактики у больных с клиническими проявлениями ИБС;
- после ИМ они могут быть назначены не только при наличии умеренной или выраженной гиперхолестеринемии, но даже при нормальном уровне общего холестерина в крови;
- длительная терапия статинами увеличивает выживаемость не только больных со стенокардией или перенесенным ИМ, но и пациентов с гиперхолестеринемией без клинических проявлений ИБС.

Препаратом выбора среди статинов считается *правастатин* (липостат) в связи с быстрым проявлением эффекта (Н. А. Грацианский, 1996). При определении показаний к гиполипидемической терапии следует ориентироваться на содержание в крови холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП), а не общего холестерина. Терапию следует назначать при уровне ХС ЛНП 125 мг% и более. В процессе лечения содержание ХС ЛНП должно поддерживаться на уровне ниже 125 мг%.

Лечение осложнений инфаркта миокарда

1. Лечение нарушений ритма сердца и проводимости

Нарушения ритма сердца и проводимости являются наиболее частыми осложнениями инфаркта миокарда. По данным Е. И. Чазова (1974), они наблюдаются при электрокардиографическом мониторинге у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда в 87-100% случаев, с мелкоочаговым — в 71%.

Э. Гольдбергер и М. Вит (1979) классифицируют сердечные аритмии, вызванные инфарктом миокарда, в зависимости от прогноза на три группы:

- существенно не влияющие на прогноз и не требующие срочных лечебных мероприятий, т.е. прогностически индифферентные;
- существенно отягощающие состояние больного, требующие экстренного антиаритмического лечения (прогностически серьезные);
- представляющие угрозу для жизни больного, требующие немедленной антиаритмической терапии, а в ряде случаев реанимационных мероприятий.

Классификация сердечных аритмий с учетом их прогностического значения по В. Н. Захарову (1990) представлена в табл. 42.

Основными механизмами развития аритмий у больных инфарктом миокарда являются:

- изменение электрофизиологических свойств в области некроза (снижение возбудимости, замедление проводимости, укорочение рефрактерного периода);
- изменение метаболизма в периинфарктной зоне, потеря электрической стабильности миокарда;
- электролитный дисбаланс в миокарде (потеря клетками миокарда калия, магния, повышение уровня калия во внеклеточной среде);
- гиперкатехоламинемия;
- развитие феномена re-entry — повторного входа волны возбуждения и высокая спонтанная диастолическая поляризация.

Табл. 42. Распределение нарушений ритма сердца и проводимости по их прогностическому значению

Прогностически индифферентные	Прогностически серьезные	Опасные для жизни
Синусовая аритмия Синусовая брадикардия Синусовая тахикардия Мигрирующий водитель ритма Редкие предсердные экстрасистолы Редкие желудочковые экстрасистолы Атриовентрикулярная блокада I ст Отдельные эпизоды атриовентрикулярной блокады II ст. типа Мобитц-I Гемблокада передней ветви левой ножки пучка Гиса Мерцание и трепетание предсердий с частотой желудочковых сокращений менее 110 мин^{-1}	Желудочковые экстрасистолы (частые или сложные), ранние (типа "R на T") Тахикардия из атрио- вентрикулярного соединения Синоаурикулярная блокада Ритм атриовентрикулярного соединения Атриовентрикулярная блокада II ст. типа Мобитц-II Полная атриовентрикулярная блокада, двух- и трехпучковая блокада сердца Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия Мерцание и трепетание предсердий с частотой желудочковых сокращений свыше 110 мин^{-1}	Пароксизмальная желудочковая тахикардия Трепетание желудочков Фибрилляция желудочков Асистолия желудочков

1.1. Особенности лечения синусовой брадикардии

Синусовая брадикардия с ЧСС менее 60 мин^{-1} наблюдается в 15% случаев и более характерна для инфаркта миокарда нижней или задней стенки левого желудочка. Обычно синусовая брадикардия обусловлена повышенным тонусом блуждающего нерва. Если частота сокращений желудочков составляет $50-60 \text{ мин}^{-1}$, нет артериальной гипотензии и желудочковых аритмий, синусовая брадикардия не требует лечения.

Показаниями к лечению синусовой брадикардии при инфаркте миокарда **являются**:

- число желудочковых сокращений менее 50 мин^{-1} ;
- артериальная гипотензия;
- сердечная недостаточность;

- **желудочковые** аритмии.

Больному назначается внутривенное введение 0.5 мг (0.5 мл 0.1% раствора) *атропина сульфата*, при необходимости введение можно повторять через 4-5 ч. Общая доза атропина сульфата не должна превышать 2 мг (2 мл 0.1% раствора). ЧСС следует поддерживать в пределах 60-65 мин⁻¹, не допуская появления синусовой тахикардии, которая может усилить ишемию миокарда.

Необходимо учитывать, что в некоторых случаях атропин в дозе менее 0.5 мг может оказать парадоксальное действие, т.е. усугубить **брадикардию** и вызвать замедление **атриовентрикулярной** проводимости. Возможно, это связано с тем, что такие дозы вызывают стимуляцию центра блуждающего нерва в продолговатом мозге или оказывают **парасимпатомиметическое** действие. Обычно продолжительность лечения атропином составляет 1 сутки.

При отсутствии эффекта от лечения атропином или при наличии противопоказаний для его применения (глаукома, парез мочевого пузыря, гипертрофия предстательной железы) применяются стимуляторы **β-адренергических** рецепторов — *изопроterenол* (**изадрин**, **изупрел**) внутривенно капельно со скоростью 1-2 **мкг/мин** или *алупент* (астмопент) внутривенно капельно 1-1.5 мл 0.05% раствора в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида.

При отсутствии форм для парентерального введения указанных препаратов можно применять *изадрин* под язык по 5 мг (1 таблетка) каждые 2-3 ч до учащения ритма до 50-60 мин⁻¹.

Лечение стимуляторами **β-адренорецепторов** противопоказано при сопутствующей желудочковой **экстрасистолии**, так как эти препараты повышают возбудимость миокарда.

При неэффективности проводимого лечения, сопутствующей артериальной **гипотензии**, низком сердечном выбросе и прогрессирующей сердечной недостаточности с застойными явлениями показана временная электрокардиостимуляция.

При синусовой **брадикардии**, сочетающейся с артериальной **гипотензией**, целесообразно использовать положение больного с приподнятыми на 45° нижними конечностями, что увеличивает венозный возврат, может повысить ЧСС и уровень АД.

Если синусовая **брадикардия** при инфаркте миокарда длится более 24 ч, сопровождается обмороками, артериальной гипотензией, прогрессирующей сердечной недостаточностью и не поддается медикаментозному лечению, проводится временная венозная электрокардиостимуляция (Э. Гольдбергер, М. Вит, 1979).

1.2. Лечение синусовой тахикардии

Синусовая тахикардия с частотой более 100 мин⁻¹ наблюдается у 25-30% больных острым инфарктом миокарда. Обычно она является реакцией на **боль**, стресс, гипоксию, гиповолемию, сни-

жение сократительной способности левого желудочка, некоторые препараты (атропин, изопротеренол и др.), перикардит. Специального лечения при синусовой тахикардии обычно не требуется, необходимо лишь устранить названные причины, проводить лечение левожелудочковой недостаточности, перикардита.

Однако если синусовая тахикардия является отражением гиперкинетического типа гемодинамики, который характерен для лиц молодого возраста с первым инфарктом миокарда без значительного поражения миокарда, возможно лечение β -адреноблокаторами (см. гл. "Лечение неосложненного инфаркта миокарда").

1.3. Синусовая аритмия и мигрирующий водитель ритма

Как правило, лечение не требуется. Лишь в тех случаях, когда частота сокращений желудочков уменьшается до 50 мин^{-1} или менее и клиническое состояние больного ухудшается, следует начинать лечение (см. выше). Целесообразно приподнять ноги больного на 45° , чтобы повысить венозный возврат и ЧСС.

1.4. Лечение предсердной экстрасистолии

Предсердная экстрасистолия наблюдается у 15-30% больных инфарктом миокарда, она мало влияет на течение заболевания, не требует специального лечения, но иногда может быть предвестником мерцательной аритмии. Однако, лечение предсердной экстрасистолии следует проводить, если наблюдается более 6 экстрасистол в минуту или если регистрируется предсердная экстрасистолия в виде **бигеминии** или **тригеминии**, или если экстрасистолия сопровождается клиническим ухудшением состояния больного.

Для купирования предсердной экстрасистолии применяются следующие методики:

- внутривенное струйное медленное введение 2-4 мл 0.25% раствора **изоптина** (**финоптина**) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида (под тщательным контролем АД, так как возможна **гипотензия**), затем следует перейти на внутривенное капельное введение 4-6 мл 0.25% раствора изоптина в 300 мл поляризующего раствора, 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. При развитии артериальной **гипотензии** в ответ на применение изоптина прежде всего показано внутривенное введение кальция хлорида (В. В. Руксин, 1994). При опасности снижения АД рекомендуется внутривенное введение 10 мл 10% раствора кальция хлорида или кальция глюконата непосредственно перед инъекцией **изоптина**, что не снижает его антиаритмическое действие (Salerno et al., 1987). При тяжелой гипотензии вводят внутривенно капельно допамин (см. раздел "Лечение **кардиогенного шока**");
- возможно внутривенное капельное введение 5-10 мл 0.1% раствора **обзидана** в 300 мл изотонического раствора натрия

хлорида (под контролем АД, так как возможно его снижение). Не следует применять **обзидан** и другие β -адреноблокаторы сразу после окончания лечения изоптином во избежание усиления выраженности артериальной гипотензии, замедления **атриовентрикулярной** проводимости, **брадикардии**;

- для купирования предсердной **экстрасистолии** можно рекомендовать также лечение **кордароном** (амиодароном). Препарат вводится внутривенно **капельно** в дозе 5 мг/кг, т.е. около 6 мл 5% раствора (300 мг) в 250 мл 5% раствора глюкозы. При необходимости через сутки введение препарата можно повторить в той же дозе, в дальнейшем можно перейти на прием кордарона внутрь: в течение 1-й недели по 0.2 г 3 раза в день, в течение 2-й недели — по 0.2 мг 2 раза в день, в дальнейшем — по 0.2 г 1 раз в день 5 дней в неделю.

1.5. Лечение желудочковой экстрасистолии

Желудочковая **экстрасистолия** — наиболее частая форма аритмий у больных инфарктом миокарда. В первые часы и дни болезни она регистрируется более чем у 2/3 **больных**, в **подостром** периоде — более чем у 1/2 больных. Желудочковая экстрасистолия может предшествовать фибрилляции желудочков, особенно когда преждевременный комплекс QRS возникает одновременно с вершинной зубца Т предыдущего сердечного комплекса (феномен “R на T”).

Вероятность внезапной коронарной смерти от фибрилляции желудочков у больных крупноочаговым инфарктом миокарда на фоне желудочковой экстрасистолии в 2 раза выше, а при ее сочетании с удлинением интервала Q-T в 5-6 раз выше, чем у больных крупноочаговым инфарктом миокарда без желудочковой экстрасистолии с нормальной длительностью интервала Q-T.

В. Lown и M. Wolf (1971, 1983) предложили классификацию желудочковых экстрасистолии, предназначенную для блоков интенсивной терапии. Согласно этой классификации, различают пять классов желудочковых экстрасистол:

- 1-й класс — редкие одиночные **мономорфные (монотопные)** экстрасистолы (менее 30 в час);
- 2-й класс — частые одиночные мономорфные (монотопные) экстрасистолы (более 30 в час);
- 3-й класс — полиморфные (полифокальные) желудочковые экстрасистолы
- 4-й класс — групповые формы желудочковых экстрасистол: 4А — парные (по 2 экстрасистолы сразу); 4Б — групповые залповые экстрасистолы (3-5 экстрасистол подряд), и короткие эпизоды желудочковой тахикардии (6 и более экстрасистол подряд);

- 5-й класс — ранние желудочковые экстрасистолы типа “R на T”.

Наличие экстрасистол высоких градаций (полиморфных, парных, групповых, а также ранних типа “R на T”) считается признаком повышенного риска фибрилляции желудочков у больных с острым инфарктом миокарда. Однако существует точка зрения, что прогностическое значение классификации B. Lown и M. Wolf подтверждается далеко не всегда. И тем не менее многие кардиологи придают ей большое значение.

Критериями для начала лечения желудочковой экстрасистолии при инфаркте миокарда являются:

- частота желудочковой экстрасистолии более 5 в минуту;
- появление желудочковых экстрасистол в “ранимый” период сердечного цикла (т.е. на восходящем колене и вершине зубца T — ранние экстрасистолы типа “R на T”);
- **политопная** (полиморфная) желудочковая экстрасистолия;
- эпизоды парных или групповых экстрасистолии;
- возобновление экстрасистолии после уже перенесенной фибрилляции желудочков или желудочковой пароксизмальной тахикардии.

1.5.1. Лечение лидокаином

Лидокаин считается препаратом выбора при желудочковой экстрасистолии на фоне инфаркта миокарда. Препарат безопасен, практически не вызывает аллергических реакций. Анамнестические указания на аллергические реакции на новокаин могут не приниматься в расчет, так как перекрестной аллергии между этими препаратами нет.

Больному среднего роста и массы тела с предположительно нормальным сердечным выбросом и нормально функционирующей печенью вводят насыщающую дозу **лидокаина** — 200 мг за 10–20 мин. Практически это достигается следующим образом: вводят внутривенно в виде болюса 100 мг (т.е. 5 мл 2% раствора) лидокаина, затем повторяют введение той же дозы через 10 мин. Другой вариант достижения насыщающей дозы: внутривенно вводят 50 мг лидокаина за 1 мин и повторяют введение в той же дозе 4 раза с 5-минутными интервалами.

После введения 200 мг лидокаина по одному из указанных вариантов препарат продолжают вводить внутривенно капельно с постоянной скоростью 2–4 мг/мин в течение 24–30 ч (в среднем 3 мг/мин), используя инфузионную помпу. При отсутствии инфузионной помпы (автоматической дозирующей системы) необходимо рассчитать количество капель в минуту, чтобы обеспечить требуемую скорость введения.

Приводим необходимые расчеты. 25 мл 2% раствора **лидокаина** растворяют в 250 мл 5% раствора глюкозы. В 1 мл такого раствора содержится 2 мг **лидокаина**, в 30 каплях — 3 мг. Следовательно, если производить внутривенное вливание такого раствора со скоростью 30 капель в минуту, то это составит 3 мг/мин. Время, необходимое для того, чтобы ввести внутривенно **капельно** 500 мл приготовленного раствора при скорости введения 30 капель в минуту, составит 2 ч 45 мин. Затем готовится новый такой же раствор и производится дальнейшее внутривенное капельное введение.

При недостаточности кровообращения, паренхиматозных заболеваниях печени, а также у больных старше 70 лет насыщающие и поддерживающие дозы **лидокаина** должны быть уменьшены вдвое.

При **рефрактерности** желудочковой **экстрасистолии** к **лидокаину** (примерно в 20% случаев) следует увеличить дозу **лидокаина** до максимальной (4 мг/мин).

Терапевтическая концентрация **лидокаина** в плазме крови — 1.4-6.0 **мкг/мл**.

Лидокаин имеет период полувыведения 1-3 ч, обладает очень слабым отрицательным **инотропным** действием. Под влиянием **лидокаина** почти не меняются ЧСС, сердечный выброс, не наблюдается (или бывает очень редко) замедление **атриовентрикулярной** проводимости.

Побочные явления редки и могут проявиться судорожными подергиваниями, падением АД, появлением **брадикардии** и замедлением **атриовентрикулярной** проводимости (при больших дозировках препарата). При появлении судорог внутримышечно вводится 2 мл **седуксена**.

Противопоказания к введению **лидокаина**:

- слабость синусового узла;
- **атриовентрикулярная** блокада II-III ст.;
- резко выраженная **брадикардия**;
- **кардиогенный** шок;
- тяжелые нарушения функции печени.

7.5.2. Лечение **новокаиномидом**

Новокаиномид (**прокаиномид**) применяется у больных с повышенной чувствительностью к **лидокаину** или в случае недостаточной его эффективности. **Новокаиномид** эффективен для купирования желудочковой **экстрасистолии** при инфаркте миокарда и является альтернативой **лидокаину**.

Лечение **новокаиномидом** начинают с повторных внутривенных введений препарата по 100 мг (т.е. 1 мл 10% раствора в 10-20 мл изотонического раствора натрия хлорида) с интервалами 5 мин

до исчезновения желудочковой **экстрасистолии** или достижения общей дозы **1000 мг** (10 мл **10%** раствора).

Затем производится внутривенное капельное введение со скоростью от 20 до 80 **мкг/кг/мин** (т.е. приблизительно по 100-300 мг/ч для больного с массой тела 70 кг).

Д. Алперт и **Г. Френсис** (1994) рекомендуют вводить **новокаинамид** в насыщающей дозе 10-12 мг/кг со скоростью, не превышающей 25 мг/мин, в большинстве случаев в течение 30-40 мин. При необходимости длительную инфузию **новокаинамида** осуществляют со скоростью 2 мг/мин. В большинстве случаев средняя суточная доза препарата составляет 50 мг/кг.

Целесообразно при лечении **новокаинамидом** проводить мониторинг его концентрации в крови. Эффективная терапевтическая концентрация **новокаинамида** в плазме крови, при которой не возникает серьезных гемодинамических нарушений, составляет 4-8 **мкг/мл**. Период полувыведения Препарата 3.5 ч.

Побочные действия **новокаинамида**:

- снижение АД;
- замедление проводимости в ножках пучка Гиса и в волокнах **Пуркинье**.

Не рекомендуется лечение **новокаинамидом** при артериальной гипотензии и замедлении **внутрижелудочковой** проводимости.

1.5.3. *Лечение бретилия тозилатом*

Бретилия тозилат (орнид) используется для лечения желудочковой экстрасистолии у больных инфарктом миокарда в тех случаях, когда **лидокаин** и **новокаинамид** неэффективны. Препарат резко повышает порог фибрилляции Желудочков, оказывая таким образом **антифибрилляторное** действие.

Одна ампула **бретилия** содержит 500 мг препарата в 10 мл воды. Содержимое ампулы растворяют не менее чем в 50 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы и вводят внутривенно в дозе 5-10 мг/кг в течение 10 мин.

Поддерживающее лечение заключается во введении указанной дозы каждые 6-8 ч или же в постоянной инфузии со скоростью 1-2 мг/мин.

Введение препарата вызывает двухфазную реакцию сердечно-сосудистой системы. Вначале в связи с высвобождением **норадренина** из окончаний симпатических нервов повышается АД, учащается сердечный ритм, возможно даже усиление аритмии. Однако через 20 мин АД нормализуется и проявляется антиаритмический эффект **бретилия**.

В целом препарат хорошо переносится и не угнетает сократительную способность миокарда. Самый серьезный побочный эффект при введении **бретилия** — артериальная гипотензия (наблюдается у 50-75% больных), однако АД редко снижается бо-

лее чем на 20 мм рт. ст. Во время инфузии препарата больной должен находиться в горизонтальном положении.

1.5.4. Лечение β -адреноблокаторами

В ряде случаев желудочковая **экстрасистолия**, развившаяся в первые 6 ч после инфаркта миокарда и рефрактерная к **лидокаину**, может успешно купироваться **β -адреноблокаторами**. Кроме того, эти препараты ограничивают зону некроза.

Внутривенно **струйно** медленно вводится **пропранолол (индерал)** в дозе 0.1 мг/кг, т.е. 5-7 мл 0.1% раствора (1 мл раствора содержит 1 мг препарата) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 5 мин. В дальнейшем можно принимать пропранолол внутрь по 20-40 мг 4 раза в сутки.

Рекомендуется применение **β -адреноблокатора эсмолола (бревиблока)**. Препарат обладает очень коротким периодом полуэлиминации, так как разрушается **эстеразами** крови. Действие эсмолола полностью прекращается в течение 30 мин после прекращения внутривенного вливания. Кроме того, он является **P1-селективным адреноблокатором**. Эсмолол выпускается в ампулах по 10 мл, содержащих 2.5 г препарата. 5 г (2 ампулы) эсмолола разводятся в 500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида. В полученном растворе концентрация эсмолола составляет 10 мг/мл.

Эсмолол применяется в виде внутривенной инфузии. В течение первой минуты вводят до 35 мг препарата (или 500 мкг/кг). В течение следующих 4 мин скорость инфузии составляет 3.5 мг/мин (50 мкг/кг). В дальнейшем скорость введения регулируется в зависимости от ЧСС и уровня АД, обычно она колеблется от 7 до 14 мг/мин (или 100-200 мкг/кг/мин).

Эсмолол с успехом применяется при инфаркте миокарда (когда экстрасистолия обусловлена избыточной симпатической стимуляцией) и при **гликозидной** интоксикации.

Следует помнить об основных побочных действиях **β -адреноблокаторов**:

- снижение сократимости миокарда;
- **брадикардия**;
- замедление **атриовентрикулярной** проводимости;
- бронхоспазм, мышечная слабость;
- замаскированная гипогликемия;
- артериальная **гипотензия**.

Противопоказаниями к назначению **β -адреноблокаторов** являются:

- выраженная недостаточность кровообращения;

- кардиогенный шок;
- бронхоспазм;
- замедление атриовентрикулярной проводимости.

При использовании β -адреноблокаторов целесообразен мониторинг давления наполнения левых отделов сердца (давление заклинивания легочной артерии). β -Адреноблокаторы не следует назначать, если давление заклинивания легочной артерии превышает 25 мм рт. ст.

Имеются данные, указывающие на то, что применение β -адреноблокаторов приводило к уменьшению смертности больных, перенесших инфаркт миокарда с желудочковой экстрасистолией (Н. А. Грацианский, 1992)

1.5.5. Лечение мексилетином

Мексилетин — структурный аналог лидокаина, относится к I классу антиаритмических средств, блокирует быстрые натриевые каналы, уменьшает максимальную скорость потенциала действия. Выпускается в ампулах по 10 мл 2.5% раствора (250 мг). Для купирования желудочковой экстрасистолии вводится внутривенно в дозе 150-250 мг (6-10 мл 2.5% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида) в течение 2-5 мин, затем 250 мг в течение 30 мин, 250 мг в течение 1 ч и 500 мг в течение 8 ч.

Существует и другая схема назначения **мексилетина**: 200-250 мг препарата внутривенно вводится в течение 5-15 мин, далее 250 мг в течение первого часа и 125 мг в течение следующих 2 ч. Поддерживающая суточная доза мексилетина составляет 500-1000 мг.

Можно назначать **мексилетин** внутрь по 200-400 мг 3 раза в день, при этом максимальная концентрация препарата в крови достигается через 2-4 ч после приема.

Препарат не вызывает серьезных гемодинамических нарушений при инфаркте миокарда, однако возможны следующие побочные действия:

- замедление атриовентрикулярной проводимости;
- брадикардия;
- диспептические расстройства при приеме внутрь.

1.5.6. Лечение кордароном

Кордарон может применяться для купирования желудочковой экстрасистолии при инфаркте миокарда по методике, описанной выше для купирования предсердной экстрасистолии. Д. В. Преображенский (1994) рекомендует следующую методику применения кордарона для купирования желудочковой экстрасистолии при инфаркте миокарда: вначале кордарон вводится внутривенно медленно в течение 3 мин в дозе 300-450 мг (6-9 мл 5% раствора в 10

мл изотонического раствора натрия хлорида), а затем внутривенно капельно 300 мг в течение 2 часов (6мл 5% раствора **кордарона** в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 30-35 капель в минуту). Максимальная доза кордарона 1200 мг/сут.

При указанной методике введения препарат не снижает сократительной способности миокарда, однако следует помнить о возможном замедлении **атриовентрикулярной** проводимости и угнетении функции синусового узла.

1.5.7. Лечение дизопирамидом

В литературе имеются сообщения о лечении **левожелудочковой экстрасистолии** при инфаркте миокарда **дизопирамидом** (**ритмиленом**) — 100 мг внутривенно медленно в течение 5 мин (т.е. 10 мл 1% раствора **дизопирамида** в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида), затем внутривенно капельно со скоростью 20-40 мг/ч. Максимальная суточная доза препарата составляет 800 мг.

Препарат обладает **кардиодепрессивным** действием. Лечение целесообразно проводить с учетом концентрации препарата в крови: концентрация 2-5 **мкг/мл** соответствует терапевтическому уровню, концентрация 7 **мкг/мл** оказывает токсическое воздействие.

Можно применять **дизопирамид** внутрь: первая доза составляет 300 мг, а затем по 150 мг каждые 6 ч. Пик концентрации достигается через 2-3 ч после приема, период полувыведения составляет около 7 ч.

Побочными действиями препарата являются снижение сократительной способности миокарда, замедление атриовентрикулярной проводимости.

Противопоказания к лечению дизопирамидом:

- недостаточность кровообращения;
- **кардиогенный** шок;
- **атриовентрикулярная** блокада;
- блокада ножек пучка Гиса;
- увеличение предстательной железы;
- глаукома.

В настоящее время сформировалась точка зрения, согласно которой **дизопирамид** лучше не назначать при инфаркте миокарда, за исключением тех случаев, когда другие препараты оказались неэффективными, но имеются четкие показания к проведению антиаритмической терапии.

1.5.8. Лечение пропafenоном

Пропafenон (ритмонорм) сочетает свойства антиаритмических препаратов **IC** класса (блокирует быстрые натриевые каналы)

и β -адреноблокаторов (является некардиоселективным β -адреноблокатором).

В литературе имеются сообщения о лечении экстрасистолической аритмии при инфаркте миокарда ритмонормом (Т. Е. Доброворская, 1992).

Препарат выпускается в ампулах по 70 мг в 20 мл раствора глюкозы и в таблетках по 0.15 и 0.3 г. При внутривенном введении препарата разовая доза составляет 1 мг/кг (соответствует 20 мл раствора при массе тела 70 кг), внутривенное введение препарата продолжается в течение 3-5 мин. Повторное внутривенное введение возможно не ранее чем через 90-120 мин.

Внутрь препарат применяется в суточной дозе 450-600 мг (т.е. по 0.15 г 3-4 раза в сутки).

Побочные действия ритмонорма:

- нарушения сна, головная боль;
- аллергические проявления (покраснение и зуд кожи, экзантемы, крапивница);
- замедление **атриовентрикулярной** проводимости;
- снижение функции синусового узла, развитие **брадикардии**;
- возможно усиление недостаточности кровообращения;
- лейкопения и **тромбоцитопения** (редко).

Противопоказания к лечению ритмонормом:

- острая недостаточность кровообращения;
- **кардиогенный** шок (за исключением аритмической формы);
- выраженная **брадикардия**;
- нарушения **синоатриальной** и атриовентрикулярной проводимости, а также **внутрижелудочковой** проводимости;
- синдром слабости синусового узла;
- артериальная гипотензия;
- нарушения бронхиальной проходимости.

По мнению Н. А. Мазура (1992), **ритмонорм** имеет преимущества по сравнению с другими препаратами класса **IC**, так как частота побочных эффектов ритмонорма, их выраженность и тяжесть значительно меньше, чем у других препаратов.

Если, несмотря на проведенное антиаритмическое лечение, желудочковая **экстрасистолия** сохраняется в течение 48-72 ч, проводят длительную **пероральную** терапию (**хинидин** по 0.2-0.4 г каждые 6 ч; **новокаинамид** по 0.5-1 г каждые 4 ч; **мексилетин** по 0.1-0.3 г каждые 6-8 ч; кордарон внутрь — см. выше).

1.6. Лечение пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии

Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия наблюдается у 2-5% больных инфарктом миокарда. При этом увеличивается потребность миокарда в кислороде, что может вызвать значительное ухудшение состояния больных.

При удовлетворительном состоянии больного, отсутствии гемодинамических нарушений можно вначале использовать *рефлекторные методы купирования*, основанные на раздражении блуждающего нерва: пробу Чермака-Геринга (массаж области каротидного синуса); пробу Ашнера-Данини (надавливание на глазные яблоки); пробу Вальсальвы (выдох при закрытой голосовой щели или проба с натуживанием). Методика выполнения проб изложена в гл. "Лечение аритмий сердца". Эти пробы эффективны в 50% случаев пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии (прежде всего при предсердной форме).

При отсутствии купирующего эффекта рефлекторных проб средством выбора считается внутривенное введение *натрия аденозинтрифосфата*. Препарат вводится внутривенно без разведения в дозе 10-20 мг (1-2 мл 1% раствора) в течение 10 с. При отсутствии эффекта введение препарата можно повторить через 2 мин в той же дозе. При внутривенном введении натрия *аденозинмонофосфата* возможны кратковременные побочные реакции в виде покраснения кожи, одышки, неприятных ощущений в области сердца, головокружения. Через 2-3 мин эти неприятные ощущения исчезают.

Препаратом второй очереди является *финоптин* (изоптин). К лечению этим препаратом прибегают при отсутствии АТФ натрия или его неэффективности.

Финоптин вводится внутривенно *струйно* в неразведенном виде в дозе 10 мг (4 мл 2.5% раствора) со скоростью 1 мг (1 мл) в минуту. Считается, что купирующий эффект изоптина в неразведенном виде более выражен, чем если вводить его в разведении, однако риск развития осложнений (падение АД, остановка синусового узла, *атриовентрикулярная* блокада) довольно высок.

При отсутствии у врача опыта оказания неотложной помощи рекомендуется внутривенное введение 4 мл изоптина в 10 мл изотонического раствора натрия *хлорида*, при этом 3-5 мл раствора вводятся быстро, остальное количество — медленно, под контролем ЭКГ и уровня АД.

С помощью натрия *аденозинтрифосфата* и изоптина (*финоптина*) купируется Пароксизмальная тахикардия из *атриовентрикулярного* соединения, при предсердной форме пароксизмальной тахикардии эти препараты обычно неэффективны.

При отсутствии эффекта от лечения АТФ натрия и *изоптином* рекомендуется лечение *новокаиномидом*. 5-10 мл 10% раствора *новокаиамида* растворяют в 100 мл изотонического раствора натрия

хлорида и вводят внутривенно **капельно** за 20-30 мин под тщательным контролем АД.

В случае неэффективности предыдущих методик лечения можно использовать внутривенное медленное введение **β -адреноблокатора обзидана**. 5 мл 0.1% раствор **обзидана** растворяют в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно в течение 10 мин под тщательным контролем АД и ЧСС.

Эффективным может быть внутривенное введение 20 мл (70 мг) **ритмонорма** в течение 3-6 мин или 6 мл 5% раствора **кордарона** в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Если **пароксизмальная суправентрикулярная** тахикардия сопровождается осложнениями (отек легких, **кардиогенный шок**, потеря сознания), производится **электроимпульсная терапия**.

1.7. Лечение мерцательной аритмии

Мерцательная аритмия регистрируется у 10% больных инфарктом миокарда и имеет большое прогностическое значение, так как частое сокращение желудочков при тахисистолической форме может вызвать нарушение гемодинамики.

При лечении этого осложнения инфаркта миокарда в первую очередь необходимо добиться **урежения ЧСС** (если это **тахисистолическая** форма мерцательной аритмии). С этой целью назначается **дигоксин** внутривенно, необходимо достигнуть насыщающей дозы 0.75-1 мг за 12-24 ч. Вводят вначале внутривенно медленно 2 мл 0.025% раствора **дигоксина** (0.5 мг) в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида. Через 3-4 ч можно повторять введение дигоксина в дозе 1 мл (0.25 мг) внутривенно медленно в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида до достижения насыщающей дозы. После этого назначается поддерживающая доза дигоксина внутрь по 0.125-0.5 мг ежедневно.

Лечение **дигоксином** в ряде случаев позволяет не только добиться урежения ЧСС, но и восстановить синусовый ритм.

Некоторые кардиологи считают **кордарон** альтернативой **дигоксину** при купировании мерцательной аритмии у больных инфарктом миокарда. Вводят внутривенно медленно 3-6 мл 5% раствора кордарона в 20 мл **изотонического** раствора натрия хлорида.

Для купирования пароксизма мерцательной аритмии можно применять внутривенное капельное введение **новокаинамида** в дозе 800-1000 мг за 30-40 мин. Для этого растворяют 8-10 мл 10% раствора новокаинамида в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно капельно со скоростью 45-50 капель в минуту, тщательно контролируя АД.

Для урежения сокращений желудочков можно применять внутривенное введение **изоптина** (методика изложена выше). В последнее время с успехом стали применять с этой же целью **дилтиазем**. Он вводится в вену **струйно** в дозе 20 мг в течение 2 мин.

При отсутствии эффекта через **15** мин вводят **25 мг** за 2 мин, а затем начинают инфузию со скоростью 5-15 мг/ч.

Противопоказаниями к введению антагонистов кальция изоптина и **дилтиазема** являются выраженная недостаточность кровообращения, нарушение **атриовентрикулярной** проводимости, синдром слабости синусового узла, артериальная **гипотензия**.

Показаниями для электроимпульсной терапии (электрической дефибрилляции) является нестабильное состояние гемодинамики больного: артериальная гипотензия, левожелудочковая недостаточность. Дефибрилляция производится на фоне **антикоагулянтной** терапии.

Если мерцательная аритмия существовала у больного длительное время до развития инфаркта **миокарда**, то ограничиваются лишь нормализацией числа сокращений желудочков, восстановление синусового ритма не производится.

Для профилактики приступов мерцательной аритмии рекомендуется кордарон (по 0,2 г 1 раз в день, 5 дней в неделю) или **хинидин** в суточной дозе 600 мг в сочетании с 80-120 мг анаприлина или 160 мг финоптоина.

1.8. Лечение трепетания предсердий

Трепетание предсердий наблюдается у 1-6% больных инфарктом миокарда. Прогностическое значение этого вида аритмии неблагоприятное, так как обычно число сокращений желудочков превышает **150-160** в минуту и сопровождается снижением минутного объема, что приводит к недостаточности кровообращения.

При лечении трепетания предсердий у больного инфарктом миокарда методом выбора является **электрическая дефибрилляция** с использованием разряда в 2500-3000 В. При отсутствии эффекта от первого разряда производится второй. Нередко после второго разряда трепетание предсердий переходит в мерцание, для купирования которого рекомендуется произвести третий разряд.

Медикаментозная терапия трепетания предсердий допустима только в случае, если нет угрожающих симптомов сердечной недостаточности или невозможно проведение электроимпульсной терапии. Используется лечение **дигоксином** (методика описана в разделе "Лечение мерцательной аритмии"). Сердечные **гликозиды** замедляют ритм желудочковых сокращений и переводят трепетание предсердий в мерцание. После этого дигоксин отменяют. Часто после его отмены мерцание предсердий самопроизвольно исчезает и синусовый ритм восстанавливается. У некоторых больных возможно восстановление синусового ритма без перехода трепетания предсердий в мерцание.

Необходимо помнить, что после струйного внутривенного введения сердечных **гликозидов** нельзя прибегать к электроимпульсной терапии. При продолжающемся приступе трепетания предсердий на фоне приема сердечных гликозидов необходимо

проводить стимуляцию предсердий из правого предсердия или пищевода.

При отсутствии такой возможности необходимо ввести внутривенно медленно (в течение 5 мин) 10 мл 10% раствора новокаинамида с 10 мл изотонического раствора натрия хлорида под тщательным контролем АД. Менее опасно внутривенное капельное введение 10 мл 10% раствора новокаинамида в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 40-45 капель в минуту. После введения новокаинамида допустимо проведение электроимпульсной терапии (Н. А. Сысоева, 1993).

В ряде случаев удается купировать трепетание предсердий внутривенным введением новокаинамида, кордарона, **обзидана** (методики применения этих препаратов изложены выше). После восстановления синусового ритма назначается профилактическая терапия аналогично таковой при **мерцании** предсердий.

1.9. Лечение пароксизмальной желудочковой тахикардии

Пароксизмальная желудочковая тахикардия встречается у 10% больных инфарктом миокарда.

Согласно В. Н. Захарову (1990), с точки зрения терапевтической тактики выделяют три типа пароксизмальной желудочковой тахикардии:

- 1-й тип — кратковременная (залп из 3-6 желудочковых экстрасистол);
- 2-й тип — длительная, без нарушения гемодинамики;
- 3-й тип — длительная, с признаками острой **левожелудочковой** недостаточности или аритмической формы кардиогенного шока.

Медикаментозное купирование пароксизмальной желудочковой тахикардии производится при **1-м** и **2-м** типах.

Н. М. Шевченко и А. А. Гросу (1992) рекомендуют купировать **пароксизмальную** желудочковую тахикардию следующим образом.

1. Вводится внутривенно **струйно** в течение 1 мин 100 мг **лидокаина** (5 мл 2% раствора). Купирующий эффект **лидокаина** не превышает 30%, однако преимуществом лидокаина являются быстрое и кратковременность действия, невысокая токсичность.

2. При отсутствии эффекта от лидокаина вводится внутривенно медленно 1 г **новокаинамида** (10 мл 10% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида) в течение 5-6 мин под тщательным контролем АД. Менее опасно внутривенное капельное введение 10 мл новокаинамида в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 30-40 мин. По ходу введения новокаинамида возможно дополнительное введение болюсом лидокаина

(2.5 мл 2% раствора), так как при сочетании **лидокаина** и **новокаинамида** антиаритмический эффект усиливается.

Вместо **новокаинамида** вторым препаратом (т.е. препаратом второй очереди) может быть:

- **дизопирамид** (ритмилен) внутривенно в дозе 150 мг за 3 мин;
- **этмозин** внутривенно в дозе 150 мг за 3 мин (6 мл 2.5% раствора);
- **гилуритмал** (аймалин) в дозе 50 мг за 3 мин (2 мл 2.5% раствора).

Купирующий эффект **новокаинамида**, **дизопирамида**, **этмозина**, **гилуритмала** приблизительно одинаков.

3. При отсутствии эффекта от препаратов первого и второго рядов следует применить **кордарон** — 150-300 мг (3-6 мл 5% раствора в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно медленно в течение 5-10 мин).

4. В некоторых случаях при отсутствии эффекта от применения вышеназванных препаратов можно вводить **обзидан**.

Обзидан вводится внутривенно медленно в количестве 5-10 мг со скоростью 1 мг/мин (т.е. 5-10 мл 0.1% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида со скоростью 2 мл/мин).

Может быть эффективным внутривенное введение 20 мл (70 мг) **ритмонорма** в течение 5-6 мин.

При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии, а также при развитии выраженных нарушений гемодинамики (возникновение сердечной астмы, отека легких, стенокардии, резкого падения АД или потери сознания) проводится **электроимпульсная терапия** (электрическая дефибрилляция). Обычно достаточно разряда в 3000-3500 В (75-100 Дж).

Д. Алперт и Г. Френсис (1994) рекомендуют купировать **пароксизмальную** желудочковую тахикардию следующим образом: ввести внутривенно **струйно** 50-100 мг **лидокаина**. Если это не дает эффекта в течение 2 мин, необходимо повторно внутривенно ввести еще 50 мг **лидокаина** и если пароксизм тахикардии не прекращается, произвести электрическую дефибрилляцию.

После купирования **пароксизмальной** желудочковой тахикардии с профилактической целью можно назначить внутрь **новокаинамид** в суточной дозе 3 г, **кордарон** — по 0.2 г 1 раз в день 5 дней в неделю, **аймалин** — 300 мг в сутки и др.

1.10. Неотложная помощь при фибрилляции или асистолии желудочков

См. гл. "Лечебная тактика при внезапной коронарной смерти".

1.11. Лечение при нарушениях атриовентрикулярной проводимости

Атриовентрикулярная блокада I ст. (замедление атриовентрикулярной проводимости) возникает у 4-14% больных инфарктом миокарда преимущественно задней стенки левого желудочка и обусловлена ишемией **атриовентрикулярного** соединения. Обычно атриовентрикулярная блокада I ст. имеет преходящий характер, благоприятный прогноз и не требует специального лечения. Следует учесть, что иногда замедление атриовентрикулярной проводимости может быть обусловлено лечением **β -адреноблокаторами**, сердечными **гликозидами**, **верапамилом** (финоптином, изоптином). После отмены этих препаратов атриовентрикулярная проводимость нормализуется.

Атриовентрикулярная блокада II ст. I типа Мобитца (с периодами Венкебаха) возникает у 4-10% больных инфарктом миокарда. Она обусловлена **ишемией** атриовентрикулярного узла и чаще обнаруживается при **диафрагмальном** (нижнем) инфаркте миокарда, носит обычно преходящий характер, практически не влияет на прогноз и не требует специального лечения. Как правило, эта блокада проходит самостоятельно в течение 24-48 ч, но иногда может отмечаться в течение нескольких суток.

Атриовентрикулярная блокада II ст. II типа Мобитца наблюдается менее чем у 1% больных инфарктом миокарда, чаще при локализации в передней стенке левого желудочка. При этом замедление проводимости происходит в нижних отделах ствола пучка Гиса. Как правило, изменения носят необратимый характер.

Этот тип блокады может сопровождаться выраженной **брадикардией** (при частом регулярном выпадении желудочковых комплексов), возможно внезапное развитие полной атриовентрикулярной блокады. Наиболее часто полная атриовентрикулярная блокада развивается у больных с удлинненным интервалом RQ в сочетании с полной блокадой левой ножки пучка Гиса или с блокадой правой и ветвей левой ножки пучка Гиса.

Если атриовентрикулярная блокада II ст. II типа Мобитца характеризуется выраженной **брадикардией** и, в особенности, если она сочетается с передним инфарктом миокарда, блокадой ножки пучка Гиса, необходимо производить трансвенозную **эндокардиальную электрокардиостимуляцию** (кардиостимулятором типа "demand", т.е. функционирующего только при снижении ЧСС ниже определенной, фиксированной для данного пациента величины 50-70⁻¹).

При нижнем инфаркте миокарда с нерасширенными желудочковыми комплексами, нормальной ЧСС, отсутствием признаков недостаточного кровоснабжения жизненно важных органов электрокардиостимуляцию не проводят, но больной должен находиться под постоянным наблюдением. В случае замедления ЧСС, снижения АД, появления стенокардии, головокружений производится электрокардиостимуляция.

Атриовентрикулярная блокада III ст. (полная атриовентрикулярная блокада) развивается у 5-8% больных инфарктом миокарда.

При поражении ветви правой коронарной артерии, снабжающей кровью атриовентрикулярный узел, полная атриовентрикулярная блокада сочетается с инфарктом миокарда задненижней стенки левого желудочка. При этом полной блокаде предшествует атриовентрикулярная блокада I ст. или блокада II ст. типа **Мобитц-I**, водитель ритма желудочков расположен в атриовентрикулярном узле. Приблизительно у 70% больных ЧСС превышает 40 мин⁻¹, не возникают приступы **Морганьи-Адамса-Стокса**, комплексы QRS не расширены. Этот вид блокады может исчезнуть в течение нескольких дней. Летальность при этом варианте блокады составляет около 15%.

При поражении ветви левой коронарной артерии, снабжающей кровью левожелудочковую перегородку, развивается инфаркт передней стенки левого желудочка и **переднеперегородочной** области. При этом полная атриовентрикулярная блокада возникает внезапно в первые сутки, ЧСС составляет менее 40 мин⁻¹, возникают приступы **Морганьи-Адамса-Стокса**, комплекс QRS расширен и деформирован (водитель ритма находится ниже бифуркации пучка Гиса). При этом типе блокады часто развиваются тяжелая **левожелудочковая** недостаточность, **кардиогенный** шок. При полной атриовентрикулярной блокаде с широкими комплексами QRS у больных инфарктом миокарда передней стенки летальность достигает 80% (А. Л. Сыркин, 1991).

При развитии полной атриовентрикулярной блокады в первые часы от начала инфаркта миокарда в ее происхождении может иметь значение **высокий** тонус блуждающего нерва (обычно это блокада с частотой сокращений желудочков более 40 мин⁻¹, с узкими комплексами QRS). Такая блокада, как правило, исчезает в первые несколько часов или суток.

Лечение полной атриовентрикулярной блокады.

1. Если при полной атриовентрикулярной блокаде число сокращений желудочков составляет 40-60 в минуту, нет нарушений гемодинамики, комплексы QRS на ЭКГ не расширены, специальное лечение не проводится. Этот вид блокады чаще наблюдается при **задненижнем** инфаркте миокарда и может даже исчезнуть самостоятельно.

2. Если у больного имеется передний инфаркт миокарда с полной атриовентрикулярной блокадой с широкими комплексами QRS (водитель ритма расположен ниже бифуркации пучка Гиса), но число сокращений желудочков не менее 40 в минуту и нет нарушений гемодинамики, приступов **Морганьи-Адамса-Стокса**, необходимо только профилактическое введение **эндокардиального** электрода в полость правого желудочка без проведения кардиостимуляции. Целесообразность превентивного введения таким больным электрода и подключения кардиостимулятора, работающего "по требованию", объясняется возможностью внезапного

ухудшения их состояния из-за уменьшения автоматизма желудочкового водителя ритма. Превентивное введение электрода при инфаркте миокарда необходимо также в случае развития **бифасцикулярной внутривентрикулярной блокады** и сочетания внутривентрикулярной блокады с **атриовентрикулярной блокадой I-II ст.**

3. Основным методом лечения полной атриовентрикулярной блокады при инфаркте миокарда является **эндокардиальная кардиостимуляция**.

Показаниями для электрокардиостимуляции являются:

- редкий ритм желудочковых сокращений (менее 40 в минуту) при отсутствии эффекта от медикаментозной терапии;
- приступы **Морганьи-Адамса-Стокса**;
- появление признаков левожелудочковой недостаточности;
- артериальная гипотензия.

4. Медикаментозная терапия, направленная на ускорение ритма желудочков, проводится при появлении показаний для ускорения ритма желудочков (т.е. уменьшении числа сокращений желудочков менее 40-50 в минуту, артериальной гипотензии, начальных проявлениях левожелудочковой недостаточности, приступах Морганьи-Адамса-Стокса), отсутствии возможности произвести **эндокардиальную электростимуляцию**.

Для ускорения ритма желудочков можно применять следующие лекарственные средства.

Атропин — периферический М-холинолитик, понижает тонус блуждающего нерва, вводится внутривенно или подкожно по 0,6-0,75 мл 0,1% раствора 3-4 раза в сутки. Эффект от лечения атропином наблюдается нечасто.

Изадрин — стимулятор β_1 -адренорецепторов миокарда, повышает активность **идиовентрикулярного** водителя ритма. Рекомендуется внутривенное капельное введение (1 мг препарата растворяется в 250 мл 5% раствора глюкозы, вводится со скоростью 0,25 мл/мин). При отсутствии **изадрина** для внутривенного введения можно воспользоваться приемом изадрина в таблетках под язык (по 1 таблетке каждые 2 ч до учащения ритма желудочков). После достижения частоты сокращения желудочков 50-60 в минуту можно перейти к приему **алупента** внутрь по 0,02 г каждые 6 ч.

Алупент (астмопент) — стимулятор р-адренорецепторов, повышает активность идиовентрикулярного водителя ритма, вводится внутривенно по 1 мл 0,05% раствора в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида 2-3 раза в день с последующим переходом на прием внутрь по 0,02 г каждые 4-6 ч.

При лечении стимуляторами р-адренорецепторов необходимо контролировать уровень АД и ЭКГ (возможно появление желудочковой **экстрасистолии**). Дозу **β -адреномиметиков** необходимо под-

бировать так, чтобы не было экстрасистол или их количество не превышало 2 за 1 мин.

1.12. Лечение при нарушениях **внутрижелудочковой** проводимости

Приблизительно у 15-20% больных инфарктом миокарда развивается блокада ножек или ветвей левой ножки пучка Гиса.

Полная блокада правой ножки пучка Гиса регистрируется у 2% больных, но в 40-45% случаев может перейти в полную **атриовентрикулярную** блокаду, летальность может достигать 46%.

Полная блокада левой ножки пучка Гиса развивается у 2-5% больных и в 20% случаев может привести к развитию полной **атриовентрикулярной** блокады, сопровождается высокой летальностью (около 45%).

Блокада левой передней ветви наблюдается у 3-5% больных инфарктом миокарда, левой задней ветви — у 1-2%. Изолированная блокада левой задней ветви пучка Гиса наблюдается обычно при обширном инфаркте миокарда и летальность при этом достигает 42%.

Блокада правой ножки в сочетании с блокадой задней левой ветви при инфаркте миокарда возникает в 1% случаев, но часто прогрессирует в полную **атриовентрикулярную** блокаду (более чем в 40% случаев), причем летальность может составить 57%.

Таким образом, блокады ножек пучка Гиса, а также ветвей левой ножки при инфаркте миокарда имеют серьезное прогностическое значение. Особенно плохой прогноз имеют двух- и **трехпучковые** блокады.

Основным лечебным мероприятием при блокадах ножек пучка Гиса является *профилактическая (превентивная) электрокардиостимуляция*.

Изолированная блокада передней или задней ветви левой ножки пучка Гиса крайне редко осложняется полной **атриовентрикулярной** блокадой и поэтому не требует профилактической электрокардиостимуляции.

Полная блокада правой или левой ножки пучка Гиса, а также блокада правой ножки в сочетании с блокадой передней или задней ветви левой ножки является показанием к профилактической установке электрокардиостимулятора.

При **трехпучковой** блокаде лечебная тактика та же, что и при полной **атриовентрикулярной** блокаде.

Чрезвычайно важным является вопрос о показаниях к временной **эндокардиальной** электрокардиостимуляции при инфаркте миокарда.

Д. Алперт и Г. Френсис (1994) для решения вопроса о показаниях для электрокардиостимуляции предлагают применить *шкалу риска*. Согласно этой шкале, каждое нарушение проводимости оценивается одним баллом (**атриовентрикулярная** блокада I ст.; **атриовентрикулярная** блокада II ст. типа **Мобитц-II**; полная ат-

риовентрикулярная блокада; блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса; блокада задней ветви левой ножки пучка Гиса; полная блокада левой ножки; полная блокада правой ножки). Количество баллов, равное 0, 1, 2 и 3 или больше, связано с риском полной поперечной блокады соответственно 1.2%, 7.8%, 25% и 36.4%. Пациент, набравший 2 балла, относится к группе промежуточного риска (25%). Если у больного с передним инфарктом миокарда число баллов составляет 2 или более, то ему показана профилактическая временная электрокардиостимуляция. Больной с аналогичным количеством баллов, но с нижним инфарктом миокарда, вполне подходит для профилактического использования наружного стимулятора.

Показания к временной **эндокардиальной** электрокардиостимуляции по Д. Алперту и Г. Френсису (1994):

- полная **атриовентрикулярная** блокада с медленным желудочковым ритмом и расширением комплексов QRS;
- атриовентрикулярная блокада II ст. типа **Мобитц-II** при переднем инфаркте миокарда;
- преходящая блокада ножек пучка Гиса;
- блокада правой ножки пучка Гиса + появившаяся блокада передней ветви левой ножки;
- блокада правой ножки пучка Гиса + появившаяся блокада задней ветви левой ножки;
- повторные эпизоды остановки синусового узла, не поддающиеся терапии атропином или требующие многократного введения этого препарата;
- синусовая **брадикардия**, сопровождающаяся стойкими признаками **гипоперфузии** жизненно важных органов и требующая многократного введения атропина;
- появившаяся блокада левой ножки пучка Гиса, особенно в сочетании с **атриовентрикулярной** блокадой I ст. (спорно);
- появившаяся блокада правой ножки пучка Гиса (спорно).

Имплантация постоянного кардиостимулятора перед выпиской из стационара показана в следующих случаях:

- **двухпучковая** блокада (полная блокада левой ножки пучка Гиса или блокада правой ножки и одной из ветвей левой), возникшая в результате инфаркта миокарда и ведущая к атриовентрикулярной блокаде высокой степени (полной атриовентрикулярной блокаде или II ст. типа Мобитц-II);
- постоянная атриовентрикулярная блокада высокой степени, возникшая в результате инфаркта миокарда;

- преходящая блокада ножек пучка Гиса в раннем периоде инфаркта миокарда:

2. Лечение острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда¹

Практически у всех больных инфарктом миокарда отмечается дисфункция левого желудочка различной степени выраженности. Приведет ли эта дисфункция к клиническим проявлениям сердечной **недостаточности**, зависит в первую очередь от объема зоны некроза. Классификация острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда, предложенная Killip (1967), получила наибольшее распространение во всем мире (см. табл. 43).

Табл. 43. **Классификация острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда**

Степень сердечной недостаточности	Частота	Смертность
I. Клинических признаков сердечной недостаточности нет	33%	6%
II. Умеренная сердечная недостаточность (влажные хрипы над базальными отделами легких с двух сторон)	38%	17%
III. Отек легких	10%	38%
IV. Кардиогенный шок	19%	81%

В. В. Руксин (1995) дополняет данную классификацию рубрикой "начальная стадия сердечной недостаточности", при которой влажных хрипов в легких еще нет, но в покое отмечаются синусовая тахикардия, не связанная с болью и **лихорадкой**, альтерация пульса, цианоз, умеренная одышка, усиливающаяся в положении лежа, жесткое дыхание, сухие свистящие хрипы в легких, усиление легочного рисунка на рентгенограмме.

Достоинством классификации Killip является ее простота — степень сердечной недостаточности устанавливается на основании клинических данных. Однако в настоящее время, когда существуют методы дифференцированной терапии острой сердечной **недостаточности** у больных инфарктом миокарда и центральное значение придается информации о **гемодинамическом** статусе пациента, все шире используется модификация приведенной выше классификации Killip, основанная на данных, полученных с помощью **инвазивного гемодинамического** исследования (см. табл. 44).

¹ Раздел написан совместно с Ф. И. Плешковым

Принципы лечения острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда с учетом степени по Killip:

I степень. Специфическое лечение не требуется.

// *степень.* Основной гемодинамической проблемой является повышение **диастолического** давления наполнения левого желудочка и, следовательно, давления заклинивания легочной артерии (ДЗЛА). Лечение состоит в уменьшении **преднагрузки** путем использования диуретиков и нитроглицерина. Следует помнить, что влажные хрипы в легких и рентгенологические признаки застоя исчезают через 1-2 часа после нормализации ДЗЛА¹.

/// *степень.* Гемодинамические изменения, требующие коррекции, — повышение ДЗЛА и существенное снижение СИ. Для снижения ДЗЛА используют диуретики и нитроглицерин, для повышения СИ — натрия **нитропруссид**, который снижает постнагрузку и увеличивает СИ. Применения инотропных средств, увеличивающих потребность миокарда в кислороде, следует избегать¹.

IV степень. См. раздел "Лечение кардиогенного шока".

Табл. 44. Гемодинамическая классификация острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда (Karliner, Ross, 1971)

Степень сердечной недостаточности	Системное АД	СИ ^а	ОПСС	ДЗЛА ^б
I ^с	N или 4	N или t	N	обычно t
II	обычно N	4	↑	tt
III	↓	↓↓	tt	ttt
IV. Шок				
кардиогенный	↓↓↓	↓↓↓	ttt	ttt
гиповолемический	↓↓↓	↓↓↓	ttt	N или ↓

Примечания: СИ - сердечный индекс; ОПСС - общее периферическое сопротивление сосудов; ДЗЛА - давление заклинивания легочной артерии.

^аСердечный индекс

Норма (N) = 2.5-3.6 л/мин/м²
 Снижение (4) = 2.2-2.5 л/мин/м²
 Гипоперфузия (44) = 1.8-2.2 л/мин/м²
 Шок (444) < 1.8 л/мин/м²

^бДавление заклинивания легочной артерии

норма (N) = 10-20 мм рт. ст.
 Оптимальная величина при ИМ = 14-18 мм рт. ст.

^сI степень

Специфическое лечение не требуется

¹Для более подробной информации см. гл. "Лечение острой левожелудочковой недостаточности".

3. Лечение кардиогенного шока¹

Кардиогенный шок — синдром, развивающийся вследствие резкого нарушения насосной функции левого желудочка, характеризующийся неадекватным кровоснабжением жизненно важных органов с последующим нарушением их функции.

Резкое нарушение кровоснабжения органов и тканей обусловлено:

- снижением сердечного выброса;
- сужением периферических артерий;
- уменьшением объема циркулирующей крови;
- открытием **артерио-венозных** шунтов;
- **внутрисосудистой** коагуляцией и расстройством капиллярного кровотока.

Эффективность лечебных мероприятий при **кардиогенном шоке** зависит не только от степени его тяжести, но и от своевременной его диагностики.

Диагностические критерии кардиогенного шока:

1. систолическое АД при двух последовательных измерениях ниже 90 мм рт. ст. (у больных с предшествовавшей шоку артериальной гипертензией — ниже 100 мм рт. ст.).
2. пульсовое давление (разница между систолическим и диастолическим АД) 20 мм рт. ст. или меньше;
3. нарушения сознания (от легкой заторможенности до психоза или комы);
4. снижение диуреза менее 20 мл/ч;
5. симптомы ухудшения периферического кровообращения: бледно-цианотичная "мраморная", влажная кожа; спавшиеся периферические вены; снижение температуры кожи кистей и стоп; снижение скорости кровотока (об этом свидетельствует удлинение времени исчезновения белого пятна после надавливания на **логтевое** ложе или ладонь, в норме это время меньше 2 с).

Различают следующие *виды кардиогенного шока* при инфаркте миокарда:

1. рефлекторный;
2. истинный **кардиогенный**;
3. аритмический;
4. связанный с разрывом миокарда.

¹ Раздел написан Ф. И. Плешковым

При *рефлекторном* шоке основным лечебным мероприятием является быстрое и полноценное обезболивание, что позволяет стабилизировать гемодинамику и купировать шок. При *аритмическом* шоке по жизненным показаниям производится электроимпульсная терапия или электрокардиостимуляция. При *шоке, связанном с разрывом миокарда* (разрыв стенки желудочка с тампонадой, отрыв *сосочковой* мышцы с острой митральной недостаточностью, разрыв межжелудочковой перегородки), помочь может только экстренное хирургическое вмешательство.

Лечебная программа при кардиогенном шоке

- 1 Общие мероприятия
 - 1 1 Обезболивание
 - 1 2 Оксигенотерапия
 - 1 3 Тромболитическая терапия
 - 1 4 Гемодинамический мониторинг
- 2 Внутривенное введение жидкости
- 3 Снижение периферического сосудистого сопротивления
- 4 Повышение сократимости миокарда
- 5 Внутриаортальная баллонная контрапульсация
- 6 Хирургическое лечение

Данные пункты лечебной программы могут в определенной мере рассматриваться в качестве этапов купирования кардиогенного шока (см рис 5)



Рис 5 Этапы лечения кардиогенного шока (R H Swanton, 1993, с изменениями)

3.1. Общие мероприятия

3.1.1. Обезболивание

Боль устраняется назначением *наркотических анальгетиков* внутривенно. Предпочтительнее всего использовать *морфин* в дозе 2-5 мг, при необходимости введение препарата можно повторять через 30-60 минут.

Морфин может вызывать расширение периферических вен, уменьшение венозного возврата крови к сердцу и давления наполнения желудочков. Если данный эффект нежелателен, его легко можно устранить внутривенным введением жидкости. Морфин способен усиливать активность парасимпатической нервной системы, что устраняется внутривенным введением 0,5-1,0 мг *атропина*.

При отсутствии морфина следует использовать другие наркотические анальгетики (см раздел "Купирование боли" в гл "Лечение неосложненного инфаркта миокарда").

При наличии психомоторного возбуждения целесообразно введение *диазепама* (внутривенно медленно) в дозе 3-5 мг. Через 30-60 минут инъекции препарата можно повторять.

3.1.2. Оксигенотерапия

Целесообразно дать больному 100% кислород со скоростью подачи 8-15 л/мин. Лучше всего использовать плотно прилегающую маску. Надо стремиться к величине парциального давления O_2 в артериальной крови от 70 до 120 мм рт ст.

Если, несмотря на ингаляцию 100% кислорода, P_{aO_2} остается ниже 70 мм рт ст, необходимо *интубировать* больного и начать искусственную вентиляцию легких.

3.1.3. Тромболитическая терапия

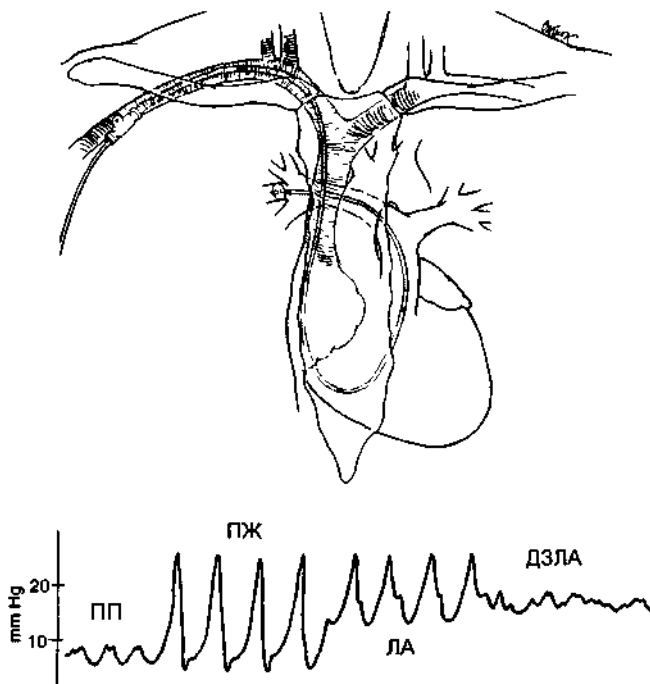
При кардиогенном шоке необходимо как можно более раннее проведение *тромболитической* терапии (см гл "Лечение неосложненного инфаркта миокарда"). В некоторых случаях эффективный *тромболитизис* позволяет добиться исчезновения симптомов шока. Естественно, *тромболитическая* терапия показана, если с момента развития инфаркта миокарда прошло не более 6 часов.

3.1.4. Гемодинамический мониторинг

Необходимо как можно быстрее катетеризировать центральную вену для введения катетера Swan-Ganz с целью мониторингования давления в правых отделах сердца и легочной артерии, измерения давления заклинивания легочной артерии¹. Результаты

¹ Техника введения катетера Swan-Ganz катетер (с баллоном в спавшемся состоянии) вводится по проводнику во внутреннюю яремную или подключичную вену в стерильных условиях. При введении катетера на 20

Рис. 6. Положение катетера для измерения ДЗЛА и кривые давления при прохождении его через правые отделы сердца (из кн *Руководство по технике врачебных манипуляций*, Витебск, Белмедкнига, 1996)



инвазивного гемодинамического исследования позволяют распознать механические дефекты, лежащие в основе развития кардиогенного шока (см. табл. 47) и своевременно сформулировать показания к хирургическому лечению.

см (см. линейку на катетере), накачать в баллон 1,5 мл воздуха. Без большого усилия продвигать катетер с раздутым баллоном в верхнюю полую вену и далее в правое предсердие. При этом на мониторе появится типичная кривая центрального венозного давления (ЦВД). О попадании кончика катетера в полость правого желудочка (ПЖ) и легочную артерию (ЛА) можно судить по появлению на экране монитора характерных кривых давления (рис. 6). При введении катетера в положение для измерения давления заклинивания, амплитуда кривой давления значительно уменьшается. При достижении этой позиции откачать воздух из баллона, на мониторе вновь появляется типичная кривая давления в ЛА. Оставить катетер в этой позиции со спущенным баллоном.

При отсутствии возможности использования катетера Swan-Ganz необходимо контролировать ЦВД.

3.2. Внутривенное введение жидкости

Внутривенное введение жидкости, увеличивающее венозный возврат к сердцу, является одним из способов улучшения насосной функции левого желудочка за счет включения механизма Франка-Старлинга. Однако, если исходное конечное диастолическое давление (КДД) левого желудочка резко повышено и имеется значительное диастолическое растяжение миокарда, данный механизм перестает срабатывать и дальнейшее повышение давления в полости желудочка будет приводить к уменьшению сердечного выброса, ухудшению гемодинамической ситуации и перфузии жизненно-важных органов. Поэтому внутривенное введение жидкости следует проводить под контролем давления заклинивания легочной артерии, которое практически эквивалентно давлению наполнения левого желудочка. При отсутствии возможности катеризации легочной артерии введение жидкости контролируется измерением ЦВД.

Во время введения жидкости следует самым тщательным образом контролировать признаки застоя в легких (одышка, влажные хрипы в нижних отделах легких при аускультации).

Выбор жидкости. При наличии у больного низкого исходного ЦВД, признаков гипонатриемии и обезвоживания целесообразно вводить изотонический раствор натрия хлорида. Во других случаях следует вводить низкомолекулярные декстраны (*реополиглюкин, декстран 40*), улучшающие реологические свойства крови и эффективно повышающие внутрисосудистый объем крови. Во избежание нарушений гемостаза суточная доза реополиглюкина не должна превышать 20 мл/кг. Можно использовать также поляризирующую смесь с концентрированным раствором глюкозы (500 мл 10% раствора глюкозы, 40 мл 4% раствора калия хлорида, 10 ЕД инсулина). Раствор вводят внутривенно капельно со скоростью не более 40 кап/мин.

3.2.1. Внутривенное введение жидкости под контролем давления в легочной артерии

Так как давление заклинивания практически равно давлению наполнения левого желудочка, данный параметр идеален для контроля за внутривенным введением жидкости при кардиогенном шоке. Если не удастся провести баллон катетера Swan-Ganz в позицию, необходимую для измерения давления заклинивания легочной артерии, в качестве альтернативы можно использовать мониторинг диастолического давления в легочной артерии.

Введение жидкости противопоказано при давлении заклинивания легочной артерии больше 20 мм рт. ст. Существует следующая стандартная методика внутривенного введения жидкости при

шоке под контролем давления заклинивания или диастолического давления в легочной артерии (M. Weil, R. Henning, 1979):

- В качестве начальной дозы используется 50, 100 или 200 мл жидкости, данный объем вводится за 10 мин. Начальная доза зависит от исходной величины давления (см. табл. 45).

Табл. 45. Объем жидкости для начального введения при кардиогенном шоке

Давление заклинивания легочной артерии, мм рт. ст.	Объем вводимой жидкости, мл
< 15	200
15-18	100
18-20	50
> 20	—

- Дальнейшая тактика зависит от величины давления заклинивания легочной артерии после введения начального объема жидкости:
 1. *не повышается более чем на 3 мм рт. ст.* Риск перегрузки объемом и застоя в легких невысок. Следует продолжать введение жидкости с той же скоростью;
 2. *повышается на величину 4-7 мм рт. ст.* Необходимо прекратить введение жидкости на 10 мин. Продолжать введение жидкости (с уменьшенной вдвое по сравнению с начальной скоростью) можно только в том случае, если спустя 10 мин величина давления в легочной артерии снижается до величины, на 3 мм рт. ст. превышающей исходную или меньшей;
 3. *повышается на величину более 7 мм рт. ст.* Данный результат свидетельствует о серьезном нарушении диастолической функции левого желудочка — внутривенное введение жидкости необходимо прекратить. В этом случае следует использовать другие методы лечения кардиогенного шока.
- Скорость инфузии и объем вводимой жидкости зависит от динамики давления заклинивания легочной артерии, артериального давления, клинических признаков шока.

3.2.2. Внутривенное введение жидкости под контролем ЦВД

А. Исходное ЦВД ниже 15 см вод. ст.

Следует ввести начальную тестовую дозу жидкости, равную 200 мл, за 10 минут и зафиксировать изменения АД, ЦВД, данные аускультации легких.

Если ЦВД осталось без изменений или повысилось не более чем на 2-3 см вод. ст. от первоначального уровня, а признаки застоя в легких не появились, необходимо ввести дополнительно 200 мл жидкости за 10 мин.

Если ЦВД продолжает оставаться ниже 15 см вод. ст., артериальное давление стабильно или несколько повышается, признаков застоя в легких нет — жидкость следует вводить внутривенно капельно со скоростью 500 мл/ч до повышения АД и исчезновения клинических признаков шока. Контроль АД, ЦВД, аускультацию легких следует проводить каждые 15 минут.

Б. Исходное ЦВД - 15-20 см вод. ст.

Необходимо ввести 100 мл жидкости в течение 10 мин. Если ЦВД остается менее 20 см вод. ст., признаки застоя в легких отсутствуют, следует продолжать введение жидкости со скоростью 200-300 мл/ч. Дальнейшая скорость введения зависит от повышения ЦВД, изменений артериального давления и признаков застоя в легких.

В. Исходное ЦВД превышает 20 см вод. ст.

Внутривенное введение жидкости противопоказано, следует решить вопрос о применении периферических вазодилататоров и **инотропных** препаратов.

3.3. Снижение периферического сосудистого сопротивления

Использование периферических вазодилататоров при кардиогенном шоке стало возможным в связи с изменением представлений о патогенезе данного состояния. Раньше (до 80-х годов нашего столетия) целью терапии считали повышение артериального давления и использовали для этого препараты с вазоконстрикторным действием (норадреналин и др.). В настоящее время основным патогенетическим звеном кардиогенного шока считается снижение сердечного выброса, обусловленное этим снижением перфузии жизненно-важных органов с последующим фатальным нарушением их функции. Использование периферических вазодилататоров при кардиогенном шоке приводит к некоторому увеличению сердечного выброса, связанному со снижением постнагрузки, улучшению кровообращения жизненно-важных органов, особенно при введении **вазодилататора** больным с резким, диспропорциональным повышением периферического сосудистого сопротивления.

Периферические вазодилататоры при кардиогенном шоке **применяются**, если внутривенное введение жидкости противопоказано или безуспешно у пациентов, у которых среднее АД¹ сохраняется на уровне не менее 50 мм рт. ст. Препаратом выбора является **нитропруссид** натрия, который вводится со скоростью

¹ Величина среднего давления может быть рассчитана по формуле Хикема: $СД = ДД + \frac{1}{3}ПД$, где ДД - диастолическое АД, ПД - пульсовое давление.

15-400 мкг/мин для обеспечения стабильного перфузионного давления. Методика введения нитропрусида натрия детально описана в главе "Лечение острой левожелудочковой недостаточности"

3.4. Повышение сократимости миокарда

Сократительную функцию миокарда повышают **допамин**, **добутамин** и **амринон**. Эти препараты могут быть использованы у пациентов, у которых все мероприятия, описанные выше, оказались безуспешными.

При кардиогенном шоке **сердечные гликозиды** в целях повышения сократимости миокарда не применяются, а назначаются только для урежения частоты желудочковых сокращений при тахисистолической форме мерцательной аритмии, дополнительно ухудшающей насосную функцию сердца.

3.4.1. Использование допамина

Допамин, предшественник норадреналина, рассматривается как средство выбора при лечении кардиогенного шока. Препарат стимулирует несколько видов рецепторов, причем активность в отношении различных рецепторов прямо зависит от используемой дозы.

- **Доза 1 0-5 0 мкг/кг/мин** Данная доза именуется "почечной", т.к. вызывает расширение коронарных, церебральных и почечных артерий. Прочие симпатомиметические средства повышают почечный кровоток исключительно за счет увеличения сердечного выброса. **Вазодилатирующий** эффект препарата связан со стимуляцией дофаминергических DA₁-рецепторов, расположенных на мембране гладкомышечных клеток сосудов, а также DA₂-рецепторов пресинаптической мембраны. Стимуляция последних ингибирует пресинаптическое высвобождение норадреналина нейронами симпатической нервной системы, что способствует вазодилатации.
- **Доза 5 0-15 0 мкг/кг/мин** "Инотропная" доза, при которой эффект препарата обусловлен стимуляцией **р-адренорецепторов** β_1 -Стимуляция приводит к повышению сократимости миокарда и увеличению ЧСС, причем ЧСС увеличивается в большей степени, чем при использовании добутамина β_1 -Стимуляция дополнительно способствует вазодилатации. При кардиогенном шоке допамин чаще всего применяется в указанной "инотропной" дозе. Доза выше 10 0 мкг /кг/мин довольно часто оказывает аритмогенное действие.
- **Доза >15 0 мкг/кг/мин** Доминирует мощное сосудосуживающее действие, обусловленное стимуляцией α -рецепторов. Препарат также вызывает высвобождение норадреналина окончаниями нейронов симпатической нервной системы в

Табл 46 Расчет скорости введения допамина (микрокапли/мин)

Масса пациента (кг)	Доза допамина (мкг/кг/мин)					
	2	5	10	15	20	25
50	4	10	20	29	39	49
60	5	12	23	35	47	58
70	5	14	27	41	55	68
80	6	16	31	47	62	78
90	7	18	35	53	70	88
100	8	20	39	58	78	97
110	9	22	43	63	86	107

- миокарде Применение этой дозы нецелесообразно из-за резкого снижения почечного кровотока Данный нежелательный эффект допамина предотвращается одновременным введением нитропруссид натрия или α -адреноблокатора

При использовании допамина необходимо помнить о следующих особенностях применения препарата

- Как и другие симпатомиметические средства (кроме добутамина), допамин следует вводить в центральную вену Введение препарата в периферическую вену вызывает спазм сосудов и способно привести к развитию некротического повреждения кожи При развитии данного осложнения следует локально подкожно ввести фентоламин (5-10 мг фентоламина развести в 10-15 мл изотонического раствора натрия хлорида)
- Допамин инактивируется натрия бикарбонатом и другими щелочными растворами
- Допамин метаболизируется β -гидроксилазой и моноаминоксидазой (МАО), противопоказан у больных с дефицитом МАО и при приеме блокаторов МАО
- Противопоказано применение допамина у больных феохромоцитомой, а также при желудочковых аритмиях

Расчет дозы допамина

800 мг препарата (содержимое четырех ампул допамина по 200 мг в каждой) растворяется в 500 мл 5% раствора глюкозы 1 мл смеси содержит 16 мг препарата Для более точного дозирования лучше всего использовать педиатрические микрокапельные дозирующие системы (1 мл=60 микрокапель) При этом одна микрокапля раствора содержит 267 мкг допамина Для пересчета скорости введения в мкг/кг/мин в микрокапли/мин удобно пользоваться табл 46 При использовании обычной системы для внутривенного капельного введения (1мл=20 капель) скорость введения смеси (микрокапли/мин) следует разделить на 3

3.4.2. Использование добутамина

Добутамин является синтетическим инотропным средством, структурно схож с допамином, но имеет целый ряд особенностей. Препарат представляет собой смесь молекул L- и D-добутамина. D-добутамин является мощным β_1 -адреномиметиком, L-добутамин — сильный α -адреномиметик со слабым β_1 - и β_2 -адреномиметическим действием. Он не активирует дофаминергические рецепторы, не вызывает высвобождения норадреналина из расположенных в миокарде пресинаптических окончаний симпатических нейронов. Особенности действия добутамина по сравнению с допамином:

- в малых дозах добутамин не увеличивает ЧСС (свойство, уникальное для симпатомиметиков), в больших дозах при эквивалентной способности увеличивать сердечный выброс вызывает меньшее повышение ЧСС, чем допамин;
- добутамин в большей степени чем допамин снижает давление наполнения левого желудочка;
- добутамин обладает менее выраженным аритмогенным действием (возникновение желудочковых аритмий).

Добутамин применяется в дозе от 2.5 до 15.0 мкг/кг/мин. Методика разведения: во флакон, содержащий 250 мг порошка добутамина вводят 10 мл растворителя (5% раствор глюкозы или вода для инъекций), далее все переносится во флакон с 500 мл 5% раствора глюкозы (в 1 мл такого раствора содержится 500 мкг препарата, а в 1 капле — 25 мкг).

Эффективность использования при кардиогенном шоке не-симпатомиметических инотропных средств, таких как амрион и милрион, четко не определена.

3.4.3. Использование изопроterenола

Использование при кардиогенном шоке $\beta_{1,2}$ -симпатомиметика *изопроterenола* (изадрина) в качестве инотропного средства противопоказано. Это связано с тем, что данный препарат, обладая выраженными положительными инотропными и хронотропными действиями, приводит к более резкому росту потребности миокарда в кислороде, чем другие симпатомиметические средства. Этот рост непропорционален повышению сердечного выброса и угрожает расширением зоны ишемии и некроза миокарда. Использовать изопроterenол при кардиогенном шоке целесообразно только кратковременно для повышения ЧСС при брадикардии, связанной с полной атриовентрикулярной блокадой.

3.4.4. Выбор инотропного средства при кардиогенном шоке

Критерием для дифференцированного выбора инотропного средства при гипотензивных состояниях является величина диуреза. При развитии олигурии (<30 мл/ч) препаратом выбора является допамин. При величине диуреза больше 30 мл/ч предпочтительнее использовать добутамин. Допамин и добутамин могут использоваться одновременно: добутамин как инотропное средство + допамин в дозе, увеличивающей почечный кровоток.

3.5. Внутриаортальная баллонная контрапульсация (ВАБК)

При ВАБК баллон, надуваемый и сдуваемый в течение каждого сердечного цикла, вводится через бедренную артерию в грудную аорту и располагается немного дистальнее устья левой подключичной артерии. Раздувание баллона происходит сразу же после закрытия аортального клапана синхронно с инцизурой на кривой давления в аорте. За счет этого повышается диастолическое давление в восходящей аорте и увеличивается коронарный кровоток. Сдувание баллона производится в момент появления зубца R электрокардиограммы, что практически совпадает с началом систолы и приводит к снижению аортального сопротивления систолическому изгнанию крови из левого желудочка. Во время проведения ВАБК, за счет раздувания баллона диастолическое давление в аорте повышается, систолическое — несколько снижается, в результате среднее перфузионное давление оказывается выше, чем до начала выполнения процедуры. Во время проведения ВАБК давление в полости левого желудочка снижается в среднем на 20%, сердечный выброс увеличивается на 40%, значительно увеличивается коронарный кровоток, улучшается перфузия жизненно-важных органов.

Цель проведения ВАБК — выиграть время для тщательного обследования пациента и целенаправленного хирургического вмешательства (ранняя реваскуляризация, резекция аневризмы желудочка, ликвидация разрыва межжелудочковой перегородки, имплантация митрального клапана при острой митральной недостаточности, связанной с разрывом или дисфункцией папиллярных мышц).

При проведении инвазивного гемодинамического исследования и необходимого оперативного вмешательства на фоне выполнения ВАБК у пациентов отмечалось снижение ранней смертности до 35-70%.

Осложнения при проведении ВАБК отмечаются примерно у трети пациентов и наиболее часто возникают при введении баллона в аорту. Характерными осложнениями являются:

- перфорация и расслоение аорты;

Табл. 47. Гемодинамическая диагностика причин развития кардиогенного шока

Механизм	СВ	Давление в полостях сердца				НЬО ₂
		ПП	ПЖС/д	ЛАС/д	ДЗЛА	
Недостаточность левого желудочка	↓	Nt	Nt	t	tt	N
Митральная регургитация	4	Nt	Nt	↑("V"-волна)		N
Разрыв межжелудочковой перегородки	↑↓	Nt	t		Nt	↑(ПЖи ЛА)
Тромбоэмболия легочной артерии	↓	t	t	t	N	N
Инфаркт миокарда правого желудочка	4	t	t	tI	↑↓	N
Тампонада сердца	↓	t	t	t	t	N

Примечания: СВ — сердечный выброс, ПП — правое предсердие, ПЖ с/д — правый желудочек (систолическое/диастолическое), ДЗЛА — давление заклинивания легочной артерии, НЬО₂ — содержание оксигемоглобина.

- ишемия нижних конечностей, связанная с критическим снижением кровотока по бедренной артерии (катетер для ВАБК вводится через бедренную артерию);
- тромбоэмболия;
- **тромбоцитопения**, гемолиз.

Противопоказаниями к проведению ВАБК являются:

- недостаточность клапана аорты;
- аневризма аорты;
- аритмии, при которых нарушается регулярность сокращений желудочков (мерцательная аритмия, частая экстрасистолия).

Во время проведения ВАБК для еще более значительного повышения сердечного выброса можно использовать **инотропные средства**, особенно **добутамин**. При этом существенно снижается вероятность **расширения** зоны инфаркта, связанная с увеличением под влиянием препарата потребности миокарда в кислороде.

3.6. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение показано в тех случаях, когда **кардиогенный шок** возник в результате механических дефектов, приводящих к резкому нарушению насосной функции сердца (см. табл. 47).

При **кардиогенном** шоке, обусловленном выключением сократительной функции миокарда, применение хирургических методов лечения также может дать положительный результат.

Прогноз больных **кардиогенным** шоком существенно улучшается, если с помощью баллонной ангиопластики или **аортокоронарного** шунтирования удастся восстановить коронарный кровоток. Самые тяжелые больные с кардиогенным шоком или те, состояние которых не улучшилось в течение 24-48 ч от начала **контрапульсации** и проведения коронарной баллонной ангиопластики, должны быть направлены на аорто-коронарное шунтирование (Дж. Алперт, Г. Фрэнсис, 1994). Больным с диффузной гипокинезией и акинезией левого желудочка операция **аортокоронарного** шунтирования не показана, но баллонная ангиопластика часто оказывается эффективной.

4. Лечение тромбоемболических осложнений

Тромбоемболические осложнения при инфаркте миокарда клинически диагностируются у 10% больных, однако при аутопсии частота их выявления достигает **45%**, что свидетельствует о частом бессимптомном течении тромбоемболии. Тромбоемболические осложнения могут стать причиной смерти больных инфарктом миокарда.

Одним из наиболее опасных для жизни тромбоемболических осложнений является тромбоемболия легочной артерии. Лечение ее изложено в 1-м томе Руководства в гл. "Лечение тромбоемболии легочной артерии".

При инфаркте миокарда могут наблюдаться также тромбоемболии артерий большого круга кровообращения. Тромбоемболия церебральных артерий может быть причиной инсульта, селезеночной артерии — инфаркта селезенки, почечной артерии — инфаркта почки. Возможна также тромбоемболия артерий нижних конечностей. Около 30% больных инфарктом миокарда с акинезией или дискинезией передневерхушечной зоны миокарда имеют внутрижелудочковые тромбы. Однако большая часть тромбов остается неподвижной, поэтому эмболии в артерии большого круга наблюдаются редко.

Лечение тромбоемболических осложнений при инфаркте миокарда заключается прежде всего в **гепаринотерапии**. При отсутствии противопоказаний в течение 5-7 дней проводится лечение гепарином — вначале 10,000 ЕД внутривенно **струйно**, затем по 1000 ЕД/ч или по 5000-7000 ЕД каждые 4 ч под контролем частичного активированного **тромбопластинового** времени (терапевтическая доза гепарина соответствует увеличению этого показателя в 1.5-2.5 раза по сравнению с исходным).

В дальнейшем гепарин постепенно отменяют, за 3-5 дней до его отмены назначаются антикоагулянты непрямого действия, лечение которыми продолжается около 3 месяцев под контролем

протромбинового времени (при оптимальной дозе антикоагулянтов протромбиновый индекс должен быть в пределах 50-60%). Однако в последние годы некоторые специалисты предлагают вместо непрямых антикоагулянтов применять длительно **антиагреганты** (аспирин в малых **антиагрегантных** дозах, **тиклопидин** — методика лечения описана в разделе "Лечение стабильной стенокардии").

При развитии тромбоэмболии артерий конечностей производят **эмболэктомию**, если позволяет общее состояние больного. Операция проводится под местной анестезией с использованием катетера **Фогарта**. Примерно в 95% случаев операция оказывается эффективной.

5. Лечение тромбоэндокардита

Тромбоэндокардит — это эндокардит в сочетании с отложением **тромботических** масс в полости желудочка. Обычно **тромбоэндокардит** развивается при **субэндокардиальном** или **трансмуральном** инфаркте миокарда и особенно часто при аневризме сердца (70-80% случаев).

Как правило, Тромбоэндокардит проявляется длительной **субфебрильной** температурой тела, резистентной к антибиотикам, слабостью, потливостью, упорной тахикардией, **тромбоэмболиями** в системе большого круга кровообращения, признаками недостаточности кровообращения, увеличением **СОЭ**, лейкоцитозом, иногда **моноцитозом** в периферической крови.

Лечение тромбоэндокардита заключается в применении гепарина и **антиагрегантов**, специфических методов лечения не существует.

6. Лечение перикардита

Приблизительно у 10-20% больных в остром периоде инфаркта миокарда обнаруживаются признаки перикардита. Чаще всего перикардит развивается при **трансмуральном** инфаркте миокарда. Течение перикардита в большинстве случаев благоприятное, обычно перикардит сухой (фибринозный).

Лечебные мероприятия при перикардите заключается в следующем.

1. Назначаются НПВС — **индометацин** (75-100 мг в сутки), **вольтарен** или **ортофен** (75-100 мг в сутки), **ибупрофен** (0.6-1.2 г в сутки). Лечение НПВС проводится в течение 6-7 дней на фоне приема **антацидных** средств (во избежание повреждения слизистой оболочки желудка).
2. При выраженном болевом синдроме и недостаточной эффективности НПВС может проводиться лечение глюкокортикоидными препаратами. Назначается **преднизолон** в начальной суточной дозе 20-40 мг с быстрым ее уменьшением, курс ле-

чения обычно не превышает 7-10 дней. Длительная терапия глюкокортикоидами противопоказана, поскольку есть основание предполагать, что она способствует формированию аневризмы и даже разрыву миокарда, так как глюкокортикоиды тормозят процесс рубцевания в зоне инфаркта.

3. Следует воздержаться от лечения антикоагулянтами, особенно если шум трения перикарда интенсивный, выслушивается на большом участке и продолжается более 3 дней. Назначение антикоагулянтов в этой ситуации может привести к развитию гемоперикарда.

Если симптоматика фибринозного перикардита невелика и он не сопровождается выраженными болями, лечение можно не проводить. Надо только отменить антикоагулянтную терапию. Если же антикоагулянты крайне необходимы, назначать следует небольшие субтерапевтические дозы.

При развитии тяжелых явлений экссудативного перикардита с симптоматикой накопления большого количества жидкости в полости перикарда производится пункция перикарда.

7. Лечение аутоиммунного постинфарктного синдрома Дресслера

Аутоиммунный постинфарктный синдром Дресслера — это синдром аутоиммунного генеза, развивающийся у больного инфарктом миокарда на 2-6-й неделе заболевания и проявляющийся клиникой перикардита, плеврита, поражениями суставов (синовит, полиартралгия), грудинно-реберных сочленений (синдром передней грудной стенки), лейкоцитозом, эозинофилией, увеличением СОЭ, повышением температуры тела. Следует заметить, что далеко не всегда в клинике синдрома Дресслера присутствует вся перечисленная симптоматика, могут иметь место лишь симптомы перикардита, плеврита, полиартралгии, лабораторные признаки воспалительного процесса. Перикардит и плеврит могут быть фибринозными или экссудативными.

Типичный аутоиммунный синдром Дресслера наблюдается у 3.5-5.8% больных инфарктом миокарда, частота аутоиммунного синдрома с учетом типичных, атипичных и малосимптомных форм составляет 15-23%.

В связи с аутоиммунным генезом синдрома назначается *преднизолон* в начальной дозе 20-40 мг в день, при отсутствии эффекта через 2-3 дня эта доза увеличивается в 1.5-2 раза. После получения терапевтического эффекта суточная доза преднизолона снижается на 2.5 мг каждые 5-7 дней. При нетяжелом течении постинфарктного синдрома продолжительность лечения преднизолоном составляет 2-4 недели. При рецидивирующем течении синдрома ми-

нимальная поддерживающая доза преднизолона (обычно 2,5-5 мг) принимается месяцами.

Д. В. Преображенский (1994) рекомендует при синдроме Дресслера назначить 40-60 мг преднизолона в сутки в течение 7-10 дней. Затем препарат можно сразу отменить. В случае рецидива синдрома вновь назначается преднизолон, но в меньшей дозе (15-20 мг в сутки) в течение нескольких недель или месяцев с постепенным снижением дозы вплоть до полной отмены препарата.

О побочных явлениях глюкокортикоидной терапии см. в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

НПВС (индометацин, вольтарен, ибупрофен и др.) назначаются только при выраженном болевом синдроме в качестве анальгетиков на несколько дней. Они мало влияют на обратное развитие симптомов перикардита, плеврита, пневмонита. Кроме того, НПВС (за исключением аспирина) могут уменьшить толщину некротизированного участка миокарда и увеличивают склонность к разрывам миокарда (Silverman, Pfeifer, 1987).

В случае развития экссудативного перикардита при постоянно накапливаемом экссудате производится перикардиоцентез, при констриктивном перикардите — перикардэктомия.

8. Лечение ранней постинфарктной стенокардии

Ранней постинфарктной стенокардией обозначается стенокардия, развивающаяся в течение первых 2 недель (по некоторым данным — 3-4 недель) после развития инфаркта миокарда. Ранняя постинфарктная стенокардия относится к категории нестабильной стенокардии, является неблагоприятным прогностическим признаком, чаще возникает после острого не-Q-ИМ (в 39% случаев) по сравнению с Q-ИМ (в 17% случаев).

Лечение ранней постинфарктной стенокардии проводится следующим образом.

1. Больному рекомендуется полупостельный режим, разрешается пользоваться туалетом. Больной должен находиться под **мониторным** наблюдением.

2. Назначается необременительное **гипокалорийное** питание (1500 ккал в сутки). Необходимо нормализовать стул больного.

3. Следует создать благоприятную психоэмоциональную обстановку, вселяющую уверенность в выздоровлении. Целесообразен прием с этой целью небольших доз **седативных** препаратов (диазепам, элениум и др.).

4. β -Адреноблокаторы (*пропранолол* или другие) назначаются только после того, как установлено отсутствие у больного противопоказаний к их применению: левожелудочковой недостаточности, бронхиальной астмы, хронического обструктивного бронхита, нарушений атриовентрикулярной проводимости. Нецелесообразно

применение β -адреноблокаторов при типичной стенокардии покоя, так как стенокардия в этом случае может быть обусловлена спазмом коронарных артерий. В такой ситуации из антиангинальных средств рекомендуется применение только нитратов и антагонистов кальция. Дозу препарата постепенно увеличивают до тех пор, пока не будет достигнут адекватный уровень блокады р-адренорецепторов (ЧСС менее $55 \cdot l$). Суточная доза пропранолола вначале может составить 20-40 мг 3 раза в день, в дальнейшем она может быть увеличена до 40-80 мг 3-4 раза в день.

5. Одновременно с β -адреноблокаторами назначаются нитраты — *изосорбида динитрат* по 5-20 мг под язык или для разжевывания каждые 4 ч. Можно использовать накожно *нитроглицериновую мазь*, начальная доза обычно составляет 1.5 см каждые 4-6 ч. Дозировка может быть увеличена до 5 см каждые 4 ч в период бодрствования больного. Мазь наносят на участки кожи площадью 15 см x 15 см. Вместо мази можно использовать нитроглицериновые диски-наклейки.

При комбинированной терапии р-адреноблокаторами и нитратами необходимо контролировать уровень АД и не допускать снижения систолического АД ниже 90-100 мм рт. ст.

Многие кардиологи при выраженных болях в области сердца одновременно с вышеназванными препаратами назначают нитроглицерин внутривенно капельно (методику лечения см. в разделе "Лечение стабильной стенокардии").

6. При сохранении эпизодов стенокардии покоя или плохой переносимости нитратов к проводимой терапии добавляются антагонисты кальция (нифедипин — 10-40 мг 3-4 раза в сутки). Однако антагонисты кальция не должны назначаться, если имеются признаки снижения сократительной способности миокарда.

7. Проводится лечение *гепарином* и *антиагрегантными* дозами *аспирина* (методику см. в гл. "Лечение неосложненного инфаркта миокарда").

8. При повторяющихся эпизодах нестабильной стенокардии больным проводится коронарная ангиография, а в последующем аортокоронарное шунтирование или баллонная ангиопластика. Обычно хирургическое лечение проводится не ранее чем через 3-4 недели после начала инфаркта миокарда. Однако при тяжелом течении стенокардии оперативное лечение возможно и в более ранние сроки.

9. Лечебная тактика при разрывах сердца

Разрывы сердца являются тяжелейшим осложнением инфаркта миокарда. Они наблюдаются у 2.5-8.6% больных и обычно заканчиваются летально. Различают разрывы внешние (разрыв стенки левого желудочка) и внутренние (разрыв межжелудочковой перегородки, отрыв папиллярной мышцы).

9.1. Лечебная тактика при отрыве папиллярной мышцы

Полный или частичный разрыв сосочковой мышцы обычно является фатальным осложнением острого периода инфаркта миокарда. Чаще всего это осложнение развивается спустя 2-10 дней после развития инфаркта миокарда. Разрыв задней сосочковой **мышцы** встречается при инфаркте **заднедиафрагмальных** отделов левого желудочка; разрыв передней сосочковой мышцы может возникать при среднебоковом инфаркте миокарда.

Разрыв сосочковой мышцы приводит к острой митральной **регургитации** и развитию тяжелой сердечной недостаточности, не поддающейся медикаментозной терапии и приводящей к смерти 90% больных в течение 2 недель. Многие больные погибают от тяжелой левожелудочковой недостаточности в первые 24 ч.

Рекомендуется стремиться стабилизировать состояние больного в течение нескольких недель, а лучше месяцев с помощью следующих мероприятий:

- поддержание сердечного выброса, применяя допмин или добутамин;
- уменьшение степени регургитации путем снижения градиента давления между левым желудочком и левым предсердием; с этой целью применяются артериальные **вазодилататоры** — натрия **нитропруссид**, **гидралазин** (если только у больного нет артериальной гипотензии). Методика лечения допмином, добутамидом, нитропруссидом изложена в гл. "Лечение острой левожелудочковой недостаточности";
- целесообразна также **внутриаортальная** баллонная контрпульсация.

В дальнейшем возможна операция на открытом сердце с протезированием митрального клапана.

9.2. Лечебная тактика при разрыве стенки левого желудочка

Разрыв стенки левого желудочка наблюдается у 5-10% больных с обширными **трансмуральными** инфарктами миокарда. В большинстве случаев разрыв происходит в промежутке между 2-м и 10-м днями после развития инфаркта миокарда.

Разрыв стенки левого желудочка сопровождается **гемиперикардом** (кровоизлиянием в перикард), тампонадой сердца, острой сердечной недостаточностью и практически **100%-ной** смертностью.

Если есть подозрение на разрыв сердца, сопровождающийся тампонадой, необходимо немедленно произвести *пункцию полости перикарда*. Пункцию производят после обработки кожи спиртом и йодом в точке между основанием мечевидного отростка и левой реберной дуг и длинной тонкой иглой, присоединенной к шприцу с 0.5% раствором новокаина. Новокаин вводят по мере постепен-

ного продвижения иглы, которую направляют влево вверх по задней поверхности грудины под углом не более 30° к передней поверхности брюшной стенки. Постоянно потягивают за поршень шприца до появления в нем крови. Убедиться, что игла находится в полости перикарда, а не в левом желудочке, можно только по четкому улучшению состояния больного в ответ на быструю эвакуацию крови. Чтобы предупредить повторную тампонаду сердца, можно оставить иглу или внутривенный катетер в полости перикарда, пока больной будет транспортироваться в операционную.

Кроме пункции перикарда перед неотложной операцией производится внутривенное капельное вливание полиглюкина, допина. Операция заключается в ушивании места разрыва. До операции можно применить также **внутриорральную** баллонную **контрпульсацию**.

Выживание больного с разрывом передней стенки левого желудочка возможно только в случае немедленного хирургического лечения, а также у больных с неполным разрывом, организующийся тромб и перикард закрывают место разрыва и предотвращают развитие прогрессирующей тампонады сердца.

9.3. Лечение разрыва межжелудочковой перегородки

Разрыв межжелудочковой перегородки или ее перфорация наблюдается реже, чем разрыв стенки левого желудочка. Обычно он развивается в первые 7 дней острого периода инфаркта миокарда. Клиника разрыва межжелудочковой перегородки характеризуется сильной одышкой, острой левожелудочковой недостаточностью с отеком легких, затем развивается картина правожелудочковой недостаточности. Смерть **наступает** обычно в течение недели. Однако, как пишут Э. Гольдбергер и М. Вит (1979), если больному проводится медикаментозное лечение приблизительно на протяжении 2 месяцев, то с помощью операции на открытом сердце дефект межжелудочковой перегородки можно устранить. Медикаментозное лечение заключается в применении допина, **вазодилаторов** внутривенно капельно (нитроглицерин, натрия **нитропруссид**). Для стабилизации гемодинамики перед хирургическим лечением необходима **внутриорральная** контрпульсация.

10. Лечебная тактика при аневризме сердца

Аневризма левого желудочка обнаруживается у 15-20% больных, перенесших **трансмуральный** инфаркт миокарда. Наиболее часто аневризма формируется в области верхушки и передней стенки; аневризма нижнезадней области левого желудочка встречается в 4 раза реже.

Различают острую, **подострую** и хроническую аневризму сердца.

Острая аневризма сердца формируется в первые недели инфаркта миокарда (фактически в остром периоде), **подострая** — в **подостром** периоде. В дальнейшем **некротизированный** участок миокарда рубцуется и аневризма переходит в хроническую.

Развитию аневризмы способствуют обширность инфаркта миокарда, **трансмуральный** его характер, наличие артериальной гипертензии, несоблюдение режима в ранние сроки заболевания.

При аневризме сердца чаще происходит его разрыв; аневризма способствует образованию пристеночных тромбов и развитию **тромбоэмболических** осложнений. Кроме того, она может приводить к развитию рефрактерной сердечной недостаточности и рецидивирующим желудочковым тахикардиям.

Хирургическое лечение аневризмы сердца производится не ранее чем через 3 месяца после возникновения инфаркта миокарда.

11. Лечение артериальной гипертензии

Артериальная гипертензия оказывает отрицательное влияние на течение инфаркта миокарда, так как повышает постнагрузку и потребности миокарда в кислороде, повышает риск развития аневризмы и разрыва сердца.

Reiss и Eisenberg (1994) рекомендуют следующую тактику лечения артериальной гипертензии при инфаркте миокарда.

1. Постельный режим, лечение болевого синдрома, седативная терапия (см. гл. "Лечение неосложненного инфаркта миокарда").

2. Лечение β -адреноблокаторами. Эти препараты назначают вначале внутривенно в малых дозах, а затем, при хорошей переносимости, внутрь.

- **метопролол** по 5 мг внутривенно каждые 5 мин до общей дозы 15 мг, затем по 50-100 мг внутрь каждые 12 ч;
- **пропранолол** в дозе 0.1 мг/кг, эту дозу вводят внутривенно в 3 приема через 5-10 мин, а через 1 ч начинают прием внутрь по 20-40 мг каждые 6-8 ч;
- **атенолол** — 5-10 мг внутривенно, далее по 100 мг 1 раз в сутки;
- **тимолол** — 1 мг внутривенно дважды через 10 мин, затем внутривенная инфузия в дозе 0.6 мг/кг в течение 24 ч, далее — прием по 10 мг каждые 12 ч.

β -Адреноблокаторы не только снижают АД, но, понижая потребность миокарда в кислороде, способствуют уменьшению размеров инфаркта миокарда и снижению летальности.

При наличии противопоказаний к введению β -адреноблокаторов (ЧСС менее 50-55 в минуту, атриовентрикулярная блокада I,

II, III ст., сердечная недостаточность, **обструктивные** заболевания бронхов) они не применяются.

3. Внутривенное капельное введение натрия **нитропруссид**. Показано при выраженной артериальной **гипертензии**, вызывает быстрое снижение АД вследствие венозной и артериальной **вазодилатации**. Инфузию начинают с дозы 10-15 мкг/мин, в дальнейшем скорость увеличивают на 5-10 мкг/мин каждые 5-10 мин до достижения гипотензивного действия. Подробно методика лечения натрия **нитропруссидом** изложена в гл. "Лечение острой левожелудочковой недостаточности".

4. Внутривенное введение нитроглицерина. Вызывает венозную и умеренную **артериальную дилатацию**, снижение АД. Этот метод лечения особенно показан при артериальной гипертензии на фоне стенокардии и сердечной недостаточности, а также, если у больного долго сохраняются явления ишемии миокарда на ЭКГ. Инфузию начинают со скоростью 10 мкг/мин, повышая ее на 5-10 мкг/мин каждые 5-10 мин до нормализации АД. Подробно методика внутривенного введения нитроглицерина изложена в гл. "Лечение острой левожелудочковой недостаточности".

5. Целесообразно применять ингибиторы АПФ (капотен по 12,5-25 мг 2-3 раза в день; **эналаприл** 2,5-10 мг 1 раз в день, при необходимости можно повысить дозу до 20 мг в сутки).

Антагонисты кальция при инфаркте миокарда в настоящее время не применяются в связи с неблагоприятным влиянием на прогноз.

12. Лечение желудочно-кишечных кровотечений

Желудочно-кишечные кровотечения при инфаркте миокарда, как правило, связаны с развитием острых эрозий и язв в ЖКТ. Обычно они появляются в первые дни инфаркта миокарда и обусловлены гиперфункционированием надпочечников, высоким выбросом глюкокортикоидов, стимулирующих желудочную секрецию, деструктивными изменениями слизистой оболочки ЖКТ вследствие гипоксии, застойных явлений.

Лечение желудочно-кишечных кровотечений заключается во внутривенном струйном введении 400 мл *свежзамороженной плазмы* (под контролем ЦВД), 150 мл 5% раствора *аминокапроновой кислоты*. Рекомендуется также прием **антацидов** (*альмагель* по 1 десертной ложке 4 раза в день до еды).

13. Лечение пареза ЖКТ

Парез ЖКТ наиболее часто бывает у лиц пожилого возраста и может явиться причиной ухудшения состояния больных инфар-

ктом миокарда. Нередко парез ЖКТ развивается как побочное действие наркотических анальгетиков и исчезает после их отмены.

При парезе ЖКТ рекомендуется голод. Кроме того, проводят зондирование желудка, удаляют его содержимое и промывают желудок теплым 5% раствором натрия бикарбоната. Промывать желудок лучше в пассивном сидячем или полусидячем положении больного. В **первыџ** сутки развившегося пареза промывание желудка следует проводить 3-4 раза.

При многократной рвоте с **обезвоживанием**, электролитными нарушениями вводят внутривенно капельно растворы *электролитов* (изотонический раствор натрия хлорида с добавлением 10% раствора кальция хлорида), 5% раствор *глюкозы*, *натрия гидрокарбонат* (при развитии ацидоза), смеси аминокислот (*альвезин*, *неоальвезин*, *полиамин*). Количество вводимой жидкости примерно соответствует объему ее потерь (рвота, отсасывание из желудка, мочеиспускание). Внутривенное введение растворов производится под контролем ЦВД, АД.

Одновременно проводят мероприятия по стимуляции моторики желудка и кишечника. С этой целью внутривенно вводят 10-20 мл 10% раствора натрия **хлорида**, внутримышечно или подкожно по 0.5-0.75 мл 0.05% раствора *прозерина* или по 1 мл 0.01% раствора *карбохолина* 3-4 раза в день.

Можно рекомендовать лечение *домперидоном* — внутрь по 0.01 г 4 раза в день, *цизапридом* — внутрь по 0.01 г 3 раза в день, *метоклопрамидом* (*церукалом*) — внутрь по 0.01 г 3-4 раза в день или внутримышечно по 0.01 г 2-3 раза в день.

Более подробно о лечении **гастропареза** и о применении лекарственных средств, нормализующих моторную функцию ЖКТ, см. в гл. "Лечение нарушений моторной функции пищевода, желудка и кишечника".

При упорной и мучительной икоте внутримышечно вводятся 25 мг аминазина в 3-5 мл 0.25-0.5% раствора новокаина или изотонического раствора натрия хлорида (под контролем АД) или производится блокада **диафрагмального** нерва.

У некоторых больных возможно развитие гипо- или атонических запоров. Лечение в этом случае проводится так, как это изложено в гл. "Лечение запоров".

14. Лечение нарушений мочеиспускания

Задержка мочеиспускания в первые дни развития инфаркта миокарда наблюдается главным образом у пожилых мужчин с аденомой предстательной железы. Этому способствуют постельный режим, применение наркотических анальгетиков, атропина, спазмолитиков. При острой задержке мочеиспускания производится катетеризация мочевого **пузыря**, при наличии аденомы предстательной железы в дальнейшем рекомендуется лечение *пермиксоном* по 2 таблетки 2 раза в день во время еды в течение 30 дней или

*проскар*ом (финастеридом) по 1 таблетке 3 раза в день. Подробно об этих препаратах см. в гл. "Лечение климактерического синдрома у мужчин".

Если задержка мочеиспускания обусловлена парезом мочевого пузыря при отсутствии аденомы предстательной железы, назначают подкожное введение *прозерина* по 0.5-0.75 мл 0.05% раствора 2-3 раза в день.

15. Лечение психических нарушений у больных инфарктом миокарда

На 1-й неделе заболевания возможно развитие острого психоза, что обусловлено интоксикацией продуктами распада некротического очага, гипоксемией, нарушениями мозгового кровообращения. Обычно психозы возникают в вечернее время, протекают с резким двигательным возбуждением, нарушениями сна, тревогой, страхом, зрительными галлюцинациями. Для купирования острых психозов рекомендуется внутривенное введение 1-2 мл *седуксена* (реланиума), 1-2 мл 0.25% раствора *дроперидола* (под контролем АД). Можно воспользоваться внутримышечным введением 1-2 мл *галоперидола*, 1 мл *аминазина*.

Лечение неострых психопатологических расстройств и невротических реакций изложено в гл. "Лечение неосложненного инфаркта миокарда".

Лечебная тактика при внезапной коронарной смерти

Внезапная коронарная смерть (первичная остановка сердца) как нозологическая форма ИБС — это смерть в присутствии свидетелей, наступившая мгновенно или в пределах 6 ч, обусловленная наиболее часто фибрилляцией желудочков и не имеющая признаков, позволяющих поставить другой, кроме ИБС, диагноз.

Согласно этому определению, внезапная коронарная смерть рассматривается как особая форма ИБС. В связи с этим к внезапной коронарной смерти не относятся случаи внезапной смерти, наступившей при других заболеваниях сердечно-сосудистой системы (кардиомиопатиях, тяжело протекающих диффузных миокардитах, ТЭЛА, пороках сердца, врожденном синдроме удлиненного интервала Q-T, экссудативных перикардитах), а также при иных патологических состояниях (терминальных стадиях хронических заболеваний, отравлениях, поражениях электрическим током и т.д.).

К внезапной коронарной смерти не относится также смерть, наступившая в ранней фазе диагностированного инфаркта миокарда. В этой ситуации она расценивается как смерть от инфаркта миокарда. 90% всех случаев внезапной смерти действительно обусловлено ИБС, так как у внезапно умерших выявляются выраженные стенозы коронарных артерий и (или) послеинфарктные рубцы в миокарде и только у 10% внезапно умерших не обнаруживаются указанных изменений. Согласно данным Н. А. Мазура (1992), среди умерших от ИБС случаи внезапной смерти составляют 70%. При этом подавляющее большинство случаев внезапной смерти отмечается вне стационаров (до 90% и более).

Внезапная смерть связана с эпизодом острой ишемии миокарда.

Наиболее частой причиной внезапной смерти является инфаркт миокарда. Количество случаев внезапной смерти тесно связано с заболеваемостью острым инфарктом миокарда, причем особенно часто она возникает в дебюте заболевания. По данным Н. А. Мазура (1985), из общего числа заболевших инфарктом миокарда каждый четвертый больной погибает в первые 6 ч, а каждый пятый — в течение 1 ч после сердечного приступа. В подавляющем большинстве случаев у внезапно погибших обнаруживают резкое (более 75%) и протяженное стенозирование атеросклеротическим процессом двух из четырех основных ветвей коронарных артерий (чаще правой и левой нисходящей или огибающей).

У внезапно умерших в первые 1-6 ч очаги некроза в миокарде выявляются в 13-40% случаев (А. М. Вихерт, 1980). Следует заметить, что инфаркт миокарда формируется в течение 18-24 ч. По-

этому в первые 6 ч явных гистологических признаков инфаркта при световой микроскопии может не быть. Через 6 ч обычная световая микроскопия выявляет лишь паралитическое расширение капилляров, стаз в них эритроцитов, отек интерстициальной ткани, набухание мышечных волокон, но поперечная исчерченность в них еще сохранена. Однако имеются указания, что и в более ранние сроки можно обнаружить своеобразную "волнистость" мышечных волокон, отражающую их ишемическую контрактуру.

Электронная микроскопия выявляет первые изменения в миокарде уже через 20-30 мин после закрытия коронарной артерии: уменьшаются размеры и число гранул гликогена, набухают и вакуолизируются митохондрии, начинается разрушаться саркоплазматический ретикулум. Через 60 мин нарастает деструкция митохондрий, происходит агрегация ядерного хроматина и релаксация миофибрилл. В течение первых 2 ч изменения клеточных структур нарастают и становятся необратимыми. Из поврежденных митохондрий выходит калий и в них накапливается кальций. Через 3-4 ч после наступления тяжелой ишемии в кардиомиоцитах исчезают запасы гликогена.

Таким образом, в первые 6 ч (срок наступления внезапной коронарной смерти) хотя и нет характерных для световой микроскопии признаков некроза, но изменения в миокарде происходят весьма **выраженно**, что приводит к электрической нестабильности миокарда.

Основными механизмами внезапной коронарной смерти являются:

1. *Фибрилляция желудочков* (90% всех случаев внезапной коронарной смерти). Непосредственной причиной фибрилляции желудочков является острая коронарная недостаточность вследствие тромбоза коронарных артерий, резкого увеличения потребности миокарда в кислороде, снижения систолического и диастолического давления, перфузионного коронарного давления, коронароспазма.

Маркерами электрической нестабильности миокарда и, следовательно, большого риска развития фибрилляции желудочков являются:

- частые **политопные** желудочковые экстрасистолы;
- групповые желудочковые экстрасистолы;
- рано возникающие желудочковые экстрасистолы (типа "R на T");
- пароксизмы неустойчивой желудочковой тахикардии.

Фибрилляция желудочков характеризуется беспорядочным возбуждением отдельных мышечных волокон и отсутствием координированного цельного сокращения желудочков.

2. *Трепетание желудочков.* При трепетании желудочков еще происходят координированные сокращения желудочков, однако частота их велика (250-300 в минуту) и не происходит систолического выброса крови в аорту. В 75% случаев трепетание переходит в фибрилляцию желудочков.

3. *Асистолия сердца.* Асистолия — это полное прекращение деятельности сердца, его остановка. Она обусловлена нарушением функции автоматизма водителей ритма 1-, 2- и 3-го порядков (слабость синусового узла, остановка синусового узла с отсутствием функционирования или истощением функции нижележащих водителей ритма).

4. *Электромеханическая диссоциация сердца.* Это прекращение насосной функции левого желудочка при сохранении признаков электрической активности сердца (постепенно истощающийся синусовый, узловой или идиовентрикулярный ритм, переходящий в асистию).

1. Клиника внезапной смерти

Приблизительно через 3 мин после внезапной остановки кровообращения в клетках коры головного мозга происходят необратимые изменения, поэтому диагностирование внезапной смерти и оказание неотложной помощи должны быть немедленными.

Фибрилляция желудочков всегда наступает внезапно. Через 3-4 с после наступления фибрилляции появляются головокружение, слабость, через 15-20 с больной теряет сознание, через 40 с развиваются характерные судороги — однократное тоническое сокращение скелетных мышц. В это же время, т.е. через 40-45 с, начинают расширяться зрачки и достигают максимального размера через 1.5 мин. Максимальное расширение зрачков указывает на то, что прошла половина времени, в течение которого возможно восстановление клеток головного мозга.

Шумное и частое дыхание постепенно **урежается** и прекращается на 2-й минуте клинической смерти.

Диагноз внезапной смерти должен быть поставлен незамедлительно, в течение 10-15 с, при этом нельзя тратить время на измерение АД, выслушивание тонов сердца, поиски пульса на лучевой артерии, запись ЭКГ.

Пульс следует определять только на сонной артерии. С этой целью указательный и средний пальцы врача располагаются в области верхнего края щитовидного хряща, а затем, соскальзывая в сторону, без сильного надавливания ими прощупывают боковую поверхность шеи у внутреннего края *m. sternocleidomastoideus* на уровне верхнего края щитовидного хряща.

Диагноз клинической смерти ставится на основании следующих основных диагностических критериев:

- отсутствие сознания;

- отсутствие дыхания или внезапное появление дыхания **агонального** типа;
- отсутствие пульса на сонных артериях;
- расширение зрачков (если не принимались наркотики, не проводилась **нейролептанальгезия**, не давался наркоз, нет гипогликемии);
- появление бледно-серой окраски кожи лица.

Если больной находится на ЭКГ-мониторном наблюдении, то в момент клинической смерти на ЭКГ отмечаются следующие изменения:

- при фибрилляции желудочков регистрируются хаотичные, нерегулярные, резко деформированные желудочковые волны, различные по высоте, форме, ширине. Согласно данным **Wiggers**, в начале фибрилляции волны мерцания высокоамплитудные с частотой около 600 в минуту. Прогноз при проведении дефибрилляции в этом периоде относительно благоприятный. Далее волны мерцания становятся низкоамплитудными с частотой более 1000 в минуту (продолжительность этой стадии около 2-3 мин), затем нарастает продолжительность волн мерцания, снижаются их амплитуда и частота (менее 400 в минуту). Дефибрилляция в этой стадии менее эффективна;
- при трепетании желудочков желудочковые волны имеют более или менее правильную форму (кривая напоминает синусоиду), выделить комплекс QRS, сегмент ST и зубец T невозможно, **изоэлектрическая** линия отсутствует. При увеличении длительности трепетания амплитуда волн уменьшается и трепетание в большинстве случаев переходит в мерцание желудочков;
- при асистолии сердца на ЭКГ определяется изолиния, какие-либо волны или зубцы отсутствуют. Изредка наблюдается изолированная асистолия желудочков, когда на ЭКГ не регистрируются комплексы QRS в результате отсутствия возбуждения желудочков, а предсердные зубцы P, связанные с возбуждением предсердий, удается выявить. Предсердия продолжают сокращаться еще в течение небольшого промежутка времени после прекращения активности желудочков. Затем наступает асистолия сердца;
- при электромеханической диссоциации сердца может регистрироваться редкий синусовый, узловой ритм, который переходит в **идиовентрикулярный**, сменяющийся затем асистолией.

2. Оказание неотложной помощи при внезапной коронарной смерти

Сердечно-легочная реанимация выполняется в 2 этапа:

1-й этап — восстановление проходимости дыхательных путей, искусственная вентиляция легких, непрямой массаж сердца (правило ABC);

2-й этап — проведение электрической дефибрилляции, медикаментозной терапии.

Следует подчеркнуть, что при внезапной коронарной смерти наиболее частым ее механизмом является фибрилляция желудочков, поэтому неотложная помощь должна начинаться с немедленной дефибрилляции (если позволяют условия). При отсутствии дефибриллятора выполняются реанимационные мероприятия в такой последовательности.

1. *Немедленно положить больного лицом вверх на жесткое ложе с приподнятыми ногами (это увеличивает возврат крови к сердцу), с запрокинутой головой.* Если больной находится в палате интенсивного наблюдения, он должен лежать на тюфяке, под которым находится щит. Изголовье постели надо опустить, подушку убрать. Если больной находится в момент смерти на мягкой постели, его надо положить на пол и производить реанимационные мероприятия на полу.

2. *Резко ударить кулаком в нижнюю часть грудины один или два раза.* Это может купировать фибрилляцию, восстановить нормальное сокращение сердца. Однако, как указывают Э. Гольдбергер и М. Вит, первый удар может прекратить желудочковую фибрилляцию, но второй удар может вызвать остановку сердца.

Если удар в нижнюю часть грудины не дал эффекта, необходимо немедленно переходить к первому этапу реанимации, который включает восстановление проходимости дыхательных путей, искусственную вентиляцию легких, непрямой массаж сердца.

В реаниматологии эти мероприятия получили название "правило ABC":

A — Air way open (открыть дорогу воздуху)

B — Breath for iretum (дыхание для жертвы)

C — Circulation his blood (циркуляция его крови)

3. *Обеспечить доступ воздуха в дыхательные пути.* Врач подкладывает одну руку под шею больного, другую кладет на его лоб, затем голова запрокидывается назад. При таком положении шея вытягивается, язык поднимается, отходит от задней стенки глотки и таким образом устраняется механическое препятствие на пути тока воздуха. Иногда все-таки воздухоносные пути открываются недостаточно. Тогда нужно выдвинуть вперед нижнюю челюсть так, чтобы нижние зубы были впереди верхних и рот был открыт. Из полости рта необходимо извлечь все посторонние предметы.

Для обеспечения доступа воздуха в дыхательные пути можно воспользоваться также **S-образным** воздуховодом с чашевидным фланцем посередине. Рот больного раскрывают указательным и большим пальцами, вводят в него трубку и продвигают ее к корню языка, пока фланец не ляжет на губы.

4. *Производить искусственную вентиляцию легких способом "изо рта в рот"*. Нужно положить руку на лоб больного, указательным и большим пальцами этой руки зажать его нос. Затем надо сделать глубокий вдох, крепко прижать свой рот ко рту больного и вдохнуть в него объем воздуха примерно в два раза больший, чем необходимо при нормальном дыхании. При каждом вдохе в легкие попадает около 500 мл воздуха. Следовательно, нужно, чтобы при каждом выдохе врача больной получал приблизительно 1000 мл воздуха. На рот больного из гигиенических соображений можно положить носовой платок, марлю или широкий бинт. Циклы повторяются 12 раз в минуту.

Если больному введена в полость рта **воздуховодная** трубка, производится искусственная вентиляция легких по методу "рот — воздуховодная трубка". Можно проводить также искусственную вентиляцию легких, используя самонаполняющийся мешок и маску типа Амбу.

Вентиляция легких считается адекватной, если:

- грудная клетка поднимается во время вдоха и затем опускается во время выдоха;
- ощущается сопротивление легких, когда они расширяются;
- слышен звук выходящего воздуха при выдохе.

Если невозможно открыть рот больного, производится искусственная вентиляция легких способом "изо рта в нос". Одной рукой врач запрокидывает голову больного, другой берет за подбородок, поднимает его и плотно сжимает губы больного. Затем врач делает глубокий вдох, прижимает губы к носу больного и выдыхает, пока не почувствует, что грудь больного поднялась. После этого больной сам пассивно делает выдох (грудная клетка спадает). Процедура повторяется 12 раз в минуту. При дыхании способом "изо рта в нос" необходимо при выдохе открывать рот больного, чтобы позволить воздуху выходить из легких.

Искусственная вентиляция легких способом "изо рта в рот" или "изо рта в нос" может привести к попаданию воздуха в желудок и его расширению. Значительное расширение желудка оказывает неблагоприятное воздействие на больного, так как при этом уменьшается объем легких, возможна аспирация, **срыгивание** желудочного содержимого. При расширении желудка наблюдается увеличение живота в подложечной области и отмечается тимпанический звук при перкуссии.

При растяжении желудка следует повернуть больного на бок и так, чтобы голова его находилась ниже туловища, затем произведе-

сти умеренно сильное **давление** на **эпигастральную** область. Это способствует выходу из желудка воздуха и рвотных масс. Для предотвращения дальнейшего расширения желудка второй реаниматолог должен производить давление на подложечную область во время реанимации.

5. Одновременно с искусственной вентиляцией легких производить непрямой массаж сердца, обеспечивающий циркуляцию крови.

При проведении реанимационных мероприятий одним человеком после двух нагнетаний воздуха в легкие (дыхание способом "изо рта в рот" или "изо рта в нос") производится массаж сердца — 15 компрессий грудной клетки, т.е. соотношение вентиляции легких и массаж составляет 2:15. Если в реанимации участвуют два врача, то это соотношение равно 1:5, т.е. на 1 вдувание воздуха делается 5 массажных движений.

Техника непрямого массажа сердца.

Необходимо встать сбоку от больного и положить руки ладонями одна на другую "крест-накрест" в области нижней трети грудины. Давление должно производиться только проксимальной частью ладони в точке, расположенной на два поперечных пальца выше мечевидного отростка.

Затем следует наклониться вперед так, чтобы плечи врача оказались почти над грудью больного. Руки должны быть прямыми. Производить надавливание на грудную клетку выступом (проксимальной частью) **ладоней**, но не пальцами, строго по направлению к позвоночнику на глубину 4-5 см. В этом положении следует оставаться приблизительно 0,5 с, после чего давление прекращается, затем производится снова. Рекомендуемая частота массажа — 60-80 надавливаний в минуту. При частоте менее 60 надавливаний в минуту не создается эффективного кровотока. При проведении массажа используется не только сила рук, но и вся тяжесть тела. В промежутках между надавливаниями руки с грудины нельзя приподнимать или снимать. Во время массажа пальцы остаются приподнятыми и не должны касаться ребер. Во избежание перелома ребер нельзя давить на боковую часть грудной клетки. Прекращать ритмичное сдавливание грудины можно лишь на несколько секунд (фактически на время, необходимое для выполнения дыхания "изо рта в рот", если реанимацию производит один врач), так как создаваемый наружным массажем кровотока составляет всего 20-40% нормального.

Если больного реанимирует один врач, то после 15 массажных движений производятся 2 быстрых вдоха "изо рта в рот". Если реанимацию осуществляют два врача, то после 5 массажных движений производится 1 быстрый вдох "изо рта в рот".

Критериями эффективности массажа сердца являются:

- появление пульса на сонной артерии при каждом надавливании на грудину;
- сужение зрачков, если они были расширены;

- исчезновение **бледности**, цианоза, кожа лица становится розовой;
- появление артериального давления на плечевой артерии (систолическое АД — 60-70 мм рт. ст.);
- появление самостоятельных дыхательных движений;
- появление движений глазных яблок, конечностей, головы;
- возможно временное восстановление сознания с защитными рефлексами на болевые ощущения.

Семь ошибок, которых следует избегать при непрямом массаже сердца.

1. Больной лежит на мягком, пружинящем основании.
2. Неправильно расположены руки реанимирующего (низко — на мечевидном отростке, левее или правее грудины, либо не строго по ее средней линии).
3. Реанимирующий опирается на пальцы, сгибает руки в локтевых суставах или отрывает их от грудины.
4. Надавливания на грудину производятся резко (массаж должен быть плавным и ритмичным).
5. Допускаются перерывы в проведении закрытого массажа сердца более чем на 10 с.
6. Нарушается частота массажных движений.
7. Не соблюдается соотношение между массажными движениями и вдуваниями воздуха (5:1, 15:2).

Осложнения во время непрямого массажа: переломы ребер, грудины, мечевидного отростка, разрывы легких, печени, сердца, тампонада сердца, гемоторакс, пневмоторакс, легочная или мозговая эмболия.

Если не удалось реанимировать больного вышеизложенными мероприятиями, надо продолжать реанимацию, включая следующие мероприятия второго этапа: определение вида остановки сердца и проведение дефибрилляции или борьба с асистолией, электромеханической диссоциацией, проведение лекарственной терапии.

6. *Производить электрическую дефибрилляцию.* Следует подчеркнуть еще раз, что если имеется возможность произвести электрическую дефибрилляцию, то реанимацию надо начать сразу же с нее. Если невозможно с помощью ЭКГ установить вид остановки сердца, необходимо все равно производить дефибрилляцию, т.е. ее производят "вслепую", не теряя времени на диагностические мероприятия и регистрацию ЭКГ.

Если удалось незамедлительно зарегистрировать на ЭКГ фибрилляцию, производится электрическая дефибрилляция. Она явля-

ется самым эффективным способом купирования фибрилляции желудочков. Сущность метода состоит в синхронизации возбуждения волокон миокарда с помощью сильного электрического воздействия.

Техника электрической дефибрилляции:

- электроды дефибриллятора смачиваются изотоническим раствором натрия хлорида, один электрод устанавливается в области верхнего правого грудина под ключицей, другой — **латеральнее** левого соска по срединной подмышечной линии. В. В. Руксин (1994) указывает, что один электрод можно установить над зоной сердечной тупости, второй — под правой ключицей, а если электрод спинной — то под левой лопаткой;
- дефибриллятор заряжается до 4.5 кВ (200 Дж);
- отсоединяется кабель пациента от электрокардиографа (электрокардиограф из сети не выключается);
- выполняющий дефибрилляцию дает команду всем участвующим в реанимации не прикасаться к больному;
- убедившись, что никто не прикасается к больному или его кровати, врач дает команду "Разряд!" и нажимает кнопку "Разряд" дефибриллятора;
- продолжаются закрытый массаж сердца и искусственная вентиляция легких способом "изо рта в рот" или с помощью мешка **Амба**, дыхательных аппаратов;
- присоединяется кабель пациента к электрокардиографу, прекращается массаж на 8-10 с и записывается ЭКГ во II стандартном отведении.

Если первый электрический разряд (200 Дж) не восстанавливает синусового ритма, то незамедлительно наносят второй разряд, а при необходимости и третий (300 и 360 Дж соответственно).

При отсутствии эффекта (т.е. при сохранении фибрилляции желудочков и после третьего разряда) необходимо ввести внутривенно 1 мл 0.1% раствора **адреналина**, разведенного в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, в подключичную вену, если она была ранее **закатетеризирована**, или в локтевую вену. Введение адреналина через вены кисти, предплечья, поверхностные вены нижних конечностей не обеспечивает попадания лекарства в общий кровоток. Если невозможно ввести препарат в вену, его можно ввести **эндотрахеально**.

Если невозможно ввести адреналин указанными способами, его вводят **внутрисердечно**. **Внутрисердечная** инъекция производится слева от грудины между четвертым и пятым ребрами. Используют иглу длиной 9 см. Инъекцию делают под углом к поверхности сердца, а не перпендикулярно. При таком способе по-

сле изъятия иглы кровотечение менее вероятно, так как внутрисердечное давление закупоривает отверстие после инъекции. Иглу продвигают до ощущения **проваливания** и появления в шприце крови. Это указывает на то, что игла находится в полости сердца.

После **внутрисердечного** или внутривенного введения адреналина продолжают производить непрямой массаж сердца и ИВЛ, **кислородотерапию** в течение 1-2 мин, чтобы дать возможность подействовать адреналину.

Адреналин увеличивает амплитуду волн фибрилляции и делает ее более восприимчивой к электрической дефибрилляции.

Затем производится еще одна дефибрилляция (400 Дж). В случае продолжения фибрилляции снова повторяется внутривенное или **внутрисердечное** введение адреналина, после чего продолжают непрямой массаж сердца и ИВЛ.

При отсутствии эффекта от проведенных выше мероприятий внутривенно или **внутрисердечно** вводится 50-75 мг **лидокаина** и снова производится дефибрилляция разрядом 360 Дж.

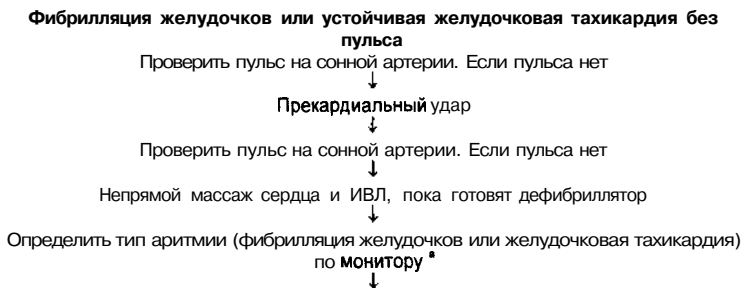
Э. Гольдбергер и М. Вит указывают, что инъекции лидокаина можно повторять каждые 5 мин, но за 1 ч нельзя вводить более 200-300 мг.

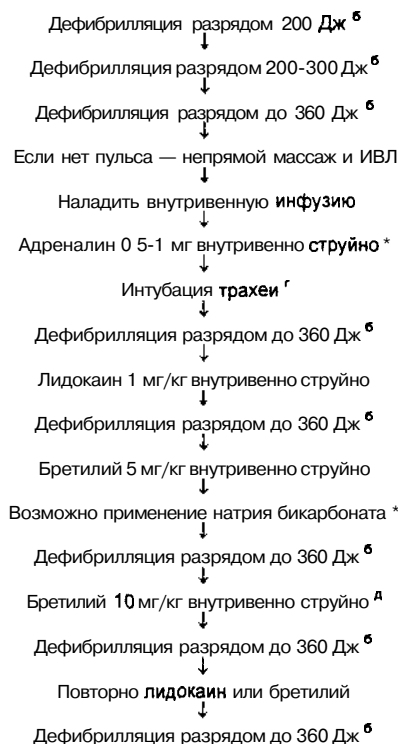
Если введение лидокаина и последующая дефибрилляция не дали эффекта, то внутривенно вводится **бретилий (орнид)** в дозе 5-10 мг/кг и производится дефибрилляция разрядом 360 Дж. В дальнейшем при отсутствии эффекта повторяются введение бретилия и последующая дефибрилляция. При отсутствии бретилия возможно повторное введение лидокаина или **новокаинамида** (1000 мг — 10 мл 10% раствора) с последующей дефибрилляцией.

Для купирования фибрилляции желудочков обычно бывает достаточно 2-4 дефибрилляции. Однако в некоторых случаях их проводят 9-10 раз и более, прежде чем появится синусовый ритм.

При продолжительном проведении реанимации необходимо наладить внутривенное введение **натрия бикарбоната** в связи с развитием метаболического ацидоза. Введение натрия бикарбоната является частью алгоритма **АКА** (рис. 7).

Рис. 7. Алгоритм действий при фибрилляции желудочков (схема Американской кардиологической ассоциации)





Примечания

- а — желудочковую тахикардию без пульса лечат так же, как фибрилляцию желудочков,
- б — после каждого разряда проверять пульс и ритм. Если фибрилляция желудочков рецидивирует, использовать разряд, который ранее давал эффект,
- в — введение адреналина повторять каждые 5 мин,
- г — интубация трахеи желательна и должна проводиться одновременно с другими реанимационными мероприятиями в возможно более ранние сроки. Однако если ИВЛ удастся проводить без интубации, на начальных этапах реанимации важнее дефибрилляция и введение адреналина,
- д — некоторые врачи предпочитают повторное введение лидокаина (0.5 мг струйно каждые 8 мин до общей дозы 8 мг/кг),
- е — введение натрия бикарбоната обычно не рекомендуется, так как его эффективность сомнительна. На данном этапе возможно его введение в дозе 1 мэкв/кг, т.е. 2 мл 4% раствора/кг. Если решено прибегнуть к бикарбонату, можно вводить его каждые 10 мин в дозе 1 мл 4% раствора/кг.

7. Проводить следующие лечебные мероприятия при асистолии.

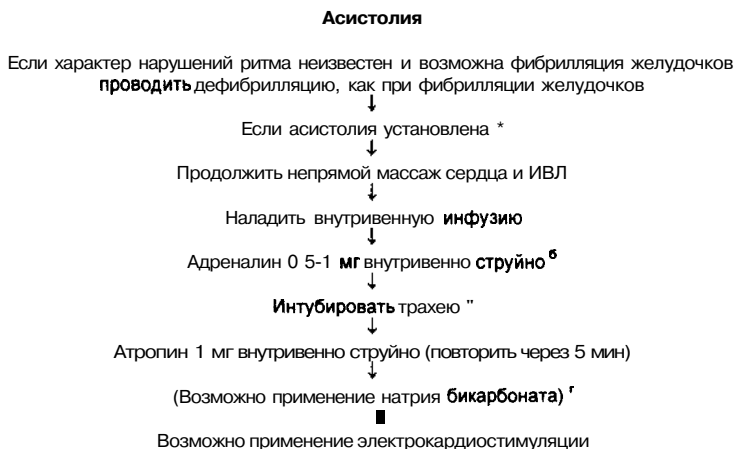
Если на ЭКГ диагностирована асистолия, то продолжают непрямой массаж сердца, ИВЛ и проводится медикаментозная стимуляция сердца. Для этого вводится внутривенно или внутрисердечно 1 мл 0.1% раствора адреналина в 9 мл изотонического

раствора натрия хлорида (т.е. концентрация 1:10,000) Введение адреналина можно повторять каждые 5 мин. При отсутствии эффекта можно внутривенно или **внутрисердечно** вводить 1 мл 0.1% раствора атропина, введение можно повторить через 5 мин Все эти мероприятия выполняются на фоне продолжающихся **непрямого массажа сердца и ИВЛ**.

Если описанное лечение не дает эффекта, проводится электрокардиостимуляция (трансвенозная **эндокардиальная** или **чрескожная** — выполняется пункция правого желудочка иглой чрескожно и затем через канюлю проводится электрод в желудочек)

Приводим схему лечения асистолии Американской кардиологической ассоциации (рис. 8). В схеме каждый очередной этап выполняют, если асистолия сохраняется.

Рис 8. Алгоритм лечения асистолии

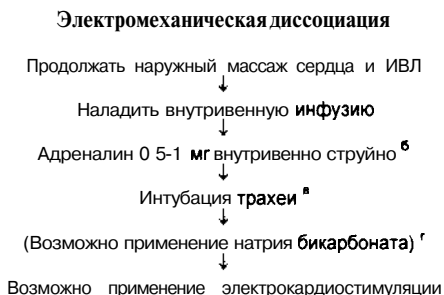


Примечания

- а — асистилию надо зарегистрировать в двух отведениях ЭКГ,
- б — введение адреналина повторять каждые 5 мин,
- в — интубация трахеи должна производиться одновременно с другими реанимационными мероприятиями в возможно более ранние сроки Однако если ИВЛ удастся проводить без интубации, на начальных этапах реанимации важнее введение адреналина,
- г — введение натрия бикарбоната обычно не рекомендуется, так как его эффективность сомнительна Если решено прибегнуть к введению натрия бикарбоната можно вводить его каждые 10 мин в дозе 0.5 мэкв/кг, т е 1 мл 4% раствора/кг

При электромеханической диссоциации рекомендуется выполнять мероприятия по схеме Американской кардиологической ассоциации (см. рис. 9).

Рис. 9. Алгоритм действий при электромеханической диссоциации,

**Примечания:**

- б — введение адреналина повторять каждые 5 мин;
 в — интубация трахеи должна производиться одновременно с другими реанимационными мероприятиями в возможно более ранние сроки. Однако если ИВЛ удастся проводить без интубации, на начальных этапах реанимации важнее введение адреналина;
 г — введение натрия бикарбоната обычно не рекомендуется, так как его эффективность сомнительна. Если решено прибегнуть к введению натрия бикарбоната, можно вводить его каждые 10 мин в дозе 0.5 мэкв/кг, т.е. 1 мл 4% раствора/кг

8. *Вести борьбу с ацидозом.* Э. Гольдбергер и М. Вит (1979) указывают, что ацидоз наступает через несколько минут после прекращения кровообращения, в связи с чем необходимо внутривенное введение *натрия бикарбоната*. В. В. Руксин предлагает следующую методику его введения.

Вначале вводят в дозе 1 ммоль/кг, а затем по 0.5 ммоль/кг через каждые 10 мин сердечно-легочной реанимации. Необходимое количество раствора рассчитывают, исходя из того, что 1 л 4% раствора содержит 476 ммоль натрия гидрокарбоната, т.е. 1 мл — около 0.5 ммоль (мэкв), поэтому первое вливание 4% раствора натрия гидрокарбоната осуществляют из расчета 2 мл/кг, а последующие — 1 мл/кг.

Однако в последние годы натрия бикарбонат для рутинного использования на ранних этапах реанимации не рекомендуется. Если основные приемы реанимации (т.е. 1-й этап) выполнены правильно, ацидоз, как правило, не развивается. Ацидоз появляется только при неадекватной вентиляции. Необоснованное применение натрия бикарбоната может привести к парадоксальному нарастанию внутриклеточного ацидоза и торможению функции миокардиальных клеток. Показания к его применению — четко установленные еще до начала реанимации **гиперкалиемия** и метаболический ацидоз. В этих случаях **Onufer** (1992) рекомендует внутривенно вводить натрия бикарбонат в начальной дозе 1 ммоль/кг с последующим увеличением на 0.5 ммоль/кг каждые 10 мин.

Критерии прекращения реанимационных мероприятий:

- терминальный период хронического заболевания;
- отсутствие признаков восстановления сердечной деятельности при длительной реанимации (не менее 30 мин);
- признаки смерти головного мозга (отсутствие самостоятельного дыхания, зрачкового рефлекса на свет, признаков электрической активности мозга на электроэнцефалограмме).

3. Лечение в постреанимационном периоде

Постреанимационный период продолжается около 5 дней. В этом периоде нередко наблюдаются явления **ДВС-синдрома** (иногда с появлением шокового легкого и шоковой почки), электролитные расстройства (**гипокалиемия, гипернатриемия**), нарушение функции головного мозга (снижение памяти, некротическое отношение к своему состоянию, иногда психозы). Больные должны наблюдаться в отделении интенсивной терапии и находиться под **мониторным ЭКГ-наблюдением**.

В целях профилактики повторения фибрилляции желудочков применяется **лидокаин**. Больному вводят внутривенно струйно 80-120 мг и сразу начинают его внутривенное капельное введение со скоростью 2-4 мг/мин. Через 10 мин повторно вводят 40-60 мг **лидокаина**, после чего продолжают капельное его вливание.

При развитии **брадикардии** назначают **атропин** по 0.5-0.75 мл 0.1% раствора 3 раза в день подкожно или внутривенно. При неэффективности лечения атропином внутривенно капельно вводят **изадрин** со скоростью 1 мкг/мин.

Для лечения артериальной гипотензии внутривенно капельно вводят **допмин** (см. раздел "Лечение кардиогенного шока").

Для коррекции ДВС-синдрома внутривенно струйно вводится 400-800 мл свежезамороженной плазмы, при гиперкоагуляции — **гепарин** в дозе 5000 ЕД каждые 6 ч под кожу живота, внутрь применяется **аспирин** в суточной дозе 0.25-0.3 г.

При наличии **гипокалиемии** рекомендуется внутривенное капельное введение **калия хлорида**, применяются поляризующие смеси.

В целях улучшения функции мозга проводится лечение **пир-ацетамом** (ноотропилон).

Лечение хронической недостаточности кровообращения

Недостаточность кровообращения — патологическое состояние, при котором работа сердечно-сосудистой системы не обеспечивает доставку органам и тканям необходимого количества крови и, следовательно, кислорода вначале при повышенных требованиях к системе кровообращения (физическая или эмоциональная нагрузка, **интеркуррентные** заболевания), а затем и в покое.

В зависимости от скорости развития различают *острую недостаточность кровообращения*, которая развивается в течение нескольких минут или часов, и *хроническую недостаточность кровообращения*, которая формируется в течение срока от нескольких недель до нескольких лет. Кроме того, различают *сердечную недостаточность*, связанную с поражением сердца, и *сосудистую недостаточность*, при которой на первый план в механизме нарушения кровообращения выступает преимущественно сосудистый компонент.

В данной главе рассматривается лечение хронической недостаточности кровообращения, обусловленной поражением сердца ("хронической сердечной недостаточности").

Основные причины развития хронической сердечной недостаточности (Н. М. Мухарлямов, 1978; Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1995):

1. Поражение миокарда (преимущественно систолическая недостаточность):
 - миокардиты;
 - дилатационная кардиомиопатия;
 - миокардиодистрофия;
 - ИБС (атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз).
2. Перегрузка сердечной мышцы давлением (систолическая перегрузка):
 - артериальная гипертензия (как системная, так и легочная);
 - аортальный, стеноз (подклапанный, клапанный, надклапанный);
 - сужение устья легочной артерии.
3. Перегрузка сердечной мышцы объемом (диастолическая перегрузка левого желудочка):
 - аортальная или митральная регургитация;

- дефект межжелудочковой перегородки;
 - открытый артериальный проток.
4. Перегрузка миокарда комбинированная:
- сочетание причин, приводящих к перегрузке объемом и давлением;
 - сложные врожденные и приобретенные пороки сердца.
5. Нарушение диастолического наполнения желудочков (диастолическая недостаточность):
- гипертрофическая кардиомиопатия;
 - гипертоническое сердце (при отсутствии дилатации левого желудочка);
 - рестриктивная кардиомиопатия;
 - изолированный митральный стеноз;
 - экссудативный перикардит, большой выпот в полости перикарда;
 - констриктивный перикардит.
6. Состояния с высоким сердечным выбросом:
- тиреотоксикоз;
 - выраженная анемия;
 - массивное ожирение;
 - цирроз печени.

Патогенез хронической сердечной недостаточности.

Этиологические факторы приводят к уменьшению ударного объема, снижению сердечного выброса, что уменьшает кровоснабжение органов и тканей (почек, головного мозга и др.). Это ведет к включению в процесс следующих патогенетических факторов, которые вначале несут компенсаторный характер, но затем способствуют **прогрессированию** недостаточности кровообращения.

1. Увеличивается активность **симпатоадреналовой** системы для поддержания на оптимальном уровне артериального давления и перфузии тканей в условиях сниженного сердечного выброса.

Повышение активности симпатоадреналовой системы выявляется по увеличению концентрации **норадреналина** и адреналина в крови.

Гиперактивность симпатоадреналовой системы обусловлена:

- стимуляцией барорецепторов, расположенных в предсердиях в местах впадения крупных вен;

- гиперчувствительностью барорецепторов, расположенных в области дуги аорты и каротидного синуса;
- гипоперфузией органов и тканей.

Наиболее важной причиной активации симпатoadреналовой системы считают дисфункцию барорефлекторных механизмов. Гиперактивность симпатoadреналовой системы обуславливает констрикцию артерий, артериол, прекапилляров, венул, вен, что вначале носит компенсаторно-адаптивный характер и способствует улучшению перфузии тканей. Однако по мере прогрессирования хронической сердечной недостаточности эта адаптивная роль сменяется патологической — дальнейшее существование спазма в микроциркуляторном русле ухудшает перфузию органов и тканей, в том числе почек. Вазоконстрикция в артериальном русле увеличивает периферическое сопротивление и постнагрузку, венозная вазоконстрикция увеличивает венозный возврат крови к сердцу и преднагрузку.

2. Включается почечное звено хронической сердечной недостаточности и активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Снижение перфузии почек, их ишемия и повышенная активность симпатoadреналовой системы стимулируют юкстагломерулярный аппарат почек, который в большом количестве вырабатывает ренин. Под влиянием ренина активируется образование в печени из ангиотензиногена ангиотензина I, который под влиянием АПФ превращается в ангиотензин II.

Ангиотензин II, с одной стороны, непосредственно повышает тонус сосудов, усугубляя констрикцию артериол, венул, прекапилляров, вен и тем самым ухудшает перфузию тканей. С другой стороны, ангиотензин II стимулирует продукцию альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников. Гиперсекреция альдостерона усиливает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, что приводит к увеличению ОЦК, а следовательно, увеличению нагрузки на сердце. Повышение продукции альдостерона, задержка в организме натрия и воды также способствуют развитию отеков.

Венозная вазоконстрикция и ОЦК приводят к увеличению преднагрузки для сердца.

3. Увеличивается продукция антидиуретического гормона (АДГ) в ядрах гипоталамуса.

Это происходит вследствие стимуляции артериальных барорецепторов, повышения активности симпатoadреналовой системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также в связи с повышением осмолярности плазмы из-за увеличения реабсорбции натрия в почечных канальцах под влиянием альдостерона.

Гиперпродукция АДГ, с одной стороны, усиливает реабсорбцию воды на уровне дистальных канальцев и собирательных трубочек, что приводит к увеличению ОЦК, преднагрузки, а с другой

стороны — способствует артериальной и венозной вазоконстрикции.

4. Увеличиваются уровень венозного возврата к сердцу, ОЦК, гипертрофируется и дилатируется миокард.

Увеличение возврата венозной крови и ОЦК обусловлено вазоконстрикцией в венозном русле под влиянием катехоламинов, ангиотензина II, АДГ, гиперпродукцией альдостерона, задержкой натрия и воды в организме.

Увеличение ОЦК сопровождается ростом венозного и гидростатического давления, последнее начинает превышать онкотическое, что способствует развитию отеков.

По мере снижения сократительной способности миокарда и включения компенсаторных механизмов увеличиваются преднагрузка, конечный диастолический объем и давление, что по закону Франка-Старлинга усиливает сократительную способность миокарда и увеличивает ударный объем. Однако в дальнейшем постепенно нарастают гипертрофия и дилатация сердца, происходит чрезмерное перерастяжение волокон миокарда (развивается "ремоделирование миокарда"), резко увеличивается конечный диастолический объем, резко повышается диастолическое давление в полости левого желудочка (более 18-22 мм рт. ст.), компенсаторный механизм Франка-Старлинга перестает действовать и дальнейшее увеличение конечного диастолического объема и давления вызывает уже не увеличение, а уменьшение ударного объема.

Таким образом, гипертрофия миокарда является вначале компенсаторным механизмом, поскольку вызывает увеличение сократимости желудочков и ударного объема. Однако при резко выраженной гипертрофии миокарда повышается потребность миокарда в кислороде и ухудшается его кровоснабжение, так как развитие капиллярной сети отстает от увеличения массы гипертрофированного миокарда.

5. Нарушается продукция вазодилатирующих факторов.

При хронической сердечной недостаточности происходит активация вазодилатирующих факторов, к которым относятся: калликреин-кининовая система, предсердный натрийуретический гормон, простагландин E₂, а также эндотелиальные факторы — простаглицлин (расширяет сосуды и тормозит агрегацию тромбоцитов) и азота оксид (расширяет сосуды и ингибирует агрегацию тромбоцитов). Брاديкинин, образующийся из кининогена под влиянием калликреина, оказывает не только вазодилатирующее, но и натрийуретическое действие, стимулирует секрецию простаглина.

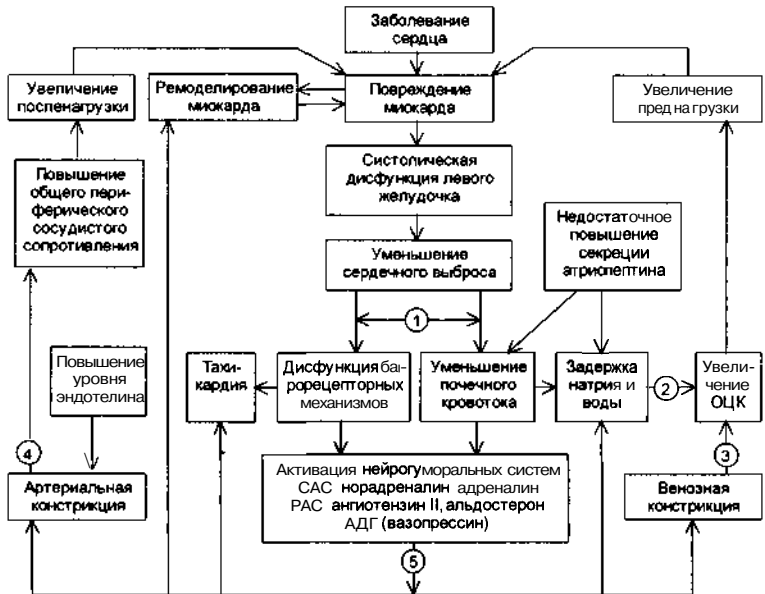
Активация вазодилатирующих механизмов при хронической сердечной недостаточности носит компенсаторный характер, но по мере прогрессирования недостаточности кровообращения эта компенсаторная вазодилатирующая реакция становится недостаточной и преобладают вазоконстрикторные механизмы, в частности зна-

чительно повышается образование эндотелина, обладающего выраженным сосудосуживающим эффектом.

6. Нарушается секреция предсердного натрийуретического гормона (атриопептина), который вырабатывается в эндокринных клетках предсердий.

Он уменьшает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, увеличивает клубочковую фильтрацию, тормозит секрецию ренина, ангиотензина II, альдостерона, АДГ, обладает сосудорасширяющим действием. Рецепторы к атриопептину обнаружены в клубочках почек, в сосудах, нейрогипофизе. Секреция атриопептина регулируется давлением крови в предсердиях.

При хронической недостаточности кровообращения с увеличением давления в предсердиях наблюдается компенсаторное повышение продукции атриопептина в целях уменьшения проявлений сердечной недостаточности путем снижения задержки натрия в организме и активности системы ренин — ангиотензин II — альдостерон. Однако по мере прогрессирования хронической сердечной недостаточности секреция атриопептина истощается, что способствует стабилизации симптоматики хронической сердечной не-



Места приложения действия лекарственных препаратов 1 — сердечные гликозиды 2 — диуретики 3 — венодилаторы, 4 — артериальные (артериолярные) вазодилаторы, 5 — ингибиторы АГФ

Рис 10 Схема патогенеза хронической сердечной недостаточности

достаточности. Участие вышеизложенных патогенетических механизмов ХНК показано на рис. 10.

С учетом патогенеза хронической недостаточности кровообращения можно предложить следующую лечебную программу

1. Лечение основного заболевания (этиологическое лечение).
2. Рациональный лечебный режим.
3. Лечебное питание.
4. Усиление сниженной сократительной способности миокарда левого желудочка (лечение сердечными гликозидами и негликозидными инотропными средствами).
5. Устранение отечного синдрома (диуретики, ультрафильтрация крови).
6. Уменьшение пост- и преднагрузки на левый желудочек (лечение периферическими вазодилататорами).
7. Снижение повышенной активности симпатoadренальной системы (рациональное применение β -адреноблокаторов).
8. Метаболическая и антиоксидантная терапия, применение антигипоксантов.
9. Оптимальный кислородный режим.
10. Лечебная физкультура, массаж.
11. Санаторно-курортное лечение.

Для правильного выбора лечебной тактики чрезвычайно важна классификация стадий ХНК.

Согласно классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко, выделяют три стадии ХНК.

Стадия I — начальная: скрытая недостаточность кровообращения, проявляющаяся одышкой, сердцебиением, утомляемостью только при физической нагрузке. Гемодинамика не нарушена в покое.

Стадия II — период А: признаки недостаточности кровообращения в покое выражены умеренно, толерантность к физической нагрузке снижена, имеются нарушения в большом или малом круге кровообращения, выраженность их умеренная; *период Б:* выраженные признаки сердечной недостаточности в покое, тяжелые гемодинамические нарушения и в большом и в малом кругах кровообращения.

Стадия III — конечная: дистрофическая стадия с выраженными нарушениями гемодинамики, обмена веществ, необратимыми изменениями в органах и тканях.

В 1978 г. Ф. И. Комаров и Л. И. Ольбинская выделили в I стадии два периода — А и Б.

Период IA — доклинический или ранний предзастойный, характеризующийся отсутствием жалоб и нарушений гемодинамики,

но при физической нагрузке появляются признаки снижения насосной функции сердца: снижение сердечного выброса на 10-20%, небольшое увеличение конечных диастолических давления и объема, повышение диастолического давления в легочной артерии, уменьшение скорости циркуляторного укорочения волокон миокарда при его сокращении.

Период IB характеризуется признаками I стадии по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко, т.е. появлением переходного застоя в малом круге в условиях нагрузки.

Н. М. Мухарьямов (1978) предложил в III стадии ХНК также выделять два периода.

Период IIIA — частично необратимая стадия сердечной недостаточности, при которой имеются выраженные застойные явления в малом и большом кругах кровообращения, низкий сердечный выброс, значительная дилатация полостей сердца, выраженное повышение конечных диастолических давления и объема, но при адекватной современной терапии удается добиться улучшения состояния больных (уменьшение отеков, анасарки, застоя во внутренних органах).

Период IIIB — полностью необратимая стадия, соответствует III стадии по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко.

Таким образом, в классификации ХНК в настоящее время необходимо выделять следующие стадии (периоды): IA, IB, PA, IIB, IIIA, IIIB. С вышеизложенными дополнениями такая классификация соответствует классификации сердечной недостаточности Нью-йоркской ассоциации кардиологов.

Классификация сердечной недостаточности Нью-йоркской ассоциации кардиологов (NYHA) (цит.: Международное руководство по сердечной недостаточности под ред. С. Болла, 1995 г.)

Функциональный класс	Определение	Терминология
I	Больные с заболеванием сердца, но без ограничений физической активности	Бессимптомная дисфункция левого желудочка
II	Больные с заболеванием сердца, вызывающим небольшое ограничение физической активности	Легкая сердечная недостаточность
III	Больные с заболеванием сердца, вызывающим значительное ограничение физической активности	Сердечная недостаточность средней степени тяжести
IV	Больные с заболеванием сердца, у которых выполнение даже минимальной физической нагрузки вызывает дискомфорт	Тяжелая сердечная недостаточность

1. Лечение основного заболевания (этиологическое лечение)

Лечение основного заболевания, которое привело к хронической недостаточности кровообращения, позволяет значительно уменьшить ее проявления, повысить эффективность лечебных мероприятий. Это относится прежде всего к купированию воспалительного процесса в миокарде (ревматизм, неревматические миокардиты), прекращению употребления алкоголя при алкогольных кардиопатиях, купированию анемии. В ряде случаев возможно хирургическое лечение основного заболевания (коррекция клапанных пороков сердца, аортокоронарное шунтирование при ИБС, операции при констриктивном перикардите и др.). Однако этиологическое лечение ХНК не всегда возможно, к тому же стадия ХНК может быть далеко зашедшей с необратимыми дистрофическими изменениями в органах и тканях, когда этиологическое лечение уже не может существенно повлиять на состояние сердечно-сосудистой системы.

2. Рациональный лечебный режим

Больному должны быть созданы оптимальные физические и эмоциональные условия на работе и дома. Они зависят от стадии сердечной недостаточности, характера труда, физической активности до развития сердечной недостаточности, возраста, характера основного заболевания. Однако всем больным необходимо обеспечить нормальную продолжительность сна (не менее 8-10 ч в сутки) и состояние эмоционального комфорта. Больного следует всячески оберегать от психоэмоциональных стрессовых ситуаций.

При сердечной недостаточности IA стадии физическая работа не противопоказана (если нет противопоказаний со стороны основного заболевания), но физические нагрузки не должны быть чрезмерными по интенсивности и продолжительности. При IB стадии лицам физического труда может быть рекомендовано ограничение привычных физических нагрузок до исчезновения первых признаков сердечной недостаточности.

При ПА стадии физическая работа не запрещается, но она не должна быть интенсивной и продолжительной, необходимо сокращение продолжительности рабочего дня, целесообразно предоставление дополнительного дня отдыха. При IIБ и III стадиях физическая работа противопоказана.

При IA и IB стадиях госпитализация больного и постельный режим обычно не требуются. При II и III стадиях хронической недостаточности кровообращения постельный режим обязателен. Продолжительность постельного режима зависит от выраженности обострения основного заболевания, быстроты восстановления функций миокарда, повторности декомпенсации.

Больным с III стадией ХНК после выписки из стационара рекомендуется домашний режим, а при прогрессировании симптоматики — полупостельный или постельный режим.

3. Лечебное питание

При ХНК назначаются столы № 10 и 10а с ограничением воды и поваренной соли. Питание должно быть 5-6-разовым (с употреблением за один прием небольшого количества пищи), пища должна быть легкоусвояемой, витаминизированной, калорийность диеты — 1900-2500 ккал в сутки. Различные варианты лечебного питания назначаются в зависимости от стадии сердечной недостаточности. Ниже диеты излагаются в описании М. А. Самсонова (1992).

3.1. Диета № 10

Показания к назначению: ХНК I и ПА стадий.

Цель: облегчение деятельности сердечно-сосудистой системы, шажение органов пищеварения, почек, увеличение диуреза.

Общая характеристика: значительное ограничение соли и воды, растительной клетчатки и продуктов, богатых холестерином, вызывающих метеоризм, возбуждающих сердечно-сосудистую и нервную системы, раздражающих печень и почки (экстрактивные вещества); обогащение рациона солями калия, магния, витаминами.

Химический состав: белки — 80-90 г (животного происхождения — 60%, растительного — 40%); жиры — 70 г (растительного происхождения — 30%, животного — 70%); углеводы — 350-400 г, поваренная соль — 5-7 г (из них 3-4 г выдают больному для подсаливания пищи, остальное количество соли — в продуктах). Количество свободной жидкости, употребляемой больным в течение суток, составляет 1.2 л (включая суп, компот, кисель и т.д.). Энергетическая ценность рациона — 2300-2600 ккал.

Кулинарная обработка пищи: все блюда готовят без соли. Если отеки слабо выражены, разрешается подсаливать пищу из расчета 1 чайная ложка соли (5-6 г) на 1-2 дня. Мясо и рыбу готовят на пару или отваривают в воде. Допускается последующее запекание или обжаривание.

Рекомендуемые продукты и блюда.

Хлеб и хлебобулочные изделия: хлеб пшеничный, с отрубями, вчерашний, выпекаемый без соли; сухари из белого хлеба, несдобное печенье.

Супы: из разных круп, овощей, вегетарианские, молочные, фруктовые.

Блюда из мяса и рыбы: нежирная говядина, телятина, курица, индейка, кролик в отварном виде или с последующим обжариванием, запеканием, рубленные или куском; рыба нежирная (судак,

треска, навага, хек) в вареном виде, возможно последующее обжаривание.

Блюда и гарниры из овощей: овощи в вареном и сыром виде, разрешаются морковь, кабачки, тыква, свекла, цветная капуста, картофель; в сыром виде разрешаются спелые помидоры, салат, огурцы, тертая морковь; ограниченно можно употреблять зеленый горошек, белокочанную капусту.

Блюда из круп и макаронных изделий: различные каши (овсяная, гречневая, манная) с добавлением молока; запеченные пудинги; отварные вермишель, макароны, крупяные котлеты.

Блюда из яиц: целые яйца (не более 3 штук в неделю) для добавления в блюда; блюда из яичных белков: паровые и запеченные белковые омлеты; снежки, меренги.

Молочные продукты и блюда из них: молоко (при хорошей переносимости), кефир, простокваша, ряженка, ацидофильное молоко, творог, сырники, творожная запеканка; сметана и сливки только в блюдах в счет суточного количества жиров.

Сладкие блюда, фрукты, ягоды: кисели, компоты, муссы, желе из свежих и сухих сладких сортов ягод и фруктов; мед, сахар, варенье, мармелад, зефир, пастила, сухой бисквит, карамель (всех сладостей в пересчете на сахар не более 100 г в день); фруктовые, ягодные, овощные соки; ягоды и фрукты в сыром виде, арбузы, апельсины, яблоки, курага, чернослив, изюм, виноград.

Закуски: салаты фруктовые, овощные, сыр (неострый, несоленый), вымоченная сельдь (1 раз в неделю).

Соусы и пряности: соусы фруктовые, овощные, белый соус с добавлением сметаны, томатного сока; укроп; листья петрушки, корица, гвоздика, лавровый лист.

Напитки: чай и кофе некрепкие с молоком, отвар шиповника, черной смородины, соки, морс с учетом нормы свободной жидкости.

Жиры: масло сливочное и растительное добавлять в готовые блюда в ограниченном количестве.

Исключаются: крепкий чай, натуральный кофе, алкоголь; какао, шоколад; мясные, рыбные, грибные навары; острые блюда, копчености; продукты, богатые холестерином (мозги, икра, внутренние органы животных, животный жир); свежий хлеб, слоеное тесто, блины; жирные сорта мяса и рыбы; баранье и говяжье сало; квашеные, соленые маринованные овощи; грибы; ограничиваются продукты, вызывающие метеоризм (редька, капуста, бобовые, газированные напитки).

Примерное однодневное меню диеты № 10

Первый завтрак:

Пудинг творожный 150 г

Каша манная 150 г

Чай с молоком 200 г

Второй завтрак

Яблоки свежие 100 г
или арбуз 300 г

Обед:

Суп перловый с овощами вегетарианский 250 г
Мясо отварное 55 г
с морковным пюре 150 г
Компот из яблок 200 мл

Полдник

Яблоки 100 г
или арбуз 300 г
Отвар шиповника 200 мл

Ужин

Отварная рыба 85 г
с отварным картофелем 150 г
Плов с фруктами 90 г
Чай с молоком 200 мл

На ночь

Простокваша или кефир (однодневный) 200 мл

На весь день

Хлеб белый пшеничный или отрубный 250 г
Сахар 50 г
Масло сливочное 20 г

3.2. Диета № 10а

Показания к назначению: ХНК IIБ и III стадий

Цель: та же, что и диеты № 10

Общая характеристика: резкое ограничение поваренной соли и жидкости, уменьшение энергетической ценности

Химический состав: белки — 50-60 г (из них 40 г животных), жиры — 50 г (20 г растительных); углеводы — 300 г (из них 60-80 г сахара и других сладостей); соль — 1-2 г, свободная жидкость — 0,6 л; энергетическая ценность — 1850-1900 ккал в сутки

Кулинарная обработка пищи: все блюда готовят без соли в отварном и протертом виде, во время еды пищу не подсаливают, на руки больному соль не выдают. Для придания пище соленого вкуса можно использовать *санасол*, по вкусу напоминающий соль и не содержащий ионов натрия (см. гл. "Лечение острого гломеруло-нефрита"). Больной получает соль, содержащуюся только в продуктах (например, хлеб содержит 1% соли, горох — 1%, картофель — 0,3%, творог — 0,4%, томаты — 0,3%, молоко — 0,23%, свекла — 0,3%).

Температура пищи должна быть не выше 50 °С Число приемов пищи — небольшими порциями 6 раз в день

Рекомендуемые продукты и блюда.

Хлеб и хлебобулочные изделия бессолевой пшеничный хлеб с отрубями; белые сухари; несдобное печенье

Супы как правило, исключаются Лишь истощенным больным могут назначаться супы молочные, фруктовые или на овощном отваре с добавлением круп, протертые, не более 200 мл

Закуски: исключаются

В остальном набор продуктов тот же, что в диете № 10

При уменьшении симптомов недостаточности кровообращения больного переводят на диету № 10

3.3. Разгрузочные дни

Разгрузочные дни назначаются больным с ХНК II и III стадий при избыточной массе тела, а также для более быстрой и энергичной терапии, особенно при недостаточной эффективности других методов лечения и диет № 10 и 10а Разгрузочные дни назначаются 1 раз в 7 дней, в остальные дни назначается диета № 10 или 10а Можно рекомендовать следующие виды разгрузочных дней

- 500 г овсяной каши и 800 мл фруктового сока на день;
- рисово-компотный день (5 стаканов компота и 100 г рисовой каши на день),
- простоквашный или кефирный день (5-6 раз в день употреблять простоквашу или кефир по 200 мл);
- арбузный день (5 раз в день употреблять по 300 г спелого арбуза);
- яблочный день (1 5-2 кг печеных или протертых яблок на день);
- творожный день (100-150 г творога, 15 г сметаны 4 раза в день и 2 стакана настоя шиповника в день);
- до 1 кг в день кураги и 800 мл чая на день.

3.4. Диета Карреля

Диета Карреля назначается больным с ХНК IIБ и III стадий при отсутствии эффекта от лекарственной терапии, диет № 10 и Юа и разгрузочных дней Диета Карреля наиболее эффективна у больных с тяжелыми декомпенсированными пороками сердца. Эта диета значительно разгружает обмен веществ, повышает диурез, уменьшает ацидоз В диете Карреля резко ограничено содержание солей натрия и увеличено содержание калия. Лечебное действие диеты наступает на 5-6-й день

В настоящее время диета Карреля применяется в модификации М И Певзнера в виде четырех рационов различной энергетической ценности. С четвертого рациона больного переводят на диету № 10а, в последующем — на диету № 10 (табл. 48).

Больных необходимо постоянно убеждать в важности соблюдения диеты, даже при отсутствии аппетита следует съедать пищу и выпивать молоко в теплом виде, что усиливает мочегонный эффект.

Табл. 48 Диета Карреля в модификации М И Певзнера

Часы приема пищи	I рацион (2 дня)	II рацион (2 дня)	III рацион (3 дня)	IV рацион (4 дня)
8	100 мл молока	100 мл молока 150 г бессолевого хлеба 1 яйцо	100 мл молока 150 г бессолевого хлеба 50 г сахара	100 мл молока 200 г бессолевого хлеба 1 яйцо 100 г печеных яблок
10	100 мл молока	100 мл молока	100 мл молока	100 мл молока
12	100 мл молока	100 мл молока	100 мл молока	100 мл молока 200 г картофельного пюре 5 г сливочного масла
14	100 мл молока	100 мл молока 200 г рисовой каши 5 г сливочного масла	100 мл молока 200 г картофельного пюре 10 г сливочного масла	100 мл молока 100 г мясного суфле 5 г сливочного масла
16	100 мл молока	100 мл молока	100 мл молока	100 мл молока
18	100 мл молока	100 мл молока	100 мл молока 1 яйцо	100 мл молока 1 яйцо
20	100 мл молока	100 мл молока	100 мл молока	100 мл молока
22	100 мл фруктового сока или 100 мл 20% раствора глюкозы	100 мл фруктового сока или 100 мл 20% раствора глюкозы	100 мл фруктового сока или 100 мл 20% раствора глюкозы	100 мл фруктового сока или 100 мл 20% раствора глюкозы

Химический состав и энергетическая ценность

Белки г	20	30	50	60
Жиры г	25	40	50	50
Углеводы г	35	115	210	250
Энергетическая ценность ккал	445	940	1490	1690

Табл. 49 Содержание калия в продуктах (в мг на 100 г продукта)

Продукт	Калий	Продукт	Калий
Какао (порошок)	1689	Крыжовник	260
Миндаль (ядро)	748	Мясо говядина	355
Горох	873	Лук-перо	259
Изюм	860	Смородина черная	350
Капуста цветная	210	Карп	265
Арахис	732	Персики	363
Картофель	568	Мирабель	238
Шиповник сушеный	58	Чернослив свежий	214
Капуста белокочанная	185	Абрикосы свежие	305
Апельсины	197	Молоко	157
Груши	155	Творог жирный	112
Мандарины	155	Ягоды вишни	256
Гречневая крупа	380	Лук репчатый	175
Капуста брюссельская	375	Сливки 20% жирности	109
Овсяная крупа	362	Хлеб пшеничный	129
Телятина	345	Смородина красная	275
Зеленый горошек	285	Земляника	161
Салат	220	Брусника	73
Пшено	211	Клюква	119

Из кн. Химический состав пищевых продуктов /Под ред. И. М. Скурихина, М. Н. Волгарева М., 1987

3.5. Калиевая диета

Калиевая диета обладает мочегонным действием, улучшает состояние миокарда, нивелирует **гиперкалиемию**, возникающую при лечении мочегонными средствами, снижает артериальное давление. Калиевую диету можно назначать по тем же показаниям, что и диету Карреля, а также при наличии артериальной **гипертензии**. Калиевая диета содержит продукты, богатые калием и бедные натрием. Соотношение калия и натрия в диете должно быть не менее 8:1 и не более 14:1. В среднем содержание калия в диете составляет 5-7 г в сутки. В калиевую диету включают следующие продукты: курагу, изюм, орехи, картофель (печеный, жареный), капусту, шиповник, апельсины, мандарины, персики, растительное масло, ячневую, овсяную, пшеничную крупы, крыжовник, чернослив, черную смородину, молоко, **творог**, телятину.

Институт лечебного питания РАМН разработал четыре варианта калиевой диеты, отличающиеся по содержанию калия и по химическому составу.

	I рацион	II рацион	III рацион	IV рацион
Белки, г	21	33	50	76
Жиры, г	18	29	45	71
Углеводы, г	183	228	316	419
Калий, г	5.17	5.74	5.13	4.92
Энергетическая ценность, ккал	978	1305	1869	2619

Химический состав калиевой диеты неполноценный, поэтому она назначается на 3-5 дней, начиная с I рациона, по мере улучшения состояния больного переводят на II, III, IV рационы.

Продукты, содержащие калий, вообще целесообразно включать в питание больного ХНК, особенно при лечении мочегонными средствами (табл. 49).

4. Усиление сниженной сократительной способности миокарда (сердечные гликозиды и негликозидные инотропные средства)

Повышение сократительной способности миокарда, увеличение систолического выброса улучшают перфузию органов и тканей, в том числе почек, способствуют разрыву замкнутого "патогенетического круга" и в итоге ведут к уменьшению или даже в ряде случаев к исчезновению клинической симптоматики ХНК. Для усиления сниженной сократительной функции миокарда используются:

- сердечные гликозиды;
- негликозидные инотропные средства.

4.1. Лечение сердечными гликозидами

Сердечные гликозиды — соединения специфической химической структуры, содержащиеся в ряде растений и обладающие кардиотонической активностью.

Сердечные гликозиды состоят из несахаристой части (агликона или **генина**) и **сахаридов** (гликона). Основой агликона является **циклопентанпергидрофенантроновая** структура, кардиотонический эффект сердечных **гликозидов** обусловлен агликоном. Гликон может быть представлен разными сахарами: D-глюкозой, D-рамнозой, D-дигитоксозой и др. Гликон обуславливает растворимость гликозидов и фиксацию их в миокарде.

В зависимости от количества гидроксильных групп сердечные гликозиды делятся на полярные, относительно полярные и неполярные.

Полярные гликозиды (строфантин, коргликон) содержат пять гидроксильных групп, плохо растворяются в липидах, плохо всасываются в ЖКТ, хорошо растворяются в воде и выделяются почками. Эти гликозиды обладают наименьшей длительностью действия.

Относительно полярные гликозиды (дигоксин, изоланид) содержат две гидроксильные группы, хорошо растворяются в воде, липидах, хорошо всасываются в ЖКТ, выделяются в значительной степени почками, имеют продолжительность действия 5-7 дней.

Неполярные гликозиды (дигитоксин) содержат одну гидроксильную группу, плохо растворяются в воде, хорошо — в липидах, обладают очень высокой всасываемостью в кишечнике, максимальной продолжительностью действия (10-14 дней), они выделяются с желчью и затем повторно всасываются в кишечнике.

4.1.1. Механизм действия сердечных гликозидов

Сердечные гликозиды проявляют следующие эффекты.

1. Усиливают и укорачивают систолу (систолическое, кардиотоническое действие), в результате увеличиваются систолический выброс, минутный объем, уменьшается конечное диастолическое давление. Кардиотонический эффект сердечных гликозидов объясняется следующим образом. Клеточным рецептором в миокардиоците для сердечных гликозидов является Na^+ , K^+ -зависимая АТФ-аза. Сердечные гликозиды связываются с SH-группой этого фермента, что ведет к увеличению вхождения Na^+ в клетку, увеличению выхода и уменьшению содержания K^+ в миокардиоците, а также способствует выходу добавочного количества Ca^{++} из саркоплазматического ретикулула и увеличению вхождения его в цитоплазму миокардиоцита. Повышение содержания Ca^{++} в цитоплазме активирует АТФ-азу (миозиновые выступы), что вызывает расщепление АТФ, выделение энергии. Кроме того, ионы Ca^{++} ингибируют тропомиозин (он больше не может разъединять актин и миозин) и в присутствии выделившейся энергии происходит соединение актина и миозина, осуществляется сокращение.
2. Удлиняют диастолу — это действие сердечных гликозидов связано с укорочением систолы и повышением тонуса блуждающего нерва, что вызывает урежение сердечного ритма и удлинение диастолы. Повышение тонуса блуждающего нерва связано со стимуляцией барорецепторов каротидного синуса и дуги аорты.

3. Подавляют возбудимость синусового узла, возбудимость миокарда предсердий и желудочков повышается.
4. Угнетают автоматизм синусового узла, что приводит к урежению сердечного ритма.
5. Замедляют **атриовентрикулярную** проводимость, но не влияют на проводимость в ножках пучка Гиса.
6. Суживают сосуды брюшной полости, расширяют сосуды почек, кожи, мозга.
7. Обладают диуретическим действием, что обусловлено улучшением работы сердца, увеличением **клубочковой** фильтрации, уменьшением реабсорбции натрия и воды в почечных канальцах.
8. Снижают активность **симпатоадреналовой**, ренин-ангиотензиновой систем, вызывают периферическую **вазодилатацию**.

Наиболее часто применяются следующие сердечные гликозиды.

Строфантин — получен из растения строфант, вводится внутривенно, выпускается в ампулах по 1 мл 0.05% раствора (0.5 мг).

Коргликон — получен из майского ландыша, вводится внутривенно, выпускается в ампулах по 1 мл 0.06% раствора (0.6 мг).

Дигоксин (ланикор) — получен из наперстянки шерстистой, применяется внутрь и внутривенно, выпускается в таблетках по 0.25 мг и в ампулах по 1 и 2 мл 0.025% раствора (0.25 и 0.5 мг).

Из наперстянки шерстяной получены также препараты **ацедоксин**, **ланитоп**, **целанид**.

Ацедоксин (**ацетилдигоксин**) — применяется внутрь и внутривенно, выпускается в таблетках по 0.2 мг и в ампулах по 2 мл 0.01% раствора (0.2 мг).

Ланитоп (**β -метилдигоксин**) — применяется внутрь и внутривенно, выпускается в таблетках по 0.1 мг и в ампулах по 2 мл 0.01% раствора (0.2 мг).

Целанид (**изоланид**) — применяется внутрь и внутривенно, выпускается в таблетках по 0.25 мг, во флаконах (капли для приема внутрь) по 10 мл 0.05% раствора, в ампулах по 2 мл 0.02% раствора (0.4 мг).

Дигитоксин (кардиотоксин) — получен из наперстянки пурпурной, применяется внутрь и в свечах (per rectum), выпускается в таблетках по 0.1 мг и в свечах по 0.15 мг.

4.1.2. Показания к назначению сердечных гликозидов

Сердечные **гликозиды** являются основными препаратами с положительным **инотропным** действием, используемыми для усиления сократительной способности миокарда. Это действие наиболее выражено у больных с мерцательной аритмией, синусо-

вой тахикардией и проявляется даже при нормальном в покое синусовом ритме. Эти данные подтверждены в плацебо-контролируемых исследованиях, выполненных за рубежом в последние годы (цит.: Н. А. Мазур, 1996). Не отмечается отчетливого положительного влияния сердечных гликозидов на сократимость лишь у больных с выраженной брадикардией.

Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский (1994) называют следующие показания для назначения сердечных гликозидов при хронической сердечной недостаточности:

- хроническая сердечная недостаточность II-IV функциональных классов (по Нью-йоркской классификации) с малым выбросом в результате снижения систолической функции миокарда в сочетании с мерцательной тахикардией — лечение проводится пероральным приемом сердечных гликозидов;
- хроническая сердечная недостаточность II-IV функциональных классов с синусовым ритмом и фракцией выброса левого желудочка менее 30-35%, если не удастся добиться компенсации при помощи диуретиков и ингибиторов АПФ — лечение проводится пероральным приемом сердечных гликозидов. Если нет возможности измерить фракцию выброса левого желудочка, можно ориентироваться на данные аускультации сердца и рентгенографии органов грудной клетки. Сердечные гликозиды показаны, если выслушивается III тон сердца и кардиоторакальный индекс превышает 0.55;
- наджелудочковые тахикардии (мерцание и трепетание предсердий, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия) независимо от наличия или отсутствия недостаточности кровообращения — обычно в этом случае проводится лечение внутривенными инъекциями сердечных гликозидов, причем препаратами выбора являются относительно полярные гликозиды, оказывающие более выраженное брадикардическое действие (дигоксин и в меньшей степени изоланид).

4.1.3. Противопоказания к назначению сердечных гликозидов

Абсолютные противопоказания:

- интоксикация сердечными гликозидами или подозрение на нее;
- атриовентрикулярная блокада II ст.;
- аллергические реакции на сердечные гликозиды;
- синусовая брадикардия менее 50 мин⁻¹.

Относительные противопоказания:

- синдром слабости синусового узла;
- синусовая брадикардия менее 55 мин⁻¹;

- мерцание предсердий с редким ритмом желудочков (мерцательная брадиаритмия),
- атриовентрикулярная блокада I ст. (особенно при интервале P-Q более 0,26 с);
- синдром Вольф-Паркинсона-Уайта;
- ИБС (особенно после трансмурального инфаркта миокарда) за исключением атеросклеротического и постинфарктного кардиосклероза с недостаточностью кровообращения;
- гипокалиемия;
- гиперкальциемия;
- почечная недостаточность в анамнезе,
- гипертоническое сердце (особенно при фракции выброса левого желудочка более 40%);
- легочная недостаточность II-III ст

Состояния, при которых нецелесообразно применять сердечные гликозиды:

- нарушения диастолического наполнения левого желудочка: митральный стеноз (без мерцательной аритмии), амилоидоз сердца, рестриктивная и гипертрофическая кардиомиопатия, хронический констриктивный перикардит, перегрузка сердечной мышцы объемом (диастолическая перегрузка) при аортальной недостаточности;
- сердечная недостаточность с высоким сердечным выбросом (если только при этом нет мерцательной аритмии): тиреотоксикоз, анемия, болезнь бери-бери;
- острый период инфаркта миокарда

При заболеваниях, указанных в первых двух пунктах, сердечные гликозиды применять нецелесообразно, так как нет систолической дисфункции и гликозиды неэффективны, а при остром инфаркте миокарда применение сердечных гликозидов опасно в связи с возможностью развития аритмий, имеющих неблагоприятный прогноз для жизни больного.

4.1.4. Методика лечения хронической недостаточности кровообращения сердечными гликозидами

При лечении сердечными гликозидами выделяют два периода: начальный (период насыщения) и период поддерживающей терапии.

Задачей периода насыщения является достижение насыщающей (полной) дозы, т. е. такой дозы сердечного гликозида, при которой в крови создается максимальная его концентрация и прояв-

ляется оптимальный **терапевтический эффект** при отсутствии явлений передозировки и побочных действий препарата

Насыщающая доза бывает индивидуальная и средняя

Индивидуальная насыщающая доза — это такая суточная доза сердечного гликозида, которая приводит к достижению полного (оптимального) терапевтического эффекта у конкретного больного без побочных явлений препарата. Эта доза рассчитывается эмпирически и может совпадать или не совпадать со средней насыщающей дозой.

Табл. 50 **Фармакодинамические параметры сердечных гликозидов** (Н М Мухарьямов, В Ю Маров, 1985)

Препараты и способ введения	Всасываемость, %	Суточная экскреция, %	Средняя насыщающая доза, мг	Средняя поддерживающая суточная доза, мг	Начало действия, мин	Максимум действия, ч	Длительность действия, дни
Строфантин внутривенно	—	37-42	0 6	0 25	3-10	$\frac{1}{2}$ -1 $\frac{1}{2}$	2-3
Коргликон внутривенно	—	35-40	1 8	0 65	5-10	$\frac{1}{2}$ -2	2-3 $\frac{1}{2}$
Дигоксин внутривенно	—	33	1 4	0 4	10-20	$\frac{3}{4}$ -2	5-6
Дигоксин внутрь	70-80	33	1 8	0 55	45-60	1 $\frac{1}{2}$ -2	5-6
Изоланид внутривенно	—	30-35	1 5	0 45	15-20	1-2	5-7
Изоланид внутрь	40	30-35	3 5	0 8	40-60	1 $\frac{1}{2}$ -4 $\frac{1}{2}$	5-7
Дигитоксин внутрь	95-97	7-9	1 2	0 12	120-180	8-12	14-21

Средняя насыщающая доза сердечного гликозида — это такая суточная доза препарата, которая приводит к развитию оптимального терапевтического эффекта у большинства больных без побочных явлений. Средняя насыщающая доза представляет собой среднюю арифметическую из индивидуальных насыщающих доз, полученных при клинических испытаниях препарата. Врач получает информацию о средней насыщающей дозе сердечного гликозида из монографий, руководств, посвященных этой проблеме (см табл. 50), в то время как индивидуальную дозу он рассчитывает сам, учитывая фармакодинамические параметры препарата (всасываемость, суточную экскрецию) и критерии достижения насыщающей дозы.

Таким образом, основной задачей периода насыщения является достижение индивидуальной насыщающей дозы.

Критерии достижения насыщающей терапевтической дозы сердечных гликозидов:

- уменьшение частоты сердечных сокращений до 60-70 мин⁻¹ без признаков токсического действия гликозидов; перед началом лечения гликозидами проводят ЭКГ-исследование и определяют (аускультативно) число сокращений сердца за 1 мин, подсчет повторяют еще 2 раза с интервалом 5 мин и вычисляют среднюю величину трех измерений. При подсчете пульса и в момент введения сердечных гликозидов больной должен находиться в состоянии покоя в горизонтальном положении. После введения гликозида подсчет ЧСС производится в период максимума действия препарата и перед введением каждой последующей дозы. При уменьшении ЧСС до 60-70 мин⁻¹ или при достижении дозы гликозида, близкой к средней насыщающей, проводят повторное ЭКГ-исследование. В дальнейшем ЭКГ повторяют ежедневно до перехода на поддерживающие дозы;
- увеличение суточного диуреза;
- уменьшение отеков;
- сокращение размеров застойной печени;
- уменьшение одышки;
- инструментальное подтверждение выраженного положительного инотропного действия сердечных гликозидов (интегральная реография, эхокардиография);
- мониторинг за концентрацией сердечного гликозида в крови, проводимый ежедневно, указывает на достижение концентрации, которая соответствует терапевтическому диапазону согласно литературным данным (например, 1-1.5 нг/мл для дигоксина, 20-25 нг/мл для дигитоксина).

После получения клинических признаков достижения индивидуальной насыщающей дозы переходят ко второму периоду — поддерживающей терапии. Задача этого периода — поддержание достигнутого полного насыщения сердечными гликозидами. Для этого следует ежедневно вводить количество сердечного гликозида, равное величине суточной экскреции (элиминации) препарата, — это будет поддерживающая доза. Она бывает средняя и индивидуальная.

Индивидуальная поддерживающая доза — это такое суточное количество сердечного гликозида, которое обеспечивает сохранение полного (оптимального) терапевтического эффекта у конкретного больного, *средняя поддерживающая доза* — это доза препарата у большинства больных согласно литературным данным.

Индивидуальная поддерживающая доза рассчитывается врачом для каждого больного по следующей формуле:

$$\text{Индивидуальная поддерживающая суточная доза, мг} = \frac{\text{Индивидуальная насыщающая суточная доза, мг} \times \text{Суточная элиминация, \%}}{100}$$

Суточная элиминация, или квота элиминации — это средняя потеря гликозида за счет разрушения и выведения его из организма. Она рассчитывается по формуле:

$$\text{Средняя поддерживающая суточная доза, мг} = \frac{\text{Средняя насыщающая суточная доза, мг} \times \text{Суточная элиминация, \%}}{100}$$

Средняя поддерживающая доза приводится обычно в справочных таблицах по сердечным гликозидам.

4.1.5. Методы достижения насыщающей дозы сердечных гликозидов

Для достижения насыщающей дозы сердечных гликозидов используются три метода: **быстро**, умеренно быстрого и медленного насыщения.

Метод быстрого насыщения заключается в том, что больному в течение суток вводится полная насыщающая доза и на следующий день больной сразу переводится на поддерживающую дозу. Ориентировочно за насыщающую дозу принимается средняя насыщающая доза. При методе быстрого насыщения можно вначале сразу ввести дозу, равную $1/2$ средней насыщающей, затем в 3-4 приема малыми дозами вводится остальная часть средней насыщающей дозы, причем каждое последующее введение препарата осуществляется не ранее чем через 1 ч после максимального эффекта предыдущего введения. Н. М. Мухарлямов и В. Ю. Мареев (1985) рекомендуют менее опасный метод быстрого насыщения: средняя насыщающая доза делится на 4-5 равных частей, которые вводятся через каждые 4-6 ч в течение 24 ч до получения необходимого эффекта. Каждую последующую дозу вводят не ранее чем через 1 ч после максимального эффекта предыдущей. На следующие сутки больного переводят на поддерживающую дозу, равную суточной экскреции препарата, разделив поддерживающую дозу на 2 приема.

Методика быстрого насыщения при хронической сердечной недостаточности применяется очень редко, при крайне тяжелом состоянии больного. Она опасна развитием явлений интоксикации сердечными гликозидами.

Метод умеренно быстрого насыщения заключается в том, что оптимальная насыщающая доза вводится в течение 3 суток (иногда 4 суток), к концу которых наблюдается терапевтический эффект.

Согласно этой методике, в 1-е и 2-е сутки вводят 50% средней насыщающей дозы, в 3-и сутки — оставшуюся дозу сердечного гликозида, необходимую для достижения оптимального терапевтического эффекта с учетом того количества гликозида, которое накопилось за 2 предыдущих дня (т.е. доза гликозида, вводимого на 3-й день, равна разнице между средней насыщающей дозой и количеством гликозида в крови, накопившегося на 2-й день):

$$\begin{array}{l} \text{Количество} \\ \text{гликозида, на-} \\ \text{копившегося в} \\ \text{крови на 2-й} \\ \text{день} \end{array} = \begin{array}{l} \text{Количество} \\ \text{гликозида,} \\ \text{введенного} \\ \text{во 2-й день} \end{array} + \begin{array}{l} \text{Количество} \\ \text{гликозида,} \\ \text{введенного} \\ \text{в 1-й день} \end{array} \times \begin{array}{l} 100 - \% \\ \text{элиминации} \end{array}$$

Во избежание интоксикации в течение всех трех дней насыщающей терапии дозы гликозида вводятся дробно, не реже 2 раз в сутки, причем каждая последующая доза вводится только после оценки максимального эффекта предыдущей (не ранее чем через 1 ч после предыдущей дозы). С 4-го дня начинается терапия индивидуальными поддерживающими дозами.

Умеренно быстрая дигитализация используется при тяжелой сердечной недостаточности, при этом нередко применяются сердечные гликозиды для внутривенного введения, но можно пользоваться также препаратами для приема внутрь.

Методика медленного насыщения наиболее распространена, так как наименее опасна. При этом темпе насыщения больной ежедневно получает фиксированную дозу препарата. В качестве фиксированной дозы гликозида выбирают эмпирически известную среднюю поддерживающую дозу, полный терапевтический эффект наступает к 5-7-му дню.

При использовании медленного насыщения содержание гликозида в крови постепенно нарастает и достигает такого уровня, когда суточная экскреция препарата становится равной вводимой ежедневно фиксированной дозе, которая с момента насыщения (клинические признаки достижения насыщающей дозы появляются чаще всего на 5-7-й день) автоматически становится поддерживающей.

4.1.6. Пример медленного насыщения строфантинom, вводимым внутривенно

Известно, что средняя поддерживающая доза строфантина составляет 0.25 мг в сутки (0.25 мл 0.05% раствора 2 раза в день или 0.5 мл 0.05% раствора 1 раз в день), средняя насыщающая доза — 0.6 мг в сутки, суточная экскреция — 40%.

В 1-й день введено 0.25 мг строфантина. Так как суточная экскреция составляет 40%, то количество препарата, оставшегося к концу 1-х суток, составило 60% от 0.25 мг, т.е. 0.15 мг.

На 2-й день снова введено 0.25 мг строфантина, общее количество препарата в организме больного составит 0.25 мг + количество препарата, оставшееся с 1-го дня (т.е. 0.25 мг + 0.15 мг = 0.4 мг). К концу 2-х суток количество строфантина в организме составит $0.4 \text{ мг} \times 60\% = 0.24 \text{ мг}$.

На 3-й день снова введено 0.25 мг строфантина, общее количество препарата составит 0.25 мг + 0.24 мг = 0.49 мг. К концу 3-х суток количество препарата в организме составит 0.49 мг \times 60% \approx 0.3 мг.

На 4-е сутки снова введено 0.25 мг строфантина, количество препарата в организме составит 0.25 мг + 0.3 мг = 0.55 мг, к концу 4-х суток останется $0.55 \text{ мг} \times 60\% = 0.33 \text{ мг}$.

На 5-е сутки снова введено 0.25 мг строфантина, количество препарата в организме составит 0.25 мг + 0.33 мг = 0.58 мг, к концу суток останется $0.58 \text{ мг} \times 60\% \approx 0.35 \text{ мг}$.

Достигнутое на 5-е сутки количество строфантина в организме 0.58 (≈ 0.6 мг) фактически соответствует средней насыщающей дозе и если при этом будут присутствовать клинические критерии насыщающей дозы, то это и будет индивидуальная насыщающая доза строфантина.

Если далее продолжать введение строфантина по 0.25 мг 1 раз в день, то в последующие дни количество препарата в организме будет ежедневно составлять 0.6-0.61 мг, т.е. соответствовать насыщающей дозе. Расчеты производятся аналогично вышеизложенным.

Внутривенное введение сердечного гликозида производится при выраженном обострении хронической сердечной недостаточности, в остальных случаях применяется медленное насыщение приемом препарата внутрь. Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский (1994) указывают, что в последние годы изменились взгляды на целесообразность внутривенного введения сердечных гликозидов при лечении острой декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Это связано с появлением группы негликозидных инотропных препаратов (допмин, добутамин, допексамин, амринон, милринон). Эти препараты дают более выраженный инотропный эффект, исчезающий в течение 5-15 мин после прекращения внутривенной инфузии. Положительный инотропный эффект сердечных гликозидов при внутривенном введении достигает максимума через 30-90 мин и продолжается несколько часов, что делает невозможным быстрое прекращение лечения в случае возникновения токсических и аритмогенных явлений. Кроме того, негликозидные инотропные средства оказывают сосудорасширяющее действие и уменьшают постнагрузку, в то время как сердеч-

ные гликозиды способны повысить общее периферическое сопротивление, а следовательно, и постнагрузку на левый желудочек. Кроме того, в распоряжении врача имеются диуретики, позволяющие быстро уменьшить **преднагрузку** и ОЦК, что улучшает состояние больного на фоне лечения **негликозидными инотропными** средствами.

К. Chatterjee (1991) и С. Leier (1991) считают, что патогенетически обоснованным внутривенное введение сердечных гликозидов следует считать только у больных с **наджелудочковыми тахикардиями (пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией, мерцанием и трепетанием предсердий с быстрым желудочковым ритмом)** независимо от наличия или отсутствия сердечной недостаточности.

В остальных случаях более целесообразно принимать сердечные гликозиды внутрь. При выборе препарата следует учесть, что наибольшим эффектом кумуляции среди сердечных гликозидов обладает дигитоксин, меньшим — дигоксин, наибольшим положительным **инотропным** эффектом — строфантин и коргликон; наибольшим **брадикардическим** действием — дигитоксин и дигоксин, наименьшим — строфантин и коргликон.

В настоящее время в лечении хронической сердечной недостаточности преобладает методика применения внутрь малых доз сердечных гликозидов длительное время. Это позволяет значительно уменьшить частоту развития токсических побочных эффектов сердечных гликозидов. Кроме того, **установлено**, что зависимость положительного **инотропного** эффекта от дозы препарата не является линейной (Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1995).

Доказано, что $2/3$ **кардиотонического** эффекта насыщающей дозы сердечных гликозидов достигается назначением половинной дозы. После достижения определенной концентрации сердечных гликозидов в крови дальнейшее увеличение их дозы лишь незначительно повышает положительный **инотропный** эффект, но возрастает вероятность **гликозидной** интоксикации. Кроме того, лечение хронической сердечной недостаточности всегда комплексное, применение диуретиков, периферических **вазодилататоров** позволяет добиваться эффекта даже при назначении небольших доз гликозидов.

Таким образом, если не требуется быстрого насыщения сердечными гликозидами, то ни внутривенно, ни **перорально** насыщающие дозы можно не применять. Рекомендуется применять следующие дозировки сердечных гликозидов:

- дигоксин по 0.25-0.5 мг/сут в течение 7-10 дней, поддерживающие дозы для приема внутрь — 0.125-0.5 мг/сут;
- изоланид (целанид, ланатозид Е) по 0.5-1.0 мг/сут в течение 7-10 дней, поддерживающие дозы 0.25-1.0 мг/сут;

- **дигитоксин** по 0.1-0.2мг/сут в течение 7-10дней, поддерживающие дозы 0.05-0.15 мг/сут.

Наиболее эффективным сердечным гликозидом, применяемым для лечения хронической сердечной недостаточности, является **дигоксин**

Лечение сердечными гликозидами можно начинать лишь после того, как в организме не будет содержаться любого сердечного **гликозида**, которым больной лечился раньше, т.е. необходимо сделать перерыв в лечении гликозидами на такой срок, чтобы все содержащееся в организме их количество вывелось. Эти сроки для строфантина и коргликона составляют 5 дней, для дигоксина — 7, **изоланида** — 8, **дигитоксина** — 21-25 дней.

К сожалению, не всегда удается оставить больного с выраженной хронической недостаточностью кровообращения на такой длительный срок без сердечных **гликозидов**. В таких случаях можно назначать малые дозы гликозидов с коротким периодом полувыведения.

Б. Е. **Вотчал** (1974) считал, что 0.25 мл строфантина (0.125 мг) или 0.5 мл коргликона (0.3-0.45 мг) можно ввести на следующий день после отмены дигоксина, изоланида; 0.5 мл строфантина (0.25 мг) можно ввести на 7-й день после отмены дигитоксина, на 4-й день после отмены наперстянки, на 2-й день после отмены **лантозида, дигоксина, изоланида**. На следующий день после отмены строфантина (0.25 мг) можно приступить к медленному насыщению **дигоксином** или **изоланидом**.

При переходе с внутривенного введения сердечных гликозидов на **пероральный** прием после достижения компенсации необходимо рассчитать индивидуальную насыщающую дозу **перорального** сердечного гликозида и его индивидуальную поддерживающую дозу, используя следующее соотношение:

$$\frac{\text{Индивидуальная насыщающая суточная доза гликозида внутрь, мг}}{\text{Индивидуальная насыщающая суточная доза строфантина внутривенно, мг}} = \frac{\text{Средняя насыщающая суточная доза гликозида внутрь, мг}}{\text{Средняя насыщающая суточная доза строфантина внутривенно, мг}}$$

Отсюда

$$\text{Индивидуальная насыщающая суточная доза гликозида внутрь, мг} = \frac{\text{Индивидуальная насыщающая суточная доза строфантина внутривенно, мг} \times \text{Средняя насыщающая суточная доза гликозида внутрь, мг}}{\text{Средняя насыщающая суточная доза строфантина внутривенно, мг}}$$

После этого рассчитывается индивидуальная поддерживающая доза гликозида, принимаемого внутрь:

$$\text{Индивидуальная поддерживающая суточная доза гликозида внутрь, мг} = \frac{\text{Индивидуальная насыщающая суточная доза гликозида внутрь, мг} \times \text{Суточная элиминация, \%}}{100}$$

Н. М. Мухарлямов (1978) считает, что найденную таким образом индивидуальную поддерживающую дозу гликозида можно назначать после отмены строфантина на следующий день. При подобной тактике на 2-6-й день лечения дигоксином или изоланидом будет отмечаться некоторое ухудшение состояния в связи с уменьшением суммарного максимального содержания гликозидов в крови, однако это явление преходящее, на этот период следует усилить терапию мочегонными средствами.

Большинство специалистов высказываются в пользу непрерывного применения у больных хронической сердечной недостаточностью малых доз сердечных гликозидов с увеличением их при усилении декомпенсации. Больным хронической сердечной недостаточностью с тахикардией, не поддающейся коррекции при терапии сердечными гликозидами, добавляют малые дозы р-адреноблокаторов (20-60 мг анаприлина или пропранолола в день), которые, нормализуя ритм сердца, усиливают эффект сердечных гликозидов (Ф. И. Комаров, Л. И. Ольбинская, 1991). Для улучшения диастолической функции сердца иногда добавляют блокаторы кальциевых каналов (коринфар по 10 мг в сутки), что приводит к уменьшению постнагрузки на сердце и увеличению сердечного выброса.

При замене сердечных гликозидов целесообразно пользоваться следующими эквивалентами:

- 1 мл 0.05% раствора строфантина (0.5 мг) = 3 мл 0.06% раствора коргликона (1.8 мл);
- 2 таблетки дигоксина по 0.25 мг = 3 таблеткам изоланида (целанида) по 0.25 мг;
- 1 таблетка изоланида по 0.25 мг = 10 каплям 0.05% раствора изоланида.

4.1.7. Взаимодействие сердечных гликозидов с другими препаратами (И. П. Замотаев, 1993)

Препараты, усиливающие эффект сердечных гликозидов:

- диуретики — увеличение токсичности сердечных гликозидов за счет гипокалиемии, изменения КЩР;

- верошпирон — снижение элиминации сердечных гликозидов, имеющих почечный клиренс (дигоксин, строфантин, изола-нид);
- изоптин, коринфар, хинидин, ритмонорм, кордарон, р-бло-каторы — снижение элиминации сердечных гликозидов, имеющих почечный клиренс (дозу гликозида следует умень-шить на 30-50%);
- резерпин, гуанетидин — повышение чувствительности к сер-дечным гликозидам, аритмогенный эффект;
- спазмолитики — увеличение желудочно-кишечной абсорбции сердечных гликозидов, назначаемых внутрь;
- клофелин, допегит — снижение элиминации сердечных гли-козидов, имеющих почечный клиренс;
- кортикостероиды (в больших дозах) — метаболический алка-лоз, усиленный калийурез;
- эуфиллин — повышение возбудимости миокарда, аритмоген-ный эффект.

Препараты, ослабляющие эффект сердечных гликозидов:

- адсорбенты, холестирамин — уменьшение желудочно-ки-шечной абсорбции гликозидов, назначаемых внутрь;
- неомицин — уменьшение желудочно-кишечной абсорбции;
- производные фенобарбитала, антигистаминные средства, ди-фенин — гелатоиндукторный эффект, ускорение метаболизма гликозида (дигитоксина);
- холинергические, слабительные средства — уменьшение же-лудочно-кишечной абсорбции;
- рифампицин — снижение уровня дигитоксина в крови;
- антациды, отруби, цитостатики — замедление всасывания дигоксина в кишечнике.

Изменение фармакокинетики дигоксина при его взаимодей-ствии с другими лекарственными средствами (по данным Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенского, 1995) показано в табл. 51.

Табл. 51. Изменение фармакокинетики дигоксина при его взаимодействии с другими лекарственными средствами

Препарат	Механизм взаимодействия с дигоксином	Изменение биодоступности или концентрации дигоксина в сыворотке крови, %	Меры предосторожности
Хинидин (кинилентин)	↓Объем распределения ↓Почечный и внепочечный клиренс	↑100	1 Уменьшить дозу дигоксина на 50% 2. Измерить сывороточные концентрации дигоксина
Амиодарон (кордарон)	↓То же	↑70-100	Такие же, как для хинидина
Верапамил (финоптин)	↓То же	↑70-100	Такие же, как для хинидина
Дилтиазем (кардил)	↓Почечный клиренс (?)	↑1-22	Не требуются
Нифедипин (коринфар)	Неизвестен	±35-45	Уменьшить дозу дигоксина
Никардипин (карден)	То же	↑15	Не требуются
Гидралазин (апрессин)	↑Почечный клиренс	↓	Увеличить дозу дигоксина
Спиронолактон (верошпирон)	↑То же	↓30	То же
Триамтерен (птерофен)	↓Внепочечный клиренс	±20	Уменьшить дозу дигоксина
Индометацин (метиндол)	↓Почечный клиренс (?)	↑50	Уменьшить дозу дигоксина на 25 %
Атропин, пропрантелин	↑Всасывание	t	Уменьшить дозу дигоксина
Антациды	↓То же	↓25	Не допускать одновременного приема
Метоклопрамид (церукал)	↓То же	↓	Уменьшить дозу дигоксина
Холестирамин	↓То же	4	Не допускать одновременного приема
Эритромицин, тетрациклин	↓Метаболизм в кишечнике (10%)	↑43-116	1 Уменьшить дозу дигоксина 2. Измерить сывороточные концентрации дигоксина
Калтоприл, эналаприл	Неизвестен	t	Не требуются

Примечание: ↑ — повышение, ↓ — снижение

4.1.8. Интоксикация сердечными гликозидами

Интоксикация сердечными гликозидами — серьезное и опасное осложнение. Ее развитию способствуют:

- передозировка сердечных гликозидов;
- пожилой возраст больного;
- поздние стадии сердечной недостаточности;

- острая ишемия или инфаркт миокарда;
- гипоксемия, легочная недостаточность;
- истощение запасов ионов магния и калия;
- воспалительные заболевания миокарда;
- почечная и печеночная недостаточность;
- **гиперкальциемия;**
- гипотиреоз;
- нарушение КЩР;
- прием препаратов, усиливающих эффект сердечных гликозидов (см. выше).

Интоксикация сердечными гликозидами проявляется следующими симптомами:

- **кардиальные проявления:** экстрасистолия (наиболее часто желудочковая аллоритмия — бигеминия, тригеминия), пароксизмальные тахикардии, различные степени атриовентрикулярной блокады, в том числе и полная блокада с относительно частым ритмом; корытообразное смещение интервала ST на ЭКГ книзу от изолинии;
- **желудочно-кишечные проявления:** тошнота, рвота, отсутствие аппетита, боли в животе (**вазоконстрикторное** действие на сосуды брыжейки и ее ишемия);
- **неврологические проявления:** утомляемость, бессонница, головная боль, спутанность сознания, галлюцинации, бред;
- **глазные симптомы:** окрашенность предметов в желтый или зеленый цвет, фотофобия, мидриаз, снижение остроты зрения;
- **аллергические реакции:** отек Квинке, крапивница (редко).

4.1.9. Лечение гликозидной интоксикации

При интоксикации сердечными гликозидами выполняются следующие мероприятия.

1. Отмена сердечного гликозида.

2. Лечение нарушений ритма, обусловленных гликозидной интоксикацией:

а) внутривенное капельное введение солей калия и прием внутрь калия хлорида, за исключением случаев а-в-блокады.

Н. М. Мухарлямов (1978) рекомендует внутривенно капельно вводить следующую смесь: 200 мл 2% раствора калия хлорида, 200 мл 5% раствора глюкозы, 5 мл 5% раствора витамина С, 4-6 ЕД инсулина. Скорость введения — 15 капель в минуту.

Многие считают, что более целесообразно вводить внутривенно калия хлорид в изотоническом растворе натрия хлорида.

Калия хлорид вводится при уровне калия в крови ниже 4 ммоль/л, а при а-в-блокаде II ст. — ниже 3 ммоль/л.

Одновременно применяется 10% раствор калия хлорида внутрь по 1 столовой ложке 3-4 раза в день вместе с апельсиновым, томатным или другим фруктовым либо овощным соком. В течение суток больной должен получить внутрь 6-8 г калия хлорида. Применение калия противопоказано при его концентрации в сыворотке крови выше 4.5 ммоль/л, а при а-в-блокаде II ст. — выше 3.5 ммоль/л;

б) медленное внутривенное струйное введение *дифенина* в дозе 100-150 мг, при необходимости препарат можно вводить повторно через 10 мин. Можно применять дифенин внутрь по 100-200 мг (1-2 таблетки) 4 раза в день.

Дифенин является оптимальным антиаритмическим средством при гликозидной интоксикации, он одновременно улучшает и атриовентрикулярную проводимость. Механизм действия препарата окончательно не выяснен. Дифенин влияет непосредственно на мембрану клеток миокарда и проводящей системы, а также действует на центральную нервную систему;

в) при желудочковой экстрасистолии внутривенное струйное (болюсом) введение 100-150 мг лидокаина, затем продолжается внутривенное капельное введение препарата со скоростью 1-2 мг/мин, т.е. за 1 ч вводится 60-120 мг лидокаина. Препарат позволяет также купировать желудочковую пароксизмальную тахикардию;

г) применение β -адреноблокаторов эффективно при экстрасистолии, в первую очередь суправентрикулярной, а также при суправентрикулярной и желудочковой пароксизмальной тахикардии. Внутривенно струйно медленно вводится 1-5 мг (1-5 мл 0.1% раствора) *анаприлина* (индерала, обзидана) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, повторное введение возможно через 3-4 ч. Препарат можно применять внутрь в дозе 10-20 мг 4 раза в сутки. Лечение должно проводиться под контролем ЭКГ (р-адреноблокаторы удлиняют атриовентрикулярную проводимость) и АД (препараты обладают гипотензивным эффектом);

д) лечение *этмозином* позволяет купировать экстрасистолическую аритмию. Вводится внутривенно струйно медленно (в течение 5 мин) 2-4 мл 2.5% раствора в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида. Этмозин применяется также внутрь — до 300 мг в сутки.

3. Лечение атриовентрикулярной блокады. Внутривенно вводится 1 мл 0.1% раствора *атропина*, при отсутствии эффекта и стойкой полной блокаде с развитием синкопальных состояний производится **эндокардиальная кардиостимуляция**.

4. Связывание ионов кальция и прекращение действия сердечных гликозидов. С этой целью применяются следующие препараты:

- **Na₂ЭДТА** (динатриевая соль этилендиаминтетрауксусной кислоты) — внутривенно **капельно** вводится 2-4 г в 500 мл 5% раствора глюкозы; препарат устраняет также атриовентрикулярную блокаду;
- **натрий лимоннокислый** — внутривенно капельно вводится от 50 до 250 мл 2% раствора; препарат устраняет экстрасистолию, которая служит проявлением гликозидной интоксикации, и неэффективен при экстрасистолии другого происхождения.

5. Лечение донаторами сульфгидрильных групп. Препарат **унитиол** отщепляет SH-группы, необходимые для восстановления функции ферментов клеточных мембран и связывает определенное количество сердечного **гликозида**, соединяющегося со свободными SH-группами. Унитиол вводится в количестве 1 мл 5% раствора на 10 кг массы тела. Наиболее часто его применяют внутримышечно по 5 мл 5% раствора 3 раза в день, затем по 5 мл 1 раз в день еще в течение 2-4 дней.

6. Гипербарическая оксигенация. Позволяет уменьшить явления гликозидной интоксикации.

7. Применение Fab-фрагментов антител для связывания сердечных гликозидов. Эти антитела способны удалять дигоксин или дигитоксин из миокарда. Одним из таких препаратов является **дигибид** (выпускается фирмой "Берингер"). Каждые 40 мг препарата (1 ампула) связывают 0.6 мг дигоксина или дигитоксина. Дигибид растворяют в стерильной воде (4 мл на 1 флакон), всю дозу вводят в течение 30 мин. В изотоническом растворе натрия хлорида антитела могут выпасть в осадок. Лечение антителами показано при неэффективности остальных методов купирования гликозидной интоксикации.

Следует подчеркнуть, что при правильном назначении и применении сердечные гликозиды, несмотря на определенные недостатки, являются основой лечения сердечной недостаточности. Повышая инотропную функцию сердца, они улучшают состояние больных и качество жизни.

4.2. Лечение негликозидными инотропными средствами

Негликозидные инотропные средства вошли в клиническую практику в 80-х годах. Они обладают более выраженным, чем у сердечных гликозидов, положительным **инотропным** действием.

Применяются две группы **негликозидных инотропных средств**:

- стимуляторы (агонисты) β -адренергических рецепторов (допамин, добутамин, ибопамин, преналтерол, ксамотерол);

- ингибиторы фосфодиэстеразы (амринон, милринон, эноксимон, пироксимон, феноксимон, пимобендан, адибендан).

4.2.1. Стимуляторы β -адренорецепторов

Кардиотонический эффект β -адреномиметиков связан со стимуляцией β_1 -адренорецепторов миокарда. Большинство из этих препаратов обладает и свойствами вазодилататоров вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов или дофаминовых рецепторов. Кроме того, эти препараты стимулируют также α -адренорецепторы, что в зависимости от дозы приводит к сужению сосудов, повышению общего периферического сопротивления и АД. Эффект стимуляции α -адренорецепторов наиболее выражен у неселективных симпатомиметиков (допмин, допамин, норадреналин) и мало выражен у частично селективных β_1 -адреностимуляторов (добутамин, ксамотерол), которые не повышают периферическое сопротивление.

Наиболее часто применяются следующие препараты.

Допмин (допамин, дофамин) — эндогенный катехоламин, стимулирует β_1 -адренорецепторы миокарда и повышает его сократительную способность; в некоторой степени высвобождает норадреналин из тканевых депо; стимулирует дофаминовые рецепторы в сосудистой системе почек и мезентериальном сосудистом русле; возбуждает также α -адренорецепторы. В небольших дозах он вызывает повышение почечного и мезентериального кровотока через стимуляцию дофаминовых рецепторов. В более высоких дозах он повышает сократительную способность миокарда, ЧСС и сердечный выброс. В еще более высоких дозах преобладают стимуляция α -адренорецепторов и вазоконстриктивные эффекты.

Допмин является препаратом выбора для терапии острой недостаточности кровообращения на фоне гипотензии, а также короткими курсами он используется при тяжелой рефрактерной хронической недостаточности. Особым показанием к назначению допмина является наличие брадикардии и гипотонии у декомпенсированного больного.

Методика лечения допмином: 40 мг препарата (содержимое 1 ампулы) растворяют в 200 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида (1 капля такого раствора содержит 10 мкг препарата) и вводят внутривенно капельно со скоростью 2-4 мкг/кг/мин. Многие считают, что дозу допмина можно повысить до 10 мкг/кг/мин.

При указанной скорости введения улучшаются сократительная способность миокарда без роста ЧСС и почечный кровоток, повышается чувствительность почечных канальцев к диуретикам. При дальнейшем увеличении концентрации допмина отмечается рост АД, ЧСС.

Через 40 мин после прекращения введения препарата эффект его действия уже не отмечается. Допмин можно вводить непрерывно или прерывисто в течение 2-3 суток, он сочетается с мочегонными препаратами.

Добутамин (добутрекс) — повышает сократительную способность миокарда благодаря селективной стимуляции β_1 -адренорецепторов. Влияние добутамина на β_2 -адренорецепторы и α -адренорецепторы менее выражено, а возбуждения дофаминовых рецепторов он не вызывает совсем. При сердечной недостаточности, особенно хронической, добутамин предпочтительнее, чем допмин, так как, понижая сопротивление периферического сосудистого русла, способствует значительному увеличению сердечного выброса.

Добутамин назначают короткими курсами для повышения сердечного выброса у больных с тяжелой сердечной недостаточностью при отсутствии артериальной гипотензии.

Препарат выпускается во флаконах по 20 мл стерильного раствора, в 1 мл которого содержится 12.5 мг добутамина.

Методика введения добутамина: во флакон вводят 10 мл растворителя (5% раствор глюкозы или вода для инъекций), далее все переносится во флакон с 500 мл 5% раствора глюкозы (в 1 мл такого раствора содержится 500 мкг препарата, а в 1 капле — 25 мкг). Вначале добутамин вводят со скоростью 2.5 мкг/кг/мин, в дальнейшем скорость введения можно повысить до 10 мкг/кг/мин.

При хронической сердечной недостаточности, рефрактерной к лечению, применяют периодические инфузии добутамина в течение 2-4 суток.

Побочные эффекты добутамина: тахикардия, систолическая гипертензия, головная боль, иногда **стенокардические** боли, желудочковые аритмии, возможно развитие ишемии миокарда у лиц с ИБС. У больных сахарным диабетом при лечении добутамином увеличивается потребность в инсулине.

Ксамотерол (карвин) — классический частично селективный β_1 -адреностимулятор. Он действует как агонист β_1 -адренорецепторов при низком тоне симпатической нервной системы, повышает ЧСС, оказывает положительное **инотропное** действие, усиливает сократительную способность миокарда. Однако при исходном высоком тоне симпатической нервной системы ксамотерол оказывает действие антагониста β_1 -адренорецепторов. Препарат повышает сократительную способность миокарда в покое и улучшает **диастолическую** релаксацию левого желудочка, частично ослабляет тахикардию при выполнении физических нагрузок. Вследствие **блокады** P_i -адренорецепторов он может проявить антиишемический эффект. Ксамотерол повышает переносимость нагрузок при легкой и среднетяжелой сердечной недостаточности.

Таким образом, ксамотерол обладает смешанными свойствами агонистов и антагонистов P_i -адренорецепторов и может при-

меняться только при нетяжелой сердечной недостаточности, особенно в сочетании с ИБС или мерцательной аритмией. Препарат противопоказан при артериальной гипотензии (систолическое АД менее 100 мм рт. ст.), при тяжелой и среднетяжелой сердечной недостаточности (при периферических отеках, остром отеке легких, увеличенной печени, **высоком** венозном давлении), при тахикардии (ЧСС более 90 мин⁻¹ в покое), при бронхиальной астме, беременности. Препарат применяют внутривенно в начальной дозе 200 мкг 1 раз в день, через неделю при необходимости дозу повышают до 200 мкг 2 раза в день.

Допексамина гидрохлорид (допакард) — по структуре близок к допамину, является агонистом допаминовых α_1 - и α_2 -рецепторов, а также β_2 -адренорецепторов, воздействие на β_1 -адренорецепторы очень слабое. У больных с хронической сердечной недостаточностью препарат вызывает периферическую **вазодилатацию**, умеренный положительный **инотропный** эффект, положительный хронотропный эффект, увеличивает диурез.

Препарат показан больным с тяжелой застойной сердечной недостаточностью, в том числе **быстро прогрессирующей**, возможно также применение при острой сердечной недостаточности. Методика введения препарата близка к методике введения допамина. Внутривенное капельное введение начинают с дозы 0,5 мкг/кг/мин, затем при отсутствии эффекта ее повышают до 1 мкг/кг/мин и так до максимальной — 6 мкг/кг/мин.

Побочные эффекты (тошнота, тахикардия, дрожь, аритмии) появляются при длительной инфузии (более 72 ч) в больших дозах.

Другие стимуляторы β_1 -адренорецепторов (нонахлазин, лево-допа, **изадрин**) **широкого** применения при хронической недостаточности кровообращения не получили.

4.2.2. Средства с положительным инотропным эффектом из группы ингибиторов фосфодиэстеразы

Препараты, **ингибирующие** фосфодиэстеразу, повышают содержание внутриклеточного цАМФ и увеличивают захват кальция миокардиоцитами, в результате чего усиливается сократительная способность миокарда, возрастает способность переносить физическую нагрузку. Кроме того, эти препараты обладают сосудорасширяющим действием, уменьшают пред- и постнагрузку. Сочетание инотропного эффекта с уменьшением пред- и постнагрузки приводит к увеличению сердечного выброса при сердечной недостаточности.

Амринона лактат (инокор) — применяется для лечения больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью, рефрактерной к сердечным гликозидам, мочегонным средствам и вазодилататорам. Препарат выпускается в ампулах по 20 мл (100 мг). Вводится амринон внутривенно в разведении изотоническим рас-

твором натрия хлорида до концентрации 1-3 мг/мл. Начальная скорость введения составляет 0.75 мг/кг за 2-3 мин, при необходимости через 30 мин вводят еще 0.75 мг/кг, далее можно проводить поддерживающую терапию со скоростью 5-10 мкг/кг/мин. Общая суточная доза не должна превышать 10 мг/кг.

Побочные действия амринона: головные боли, лихорадка, желудочковые аритмии, тошнота, рвота.

Милринон лактат (коротроп) — препарат, близкий к амринону, применяется внутривенно и внутрь, находится на стадии клинического изучения.

Эноксимон — применяется внутрь в суточной дозе 200-400 мг и внутривенно в дозе 2-4 мг/кг. Максимальный эффект наступает через 30 мин после внутривенного введения и через 2 ч после приема препарата внутрь, сохраняется в течение 4 ч. Показан при тяжелой сердечной недостаточности, в том числе протекающей с артериальной гипотензией.

Сульмазол — ингибитор фосфодиэстеразы, повышает чувствительность миокардиоцитов к ионам кальция, сократительную функцию миокарда. Пока еще мало изучен.

В последние годы проведена клиническая оценка негликозидных инотропных средств во многих клиниках мира и получены следующие данные:

- установлен значительный положительный инотропный эффект этих препаратов;
- негликозидные инотропные средства вызывают побочные эффекты, в том числе такие прогностически серьезные, как желудочковые аритмии;
- исследовательская группа Фрайбургского университета показала, что негликозидные инотропные средства значительно повышают потребности миокарда в кислороде, нарушают процессы митохондриального дыхания, стимулируют переход на экономически невыгодный путь анаэробного гликолиза;
- по сводным данным рандомизированных контролируемых исследований, негликозидные инотропные средства вызывают статистически достоверное увеличение смертности больных с хронической сердечной недостаточностью (в среднем на 78%); при этом все изучавшиеся стимуляторы β -адренорецепторов увеличивают смертность в среднем в 2.07 раза, а ингибиторы фосфодиэстеразы — в среднем в 1.58 раза (S. Insuf, K. Тео, 1990).

Таким образом, с одной стороны, негликозидные инотропные средства увеличивают сократительную способность миокарда и улучшают качество жизни больных с хронической сердечной не-

достаточностью, с другой стороны, оказывают неблагоприятное влияние на прогноз жизни.

В связи с этим в настоящее время **негликозидные инотропные** препараты используются преимущественно для лечения острой сердечной недостаточности (включая **кардиогенный шок** у больных с инфарктом миокарда) и острой декомпенсации умеренной или тяжелой хронической сердечной недостаточности (в течение непродолжительного срока — 1-3 недель) при отсутствии эффекта от комбинированной терапии с использованием диуретиков, ингибиторов АПФ, **дигоксина**, периферических **вазодилататоров**. Они не являются альтернативой сердечным гликозидам при необходимости длительной поддерживающей терапии.

5. Устранение отечного синдрома

5.1. Лечение мочегонными средствами

Мочегонные средства (диуретические препараты) — разные по химической структуре вещества, вызывающие временное (на несколько часов) различной выраженности увеличение выделения почками воды и солей, преимущественно натрия (Г. А. Глезер, 1993).

Э. Струзерс (1995) указывает, что диуретики, и в первую очередь петлевые, остаются препаратами первого ряда при лечении больных с сердечной недостаточностью.

Общепринятой классификации мочегонных средств не существует. Диуретики в зависимости от локализации их действия классифицируются следующим образом.

1. Действующие на уровне клубочка: **зуфиллин**, **теофиллин**, **сердечные гликозиды**.
2. Действующие на уровне проксимального канальца нефрона:
 - ингибиторы **карбоангидразы** (**ацетазоламид**, **диакарб**, **фонурит**);
 - осмотические диуретики (**маннитол**, **мочевина**).
3. Действующие на уровне петли Генле:
 - на всем протяжении — **петлевые диуретики** (**фуросемид**, **урегит**, **буметанид**, **буринекс**);
 - на кортикальный сегмент — **тиазидовые** и **тиазидоподобные диуретики** (**гипотиазид**, **циклометиазид**, **политиазид**, **оксодолин**, **индапамид**, **бринальдикс**, **ксипамид**, **метолазон**).
4. Действующие на уровне проксимального канальца и восходящего отдела петли Генле: **урикозурические диуретики** (**индакринон**).

5. Действующие на уровне дистального канальца:
 - конкурентные антагонисты альдостерона (спиронодактон, верошпирон, солдактол, альдактазид);
 - неконкурентные антагонисты альдостерона (триамтерен, птерофен, амилорид, амитрид, модуретик).
6. Действующие на уровне собирательных трубочек: аquareтики (демеклоциклин).

5.1.1. Диуретики, действующие на уровне клубочка

К диуретикам, действующим на уровне клубочка, относятся прежде всего **теофиллин** и **эуфиллин**. Эти препараты являются вспомогательными. Механизм мочегонного действия заключается в **вазодилатирующем** эффекте, в частности, в почках и увеличении **клубочковой** фильтрации. Кроме того, тормозится реабсорбция натрия в проксимальных канальцах. Наряду с этим определенное значение имеет увеличение кровотока в почечных сосудах со снижением осмотического градиента в мозговом слое почек. **Теофиллин** и **эуфиллин** применяются, как правило, для усиления эффекта других мочегонных средств.

В эту же группу входят **сердечные гликозиды**, которые не являются мочегонными средствами в полном смысле этого слова, но увеличивают **клубочковую** фильтрацию и тормозят реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах, вследствие этого диурез возрастает.

5.1.2. Диуретики, действующие на уровне проксимального канальца

Ингибиторы карбоангидразы

Ингибиторы карбоангидразы блокируют фермент **карбоангидразу**, замедляют образование ионов водорода в **канальцевом** эпителии и уменьшают его секрецию в просвет канальцев в обмен на ионы натрия и воды, что сопровождается увеличением экскреции бикарбонатов. Ингибиторы карбоангидразы являются слабыми **натрийуретиками**, так как значительная часть нерабсорбированного в проксимальном канальце натрия **реабсорбируется** в петле **Генле** и обменивается на ионы калия в **дистальном** канальце, что ведет к **калийурезу** на фоне этих препаратов.

Показания к назначению ингибиторов карбоангидразы:

- недостаточность кровообращения, преимущественно легочно-сердечная недостаточность;
- в сочетании с петлевыми и **тиазидными** диуретиками для предупреждения развития или устранения метаболического алкалоза, в частности, у больных с недостаточностью кровообращения, которым ограничен прием соли;

- глаукома (снижают глазное давление);
- эпилепсия (уменьшают образование спинномозговой жидкости);
- отравление **салицилатами** или барбитуратами (увеличивают диурез и щелочность мочи);
- для предупреждения высотной болезни.

Диакарб (ацетозаламид, фонурит, диамокс) — выпускается в таблетках по 0.15 и 0.25 г, в капсулах по 0.5 г (медленно высвобождающаяся форма); во флаконах, содержащих по 0.5 г сухого вещества, которое растворяют в 5 мл стерильной воды.

При недостаточности кровообращения диакарб назначают однократно утром в дозе 0.25-0.375 г в течение 2-5 дней, затем делают перерыв на 2-3 дня. Во время лечения диакарбом развивается метаболический ацидоз, после прекращения лечения щелочные резервы восстанавливаются в течение 2 дней и ацидоз ликвидируется. Диуретический эффект диакарба слабый и нестойкий. Начало действия диакарба при приеме внутрь — через 1-2 ч после приема, продолжительность— 8-12 ч. Действие усиливается при одновременном приеме солей калия.

Побочные эффекты диакарба: сонливость, слабость, парестезии, шум в ушах, боли в мышцах, **гипокалиемия**, ацидоз, кожные сыпи, лихорадка, **агранулоцитоз**.

Противопоказания к назначению диакарба: тяжелая дыхательная недостаточность, уремия, сахарный диабет (при этих состояниях под действием диакарба развивается ацидоз), цирроз печени (возможно повышение уровня аммиака в крови).

Осмотические диуретики

Осмотические диуретики — осмотически активные вещества, которые после поступления в кровь свободно фильтруются в клубочках, не **реабсорбируются** в канальцах. Оставаясь в канальцах в высокой концентрации, они создают в них высокое давление, тем самым препятствуют реабсорбции воды и натрия. Кроме того, осмотические диуретики снижают сопротивление кровотоку в сосудах почек в связи с прямым **вазодилатирующим** действием, увеличением синтеза **простагландинов** и **гемодилюцией**. Повышение осмотического давления крови увеличивает отток жидкости из тканей в кровь, ОЦК за счет плазмы, приток крови к сердцу. При лечении осмотическими диуретиками улучшается кровообращение в почках, при сниженной функции почек повышение осмотического давления крови препятствует **клубочковой** фильтрации и снижает ее величину.

Показания к применению осмотических диуретиков:

- в редких случаях при хронической недостаточности кровообращения для усиления действия других диуретиков.

- предупреждение и лечение отека мозга, снижение внутричерепного давления;
- начальный период острой почечной недостаточности (до развития стадии анурии);

Противопоказания к применению осмотических диуретиков:

- выраженная почечная и сердечная недостаточность, так как осмотические диуретики приводят к увеличению ОЦК и внеклеточной жидкости;
- печеночная недостаточность — противопоказание для введения мочевины;
- кровоизлияние в мозг (возможно усиление внутричерепного давления).

Маннит (маннитол) — применяется в виде 10-20% раствора, приготовленного на изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы, назначается в дозе от 0.5 до 1.5 г/кг, диурез наступает через 15-20 мин и продолжается 4-5 ч. Суточная доза не должна превышать 140-180 г.

Мочевина (карбамид) — вводится внутривенно капельно со скоростью 60-80 капель в минуту в виде 30% раствора в 10% растворе глюкозы из расчета 1 г мочевины на 1 кг массы тела. Мочегонный эффект наступает через 15-30 мин и длится 5-14 ч. Повторное введение возможно через 12-24 ч (не более 2-3 раз).

5.1.3. Диуретики, действующие на уровне петли Генле

Диуретики, действующие на всем протяжении петли Генле ("петлевые диуретики")

Петлевые диуретики наиболее эффективны среди всех других мочегонных средств, они обладают наиболее выраженным **натрий-уретическим** эффектом. Мочегонное действие препаратов этой группы наступает быстро, но длится кратковременно, в связи с чем необходим повторный прием в течение суток.

Петлевые диуретики связываются с рецепторами наружных мембран **канальцевых** клеток и блокируют энергетические механизмы, обеспечивающие реабсорбцию натрия и хлора, в результате реабсорбция этих веществ и воды резко снижается. Кроме того, **фуросемид** и **буметанид** незначительно угнетают **карбоангидразу**. Петлевые диуретики перераспределяют почечный кровоток с **юкстагломерулярных** нефронов, обладающих повышенной **натрийздерживающей** активностью, на обычные. Они обладают также способностью активировать в сосудах синтез **простациклина**, что вызывает венозную **вазодилатацию** и, следовательно, уменьшают венозный возврат к сердцу, его перегрузку, опосредованно увеличивают сократительную способность миокарда. Петлевые диуретики значительно увеличивают **клубочковую** фильтрацию и почеч-

ный кровоток (за счет увеличения синтеза **простагландинов** в почках), снижают эффект антидиуретического гормона.

Показания к назначению петлевых диуретиков:

- хроническая недостаточность кровообращения с развитием отеков;
- отечные состояния, связанные с нарушением функции печени и почек, эндокринной системы;
- артериальная гипертензия;
- гипертонический криз;
- острая **левожелудочковая** недостаточность с развитием отека легких;
- отек мозга;
- острая почечная недостаточность;
- острые отравления барбитуратами и другими веществами, выделяемыми почками.

Побочные действия петлевых диуретиков:

- дефицит калия, магния, хлора, натрия;
- дегидратация;
- метаболический алкалоз;
- снижение толерантности к углеводам;
- **гиперурикемия**;
- **гиперлипидемия**;
- ототоксичность (преимущественно у урегита).

Противопоказания к назначению петлевых диуретиков:

- тяжелые формы сахарного диабета;
- выраженные формы мочекишечного диатеза;
- непереносимость сульфаниламидных препаратов;
- период лактации (петлевые диуретики переходят в грудное молоко);
- тяжелые поражения печени и почек с нарушениями метаболизма (углеводного, пуринового и др.).

Фуросемид (лазикс, фурантрил) — выпускается в таблетках по 40 мг, в ампулах по 1 мл с 20, 40 и 100 мг вещества. Начало действия при внутривенном введении — через 5 мин, продолжительность — 2-3 ч. Начало действия при приеме внутрь — через 0.5-1 ч после приема, продолжительность — 4-8 ч.

Суточная доза фуросемида в зависимости от выраженности отеков может колебаться от 20 до 240 мг, в очень тяжелых случаях

можно повышать дозу до 600 мг в сутки. Эффект препарата нарастает при увеличении дозы. Небольшие дозы можно принимать после завтрака в один прием, большие дозы делят на два приема (после завтрака и после обеда). В случае выраженных отеков, асцита, анasarки, когда всасывание фуросемида из ЖКТ затруднено, препарат следует вводить внутривенно медленно (в течение 2 мин), а большие дозы лучше вводить внутривенно капельно со скоростью 4 кг/мин. После получения мочегонного эффекта при лечении фуросемидом целесообразно делать перерывы на 1-2 дня.

Этакриновая кислота (урегит) — выпускается в таблетках по 0.05 г и в ампулах для внутривенного введения по 10 мл 0.5% раствора (0.05 г в ампуле). Начало действия препарата при приеме внутрь — через 0.5-1 ч, длительность — 6-8 ч. Начало действия при внутривенном введении — через 5 мин, длительность — 3 ч.

Суточная доза при приеме внутрь колеблется от 50 до 250 мг. В первый день назначают внутрь после еды однократно для определения индивидуального эффекта, во второй день — дважды по 50 мг, в третий день — при необходимости 100 мг утром, а при недостаточном эффекте — дополнительно 50 или 100 мг днем до 200-250 мг в день. Поддерживающая терапия проводится с перерывами в 1-2 дня. Внутривенно вводится при очень выраженных отеках в количестве 50 мг после разведения изотоническим раствором натрия хлорида.

Буметанид (буринекс) — выпускается в таблетках по 0.0015 и 0.005 г и в ампулах по 2.4 и 10 мл 0.05% раствора, содержащих 1, 2 и 5 мг препарата. Диуретический эффект препарата более выражен, чем у фуросемида (1 мг буметанида по силе диуретического эффекта равен 40 мг фуросемида) При приеме буметанида внутрь начало действия — через 0.5 ч, длительность — 4-6 ч, при внутривенном введении начало действия — через 5 мин, длительность — 2-3 ч.

Внутривенно или внутримышечно вводят однократно 1-2 мг буметанида, при необходимости капельно в вену в течение 0.5-1 ч вводят 2-5 мг препарата (высшая суточная доза — 5 мг), разведенных в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы. Суточная доза при приеме внутрь колеблется от 0.5 до 5 мг.

Буфенокс — аналогичен буметаниду, выпускается в таблетках по 0.001 г. Суточная доза составляет 1-3 мг, назначается в течение 3-5 дней до получения мочегонного эффекта, затем по 0.001-0.002 г 1 раз в 2-3 дня.

Диуретики, действующие на уровне кортикального сегмента петли Генле (тиазидовые и тиазидоподобные диуретики)

Тиазидовые и тиазидоподобные диуретики ингибируют фосфоэстеразу и подавляют энергетический метаболизм в клетках восходящего отдела петли Генле, угнетают реабсорбцию натрия на уровне ее кортикального сегмента, подавляют карбоангидразу в проксимальном отделе извитых канальцев, усиливают выделение с

мочой натрия, калия, гидрокарбонатов и фосфатов. При лечении этими препаратами усиливается также выведение с мочой хлора, магния, задерживается экскреция кальция и мочевой кислоты. Эти диуретики не вызывают нарушений кислотно-щелочного равновесия. К тиазидовым диуретикам относятся гидрохлортиазид, циклометиазид, политиазид, к тиазидоподобным — оксодолин, индапамид, клопамид, ксипамид, метолазон. Эффект мочегонных средств этой группы уменьшается по мере снижения клубочковой фильтрации, особенно на уровне 40 мл/мин, при 20 мл/мин — прекращается.

Показания к применению:

- отечные состояния любого генеза, в том числе при застойной хронической недостаточности кровообращения;
- артериальная гипертензия;
- несахарный диабет (применяется гипотиазид, механизм диуреза задерживающего действия неясен).

Противопоказания:

- тяжелая почечная недостаточность, так как диуретики этой группы, кроме метолазона, неэффективны при низкой клубочковой фильтрации;
- подагра с поражением почек;
- тяжелый сахарный диабет.

Дихлотиазид (гипотиазид, гидрохлортиазид) — выпускается в таблетках по 25 и 100 мг. Начало действия препарата — через 1-2 ч после приема, продолжительность — 12 ч. *Дихлотиазид* не метаболизируется печенью и выводится почками в неизменном виде. В дозе 12.5 мг он оказывает гипотензивное действие, при этом незначительный диурез и **натрийурез** отмечаются лишь в первый день приема. С увеличением дозы с 25 до 100 мг наблюдаются пропорциональное увеличение диуреза, **натрийуреза**, снижение АД. При разовой дозе свыше 100 мг возрастание диуреза и дальнейшее снижение АД незначительны, но наблюдается очень выраженная экскреция калия и магния. Таким образом, для лечения отечных состояний при хронической недостаточности кровообращения применять препарат следует в суточной дозе от 25 до 100 мг (величина дозы зависит от выраженности отеков). Принимается **дихлотиазид** 1 раз в день после завтрака, большие дозы — в 2 приема в первой половине дня. При ежедневном приеме мочегонный эффект длится 2-3 дня, затем ослабевает. Поэтому после 3-4 дней лечения делается перерыв на 3-4 дня.

Циклометиазид (навидрекс) — выпускается в таблетках по 0.5 мг. Начало действия препарата — через 1-2 ч после приема, длительность — 12-24 ч. Суточная доза колеблется от 0.5 до 4 мг, но

увеличение дозы выше 2 мг нецелесообразно, так как это не приводит к увеличению диуреза.

Политиазид (рениз) — выпускается в таблетках по 1, 2 и 4 мг, средняя суточная доза препарата колеблется от 2 до 4 мг, начало действия — через 1-2 ч после приема, длительность — 24-36 ч. Препарат можно принимать 1 раз в день, бывает эффективен в ряде случаев при приеме через день.

Индапамид (арифон) — близкий к **тиазидовым** диуретикам препарат, выпускается в таблетках по 2,5 мг. Начало действия препарата — через 1-2 ч после приема, длительность — 24-36 ч. Назначается по 2,5-7 мг 1 раз в сутки. **Метаболизируется** в печени, поэтому следует соблюдать осторожность при патологии **печени**. Кроме мочегонного, обладает **вазодилатирующим** действием, снижает АД в дозах, не вызывающих мочегонного эффекта. Реже вызывает нарушения углеводного обмена.

Оксодолин (гигротон, хлорталидон) — близкий к тиазидовым диуретик, задерживается в почке на длительный период времени и поэтому обладает продолжительным **мочегонным** эффектом, на 50% **метаболизируется** в печени. Эффективен при гипопаратиреозе, так как корригирует **гипокальциемию**. **Выпускается** в таблетках по 0,025, 0,05 и 0,1 г, начало действия — через 1-2 ч после приема, длительность — 36-72ч. Суточная доза оксодолина колеблется от 50 до 200 мг (однократно утром), после достижения мочегонного эффекта назначается поддерживающая терапия по 50-100 мг 2-3 раза в неделю.

Клопамид (бринальдикс) — препарат, превосходящий по активности оксодолин, но действует менее продолжительно. Выпускается в таблетках по 0,02 г, суточная доза препарата составляет 20-60 мг, начало действия — через 1-2 ч после приема, длительность — 10-24 ч. Может применяться однократно утром ежедневно или через день.

Ксипамид — выпускается в таблетках по 0,02 г, средняя суточная доза препарата составляет от 10 до 40 мг, начало действия — через 1-2 ч после приема, длительность — 12-24 ч. Назначается однократно утром.

Метолазон — выпускается в таблетках по 0,0025, 0,005 и 0,01 г. Эффективен у больных с низкой величиной клубочковой фильтрации, отсутствует отрицательное влияние на функцию почек. Даже у больных с почечной недостаточностью величина клубочковой фильтрации под влиянием препарата может не снижаться. Применяется в виде монотерапии или в сочетании с петлевыми диуретиками в случаях, рефрактерных к лечению **тиазидовыми** мочегонными средствами. Начало действия препарата — через 1-2 ч после приема, длительность — 12-36 ч, применяется в суточной дозе от 2,5 до 20 мг.

Побочные действия тиазидовых и тиазидоподобных диуретиков:

- **гипокалиемия** (наиболее характерна для гипотиазида);
- **гиперурикемия** (обусловлена тем, что диуретики этой группы конкурентно блокируют секрецию мочевой кислоты в проксимальных канальцах);
- **тромбоцитопения** (редко);
- возможна задержка ионов калия в организме, что наряду с вызываемой этими мочегонными средствами **гипокалиемией** может обусловить токсичность сердечных гликозидов.

Различия в действии петлевых (ПД) и тиазидовых диуретиков (ТД) представлены в табл. 52.

Табл. 52. Основные различия в действии петлевых и тиазидовых диуретиков

Действие	ТД	ПД
Начало	2ч	0.5ч
Пик	4-6ч	1-2ч
Длительность	12ч	4-6ч
Эффект при клубочковой фильтрации 30 мл/мин	-	+
Торможение способности почек к:		
разведению мочи	+	-
концентрированию мочи	-	+
Антигипертензивное действие	7	+
Величина почечного кровотока и КФ		↑↔
Выделение с мочой		
Na ⁺	ttt	ttt
K ⁺	tt	t
Ca ²⁺	↓	ttt
Рикошетный эффект	-	+

Условные обозначения:

выделение с мочой: ↔ не влияет; t повышает умеренно; tt повышает отчетливо; ttt повышает **выраженно**;
действие: + умеренное; ++ отчетливое; - отсутствие.

5.1.4. Урикозурические диуретики

Урикозурические диуретики увеличивают выделение с мочой натрия, калия, магния, кальция, хлора, а также мочевой кислоты, но содержание **уратов** в крови не повышают. Могут применяться в сочетании с петлевыми диуретиками и петлевыми мочегонными средствами, при этом усиливаются **натрийурез** и диурез. Препараты этой группы оказывают также гипотензивное действие.

Тикринафен (тиениловая кислота) — применяется редко из-за гепатотоксичности.

Индакринон — по структуре близок к урегиту, по сравнению с **фуросемидом** оказывает более мощное натрий- и диуретическое действие. Применяется при нефротическом синдроме, артериальной гипертензии, возможно применение при хронической недос-

точности кровообращения. Место действия препарата — проксимальный каналец и восходящий отдел петли Генле. Суточная доза — 10-40 мг.

5.1.5. Диуретики, действующие на уровне дистальных канальцев нефрона (калийсберегающие диуретики)

Калийсберегающие диуретики действуют на уровне дистальных канальцев, обладают небольшим натрийуретическим и мочегонным действием, но способны уменьшать экскрецию калия с мочой (калийсберегающий, калийзадерживающий эффект).

Спиронолактон (альдактон, верошпирон) — является конкурентным антагонистом **альдостерона**. После приема внутрь спиронолактон превращается в печени и в кишечнике в активный метаболит **канренон**, период полужизни которого составляет 9 ч. Большая часть диуретического эффекта спиронолактона обусловлена канреноном. Благодаря структурному сходству с **альдостероном**, спиронолактон связывается со специфическими для альдостерона рецепторами дистальных канальцев, при этом ингибируется перенос альдостерона в клеточное ядро, блокируется эффект альдостерона, в итоге экскретируется натрий и задерживается калий. Препарат также тормозит синтез альдостерона в надпочечниках, обладает **инотропным** влиянием на миокард (за счет канренона). Действие спиронолактона адекватно проявляется лишь при избытке альдостерона.

Показания к применению спиронолактона:

- профилактика и лечение **гипокалиемии**, возникающей при лечении мочегонными средствами (препарат можно комбинировать со всеми другими мочегонными средствами);
- первичный **гиперальдостеронизм**;
- вторичный гиперальдостеронизм;
- комплексная терапия низкоренинной и тяжелой артериальной **гипертензии**.

Спиронолактон выпускается в таблетках по 0.025, 0.05 и 0.1 г. Начало действия препарата — через 48-72 ч после приема, длительность— 72-96 ч после отмены. Диурез увеличивается нерезко и при курсовом лечении (2-8 недель) может снижаться до исходного уровня. Калий сыворотки крови у больных с **гипокалиемией** начинает повышаться уже через сутки, при исходно нормальной величине возрастает примерно на 0.5 ммоль/л. При длительном приеме у больных с непораженными почками **гиперкалиемия** обычно не развивается, т.к. спиронолактон, как и другие диуретики, активирует РААС. При лечении **спиронолактоном** уменьшается выделение магния с мочой и предупреждается его дефицит.

Суточная доза спиронолактона составляет 75-100 мг и зависит от клинической и лабораторной выраженности **гиперальдостеро-**

низма. Спиронолактон рекомендуется назначать после того, как диуретический эффект более активных **тиазидовых** и петлевых диуретиков через 1-2 недели лечения уменьшится. Добавление **спиронолактона** в этом случае усиливает их мочегонный эффект.

В последние годы установлена более значительная роль **альдостерона** в развитии хронической недостаточности кровообращения, чем это считали раньше. Доказано, что **альдостероновые** рецепторы имеются не только в почках, но и в сердце, периферических сосудах. Циркулирующей и тканевой **альдостерон** действует на рецепторы кардиомиоцитов, активирует **фибробласты**, что приводит к увеличению синтеза коллагена, развитию **интерстициального миокардиального фиброза**, стимулирует **диастолическую** дисфункцию и **прогрессирование** сердечной недостаточности.

Спиронолактон обладает не только диуретическим и калийзадерживающим эффектом, но и предупреждает развитие **интерстициального фиброза** миокарда и ремоделирование периферических сосудов, дополняет в этом отношении действие ингибиторов АПФ.

В.Ю.Мареев (1996) указывает, что применение **альдактона** показано уже начиная с **II ФК** хронической сердечной недостаточности, когда около 1/3 больных имеют повышение уровня **альдостерона** в плазме крови. При этом целесообразно сочетать ингибиторы АПФ с невысокими (**75 мг/сут**) дозами **альдактона** для достижения максимального воздействия на процессы ремоделирования сердца при хронической сердечной недостаточности.

Побочные действия спиронолактона: сонливость, гинекомастия, нарушения менструального цикла, **антиандрогенная** активность.

Триамтерен— многими рассматривается как неконкурентный антагонист **альдостерона**, однако эффект препарата проявляется независимо от содержания **альдостерона** в крови и заключается в торможении реабсорбции натрия в **дистальных** канальцах, препятствии секреции калия и водорода. При приеме внутрь диуретический эффект начинается через 2-4 ч после приема и продолжается 7-12 ч. Препарат выпускается в капсулах по 0.05 и 0.1 г. Суточная доза **триамтерена** составляет 50-100 мг как **калийсберегающего** и 200-300 мг как мочегонного средства (в 2 приема).

Показания к применению триамтерена: усиление **натрийуретического** эффекта и уменьшение потерь калия при лечении другими мочегонными средствами.

Побочные действия триамтерена: диарея, кожные сыпи, **гиперкалиемия**, **кристаллурия**.

Амилорид — по механизму действия близок к **триамтерену**, выпускается в таблетках по 0.005 г, начало действия — через 2-3 ч после приема, длительность — 12-24 ч. Суточная доза препарата составляет от 5 до 20 мг.

Триамтерен и **амилорид** назначают одновременно с **тиазидовыми** или петлевыми диуретиками. Выпускаются также **патенто-**

ванные комбинированные с тиазидовыми диуретиками формы калийсберегающих диуретиков.

Альдактазид — выпускается в таблетках по 25 и 50 мг, содержит альдактон и дихлотиазид.

Триампуркомполитум — выпускается в таблетках, содержащих 25 мг триамтерена и 12.5 мг дихлотиазид.

Диазид — выпускается в таблетках, содержащих 50 мг триамтерена и 25 мг дихлотиазид.

Макзид — выпускается в таблетках, содержащих 75 мг триамтерена и 50 мг дихлотиазид или 25 и 37.5 мг соответственно.

Модуретик — выпускается в таблетках, содержащих 5 мг амилорида и 50 мг дихлотиазид.

Фурезис — выпускается в таблетках, в состав которых входят 50 мг триамтерена и 40 мг фуросемида.

Амилорид композитум — комбинированный препарат, содержащий в 1 таблетке 5 мг амилорида и 50 мг гипотиазид.

Дозировки комбинированных препаратов составляют обычно 1-3 таблетки в сутки (с учетом суточных доз составных частей таблетки).

Противопоказания к назначению калийсберегающих диуретиков:

- тяжелые поражения почек, особенно при наличии олигурии и гиперкалиемии;
- гиперкалиемия любого генеза;
- беременность и лактация — противопоказания к лечению спиронолактоном, так как он проникает через плаценту и в материнское молоко;
- мочекаменная болезнь и затруднение оттока мочи (триамтерен).

5.1.6. Диуретики, действующие на уровне собирательных трубочек (акваретики)

Акваретики — препараты, увеличивающие выделение воды в значительно большей степени, чем электролитов. Эти препараты в основном препятствуют действию антидиуретического гормона в собирательных трубочках.

Демеклоциклин — близкий к тетрациклину антибиотик, выпускается в таблетках и капсулах по 0.075, 0.15 и 0.3 г, назначается в суточной дозе 600-1200 мг.

Побочные действия: повышенная фоточувствительность, лихорадка, эозинофилия, изменение ногтей, возможно нефротоксическое действие со снижением клубочковой фильтрации и повышением уровня азотистых веществ в крови.

Показания к применению: задержка воды и гипонатриемия (при синдроме гиперсекреции антидиуретического гормона, цир-

розе печени, застойной недостаточности кровообращения, психогенной полидипсии).

К акваретикам относятся также соли лития и антагонисты вазопрессина

Мочегонным эффектом обладают также ингибиторы АПФ (см далее). Они снижают сопротивление кровотоку в почках, при этом возрастает клубочковая фильтрация, увеличиваются диурез, выделение с мочой натрия, кальция, хлора, фосфора; выведение калия уменьшается. При длительном применении ингибиторов АПФ почечный эффект не снижается. Назначается *капотен*, *зна-*

Табл. 53 Дозы, начало и длительность действия основных диуретиков

Препарат	Путь введения	Содержание в лекарственной форме, мг	Суточная доза, мг	Время действия	
				начало, ч	длительность, ч
Ингибиторы карбоангидразы					
Диакарб (ацетазоламид, фрурит, диамокс)	внутрь внутри-венно	125, 250, 500 500	250-1500	1-2 0 5-1	8-12 3-4
Петлевые диуретики					
Фуросемид (пазике)	внутрь	40	20-240	0 5-1	4-8
	внутри-венно	20, 40, 100	20-240	5 мин	2-3
Этакриновая кислота (урегит)	внутрь	50	50-250	0,5-1	6-8
	внутри-венно	50	50	5 мин	3
Буметанид (буринекс)	внутрь	1,5	0 5-5	0 5	4-6
	внутри-венно	1, 2, 5	1-5	5 мин	2-3
Буфенокс	внутрь	1	1-3	0 5	4-6
Тиазидовые и тиазидоподобные диуретики					
Дихлотиазид (гипотиазид, эзидрекс)	внутрь	25, 100	12 5-100	1-2	12
Клопамид (бринальдик)	внутрь	20	20-60	1-2	10-24
Циклометиазид (навидрекс)	внутрь	0 5	0 5-4	1-2	12-24
Метозалон	внутрь	2 5, 5, 10	2 5-20	1-2	12-36
Политиазид	внутрь	1, 2, 4	2-4	1-2	24-36
Индапамид (флудекс, арифон)	внутрь	2 5	2 5-7	1-2	24-36
Ксипамид	внутрь	20	10-40	1-2	12-34
Оксодолин (гигротон, хлорталидон)	внутрь	25, 50, 100	50-200	1-2	36-72
Калийсберегающие диуретики					
Спиронолактон (альдактон, верошпирон)	внутрь	25	75-400	48-72	72-96 (после отмены)
Амилорид	внутрь	5	5-20	2-3	12-24
	Триамтерен (дирениум), птерофен	50, 100	100-300	2-4	7-12

лаприл (дозы приведены ниже).

Дозы и параметры действия основных диуретиков представлены в табл. 53.

5.1.7. Осложнения и побочные действия при лечении мочегонными средствами и их коррекция

Нарушения водно-электролитного обмена

Внеклеточная дегидратация

Внеклеточная дегидратация развивается вследствие усиленного выведения натрия и воды в связи с передозировкой диуретиков, чаще всего **тиазидовых** и петлевых. Лечение заключается в отмене диуретиков, назначении воды и соли внутрь.

Дифференцированное лечение различных видов дегидратации подробно описано в гл. "Лечение острой почечной недостаточности".

Гипонатриемия

Гипонатриемия развивается в связи с повышенным выведением натрия, особенно при одновременном соблюдении малосолевой диеты. Основные проявления **гипонатриемии**: слабость, сонливость, апатия, снижение уровня натрия в крови (умеренная Гипонатриемия — 125-135 ммоль/л, тяжелая Гипонатриемия — ниже 125 ммоль/л), **рефрактерность** к действию мочегонных средств, **олигурия**. Лечение заключается во внутривенном введении 20-30 мл 10% раствора натрия хлорида и внутривенном капельном введении 150-200 мл 4% раствора натрия гидрокарбоната.

Гипокалиемия

Гипокалиемия проявляется резкой мышечной слабостью, вплоть до мышечных параличей, **парестезиями**, тошнотой, рвотой, экстрасистолической аритмией, значительным снижением и расширением зубца Т на ЭКГ (при тяжелой **гипокалиемии** зубец Т становится отрицательным), уменьшением содержания калия в крови ниже 3.5 ммоль/л, тахикардией.

Лечение гипокалиемии:

- назначается диета, богатая калием (см. раздел "Лечебное питание"); при уровне калия в сыворотке крови в пределах 3.2-3.5 ммоль/л удается ликвидировать **гипокалиемию** употреблением продуктов, богатых калием;
- при уровне калия в сыворотке крови ниже 3.2 ммоль/л необходимо лечение препаратами калия. Лечебная доза калия составляет 4-8 г в сутки (т.е. 8-16 г калия хлорида в сутки). Необходимо принимать 10% раствор калия хлорида внутрь по 1 столовой ложке 5-6 раз в день (обязательно вместе с фрукто-

вым или овощным соком в связи с выраженным раздражающим влиянием калия хлорида на желудок);

- в тяжелых случаях дополнительно производится внутривенное капельное введение 3 г калия хлорида в 1000 мл 5% раствора глюкозы в течение 2 ч (Г. А. Глезер, 1993);
- прием калийсберегающих диуретиков (верошпирон — 200 мг в сутки).

Следует заметить, что корригировать гипокалиемию панангином невозможно в связи с низким содержанием в нем калия. В 1 драже панангина содержится 33 мг калия и 120 мг магния, в 1 ампуле (10 мл) панангина содержится 103 мг калия.

Гиперкалиемия

Гиперкалиемия — увеличение содержания калия в сыворотке крови более 5.5 ммоль/л. Как осложнение диуретической терапии наблюдается редко. Гиперкалиемия возможна при передозировке калийсберегающих диуретиков и солей калия. Основными симптомами гиперкалиемии являются: слабость, парестезии, брадикардия, замедление атриовентрикулярной проводимости вплоть до полной блокады, значительное повышение амплитуды зубца Т на ЭКГ. Лечение заключается во внутривенном введении 20 мл 10% раствора натрия хлорида или 40 мл 40% раствора глюкозы. Необходимо исключить из употребления продукты, богатые калием, отменить калийсберегающие диуретики, проводить лечение заболеваний, способствующих гиперкалиемии (заболевания почек с развитием хронической почечной недостаточности).

Гипомагниемия

Гипомагниемия — снижение уровня магния в сыворотке крови менее 0.7 ммоль/л. Чаще развивается при лечении тиазидовыми, осмотическими и петлевыми диуретиками. Дефицит магния часто наблюдается одновременно с дефицитом калия, особенно у лиц пожилого возраста и злоупотребляющих алкоголем. Клинические симптомы гипомагниемии: судороги мышц, пилороспазм (с тошнотой, рвотой), ларингобронхоспазм, нарушения функции нервной системы (парестезии, заторможенность, дезориентация, зрительные и слуховые галлюцинации), тахикардия, экстрасистолия.

Лечение гипомагниемии:

- назначение диеты, богатой магнием (см. гл. "Лечение гипертонической болезни");
- назначение аспаркама (панангина) по 2 таблетки 3-4 раза в день после еды;
- при тяжелой гипомагниемии внутривенно капельно в течение 3 ч вводится 6 г магния сульфата в 1000 мл 5% раствора глю-

kozy. При внутривенном введении солей магния необходим контроль за АД и дыханием (возможны падение АД и угнетение дыхания);

- назначение калийсберегающих диуретиков.

Внутримышечное введение магния сульфата менее опасно — вводят по 10 мл 25% раствора 3-4 раза в день под контролем АД.

Гипокальциемия

Гипокальциемия обычно развивается при применении петлевых диуретиков и проявляется парестезиями губ, носа, пальцев, судорогами мышц рук, ног, ларингоспазмом, бронхоспазмом, пилороспазмом, снижением содержания кальция в сыворотке крови ниже 2 ммоль/л, удлинением интервала QT на ЭКГ. Лечение заключается в назначении богатой кальцием диеты (молочные продукты, салат, капуста), препаратов кальция внутрь, в тяжелых случаях — внутривенно (см. гл. "Лечение гипопаратиреоза").

Влияние диуретиков на клубочковую фильтрацию, экскрецию электролитов с мочой и КЩР крови отражено в табл. 54.

Табл. 54. Влияние основных групп диуретиков на скорость клубочковой фильтрации, выделение электролитов с мочой и КЩР крови (Г. А. Глезер, 1993)

Группа диуретиков	Изменение СКФ	Na ⁺	K ⁺	Ca ²⁺	Mg ²⁺	Cl ⁻	P	H ⁺	HCO ₃ ⁻	Нарушения КЩР
Петлевые	↓	↑↑↑	tt	↑↑↑	ttt	ttt	↓	↓	↓	Алкалоз
Тиазидовые и тиазидоподобные	↓	tt	tt		tt	tt	tt	t	t	Алкалоз
Осмотические	↓	tt	tt	tt	↑↑↑	tt	t	↑↑	t	Ацидоз
Ингибиторы карбоангидразы	↔	t	tt	↓	t	t	ttt		ttt	Ацидоз
Калийсберегающие	↔	t		↔	↓	t	↓	↓	t	Ацидоз

Примечание: СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Выделение с мочой: о — не влияет; I — снижает слабо; II — снижает умеренно; III — снижает значительно; t — повышает слабо; tt — повышает умеренно; ttt — повышает значительно.

Нарушение кислотно-щелочного равновесия

Метаболический алкалоз

Метаболический алкалоз развивается чаще всего при лечении тиазидовыми и петлевыми диуретиками за счет выведения хлоридов, водородных ионов, бикарбонатов, уменьшения ОЦК. Уменьшение ОЦК повышает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с усилением выведения H⁺. Чтобы предупредить

развитие алкалоза, следует стремиться к умеренному, а не чрезмерному диурезу, использовать небольшие дозы диуретиков.

Основные клинические проявления метаболического алкалоза: неукротимая рвота, судороги, затемнение сознания, бред, снижение уровня хлоридов в крови (менее 95 ммоль/л), щелочная реакция мочи, повышение содержания в крови мочевины, остаточного азота. Лечение заключается во внутривенном капельном введении 200 мл 2% раствора аммония хлорида, 20-40 мл 10% раствора натрия хлорида, 200 мл 1% раствора кальция хлорида внутривенно струйно.

Метаболический ацидоз

Метаболический ацидоз развивается при лечении ингибиторами карбоангидразы, калийсберегающими и осмотическими диуретиками. К развитию этого осложнения предрасполагает наличие сахарного диабета с патологией почек и поражением дистальных канальцев. Симптомы ацидоза появляются лишь при большой его выраженности: глубокое и шумное дыхание Куссмауля, тошнота, рвота, заторможенность.

Лечение метаболического ацидоза заключается в отмене диуретиков. В тяжелых случаях вводят внутривенно капельно 200 мл 4% раствора натрия бикарбоната. При нетяжелом метаболическом ацидозе принимают натрия бикарбонат внутрь по 5 г в день (1 чайная ложка, наполненная вровень с краями, содержит 1.5-2 г).

Обменные нарушения

Нарушение белкового обмена

Нарушение белкового обмена тесно связано с дефицитом калия, при котором требуется введение белка для поддержания достаточного азотистого баланса. Белковая недостаточность часто развивается при лечении диуретиками у пожилых и у детей при недостаточном содержании белка в диете. Лечение заключается в обогащении диеты белками, назначении анаболических стероидов (*ретаболил* внутримышечно по 1 мл 1 раз в 3 недели, курс лечения — 3 инъекции).

Нарушение липидного обмена

Гиперлипидемия обусловлена усилением синтеза и снижением катаболизма липидов, а также толерантности к углеводам. При лечении тиазидовыми и петлевыми диуретиками в крови повышается содержание холестерина на 10%, β -липопротеинов — на 15%, триглицеридов — на 20%. Лечение заключается в назначении диеты, бедной липидами. Сочетание диуретиков с ингибиторами АПФ позволяет предотвратить или уменьшить гиперлипидемию.

Нарушение углеводного обмена

Гипергликемия обусловлена прямым или вторичным (в связи с гипокалиемией) торможением диуретиками выхода инсулина, блокадой его периферического действия и, возможно, повышением секреции катехоламинов. При лечении **тиазидовыми** диуретиками гликемия может повыситься на 10%, при лечении другими диуретиками гипергликемия наблюдается редко. Лечение состоит в назначении диеты с ограничением легкоусвояющихся углеводов, использовании других (не **тиазидовых**) диуретиков в сочетании с ингибиторами АПФ, применении препаратов калия. Нарушение углеводного обмена легче возникает у больных, страдающих ожирением, заболеваниями поджелудочной железы, печени.

Нарушение обмена мочевой кислоты

Гиперурикемия чаще возникает у лиц с артериальной гипертензией и исходно нарушенным **пуриновым** обменом. Гиперурикемия обусловлена снижением почечного кровотока и **клубочковой** фильтрации, уменьшением секреции и повышением реабсорбции и синтеза мочевой кислоты. При лечении тиазидовыми и петлевыми диуретиками уровень мочевой кислоты в крови повышается приблизительно на 70 мкмоль/л. Лечение **гиперурикемии** состоит в назначении диеты с ограничением пуринов (см. гл. "Лечение подагры"), приеме **аллопуринола**, применении малых доз диуретиков в сочетании с ингибиторами АПФ (уменьшается выраженность или риск развития гиперурикемии).

Азотемия и снижение функции почек

Азотемия и снижение функции почек развиваются в случае длительного лечения большими дозами мочегонных средств при одновременном ограничении употребления поваренной соли. Необходимо контролировать функцию почек и показатели азотемии в ходе длительного лечения мочегонными средствами.

Аллергические реакции

Аллергические реакции развиваются редко, обычно у больных с повышенной чувствительностью к сульфаниламидам, и характерны для тиазидовых, петлевых диуретиков и ингибиторов АПФ. Аллергические реакции проявляются кожными сыпями, фотосенсибилизацией, **васкулитами**, повышением температуры тела, нарушением функции печени, почек. Лечение заключается в отмене препарата, приеме **антигистаминных** средств (димедрола, диазолина, **тавегила**), в тяжелых случаях назначается преднизолон.

Поражение органов и систем при лечении диуретиками

При лечении диуретиками возможны следующие проявления поражения органов и систем:

- нарушение центральной нервной системы характеризуется головной болью, бессонницей, парестезиями, сонливостью (при лечении ингибиторами карбоангидразы);
- ототоксичность и глухота отмечаются при внутривенном введении больших доз этакриновой кислоты;
- риск развития камней почек отмечается при применении почти всех групп диуретиков в связи с уменьшением объема внеклеточной жидкости и гиперурикемией; кроме того, триамтерен может образовывать кристаллы в канальцах почек;
- желудочно-кишечные нарушения проявляются снижением аппетита, тошнотой, болями в животе, запорами или поносами (чаще при лечении урегитом); применение тиазидовых и петлевых диуретиков может вызвать развитие острого панкреатита, холецистита, **внутрипеченочного холестаза**;
- на систему кроветворения **тиазидовые** и другие диуретики могут оказать влияние в виде **нейтропении**, **агранулоцитоза**, аутоиммунного **внутрисосудистого гемолиза**, гемолитической анемии, **лимфаденопатии**, при применении **триамсинолона** возможно развитие **мегалобластной анемии**;
- эндокринные нарушения (гинекомастия, **антиандрогенное** действие, нарушение менструального цикла) вызывает **спиронолактон**;
- **тромбоэмболические** осложнения возникают при назначении больших доз диуретиков в связи со сгущением крови.

Взаимодействие диуретиков с другими лекарственными средствами

Диуретические средства, как правило, применяют в комплексе с другими группами лекарственных препаратов, что может изменить их эффективность и привести к развитию нежелательных реакций (табл. 55).

Табл. 55. Взаимодействие диуретиков с другими лекарственными средствами

Препарат	Взаимодействие	Эффект	Механизм
Тиазидовые диуретики	Дигоксин и другие сердечные гликозиды	Повышение токсичности сердечных гликозидов	Гипокалиемия, вызываемая тиазидовыми диуретиками
	Хинидин	Повышение эффективности и (или) токсичности хинидина	Повышение pH мочи, замедление выведения хинидина
	Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного эффекта	Суммирование гипотензивных эффектов
	Тубокурарин	Увеличение нейромышечной блокады	Усиление действия тубокурарина

Препарат	Взаимодействие	Эффект	Механизм
	Литий Кортикостероиды	Повышение токсичности лития Повышение риска гипергликемии	Повышение канальцевой реабсорбции лития Проявляется контринтулярное действие
Фуросемид	Барбитураты	Снижение диуретического эффекта	
	Хлоралгидрат	Тахикардия, повышение АД	
	Аминогликозиды	Повышение ототоксичности аминогликозидов	Увеличение концентрации в крови аминогликозидов в результате нарушения почечной секреции
	Цепорин	Усиление нефротоксичности цепорина	Аддитивное токсическое воздействие
	Дибазол	Усиление гипотензивного и диуретического эффекта	Повышение концентрации фуросемида в крови в связи с подавлением дибазолом биотрансформации фуросемида системой цитохрома P-450
	НПВС	Ослабление диуретического эффекта	Угнетение канальцевой экскреции, задержка воды (взаимодействие с простагландинами)
	Клофибрат	Усиление диуреза, миалгии	Конкуренция за связь с белками плазмы крови
	Сердечные гликозиды	Повышение риска развития интоксикации	Выделение ионов калия
Спиронолактоны	НПВС	Ослабление диуретического эффекта	Взаимодействие с простагландинами
	Дигоксин	Рост концентрации дигоксина	Угнетение канальцевой секреции дигоксина
	Гипотензивные средства	Усиление гипотензивного действия	Взаимодействие на разных уровнях регуляции
	Соли калия	Гиперкалиемия	Уменьшение экскреции калия
Урегит	Аминогликозиды	Усиление ото- и нефротоксичности аминогликозидов	Аддитивный токсический эффект
	Цепорин	Усиление нефротоксичности	Аддитивный токсический эффект
Тиазидовые и петлевые диуретики	Ингибиторы АПФ	Усиление мочегонного эффекта	Усиление вазодилатации в сосудах почек, повышение реакции почек на предсердный натрийуретический фактор, улучшение функции сердца, суммирование мочегонного эффекта

Растительные мочегонные средства

1. *Настой листьев березы.* Две чайные ложки нарезанных листьев заливают 200 мл кипящей воды и настаивают в течение 30 мин, после охлаждения фильтруют через марлю, добавляют на кончике ножа соду и пьют по $\frac{1}{4}$ стакана 4 раза в день.
2. *Настой березовых почек.* 10 г ($\frac{1}{2}$ столовой ложки) почек помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл (1 стакан) горячей кипяченой воды, накрывают крышкой и нагревают в кипящей воде (на водяной бане) 15 мин, охлаждают в течение 45 мин при комнатной температуре, процеживают, оставшееся сырье отжимают, объем полученного настоя доводят до 200 мл. Принимают по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ стакана 3 раза в день за 15 мин до еды в теплом виде.
3. *Отвар листьев брусники.* 6 г (2 столовые ложки) листьев помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл (1 стакан) горячей кипяченой воды, накрывают крышкой и нагревают на кипящей водяной бане 30 мин, охлаждают в течение 10 мин при комнатной температуре, процеживают, оставшееся сырье отжимают, объем полученного отвара доводят до 200 мл. Принимают по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ стакана 3 раза в день.
4. *Настой цветков василька.* 1 столовую ложку сырья помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл (1 стакан) горячей кипяченой воды, далее готовят как настой № 2 и принимают по 1-2 столовые ложки 4 раза в день.
5. *Настой травы горца птичьего (спорыша).* 15 г (3 столовые ложки) сырья помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл (1 стакан) горячей кипяченой воды, далее готовят как настой № 2 и принимают по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ стакана 3 раза в день перед едой.
6. *Настой листьев можжевельника.* 10 г (1 столовая ложка) измельченного сырья помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл (1 стакан) горячей кипяченой воды, далее готовят как настой № 2 и принимают по 1 столовой ложке 4 раза в день после еды. Настой противопоказан при острых воспалительных процессах в почках в связи с раздражающим действием плодов можжевельника.
7. *Почечный чай.* 7-10 г (2-3 столовые ложки) сырья помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл (1 стакан) горячей кипяченой воды, далее готовят как настой № 2 и принимают по $\frac{1}{2}$ - $\frac{1}{3}$ стакана 3 раза в день перед едой. Почечный чай эффективен при длительном (в течение 2-4 месяцев) применении с ежемесячными перерывами на 5-6 дней.
8. *Отвар хвоща полевого.* 20 г травы хвоща полевого (4 столовые ложки) помещают в эмалированную посуду, заливают 200 мл

(1 стакан) горячей кипяченой воды, далее готовят как настой № 2 и принимают по $1/2-1/3$ стакана 3 раза в день после еды.

9. *Мочегонный сбор* (цветки василька — 1 ч., листья толокнянки — 2 ч., листья петрушки — 1 ч., почки березы — 1 ч., листья вахты — 4 ч., корень девясила — 1 ч.). 2 чайные ложки сбора заваривают 1 стаканом кипятка, кипятят 10 мин, процеживают. Принимают по $1/2$ стакана 3 раза в день за 20 мин до еды.

Растительные мочегонные средства улучшают клубочковую фильтрацию, уменьшают канальцевую реабсорбцию натрия и воды, увеличивают диурез, практически не имеют побочных действий. Могут применяться преимущественно при небольших отечных состояниях.

Принципы рациональной терапии мочегонными средствами

1. Диуретики следует назначать только при появлении первых симптомов и признаков отечного синдрома (Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1994). При небольших и транзиторных отеках могут быть эффективны растительные мочегонные средства, а также употребление арбузов, яблок, виноградного сока, тоже обладающих умеренным мочегонным действием.

2. При ПА ст. хронической недостаточности кровообращения мочегонную терапию рекомендуется начинать с малых доз тиазидовых или тиазидоподобных диуретиков (25 мг гипотиазида или дихлотиазида, или 0.05 г оксодолина, или 0.02 г бринальдикса, или 2.5 г индапамида-арифона). Как правило, достаточно 1, реже 2 таблеток указанных препаратов в сутки. Многие считают оптимальным средством при этой стадии недостаточности кровообращения **триампур композитум** (сочетание гипотиазида и триамтерена) в дозе 1-2 таблетки в день. При отсутствии эффекта от тиазидовых соединений и триампура в малых дозах можно повысить их до оптимальных (см. выше) или назначить петлевые диуретики (**фуросемид, урегит**) вначале в небольших дозах, затем при отсутствии эффекта увеличить дозы до оптимальных. Обычно при ПА ст. нет необходимости в применении петлевых диуретиков.

3. При ПБ ст. наиболее эффективны петлевые диуретики (**фуросемид, урегит, буметанид**) в виде монотерапии или в сочетании с **калийсберегающими** диуретиками. Вначале целесообразно использовать средние дозы этих средств, а при отсутствии эффекта повышать их до максимальных (дозы представлены в табл. 53). Иногда при ПБ ст. могут оказаться эффективными комбинации тиазидовых мочегонных средств с калийсберегающими диуретиками.

4. При III ст. хронической недостаточности кровообращения препаратами выбора являются петлевые диуретики, которые целесообразно применять длительно в сочетании с калийсберегающими средствами, например, верошпироном (спиронолактоном). При упорных отечных состояниях целесообразно назначать комбина-

ции мочегонных препаратов в оптимальных дозах, добавляя к каждой комбинации **спиронолактон**. Диуретический эффект возрастает при комбинировании петлевых диуретиков с **тиазидовыми**, а также при сочетании **фуросемида** и **урегита**.

А. К. Мерзон (1993) рекомендует дифференцированный выбор диуретиков при хронической недостаточности кровообращения (табл. 56).

Приводим примерные комбинации мочегонных средств, рекомендуемые при тяжелом отежном синдроме (указаны суточные дозы):

фуросемид — 80 мг
гипогиазид — 100 мг
альдактон — 100 мг

фуросемид — 80 мг
оксодолин — 100 мг
альдактон — 100 мг

фуросемид — 80 мг
триамлур композитум — 2-4 таблетки
оксодолин — 50 мг
урегит — 100 мг
альдактон — 100 мг

Табл. 56. Рациональный подбор диуретиков для лечения недостаточности кровообращения различной тяжести

Диуретические препараты	Стадии недостаточности кровообращения		
	IIА	IIБ	III
Калийсберегающие	+	-	-
Тиазидовые и тиазидоподобные	+	-	-
Петлевые	-	+	+
Тиазидовые + калийсберегающие	+	+	±
Петлевые + калийсберегающие	-	+	+
Петлевые + тиазидовые + калийсберегающие	-	-	+

Примечание: - применение не показано; + применение целесообразно; ± применение ограничено.

5. При выборе суточной дозы диуретиков следует помнить о нежелательности и опасности чрезмерного **натрийуреза** и диуреза. Диуретическая терапия должна проводиться в таких дозах, чтобы суточный диурез не превышал 2500 мл. Доза диуретика подбирается индивидуально, но начинать следует с меньших доз, постепенно повышая их до оптимальных.

А. К. Мерзон (1993) рекомендует пользоваться следующими суточными дозами:

фуросемид — от 20 до 200-300 мг;

урегит — от 25 до 150 мг;

буметанид — до 1.5 мг;

гипотиазид — до 100-150 мг;

амилорид — до 15-20 мг;

триамтерен — до 200-250 мг.

6. **Тиазидовые, тиазидоподобные и калийсберегающие** диуретики следует принимать однократно утром, желательнее натощак. Время и кратность приема **спиронолактона** не влияют на его эффект. Суточную дозу петлевых диуретиков можно вводить в 2 приема (например, **в 8 и 14 ч за 1 ч до еды**). Дробный прием диуретиков способствует более плавному и длительному диурезу.

7. Обычно диуретики применяются внутрь, внутривенное введение производится в следующих случаях:

- при развитии у больного острой левожелудочковой недостаточности (отек легких);
- при очень тяжелой хронической недостаточности кровообращения, когда нарушена кишечная абсорбция и прием мочегонных средств внутрь малоэффективен.

В тяжелых случаях можно использовать двукратное парентеральное (внутривенное или внутримышечное) введение петлевых диуретиков или внутривенное капельное введение **фуросемида** в достаточно больших дозах (250 мг и более).

8. На начальном, активном этапе лечения недостаточности кровообращения мочегонные средства рекомендуется применять практически ежедневно, так как перерыв в мочегонной терапии на стадии выраженного отеочного состояния усиливает задержку натрия и воды и отдалает наступление клинического эффекта. Если доза и вид мочегонного препарата подобраны правильно, то будет обеспечен стабильный оптимальный диуретический эффект и побочные явления не разовьются. По мнению Б. А. Сидоренко, лишь при неправильно подобранной дозировке, обусловившей чрезмерно большой **натрийурез** и диурез, приходится делать перерыв на 1-2 дня, чтобы устранить возможные электролитные нарушения.

После наступления значительного улучшения состояния больных, уменьшения одышки, отеков переходят к этапу поддерживающей диуретической терапии. На этом этапе появляется возможность уменьшить дозировки диуретиков и применять их не ежедневно, а через 1-2 дня или даже 1-2 раза в неделю. Разумеется, дозы и кратность приема диуретиков индивидуальны, регламент поддерживающей терапии **определяется** клинической динамикой.

9. При лечении хронической недостаточности кровообращения и отечного синдрома, возникшего на ее фоне, лечение диуретиками необходимо сочетать с применением ингибиторов АПФ, что значительно усиливает эффект диуретиков.

5.2. Лечение рефрактерных отеков

Рефрактерными называются сердечные отеки, почти или совершенно не поддающиеся лечению. Они обычно развиваются на фоне тяжело протекающего основного заболевания или его осложнений. При этом имеются тяжелые нарушения **внутрипочечной гемодинамики**, падение **клубочковой фильтрации**, повышение реабсорбции натрия в почечных канальцах, выраженные нарушения водно-электролитного гомеостаза.

Приступая к лечению рефрактерных отечных состояний, следует учитывать, что кроме тяжелого, прогрессирующего основного заболевания на развитие рефрактерности влияют также причины, представленные в табл. 57.

Табл. 57. Причины рефрактерности к мочегонным препаратам и пути ее коррекции

Причины рефрактерности к диуретикам	Метод коррекции
Гипонатриемия разведения (вследствие длительного приема на фоне гипонатриемической диеты)	Введение натрия хлорида
Гиперальдостеронизм	Назначение спиронолактона
Активный воспалительный процесс	Антибактериальная, противовоспалительная терапия
Гипопротеинемия	Введение полиглобулина, плазмы, альбумина
Гипоксия, гипоксемия	Проведение гипербарической оксигенации
Плетора + повышение АД	Повторные кровопускания, пиявки на область печени
Артериальная гипотензия	Назначение глюкокортикоидов и препаратов, повышающих сосудистый тонус

Принципы лечения рефрактерных отеков.

1. В качестве базисных препаратов следует применять петлевые диуретики (**фуросемид, урегит**), которые надо вводить в больших дозах, чтобы обеспечить доставку оптимального количества препарата к петле Генле.

2. Для усиления **натрийуретического** эффекта и диуреза к петлевым диуретикам рекомендуется добавлять **тиазидовые** и калийсберегающие. Последние также предупреждают чрезмерные потери калия и магния. Прописи комбинированного применения

препаратов приведены выше в разделе "Принципы рациональной терапии мочегонными средствами".

3. Для повышения эффективности диуретической терапии необходимо также провести лечение, направленное на устранение причин рефрактерности, указанных в табл. 57, в частности:

- при гипонатриемии разведения ввести внутривенно 10-20 мл 10% раствора натрия хлорида перед внутривенным введением фуросемида;
- при гипопротеинемии вводить внутривенно капельно по 150 мл 20% раствора альбумина 1 раз в день через день (3-4 введения), а также вливать свежезамороженную или нативную плазму;
- при выраженной гипоксемии необходимо проводить лечение в барокамере (гипербарическая оксигенация), если невозможно провести баротерапию, следует наладить длительную ингаляционную малопоточную кислородную терапию (см. гл. "Лечение хронического бронхита");
- при выраженной артериальной гипотензии и снижении вследствие этого клубочковой фильтрации целесообразно провести лечение негликозидными инотропными средствами (допмином).

4. Многие специалисты при рефрактерных к лечению отеках рекомендуют проводить внутривенное введение маннитола, что значительно снижает проксимальную реабсорбцию натрия и воды. Однако внутривенное введение маннитола может оказаться опасным из-за усугубления при этом гиперволемии, что создает перегрузку ослабленного миокарда. Более целесообразным А. К. Мерзон считает струйное внутривенное введение 240-480 мг **эуфиллина** (под контролем АД), что значительно увеличивает клубочковую фильтрацию и почечный кровоток и снижает канальцевую реабсорбцию. У больных с хронической недостаточностью кровообращения IIБ и III ст. **эуфиллин**, введенный внутривенно через 40-50 мин после внутривенного введения фуросемида, значительно увеличивает диуретический эффект фуросемида. Этот потенцирующий эффект длится 50 мин, после чего в случае необходимости и при отсутствии противопоказаний можно продолжить внутривенное капельное введение **эуфиллина**.

А. К. Мерзон (1993) предлагает следующий дневной режим диуретической терапии при рефрактерных отеках:

- 700 Прием внутрь 100 мг **гидрохлортиазида** с 10 мг **амилорида** или 6-8 таблеток **триампура**. При отсутствии **амилорида** и **триамтерена** (**триампур композитум**) можно принимать 100 мг гидрохлортиазида на фоне курсового приема 200-250 мг **спиронолактона**, который желательнее назначить за 1-2 дня до начала лечения.

- 900 Внутривенное струйное введение 80-120 мг фуросемида или капельное введение большой дозы — 200-280 мг
- 1000 Внутривенное струйное медленное введение (в течение 5-6 мин) 240-480 мг эуфиллина

Такой "диуретический комплекс" может применяться ежедневно. Следует заметить, что введение эуфиллина в вену должно быть обязательно медленным, лучше в разведении с изотоническим раствором натрия хлорида, под тщательным контролем АД и переносимости препарата. При быстром введении возможны тошнота, чувство жара, сердцебиения, перебои в работе сердца.

5. При лечении рефрактерных отеков целесообразно для потенцирования эффекта диуретиков добавить к ним ингибиторы АПФ (см далее). Одновременно проводятся комплексная терапия основного заболевания, курсы лечения негликозидными инотропными средствами (допамином, добутамином).

5.3. Устранение отечного синдрома методом ультрафильтрации крови

Метод изолированной ультрафильтрации крови применяется при низкой эффективности диуретиков, упорных гипоонкотических отеках, сочетающихся с гипонатриемией, высоким содержанием в крови антидиуретического гормона (Н. В. Мухарлямов, В. Ю. Мареев, 1985). Метод основан на том, что через катетер, введенный в бедренную вену, кровь при помощи насоса пропускается через диализатор с полупроницаемой мембраной. Вследствие частичного пережатия магистральной трубки на выходе из диализатора создается повышенное гидростатическое давление в его камере и через мембрану диффундирует вода с электролитами, после чего освобожденная от избыточного количества воды кровь возвращается в кровеносное русло. Содержание электролитов в плазме крови до и после ультрафильтрации практически одинаково. Белок через мембрану диализатора не проникает и количество его в плазме увеличивается. В результате повышения онкотического давления крови отечная жидкость из внеклеточного пространства переходит в сосудистое русло и при следующем прохождении через диализатор удаляется.

Метод ультрафильтрации крови высокоэффективен при лечении тяжелой сердечной недостаточности и рефрактерных отеков. Противопоказания к изолированной ультрафильтрации крови

- гиповолемия,
- малая выраженность отечного синдрома,
- резко выраженный митральный и аортальный стеноз (снижение венозного возврата крови к сердцу ухудшает условия работы левого желудочка)

6. Уменьшение преднагрузки и посленагрузки на левый желудочек (лечение периферическими вазодилататорами)

Как было указано ранее, в патогенезе хронической недостаточности кровообращения имеет место увеличение после- и преднагрузки. Увеличение посленагрузки на левый желудочек обусловлено артериальной и артериолярной вазоконстрикцией вследствие активации симпатoadрeналовой и ренин-ангиотензин-П-альдостероновой систем, повышения содержания в крови антидиуретического гормона, и секреции эндотелием эндотелина. В увеличении посленагрузки имеет значение также повышение сопротивления аорты току крови из левого желудочка. Увеличение преднагрузки обусловлено венозной вазоконстрикцией (ее вызывают те же факторы, что и для артериальной вазоконстрикции), увеличением венозного возврата к сердцу, увеличением ОЦК.

В комплексной терапии хронической недостаточности кровообращения применяются периферические вазодилататоры. Эти средства расширяют венозные или артериальные сосуды или те и другие одновременно, что приводит к уменьшению пред- и посленагрузки и облегчению работы сердца.

В зависимости от преобладающего действия вазодилататоров на артериальное или венозное звенья сосудистого русла их можно разделить на три группы:

- венозные вазодилататоры — расширяют вены и уменьшают преднагрузку,
- артериальные (артериолярные) вазодилататоры — расширяют артерии и артериолы и уменьшают посленагрузку,
- вазодилататоры смешанного действия — снижают одновременно артериальный и венозный тонус и уменьшают пред и посленагрузку.

6.1. Венозные вазодилататоры

Венозные вазодилататоры расширяют емкостные венозные сосуды, ограничивают приток крови к малому кругу, уменьшают давление заполнения левого желудочка и диастолическое напряжение миокарда, снижают потребность миокарда в кислороде и облегчают работу сердца. Снижение перегрузки малого круга приводит к уменьшению одышки, улучшению самочувствия больных. Кроме того, венозные вазодилататоры снижают венозное давление, повышают разницу между артериолярным и посткапиллярным давлением в работающих мышцах, что увеличивает толерант-

ность к физическим нагрузкам (В. Ю. Мареев, 1991). Они также увеличивают ударный объем сердца при внутривенном введении.

К венозным вазодилаторам относятся нитраты, **корватон** (молсидомин), **сиднофарм**, **фуросемид**. Механизм действия нитратов изложен в гл. "Лечение ишемической болезни сердца". Нитраты и молсидомин действуют на клеточном уровне в качестве аналога эндогенного **эндотелиального** расслабляющего фактора (оксида азота), а также стимулируют высвобождение **простациклина**. Фуросемид оказывает **венодилатирующее** действие, стимулируя продукцию эндотелием **простациклина**, кроме того, проявляя мочегонный эффект, он уменьшает **ОЦК**.

Преимущественно венозные вазодилаторы применяются у больных с перегрузкой малого круга кровообращения, т.е. с высокой **преднагрузкой**, о чем можно судить по увеличению объема камер правого желудочка и правого предсердия, по клиническим признакам (набухшие шейные вены, застойные влажные хрипы и крепитация в легких), рентгенологическим проявлением застоя в легких.

Согласно данным Н. М. Мухарлямова и В. Ю. Мареева (1985), венозные вазодилаторы назначаются преимущественно при перегрузке малого круга кровообращения на почве митральных пороков сердца без преобладания недостаточности, легочной гипертензии, **ИБС** при следующих гемодинамических показателях:

- ЦВД более 5 мм рт. ст.;
- АД более 100/60 мм рт. ст.;
- пульсовое АД более 30 мм рт. ст.;
- диастолическое давление в легочной артерии более 15 мм рт. ст.;
- сердечный индекс не менее 3л/(мин·м²).

Нитроглицерин — вводится внутривенно капельно при очень тяжело протекающем обострении хронической недостаточности кровообращения и при острой левожелудочковой недостаточности. 5 мл 1% раствора глицерина растворяют в 500 мл 5% раствора глюкозы или изотонического раствора натрия хлорида и вводят вначале со скоростью 25 мкг/мин (5 капель в минуту) с последующим ускорением темпа вливания на 5 капель каждые 10 мин до достижения оптимальной скорости вливания. Оптимальной является такая скорость, при которой АД снижается на 20% исходного (но не ниже 90/60 мм рт. ст.) или ЦВД снижается на 50% исходного (но не ниже 5 мм рт. ст.). После достижения оптимального уровня введения скорость не изменяется, что обуславливает длительный эффект.

Действие нитроглицерина наступает быстро (уже на 5-й минуте), но также быстро заканчивается после прекращения введения (на 20-25-й минуте). Поэтому для сохранения эффекта нит-

роглицерина после его внутривенного вливания переходят на пероральный прием нитратов.

Нитросорбид (изосорбида динитрат) — выпускается в таблетках по 0.01 г. Назначается внутрь по 3-4 таблетки (30-40 мг) 4-6 раз в сутки. Такие большие дозы обусловлены тем, что препарат быстро всасывается из ЖКТ и немедленно подвергается биотрансформации в печени **глутатионредуктазой**, поэтому малые дозы нитросорбида не дают достаточного вазодилатирующего эффекта. Использование больших доз препарата (не менее 20 мг на прием) позволяет избежать биотрансформации в печени всего количества нитросорбида и повысить его гемодинамический эффект. Нитросорбид вызывает разгрузку малого круга кровообращения, но не улучшает насосную функцию сердца, поэтому в тяжелых случаях хронической недостаточности кровообращения изолированная терапия нитросорбидом недостаточна, его необходимо сочетать с диуретиками и **инотропными** средствами.

При лечении нитросорбидом могут наблюдаться **головные боли**, пульсация в области висков, чувство тяжести в голове. Эти явления обусловлены **дилатацией** артериол головного мозга. К 7-му дню приема побочные явления уменьшаются или исчезают.

В связи с тем что в ходе лечения нитратами развивается привыкание, через 3-4 недели следует сделать перерыв на 5-6 дней, в течение этого времени можно принимать **венодилатирующий** препарат корватон, к которому не развивается привыкание.

Другие формы нитратов (нитроглицериновая мазь, сустав, нитронг) применяются значительно реже.

Молсидомин (корватон, сиднофарм) — препарат из группы **сидноаминов**, по фармакологическому действию близок к нитратам. Выпускается в таблетках по 0.002 г и ампулах по 1 мл 0.2% раствора для внутривенного введения. Для длительной терапии больных с хронической недостаточностью кровообращения молсидомин целесообразно применять внутрь по 6-8 мг каждые 6 ч, что позволяет длительно поддерживать состояние разгрузки малого круга кровообращения (исчезают одышка, приступы сердечной астмы, влажные хрипы в легких), а в комплексной терапии с использованием диуретиков и **инотропных** средств значительно улучшаются показатели гемодинамики, в том числе и при рефрактерности к лечению только сердечными **гликозидами** и диуретиками.

Внутривенно **струйно** медленно (в течение 5 мин) препарат вводится в дозе 6-8 мг (3-4 мл) в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида, главным образом при тяжелом состоянии больных, выраженном обострении хронической недостаточности кровообращения.

Таким образом, периферические венозные вазодилаторы активно снижают тонус вен, а нитроглицерин и молсидомин, введенные внутривенно, снижают и тонус артериол (однако это действие менее выражено, чем венодилатирующее) Венозные вазоди-

лататоры значительно разгружают малый круг кровообращения, однако они почти не увеличивают сердечный выброс. Для получения этого оптимального терапевтического эффекта у больных с выраженной хронической недостаточностью кровообращения их необходимо комбинировать со средствами, увеличивающими сердечный выброс (положительными инотропными средствами и артериальными вазодилататорами).

6.2. Артериальные вазодилататоры

Артериальные (артериолярные) вазодилататоры расширяют артерии и артериолы, уменьшают общее периферическое сопротивление, тем самым облегчают **посленагрузку** на левый желудочек и понижают потребность миокарда в кислороде. Они также увеличивают сердечный выброс, улучшают перфузию органов и тканей.

Показания к назначению артериальных (артериолярных) вазодилататоров: недостаточность кровообращения с незначительной перегрузкой малого круга, низким сердечным выбросом и достаточным уровнем АД (при гипертонической болезни, недостаточности аортального и (или) митрального клапанов) при следующих гемодинамических показателях:

- ЦВД не более 5 мм.рт. ст.;
- АД более 110/80 мм рт. ст.;
- диастолическое давление в легочной артерии не более 15 мм рт. ст.;
- сердечный индекс не более 3 л/(мин·м²).

К артериальным вазодилататорам относятся: апрессин (гидралазин), блокаторы α -адренорецепторов (тропафен, фентоламин), миноксидил, антагонисты кальция. Механизм действия препаратов см. в гл. "Лечение гипертонической болезни".

Апрессин (гидралазин) — выпускается в таблетках по 25 мг для приема внутрь. Оптимальной дозой для лечения хронической недостаточности кровообращения является 50-75 мг 3-4 раза в день. Препарат снижает артериолярный тонус и внутриаортальное сопротивление, облегчает опорожнение левого желудочка, увеличивает сердечный выброс на 30-50%. Снижение сопротивления опорожнению левого желудочка в аорту уменьшает клапанную регургитацию под действием апрессина, в связи с чем апрессин эффективен при митральной и аортальной недостаточности. Однако изолированное применение апрессина при выраженной недостаточности кровообращения не устраняет левожелудочковую недостаточность, кроме того, при этом не уменьшается гипертрофия левого желудочка, а при длительном применении препарата возможно развитие толерантности.

Основными показаниями для назначения апрессина являются митральная и (или) аортальная недостаточность с умеренной декомпенсацией, декомпенсированное гипертоническое сердце и хроническая недостаточность кровообращения с низким сердечным выбросом и резкой констрикцией артериол. Апрессин целесообразно комбинировать с венозными вазодилататорами и мочегонными средствами. Эффективна комбинация апрессина и нитросорбида (Н.А.Мазур, 1996).

Побочные явления при лечении апрессинном: головная боль, задержка натрия, воды, тошнота, рвота, тахикардия (за счет усиления активности симпатoadренальной системы), волчаночноподобный синдром.

В ходе лечения апрессинном следует контролировать АД в связи с гипотензивным действием препарата.

Миноксидил — является мощным артериолодилататором, сосудорасширяющее действие обусловлено активацией (открытием) калиевых каналов (подробно см. в гл. "Лечение гипертонической болезни"). Препарат выпускается в таблетках по 0.005 г и наиболее показан при развитии декомпенсации у больных с гипертонической болезнью. Он улучшает гемодинамику и функцию левого желудочка, при этом уменьшаются симптомы недостаточности кровообращения и повышается толерантность к физическим нагрузкам.

Начальная доза миноксидила составляет 5 мг в сутки, затем каждые 2-3 дня повышают суточную дозу на 5 мг (под контролем АД) до достижения желаемого эффекта. Обычно суточная доза меньше 40 мг. Следует помнить о том, что миноксидил повышает активность симпатoadренальной системы, вызывает значительную тахикардию, задержку натрия и воды. В связи с тахикардией препарат может вызвать повышение потребности миокарда в кислороде и поэтому нецелесообразен при лечении больных с недостаточностью кровообращения на почве ИБС. Возможно даже учащение приступов стенокардии в связи с расширением непораженных коронарных артерий ("синдром обкрадывания").

Лечение миноксидилом следует сочетать с диуретиками и периферическими венозными вазодилататорами (нитратами).

Тропафен, фентоламин — блокируют одновременно пре- и постсинаптические α -адренорецепторы и расширяют артерии и артериолы. Одновременно эти препараты обладают слабым β_1 -стимулирующим действием, активируют сердечную деятельность, повышают сердечный выброс на 20%, обладают небольшим венодилатирующим действием.

Тропафен выпускается в ампулах по 1 мл 2% раствора, применяется преимущественно для купирования острой левожелудочковой недостаточности (отека легких). Вводится внутривенно капельно в дозе 10 мл 1% раствора (200 мг) в 200 мл изотонического

раствора натрия хлорида со скоростью 5-7 капель в минуту под контролем АД.

Побочные действия **тропафена**: тахикардия, снижение АД (возможен ортостатический коллапс через 2-3 ч после окончания введения препарата), приступы стенокардии.

Фентоламин выпускается в таблетках по 0,025 г, применяется преимущественно при хронической недостаточности кровообращения вследствие аортальной и митральной **регургитации**. Суточная доза препарата составляет 150-200 мг в 4 приема. Препарат умеренно увеличивает сердечный выброс, незначительно влияет на АД. Рекомендуются применять фентоламин вместе с салуретиками и сердечными гликозидами.

Антагонисты кальция — обладают выраженным вазодилатирующим действием с преимущественным влиянием на артериальное русло, снижают общее периферическое сопротивление. Следовательно, антагонисты кальция уменьшают **посленагрузку** на левый желудочек. Однако их применение при тяжелой застойной сердечной недостаточности со снижением систолической функции ограничено в связи с тем, что все без исключения антагонисты кальция обладают отрицательным **инотропным** действием. Следует также учитывать, что пораженный миокард отличается повышенной чувствительностью к кардиодепрессорному действию антагонистов кальция. Имеются данные о неблагоприятном влиянии нифедипина на прогноз при сердечной недостаточности.

Наиболее значительно отрицательное **инотропное** действие выражено у верапамила и наименее — у препаратов продленного действия из группы **дигидропиридина** (никардипин, нисолдипин, фелодипин). Кроме того, антагонисты кальция могут вызвать артериальную гипотензию у больных с застойной сердечной недостаточностью.

В решении ученого совета НИИ кардиологии КНЦ РАМН "Современная концепция применения антагонистов кальция в кардиологии" (1996) указывается, что применение коротко действующих антагонистов кальция не показано для лечения больных с сердечной недостаточностью и сниженной сократимостью левого желудочка. Окончательно место антагонистов кальция в лечении сердечной недостаточности пока не определено.

6.3. Вазодилаторы смешанного действия

Дилататоры смешанного действия вызывают одновременно дилатацию вен и артерий, снижая после- и **преднагрузку** на сердце. Они значительно понижают потребность миокарда в кислороде. Препараты этой группы применяются при тяжелой недостаточности кровообращения, перегрузке малого круга и низком сердечном выбросе, при застойной **дилатационной** кардиомиопатии, постинфарктном кардиосклерозе, поздних стадиях аортальной и митральной недостаточности при следующих условиях:

- ЦВД не менее 10 мм рт. ст.;
- АД более 110/80 мм рт. ст.;
- диастолическое АД в легочной артерии не менее 20 мм рт. ст.;
- сердечный индекс менее 2.5 л/(мин·м²).

К вазодилаторам смешанного действия относятся: натрия нитропруссид, празозин, ингибиторы АПФ. Б. А. Сидоренко и Д. В. Преображенский (1995) рассматривают ингибиторы АПФ отдельно от периферических вазодилаторов.

При лечении вазодилаторами смешанного действия не только уменьшаются пред- и посленагрузка, но значительно снижается потребность миокарда в кислороде, повышается сердечный выброс.

Натрия нитропруссид (нанипрус, ниприд) — применяется внутривенно капельно, выпускается в ампулах, содержащих по 0.025 и 0.05 г вещества.

Вазодилатирующее действие натрия нитропруссида связывают с действием оксида азота. Кроме того, натрия нитропруссид препятствует входу Ca^{++} в гладкомышечную клетку сосудов, что вызывает вазодилатацию.

Методика применения натрия нитропруссида: 50 мг препарата растворяются в 2 мл 5% раствора декстрозы (фирменный растворитель), а затем в 500 мл 5% раствора глюкозы. Внутривенное капельное введение начинают со скоростью 5 капель в минуту, затем каждые 15 мин скорость введения увеличивают на 10 капель в минуту до оптимальной. Критерием оптимальной скорости введения является снижение АД на 20-25% по сравнению с исходным, но диастолическое АД должно быть не ниже 60 мм рт. ст. Действие препарата начинается через 5-7 мин после начала введения, прекращается через 30 мин после окончания введения.

Побочные действия натрия нитропруссида: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли в животе, повышение температуры тела.

Натрия нитропруссид применяется при острой левожелудочковой недостаточности и очень выраженном обострении хронической недостаточности кровообращения. Уже на 5-й минуте введения препарата уменьшаются одышка, набухание шейных вен, количество застойных хрипов в легких. Препарат активно снижает пред- и постнагрузку, обладает **вазодилатирующим** действием на сосуды легких и бронхов, уменьшая таким образом легочную гипертензию, повышает сердечный выброс.

После получения положительного результата при внутривенном капельном введении натрия нитропруссида далее необходимо переходить к приему вазодилаторов внутрь.

Празозин (минипресс, пратсиол, адверзутен) -- выпускается в таблетках по 1, 5 и 10 мг.*Празозин является селективным блокаде постсинаптических α -адренорецепторов. Блокада постси-

наптических α -адренорецепторов приводит к увеличению количества норадреналина, возвращающегося к пресинаптическому концу ганглия, что через механизм обратной связи уменьшает синтез и выделение катехоламинов в организм.

Празозин вызывает дилатацию одновременно артериол и венул, наряду с этим не увеличивает ЧСС. Препарат обладает пролонгированным действием, которое начинается через 30 мин после приема, достигает максимума через 1-3 ч, продолжается 5-6 ч (по некоторым данным — до 10 ч).

Лечение следует начинать с дозы 0.5 мг на прием 2-3 раза в день, после приема первой дозы больной должен соблюдать постельный режим в течение 2-3 ч из-за возможного развития ортостатической артериальной гипотензии. В последующие дни обычно это осложнение не развивается. В дальнейшем под контролем АД дозы празозина постепенно повышаются до 1-5 мг на прием 3-4 раза в день.

На 4-10-й день приема празозина наблюдается снижение его эффекта в связи с развитием тахифилаксии к препарату, однако в дальнейшем действие препарата вновь восстанавливается.

При лечении празозином венозный тонус снижается на 60-70%, общее периферическое сопротивление — на 30-40%, сердечный выброс увеличивается на 30-40%, АД снижается на 20%.

Празозин уменьшает напряжение и размеры миокарда, снижает потребление кислорода и, следовательно, переводит сердце на более экономный режим работы, повышает толерантность к физической нагрузке.

Побочные явления при лечении празозином: снижение АД, головокружение, обмороки, сухость во рту, нарушение функции кишечника, тошнота. Однако эти побочные действия не бывают очень выраженными.

Тримазозин — препарат, по механизму действия близкий к празозину, назначается по 100-300 мг 4 раза в день.

6.4. Ингибиторы АПФ

В патогенезе хронической недостаточности кровообращения важную роль играет активация системы ренин-ангиотензин-II-альдостерон, что ведет к венозной и артериальной вазоконстрикции, задержке воды и натрия, увеличению ОЦК, возрастанию пред- и постнагрузки на левый желудочек.

В связи с этим в последнее десятилетие при лечении больных с хронической недостаточностью кровообращения все более широкое применение находят лекарственные средства, ингибирующие АПФ и снижающие образование ангиотензина II.

6.4.1. Механизм действия ингибиторов АПФ

Ингибиторы АПФ блокируют активность одного из ключевых ферментов системы ренин-ангиотензин II-альдостерон — ангио-

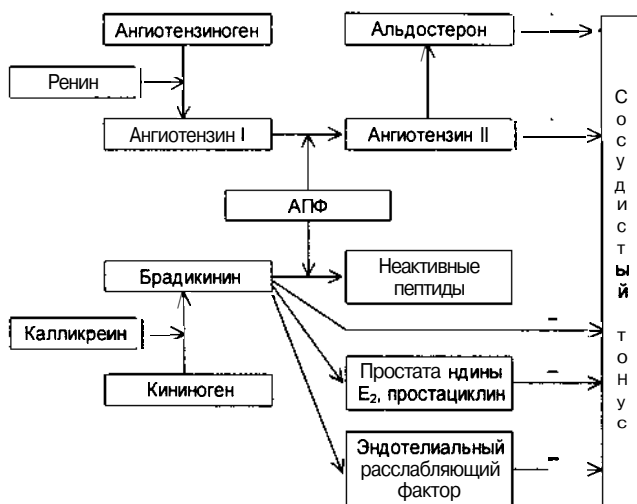


Рис. 11. Схема взаимодействия АПФ, ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой систем, вазодилатирующих простагландинов и эндотелиального расслабляющего фактора, их влияние на сосудистый тонус.

тензинпревращающего, который способствует превращению неактивного ангиотензина I в высокоактивный ангиотензин II. Взаимодействие АПФ и ренин-ангиотензиновой системы представлено на рис. 11.

В результате блокады АПФ развиваются следующие эффекты (Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1995).

1. Гемодинамические эффекты:

- системная артериальная вазодилатация (снижение общего периферического сосудистого сопротивления и посленагрузки на левый желудочек);
- венозная вазодилатация (снижение давления наполнения желудочков, т.е. преднагрузки);
- предотвращение прогрессирования дилатации левого желудочка и обратное развитие гипертрофии левого желудочка (кардиопротекция); это обусловлено подавлением локальной, миокардиальной РААС;
- коронарная вазодилатация (увеличение коронарного кровотока);
- улучшение регионарного кровообращения в почках, головном мозге, скелетной мускулатуре, сердце и других органах;

- нефропротекторное действие;
 - подавление гипертрофии гладкой мускулатуры сосудистой стенки, т.е. гиперплазии и пролиферации гладкомышечных клеток (ангиопротекция);
 - предотвращение развития толерантности к нитратам и потенцирование вазодилатирующего действия нитратов;
 - нормализация функции барорефлекторных механизмов сердца и крупных сосудов.
2. Модуляция **нейрогуморальной** активации:
- снижение продукции ангиотензина II (т.е. снижение активности ренин-ангиотензиновой системы);
 - уменьшение синтеза и секреции **альдостерона** и, следовательно, снижение задержки натрия и **воды**, уменьшение объема циркулирующей крови;
 - подавление образования **норадреналина** (снижение активности **симпатoadреналовой** системы);
 - торможение разрушения и повышение содержания в крови и тканях **брадикинина**, обладающего **вазодилатирующим** действием. **Брадикинин** оказывает **натрийуретическое** действие, стимулирует секрецию **простагландина E₂**, **простаглицлина** и **эндотелиального** расслабляющего фактора, обладающих сосудорасширяющим и **антиагрегантным** действием;
 - повышение секреции и активности предсердного **натрийуретического** гормона.
3. Прочие эффекты:
- задержка калия,
 - увеличение диуреза и **натрийуреза**;
 - улучшение метаболизма глюкозы (повышение чувствительности периферических тканей к действию инсулина);
 - потенцирование **эндотелийзависимой вазодилатации** в ответ на **ацетилхолин** и серотонин;
 - уменьшение на 30% частоты возникновения желудочковых аритмий, особенно связанных с **гипокалиемией** и (или) реперфузией миокарда;
 - снижение активности перекисного окисления **липидов** (**антиоксидантное** действие).

Следует подчеркнуть, что ингибиторы АПФ вызывают выраженную **вазодилатацию** артерий и вен. При этом отсутствует тахикардия в ответ на системную вазодилатацию. Опосредованное этим снижение **преднагрузки** (конечного диастолического объема

левого желудочка) и **посленагрузки** (общего периферического сосудистого сопротивления) на сердце способствует улучшению его систолической и диастолической функций.

В зависимости от характера химической группы в молекуле ингибиторов АПФ, ответственной за взаимодействие с активным центром АПФ, различают:

- ингибиторы АПФ, содержащие **сульфгидрильную** группу: **каптоприл** (табл. по 12,5, 25, 50, 100 мг), **пивалоприл**, **зофеноприл**, **метиоприл**, **мовелтиприл**, **алацеприл**;
- ингибиторы АПФ, содержащие **карбоксильную** группу: **эналаприл** (табл. по 5, 10, 15, 20 мг), **лизиноприл** (табл. по 5, 10, 20 мг), **цилазаприл**, **рамиприл** (табл. по 1,25, 2,5, 5, 10 мг), **периндоприл** (табл. по 4 мг), **беназеприл**, **квинаприл**;
- **фосфорсодержащие** ингибиторы АПФ: **фозиноприл** (табл. 58).

Табл. 58. Классификация, сравнительная характеристика и терапевтические дозы ингибиторов АПФ

Препарат	Патентованное название	Суточная доза, мг	Кратность приема*	Начало действия, ч	Длит. действия, ч
<i>Препараты, содержащие SH-группу</i>					
Каптоприл	Капотен, алкадил, ангиоприл, тензиомин, алокапто, систоприл, ацетин, ацеприл, алопресин, каприл	75-200	2-3	1	4-6
Метиоприл		150-450	2-3	1	4-6
Мовелтиприл	Алтиоприл	30-60	1-2	2	8-12
Алацеприл		25-75	1-2	2	8-12
Зафеноприл**		30-60	1-2	2	8-12
<i>Препараты, содержащие карбоксильную группу</i>					
Эналаприл	Ренитек , вазотек, энап, знам , энвас, оливин, кса-неф , энаприн, лот-	2,5-40	1-2	1-2	24

Препарат	Патентованное название	Суточная доза, мг	Кратность приема*	Начало действия, ч	Длительность действия, ч
Лизиноприл	риаль Привинил, зестрил , синоприл, корик	10-80	1-2	2	24
Квинаприл	Аккупро , аккуприл	10-80	1-2	2	24
Рамиприл	Тритаце, вездил , альтаце , деликс	5-20	1-2	2	24
Беназеприл	Лотензин, цибацен	5-40	1-2	2-4	24
Периндоприл	Престариум	4-16	1-2	2	24
Спираприл**		12-50	1-2	2	24
Трандолаприл	Битен	0.5-4	1-2	2	24
Цилазаприл	Инхибейс	5-20	1-2	2	24
<i>Препараты, содержащие фосфонильную группу</i>					
Фозиноприл**	Моноприл, фозинорм	10- 160	1-2	1-2	12-24
<i>Препараты, содержащие гидроксамовую группу</i>					
Индраприл		?	?		

Примечания:

* — Кратность приема зависит от исходного уровня АД. При артериальной гипертензии кратность приема может быть наименьшей (если не назначаются большие дозы), в то время как при нормальном или сниженном АД применяются небольшие дозы препаратов, причем даже ингибиторы АПФ с продолжительным действием лучше назначать не в один, а в два приема.

** — Препараты с двумя путями элиминации — почечной экскрецией и выведением через ЖКТ (биотрансформация и выведение с желчью в неизменном виде).

? — сведения отсутствуют

Среди препаратов, содержащих SH-группу, наибольшего внимания заслуживает **каптоприл**. Он является активным препаратом, выделяется почками, что ограничивает применение при нарушении их функции. Назначается обычно 2 раза в сутки (в тяжелых случаях 3-4 раза в сутки). Наличие SH-группы в молекуле обеспечивает дополнительное кардиопротекторное действие. Другие препараты этой группы мало известны и применяются редко.

Ингибиторы АПФ, содержащие карбоксильную группу, превосходят каптоприл по длительности действия, применяются однократно (лишь в тяжелых случаях — двукратно), дозировки их ниже вследствие более сильной блокады АПФ. Метаболизируются в организме и действуют за счет метаболитов (кроме лизинопри-

ла). Препараты этой группы выделяются преимущественно почками, что требует снижения доз при почечной недостаточности.

Препарат, содержащий фосфонильную группу, *фозиноприл* действует за счет метаболита *фозиноприлата*, принимается один раз в сутки, выводится почками и ЖКТ. При нарушении функции почек фозиноприл инактивируется преимущественно печенью, а при печеночной недостаточности максимально активно выделяется почками.

Эталонным ингибитором АПФ для лечения сердечной недостаточности является *каптоприл*, а самым удобным и безопасным — *фозиноприл*.

Большинство ингибиторов АПФ, за исключением *каптоприла* и *лизиноприла*, выпускаются в форме пролекарств (в виде эфиров), которые в организме превращаются в активные метаболиты. Это обеспечивает хорошее всасывание препарата в ЖКТ и продолжительное его действие (большинство ингибиторов АПФ можно применять 1-2 раза в сутки).

В зависимости от периода полувыведения и продолжительности действия ингибиторы АПФ предлагается делить на два поколения:

- препараты I поколения (короткого действия, содержащие SH-группу) — *каптоприл* и др.;
- препараты II поколения (продолжительного действия, содержащие карбоксильную и фенольную группы).

6.4.2. Показания к назначению ингибиторов АПФ при хронической недостаточности кровообращения

- Начальная стадия ХНК, в том числе доклиническая, в качестве средства монотерапии, так как ингибиторы АПФ замедляют прогрессирование декомпенсации.
- Тяжелая ХНК, в том числе резистентная к традиционному лечению, в качестве дополнения к лечению сердечными гликозидами и диуретиками.
- ХНК любой стадии на фоне синусового ритма (в том числе при тахи- и брадикардии) в комбинации с диуретиками.
- ХНК любой стадии в сочетании с артериальной и (или) легочной гипертензией, а также *экстрасистолией*.
- ХНК любой стадии в сочетании с сахарным диабетом, в том числе при диабетической ангио- и нефропатии.
- ХНК на фоне легочной гипертензии и хронического легочного сердца различного генеза.
- ХНК на фоне атриовентрикулярной блокады любой степени и синдрома слабости синусового узла.

Ингибиторы АПФ эффективны при хронической недостаточности кровообращения, развившейся на фоне ИБС, недостаточности клапанов сердца, дилатационной кардиомиопатии, миокардитов. У больных с хронической недостаточностью кровообращения с мерцанием и трепетанием предсердий применение ингибиторов АПФ без сердечных гликозидов нецелесообразно. При ХНК на фоне сохраненного синусового ритма целесообразно комбинированное применение ингибиторов АПФ с диуретиками, особенно в тех случаях, когда сердечные гликозиды малоэффективны или не показаны (например, миокардиты, дилатационная кардиомиопатия), а также при интоксикации сердечными гликозидами. При наличии исходной желудочковой экстрасистолии у больных ХНК на фоне лечения ингибиторами АПФ наблюдается ее уменьшение.

Ингибиторы АПФ могут применяться также для профилактики приступов острой лево- и правожелудочковой недостаточности.

6.4.3. Методика лечения ингибиторами АПФ

Первое назначение и подбор дозы ингибиторов АПФ лучше проводить в условиях стационара, а затем после получения оптимального терапевтического эффекта проводится длительная поддерживающая терапия в амбулаторных условиях (от нескольких месяцев до нескольких лет).

При первом назначении ингибитора АПФ проводится острый лекарственный тест с предполагаемой дозой препарата, обычно минимальной, содержащейся в таблетке (например, 12,5 мг каптоприла или 5 мг эналаприла, лизиноприла, 1,25 мг рамиприла), с контролем общего самочувствия больного, измерением АД и ЧСС в течение суток: в первые 3 ч после приема каждые 30 мин, затем каждый час в течение 6 ч и далее через каждые 2 ч. Желательно также исследовать параметры гемодинамики и функции сердца при помощи эхокардиографии и реографии перед назначением ингибиторов АПФ и на высоте его гипотензивного эффекта (через 1-1,5 ч после приема каптоприла, 2-3 ч после приема эналаприла). Тест позволяет определить переносимость препарата, степень снижения АД, влияние выбранной дозы на клинические проявления хронической недостаточности кровообращения, показатели гемодинамики. При хорошей переносимости далее можно постепенно повышать дозировки.

У больных с хронической недостаточностью кровообращения средние терапевтические дозы каптоприла составляют:

- для капотена (каптоприла) 75 мг в сутки (по 25 мг 3 раза в день), возможно повышение дозы до 150 мг в сутки (под тщательным контролем АД);
- для эналаприла 10-20 мг в сутки в 2 приема;
- для лизиноприла 10-20 мг в сутки в 1 прием;

- для **рамиприла** 5 мг в сутки в 1 прием, при необходимости можно повысить суточную дозу до 10 мг;
- для **периндоприла** 4 мг 1 раз в сутки;
- для **цилазаприла** 2,5-5 мг 1 раз в сутки;
- для **беназеприла** 10-20 мг в сутки в 1-2 приема.

У больных с хронической недостаточностью кровообращения при исходной артериальной **гипотензии** лечение следует начинать с минимальных дозировок **капотена (каптоприла)** — по 6,25 мг 2-3 раза в день под тщательным контролем АД и повышать дозы очень осторожно. Если АД продолжает снижаться, препарат следует отменить.

При длительном лечении ингибиторами АПФ ослабления эффективности при хронической недостаточности кровообращения не наблюдается.

Всасывание **эналаприла** и **лизиноприла** в ЖКТ не зависит от приема пищи, в то время как всасывание **каптоприла** уменьшается на 30-40% при одновременном приеме пищи. Поэтому **каптоприл** необходимо принимать только натощак (до еды), **эналаприл** и **лизиноприл** — независимо от времени приема пищи. **Каптоприл** и **лизиноприл** являются активными формами ингибиторов АПФ, в то время как **эналаприл**, **рамиприл** и другие ингибиторы АПФ — неактивными (или пролекарствами), которые в печени превращаются в активные **диацидные** соединения. Поэтому у больных с нарушенной функцией печени эффективность **эналаприла** и **рамиприла** будет снижаться.

Основной путь элиминации ингибиторов АПФ — почечная экскреция. При снижении скорости **клубочковой** фильтрации выведение ингибиторов АПФ уменьшается, поэтому при нарушенной функции почек дозу ингибиторов АПФ следует уменьшить.

Продолжительность **вазодилатирующего** действия ингибиторов АПФ превышает период полувыведения и составляет для **каптоприла** около 10-12 ч, для препаратов II поколения — более 24 ч.

Положительный клинический эффект ингибиторов АПФ (уменьшение симптоматики хронической недостаточности кровообращения, в частности, одышки, увеличение переносимости нагрузок) зависит от исходной активности РААС. По данным КНЦ РАМН при **высокоренинной** ХСН эффективность ингибиторов АПФ превышает 92%, при **норморенинной** — составляет 73%.

В. Ю. Мареев (1994) приводит клинические критерии, позволяющие прогнозировать наличие у больного **высокоренинной** формы ХСН:

- низкое пульсовое давление (20 мм рт. ст. и ниже);
- высокое ЦВД более 10 мм рт. ст. (шейные вены остаются набухшими в положении больного стоя или сидя);

- гипонатриемия ниже 135 ммоль/л (после регулярного применения диуретиков и в период, когда мочегонный ответ на привычные дозы диуретиков ослабевает);
- периферическая вазоконстрикция (бледно-синюшные и холодные конечности).

В. Ю. Мареев (1994) указывает, что при высокоренинной форме хронической сердечной недостаточности ингибиторы АПФ являются единственным эффективным средством, а использование сердечных гликозидов, вазодилататоров и мочегонных средств практически недействительно. Наряду с этим, ингибиторы АПФ эффективны и при начальных стадиях хронической сердечной недостаточности при нормальной активности РААС.

Влияние ингибиторов АПФ на функцию почек

В литературе широко обсуждается вопрос о влиянии ингибиторов АПФ на функцию почек. Исследованиями Г. Г. Арабидзе (1983), И. Е. Тареевой (1995) было показано, что **каптоприл** не вызывает органических изменений клубочков почек, улучшает почечную гемодинамику, снижает сопротивление почечных сосудов и увеличивает скорость **клубочковой** фильтрации как при нормо-, так и при высокоренинной формах хронической сердечной недостаточности. Результаты **многоцентрового, плацебо-контролируемого** исследования под руководством Lewis (1993) доказали наличие у ингибиторов АПФ нефрозащитного действия. Они не вызывают почечной недостаточности. Однако следует учесть, что почти все ингибиторы АПФ (кроме **фозиноприла**) выводятся из организма почками, поэтому при наличии ХПН необходимо снизить оптимальную дозу препарата в 2-3 раза и проводить тщательный контроль за уровнем креатинина плазмы и **протеинурии**.

6.4.4. Противопоказания к назначению ингибиторов АПФ

Противопоказания к назначению ингибиторов АПФ и предосторожности при их применении:

- индивидуальная непереносимость;
- беременность (проникают через плаценту);
- лактация (выделяются с молоком матери);
- первичный **гиперальдостеронизм**;
- двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз почечной артерии единственной почки;
- следует соблюдать осторожность при назначении этих препаратов больным с выраженным нарушением функции печени и почек;
- ингибиторы АПФ, как и другие периферические **вазодилататоры**, нецелесообразны при хронической недостаточности

кровообращения на фоне стенозов клапанов сердца, а также субаортального стеноза в связи с возможностью снижения эффективности работы левого желудочка;

- следует соблюдать осторожность при лечении хронической недостаточности кровообращения на фоне артериальной гипотензии; в этой ситуации лечение ингибиторами АПФ принципиально возможно, но небольшими индивидуальными дозами, иногда при этом целесообразно отменить диуретики; не следует допускать снижения АД менее 100/60 мм рт. ст.

6.4.5. Влияние ингибиторов АПФ на выживаемость больных

В настоящее время за рубежом завершены рандомизированные контролируемые исследования длительного применения ингибиторов АПФ при хронической недостаточности кровообращения. Эти исследования показали, что ингибиторы АПФ не только улучшают качество жизни больных хронической недостаточностью кровообращения различных стадий, но и их выживаемость, чего не наблюдается при применении традиционной терапии (сердечные гликозиды + диуретики) и других периферических вазодилататоров.

В исследовании Consensus I (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, 1987) показано, что лечение эналаприлом достоверно снижает смертность (на 40%) после 6 месяцев терапии.

В исследовании V-He-FTII (Vasodilator-Heart Failure Trial, 1991) установлено, что при лечении больных хронической недостаточностью кровообращения II-III функциональных классов эналаприлом смертность была значительно ниже по сравнению с больными, получавшими лечение гидралазином и изосорбида динитратом.

Самым продолжительным и крупным исследованием SOLD (Studies of Left Ventricular Dysfunction, 1991) установлено снижение общей смертности на 16%, сердечно-сосудистой смертности на

Табл. 59. Сводные данные о влиянии периферических вазодилататоров на смертность больных с хронической недостаточностью кровообращения

Препараты	Относительный риск смертности	
си-Ад реноблокаторы	1.13	(0.79-1.69)
Гидралазин	0.94	(0.32-2.56)
Нитраты	2.26	(0.58-8.84)
Гидралазин + нитраты	0.81	(0.55-1.18)
Ингибиторы АПФ	0.51	(0.34-0.75)

Примечание: за 1.0 принята смертность в контрольной группе; показатель относительного риска более 1.0 указывает на увеличение смертности, менее 1.0 — на ее уменьшение. В скобках приведены доверительные границы соответствующих показателей.

18%, смертности от прогрессирующей сердечной недостаточности на 22% в группе больных хронической недостаточностью кровообращения II-III функциональных классов, получавших ингибиторы АПФ, по сравнению с контрольной группой. Влияние периферических вазодилататоров на смертность больных с хронической недостаточностью представлено в табл. 59 (Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский, 1994).

Из табл. 59 видно, что ингибиторы АПФ значительно снижают смертность больных хронической недостаточностью кровообращения по сравнению с другими вазодилататорами.

В настоящее время сформировалась точка зрения, что монотерапия ингибиторами АПФ может быть также полезной у больных, перенесших обширный инфаркт миокарда, так как она предупреждает развитие тяжелой хронической недостаточности и повышает выживаемость (см. гл. "Лечение инфаркта миокарда").

На сегодняшний день, ингибиторы АПФ — единственная группа лекарственных препаратов, способных улучшить прогноз жизни больных с хронической недостаточностью кровообращения II-III функциональных классов, что делает оправданным более широкое их применение в клинической практике в сочетании с диуретиками или сердечными гликозидами.

При отсутствии ингибиторов АПФ лечение хронической недостаточности кровообращения можно проводить сочетанием венозных и артериальных вазодилататоров (например, нитросорбида и гидралазина) или вазодилататором смешанного действия празозином по изложенным выше показаниям.

6.4.6. Побочные эффекты при лечении ингибиторами АПФ

- Артериальная гипотензия как чрезмерное проявление основного фармакологического эффекта ингибиторов АПФ; в этом случае необходимо уменьшить дозу ингибитора АПФ;
- лейкопения — возникает через 2-3 месяца лечения, чаще при назначении больших доз **каптоприла** (более 150 мг в сутки); связана с **миелоидной** гипоплазией костного мозга; при длительном лечении ингибиторами АПФ необходимо определять количество лейкоцитов в крови не реже 1 раза в 2 месяца;
- увеличение **протеинурии** в начале лечения у лиц с исходно имеющейся **протеинурией**, поражением почек и тяжелой артериальной гипертензией. Однако при применении адекватных доз ингибиторов АПФ можно ожидать уменьшения степени исходной протеинурии, улучшения других показателей функции почек за счет улучшения в них кровообращения. При длительном применении ингибиторов АПФ необходимо 1-2 раза в месяц контролировать уровень протеинурии;
- кашель — механизм появления сухого кашля у больных без признаков заболевания легких на фоне приема ингибиторов

АПФ неясен; возможно, имеет значение преобладание тонуса блуждающего нерва и увеличение синтеза **РgE₂** под влиянием **брадикинина**. Кашель уменьшается или исчезает при переводе больного на **фозиноприл** или приеме **индометацина**.

- нарушение вкусовых ощущений (металлический или кислый привкус во рту, потеря вкуса) чаще наблюдается при лечении **каптоприлом** (механизм неясен);
- желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, понос, боли в животе);
- нарушение функции печени (холестаз, повышение уровня **трансаминаз** в крови);
- аллергические реакции (кожные сыпи, ангионевротический отек).

В подавляющем большинстве случаев указанные побочные реакции исчезают после уменьшения дозы препарата или его отмены. Средняя частота побочных действий ингибиторов АПФ не превышает таковую у других лекарственных средств, применяемых при лечении хронической недостаточности кровообращения.

6.4.7. Новые возможности воздействия на ренин-ангиотензиновую систему

В последние годы появились предпосылки для воздействия на другие звенья **ренин-ангиотензиновой** системы, а не только на АПФ — изучается влияние ингибиторов ренина и антагонистов рецепторов для **ангиотензина II**. Доказано существование локальной тканевой **ренин-ангиотензин-альдостероновой** системы в сердце, сосудах, ЦНС, репродуктивных органах.

В сердце **ангиотензин II** образуется с участием, в первую очередь, фермента **химазы**, а также **тонина**, **кафепсина G**, **эндотелиальной** клеточной **пептидилдипептидазы** и только 10% ангиотензина II образуется под влиянием **ангиотензинпревращающего** фермента. С помощью ингибиторов АПФ можно снизить содержание в крови и сердце только того ангиотензина II, который образуется с участием АПФ. На химазу и другие ферменты ингибиторы АПФ не действуют и с их помощью нельзя полностью подавить образование ангиотензина II.

В связи с этим большое значение приобретает внедрение в клиническую практику для лечения хронической сердечной недостаточности **блокаторов** рецепторов ангиотензина II, непосредственно подавляющих его биологические эффекты. В различных тканях (надпочечники, сердце, почки, мозг, матка) выявлены 2 основных подтипа рецепторов ангиотензина II — **AT₁** и **AT₂**. Рецепторы **AT₁** обуславливают все основные эффекты ангиотензина II: **вазоконстрикцию**, **инотропный эффект**, **гипертрофию миокарда**, стимуляцию образования **альдостерона**. Рецепторы **AT₂**, возмо-

жно, определяют влияние ангиотензина II на коллагеновый фактор роста.

Для лечения хронической недостаточности кровообращения применяется антагонист AT_1 **лосартан** (25-50 мг 1 раз в сутки). Ведутся исследования по применению других антагонистов AT_1 — **ирбесартана, валсарбана, козаара**. Козаар выпускается в таблетках по 50 и 100 мг, капсулах по 100 мг и является высокоселективным AT_1 - антагонистом. Результаты лечения лосартаном близки к результатам лечения ХНК ингибиторами АПФ.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II рекомендуются при отсутствии эффекта от применения ингибиторов АПФ или их непереносимости. В табл. 60 представлена сравнительная характеристика ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II (В. Ю. Мареев, 1995).

Табл. 60. Сравнительная характеристика ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II

Показатель	Ингибиторы АПФ	Блокаторы рецепторов ангиотензина II
Вазодилатация	Выраженная	Выраженная
Гемодинамика	Улучшается	Улучшается
Влияние на ремоделирование желудочков	Выражено	Действие слабое
Клиническое действие	Снижение функционального класса сердечной недостаточности и индекса одышка/усталость	Снижение функционального класса сердечной недостаточности и индекса одышка/усталость
Частота сердечных сокращений	Незначительно снижается	Незначительно снижается
Норадреналин	Снижается	Снижается
Альдостерон	Снижается	Снижается
Ангиотензин II	Снижается	Повышается
Вазопротекция	Выражена	Не доказана
Ренопротекция	Выражена	Не доказана
Калий	Не увеличивается	Не меняется
Кожные реакции	4-5%	Неизвестно
Мочевина и креатинин крови	Не меняются или незначительно увеличиваются	Не меняются или слегка снижаются
Кашель	5%, после отмены — у 2% больных	Не выявлен

На рис. 12 представлены возможности воздействия на систему ренин-ангиотензин II-альдостерон.

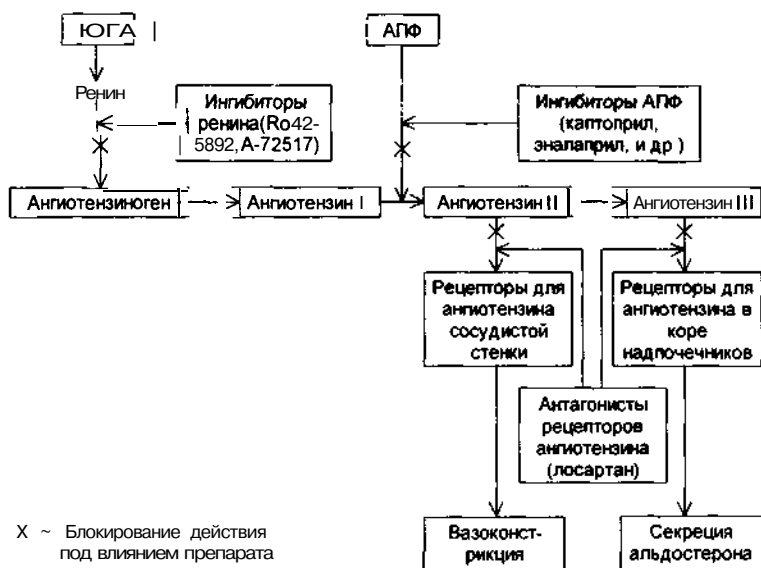


Рис. 12. Современные возможности фармакологического воздействия на ренин-ангиотензиновую систему.

6.5. Лечение рефрактерной сердечной недостаточности

Рефрактерной сердечной недостаточностью (РСН) принято называть такую сердечную недостаточность, которая не поддается рутинной терапии режимом, диетой, сердечными гликозидами и мочегонными средствами.

Различают относительную (ложную) и абсолютную рефрактерную сердечную недостаточность (Н. А. Сысоева, 1993).

При относительной РСН отсутствие эффекта обусловлено ошибками в диагностике заболевания, которое привело к сердечной недостаточности, и в лечении, а также недоучетом значения сопутствующих заболеваний и рядом других факторов.

При абсолютной РСН имеет место истинная рефрактерность в результате истощения сократительной способности миокарда и резервных возможностей организма.

6.5.1. Причины относительной (ложной) рефрактерной сердечной недостаточности

Ошибки в диагностировании причины РСН

Нераспознавание инфаркта миокарда, пороков сердца, опухолей и тромбов предсердий, подлежащих хирургическому лечению. Нераспознавание воспалительных заболеваний миокарда, эндокарда, перикарда, требующих противовоспалительной и антибактериальной терапии.

Роль сопутствующих заболеваний

Воспалительные и сосудистые заболевания легких, бронхов, рецидивирующие тромбоэмболии ветвей легочной артерии. Присоединение этих заболеваний повышает гемодинамическую нагрузку на миокард и способствует прогрессированию сердечной недостаточности. Лечение вышеназванной патологии позволяет преодолеть рефрактерность сердечной недостаточности.

Роль нарушений ритма сердца

Аритмии сердца значительно ухудшают функцию миокарда.

Тахикардии уменьшают диастолическое наполнение желудочков, повышают потребность миокарда в кислороде, увеличивают ишемию миокарда, ухудшают систолическую и диастолическую его функции.

Брадикардии ухудшают центральную гемодинамику, при мерцательной аритмии ухудшается наполнение желудочков кровью (в связи с отсутствием систолы предсердий), уменьшается систолический выброс. Утрата предсердной систолы особенно вредна у больных с концентрической гипертрофией миокарда при гипертонической болезни, гипертрофической кардиомиопатии, стенозе устья аорты. Антиаритмическая терапия улучшает состояние больных, позволяет преодолеть рефрактерность при сердечной недостаточности.

Роль осложнений основного заболевания

Осложнения основного заболевания (например, гипертонической болезни инфарктом миокарда или ИБС тромбоэмболией и т.д.) способствуют развитию рефрактерной сердечной недостаточности.

Ошибки в лечении заболевания

Рефрактерность в лечении сердечной недостаточности может быть обусловлена недостаточной дозировкой сердечных гликозидов, комбинацией гликозидов с препаратами, нарушающими всасывание сердечных гликозидов, усиливающих их разрушение в печени. Иногда причиной РСН может быть отсутствие дифференцированного подхода к лечению в зависимости от типов гемодинамики.

Типы центральной гемодинамики при РСН

Сердечная недостаточность с низким и высоким сердечным выбросом

К низкому сердечному выбросу приводят: ИБС, инфаркт миокарда, пороки сердца, дилатационная кардиомиопатия, гипертоническое сердце, миокардиты.

Высокий сердечный выброс наблюдается при тиреотоксикозе, анемии, гипернефроидном раке почки с метастазами в кости, артериовенозных шунтах, циррозе печени.

При сердечной недостаточности с низким выбросом сердечные гликозиды и положительные инотропные средства показаны и обычно эффективны. При сердечной недостаточности с высоким сердечным выбросом эти препараты неэффективны и плохо переносятся.

Систолическая и диастолическая формы сердечной недостаточности

Наиболее распространена систолическая форма сердечной недостаточности, которая характеризуется снижением сократительной способности миокарда. Диастолическая форма сердечной недостаточности характеризуется нарушением диастолического наполнения желудочков (митральный стеноз, гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатия, гипертоническое сердце, амилоидоз сердца, миксома предсердий, перикардит).

Сердечные гликозиды показаны и эффективны при систолической сердечной недостаточности и не показаны и неэффективны при диастолической сердечной недостаточности.

Коллаптоидная форма сердечной недостаточности

Коллаптоидная форма сердечной недостаточности характеризуется нормальным или сниженным сердечным выбросом, низким уровнем АД и брадикардией. Лечение сердечными гликозидами здесь невозможно из-за брадикардии, периферические вазодилаторы неприменимы вследствие гипотензии. Препаратами выбора являются негликозидные инотропные средства.

Причины рефрактерной сердечной недостаточности при ИБС:

- потеря части сокращающегося миокарда вследствие перенесенного инфаркта (снижение насосной функции левого желудочка, систолическая сердечная недостаточность);
- снижение сократительной способности миокарда вследствие повторяющихся эпизодов ишемии миокарда или постоянной ишемии (систолическая сердечная недостаточность);
- развитие аневризмы сердца и уменьшение массы сократительного миокарда после обширного трансмурального ин-

фаркта, уменьшение выброса крови за счет ее депонирования в аневризме (систолическая сердечная недостаточность);

- компенсаторное увеличение напряжения сохранившегося миокарда;
- снижение эластических свойств и податливости миокарда по мере **прогрессирования** ИБС, что приводит к ухудшению способности миокарда к расслаблению, уменьшению наполнения левого желудочка, повышению давления его заполнения (диастолическая сердечная недостаточность).

Таким образом, ИБС неблагоприятно влияет на систолическую и диастолическую функции левого желудочка, что способствует **прогрессированию** сердечной недостаточности.

Усугубление рефрактерной сердечной недостаточности рефрактерным отечным синдромом

Основными причинами рефрактерного отечного синдрома являются:

- несоблюдение больным водного и солевого режимов;
- заболевания печени и почек (нарушение выделения воды и натрия), присоединившиеся к сердечной недостаточности или существовавшие до ее развития;
- присоединение экссудативного плеврита воспалительной и раковой этиологии, **перикардального** выпота (гипотиреоз, перикардит, опухоль перикарда, синдром Дресслера), которые стабилизируют отечный синдром;
- развитие **гипоальбуминемии** и снижение онкотического давления;
- применение лекарственных средств, способствующих задержке жидкости в организме (**глюкокортикоидов**, эстрогенов, **НПВС**, гипотензивных препаратов);
- нарушение функции коры надпочечников и повышение чувствительности **дистальных** канальцев почек к **альдостерону**;
- развитие метаболического **гипохлоремического** алкалоза при лечении мочегонными средствами (см. выше);
- развитие **гипонатриемии** в ходе лечения мочегонными средствами.

6.5.2. Программа лечения рефрактерной сердечной недостаточности

1. Установить причину, которая привела к развитию ХСН, осуществить, если это возможно, этиологическое лечение ХСН (антибактериальная терапия инфекционного эндокардита, лечение

ревматизма, соответствующее лечение ИБС, хирургическое лечение пороков сердца и т.д.).

2. Провести лечение сопутствующих заболеваний печени, легких, почек, щитовидной железы и др.

3. С помощью **эхокардиографии**, **тетраполярной реографии** установить тип центральной гемодинамики и проводить лечение с учетом результатов. При низком сердечном выбросе, гипокинетическом типе гемодинамики следует применить **гликозиды**, при отсутствии эффекта провести курс лечения негликозидными инотропными средствами (**добутамином**, допаминном).

При гиперкинетическом типе гемодинамики и диастолической сердечной недостаточности следует решить вопрос о возможности применения небольших доз **β -адреноблокаторов** (под тщательным контролем АД, ЧСС, показателей гемодинамики, ЭКГ).

4. При лечении сердечными **гликозидами** произвести дифференцированный их выбор с учетом ритма сердца, функции печени, почек, содержания калия в крови, типа перегрузки миокарда, всасываемости в кишечнике. При наличии застойных явлений в ЖКТ необходимо перейти на внутривенное введение сердечных **гликозидов**. При развитии ХПН предпочтение следует отдать **дигитоксину**, который **биотрансформируется** преимущественно в печени. Назначение при ХПН **дигоксина**, **изоланида**, **строфантина**, **коргликона** нецелесообразно, так как эти препараты выводятся почками и при этом чаще наблюдаются явления **гликозидной интоксикации**. В то же время при нарушениях функции печени предпочтение отдается **дигоксину**, **изоланиду**, **строфантину**, **коргликону**.

5. Провести оптимальное лечение **диуретиками**, устранить причины **рефрактерности** отечных состояний (см. выше). Лечение рефрактерных отеков изложено в разделе, посвященном мочегонным средствам. Целесообразно использовать изолированную ультрафильтрацию крови.

6. В комплексной терапии рефрактерной сердечной недостаточности следует обязательно использовать периферические **вазодилататоры**. Выбор **вазодилататоров** производится дифференцированно с учетом типа гемодинамики, характера перегрузки миокарда, особенностей заболевания, приведшего к ХСН.

В далеко зашедших случаях следует применить **вазодилаторы смешанного действия**, в первую очередь ингибиторы АПФ.

7. При отсутствии эффекта от вышеизложенных мероприятий при лечении ХСН ставится вопрос о трансплантации сердца.

Трансплантация сердца показана больным с IV функциональным классом сердечной недостаточности по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, если возраст больного не превышает 55 лет.

Трансплантация сердца противопоказана при тяжелой легочной **гипертензии**, поражении паренхимы легких, свежей эмболии сосудов легких, активном инфекционном процессе, сахарном диа-

бете. Выживаемость больных после трансплантации сердца в течение 1 года приближается к 80%, с последующим снижением ее на 3% в течение каждого года.

7. Снижение повышенной активности симпатoadреналовой системы

Как указывалось ранее, в патогенезе хронической недостаточности важную роль играет активация симпатoadреналовой системы, что способствует не только вазоконстрикции, но и развитию аритмий, ухудшающих прогноз для жизни, а также значительно повышает потребность миокарда в кислороде.

В связи с этим в последние годы стали обсуждать возможность применения для лечения ХСН блокаторов β -адренорецепторов.

Механизм положительного действия β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности:

- снижение симпатoadреналовой активности и симпатической стимуляции сердца, что приводит к замедлению сердечного ритма, снижению потребности миокарда в кислороде, предотвращению гибели **кардиомиоцитов** у **декомпенсированных** больных;
- уменьшение гипертрофии миокарда;
- снижение активности **ренин-ангиотензиновой** системы;
- антиаритмический эффект, **антифибрилляторное** действие;
- улучшение **диастолической** функции сердца;
- снижение уровня антидиуретического гормона в крови;
- уменьшение пред- и посленагрузки.

Точка зрения о целесообразности лечения больных с ХСН β -адреноблокаторами пока не является общепризнанной.

Показания к назначению β -адреноблокаторов при ХСН:

- гипертонический тип гемодинамики у декомпенсированных больных;
- сочетание сердечной недостаточности и стенокардии напряжения;
- диастолическая сердечная недостаточность;
- наличие аритмий при ХСН;
- сочетание ХСН с артериальной гипертензией;
- как дополнение к сердечным **гликозидам** при декомпенсации сердечной деятельности у больных с тахисистолической формой мерцательной аритмии или синусовой тахикардией, если

применение адекватных доз сердечных гликозидов не дает эффекта.

Начинать лечение β -адреноблокаторами надо с малых доз (1/4 минимальной терапевтической), постепенно увеличивая их, ориентируясь на ЧСС, степень выраженности признаков недостаточности кровообращения, АД. β -Адреноблокаторы не являются средством монотерапии и должны применяться только в комбинации с диуретиками, ингибиторами АПФ, а при необходимости, с сердечными гликозидами. При прогрессировании сердечной недостаточности β -адреноблокаторы следует отменить.

Установлено положительное влияние β -адреноблокаторов на функцию миокарда у больных гипертрофическими кардиомиопатиями, гипертонической болезнью, ИБС.

В рандомизированных исследованиях (R. Engelmeier, 1985; J. Anderson, 1989) установлено, что лечение больных дилатационной кардиомиопатией метопрололом снижает летальность, приводит к уменьшению функционального класса сердечной недостаточности, увеличению фракции выброса левого желудочка, уменьшению конечного диастолического размера левого желудочка, повышению толерантности к физическим нагрузкам.

Положительный эффект β -адреноблокаторов при лечении ХСН, обусловленной ИБС, ревматическими пороками сердца, дилатационной кардиомиопатией и миокардитом установлен также Ю. М. Лопаткиным с соавт. (1993).

Большинство исследователей для лечения больных ХСН применяют *метопролол* (спесикор) — кардиоселективный β -адреноблокатор.

Метопролол при ХСН начинают принимать в минимальной суточной дозе 6.25-12.5 мг с постепенным ее увеличением 1-2 раза в неделю до 100-150 мг. При систолическом АД ниже 90 мм рт. ст. и ЧСС менее 60 мин⁻¹ максимальную суточную дозу препарата устанавливают меньше 100 мг.

Возможно применение также других β -адреноблокаторов, в частности *пропранолола* в средней суточной дозе 40-60 мг, *окспренолола* в суточной дозе 60 мг.

При лечении β -адреноблокаторами следует помнить о возможных побочных действиях: артериальной гипотензии, брадикардии, замедлении атриовентрикулярной проводимости, нарушении показателей липидного обмена (подробно см. в гл. "Лечение ишемической болезни сердца").

К. Chatterjee (1989) высказывает предположение о потенциальных преимуществах целипролола (селективного антагониста β_1 - и агониста β_2 -адренорецепторов) при лечении хронической сердечной недостаточности.

Все же следует считать, что в настоящее время вопрос о применении β -адреноблокаторов в лечении хронической сердечной

недостаточности окончательно не решен и надо соблюдать большую осторожность при назначении этих препаратов, так как они могут ухудшить сократительную функцию миокарда.

Значительная часть больных с хронической сердечной недостаточностью умирают внезапно от желудочковых аритмий. В связи с этим в последние годы для лечения больных хронической сердечной недостаточностью стали применять *кордарон*. Препарат обладает антиадренергическим действием, оказывает тормозящее влияние на α - и β -адренорецепторы сердечно-сосудистой системы, не вызывая полной их блокады. Кордарон также снижает общее периферическое сопротивление, уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет разгрузки сердца, обладает антиангинальным и антиаритмическим действием. Наряду с этим препарат практически не оказывает отрицательного влияния на сократительную функцию миокарда.

Подробно о механизме действия кордарона и побочных его эффектах см. в гл. "Лечение ишемической болезни сердца".

Установлено, что кордарон способен увеличить продолжительность жизни больных хронической сердечной недостаточностью за счет снижения частоты внезапной аритмической смерти. Он наиболее показан при ХСН в сочетании с желудочковыми аритмиями. Назначают кордарон внутрь по 200 мг 3 раза в день после еды в течение 5 дней, затем по 200 мг 2 раза в день в течение 5-7 дней, а затем по 200 мг 1 раз в день ежедневно с двухдневным перерывом в неделю.

При совместном применении кордарона и дигоксина следует учесть, что кордарон на 65% увеличивает содержание дигоксина в плазме крови.

8. Метаболическая и антиоксидантная терапия, применение антигипоксантов

Метаболическая терапия преследует цель — улучшить обменные процессы в миокарде и образование в нем энергии. В комплексной терапии хронической сердечной недостаточности применение метаболических средств является целесообразным. Рекомендуются следующие лекарственные препараты.

Поливитаминные сбалансированные комплексы (дуовит, олиговит — назначаются по 1 таблетке 1 раз в день в течение 1 месяца, *ундевит, декамевит* — по 1-2 таблетки 3 раза в день).

Анаболические стероидные средства (улучшают синтез белка в миокарде): ретаболил — вводится внутримышечно по 1 мл 1 раз в 2 недели, курс лечения — 2-3 инъекции (ретаболил обычно назначается больным с выраженными дистрофическими изменениями органов).

Дипромоний — выпускается в таблетках по 0.02 г, назначается по 1 таблетке 3 раза в день, после еды в течение 20 дней (оказывает положительное влияние на липидный обмен).

Пиридоксальфосфат — кофермент витамина В₆, участвует в 20 реакциях обмена, главным образом в переносе аминогруппы с аминокислоты на кетокислоту, нормализует жировой обмен. Выпускается в таблетках по 0.01 г, назначается по 1-2 таблетки 3 раза в день в течение месяца.

Липоевая кислота — кофермент, участвующий в окислительном декарбоксилировании пировиноградной и α-кетокислот, играет важную роль в процессе образования энергии. Выпускается в таблетках по 0.025 г, назначается по 1-2 таблетки 3 раза в день после еды в течение 1-2 месяцев.

Кокарбоксилаза — кофермент витамина В₁, входит в состав пируватдегидрогеназы, α-кетоглутаратдегидрогеназы, транскетолазы, которые принимают участие в углеводном обмене. Вводится внутримышечно по 50-100 мг 1 раз в день в течении 20-30 дней.

Кобамамид — кофермент витамина В₁₂, обладает анаболическим действием, участвует в обмене аминокислот, белков, липидов. Назначается внутрь по 0.001-0.002 г 3 раза в день или внутримышечно по 0.001 г 2 раза в день.

Рибоксин (инозинмонофосфат, инозин) — является источником гипоксантина, рибозы, включающихся в синтез адениловых нуклеотидов и таким образом активирующих метаболические процессы. Назначается внутрь по 0.4 г (2 таблетки) 3 раза в день в течение 2 месяцев. Может применяться также внутривенно по 10 мл 2% раствора 1 раз в день в течение 10-20 дней.

Фосфаден (аденозин-5-монофосфат) — входит в состав коферментов, регулирующих окислительно-восстановительные процессы, является фрагментом АТФ. Назначается в таблетках по 0.05 г 4 раза в день или внутривенно по 2 мл 2% раствора 2 раза в день в течение 20 дней.

Цитохром С (цито-мак) — получен путем экстракции из ткани сердца крупного рогатого скота, принимает участие в тканевом дыхании, ускоряет течение окислительно-восстановительных процессов. Выпускается в ампулах по 4 мл 0.25% раствора и в таблетках по 0.01 г. Вводится внутривенно медленно или внутримышечно по 4-8 мл (10-20 мг) 1-2 раза в день в течение 10-14 дней. Перед применением инъекционной формы препарата следует определить индивидуальную чувствительность к нему. С этой целью внутривожно вводят 0.1 мл (0.25 мг) препарата. Если в течение 30 мин не наступает реакция (покраснение лица, зуд, крапивница), можно приступать к лечению препаратом. Цитохром С можно принимать внутрь по 20 мг 4 раза в день.

Неотон (креатинфосфат) — с помощью микрофибриллярной креатинфосфокиназы креатинфосфат превращается в АТФ, что улучшает сократительную функцию миокарда. В связи с этим в

последние годы препарат стал использоваться в лечении хронической сердечной недостаточности.

Вследствие активации перекисного окисления липидов при хронической недостаточности целесообразно применение антиоксиданта *витамина Е*. В результате лечения витамином Е уменьшается активность ПОЛ и снижается повреждающее влияние перекисей и свободных радикалов на миокард. Витамин Е назначается внутрь в капсулах по 0.2 мл 50% раствора 2-3 раза в день в течение 20-30 дней или внутримышечно по 1 мл 10% масляного раствора 1 раз в день в течение 20 дней.

Перспективно применение препаратов, обладающих антигипоксантами свойствами (т.е. улучшающими переносимость гипоксии). Рекомендуются *олифен* внутривенно в дозе 2 мг/кг массы тела в течение 10 дней, *амтизол* внутривенно в дозе 4 мг/кг 10 дней (В. П. Андрианов и соавт., 1996).

9. Оптимальный кислородный режим

Больному с хронической сердечной недостаточностью на ранних ее стадиях рекомендуется максимальное пребывание на свежем воздухе. При выраженных стадиях сердечной недостаточности проводится регулярная ингаляционная кислородная терапия или гипербарическая оксигенация.

Ингаляционная кислородная терапия проводится в виде ингаляций 40-60% смеси кислорода с воздухом в количестве 4-5 л/мин или смеси, состоящей из 95% кислорода и 5% углекислого газа. Ингаляции проводят через носовые катетеры или через маску.

Гипербарическую оксигенацию проводят при давлении кислорода 1.7 атм., сеанс длится 60 мин, курс лечения состоит из 10-14 сеансов, повторный курс проводится через 6-12 месяцев.

10. Лечебная физкультура и массаж

Активный двигательный режим тренирует сердечно-сосудистую систему, повышает ее адаптивные способности и сократительную функцию миокарда. Однако физические нагрузки должны быть дозированными и назначать их следует с учетом индивидуальных особенностей пациента.

При хронической сердечной недостаточности I ст. в занятия включаются прогулки, экскурсии, утренняя гимнастика, во время которой используются все основные исходные положения — лежа, стоя, сидя. Используются простые гимнастические упражнения со снарядами и без них. Широко применяются дозированная ходьба, терренкуры. В течение дня целесообразно повторение комплекса утренней гимнастики.

При II ст. недостаточности кровообращения гимнастические упражнения выполняются в медленном и среднем темпе в поло-

жении лежа и сидя. В начале курса применяются пассивные, затем активные движения, продолжительность занятий составляет 10-15 мин. Все гимнастические упражнения должны обязательно чередоваться с дыхательными.

При IIБ ст. недостаточности кровообращения гимнастика проводится осторожно, нередко только в положении лежа, иногда сидя, включает лишь 6-10 упражнений, которые проводятся в медленном темпе и чередуются с дыхательными упражнениями.

При III ст. недостаточности кровообращения занятия ЛФК не проводятся.

Массаж показан только при хронической недостаточности кровообращения I и ПА ст. Общий массаж показан при I ст., при ПА ст. выполняется массаж нижних конечностей. При IIБ и III ст. массаж противопоказан.

11. Санаторно-курортное лечение

Санаторно-курортное лечение показано больным с I ст. хронической недостаточности кровообращения.

Вид и характер основных лечебных факторов на курорте во многом зависит от этиологического фактора, который привел к недостаточности кровообращения.

Санаторно-курортное лечение повышает толерантность к физическим нагрузкам, улучшает периферическое кровообращение, облегчает работу левого желудочка.

Рекомендуются следующие санатории и курорты.

Климатические курорты:

- приморские — Гагра, Геленджик, Кобулет, Новый Афон, Калининградская группа курортов (Зеленоградск, Отрадное, Светлогорск), Паланга, Феодосия, Южный берег Крыма;
- лесные равнинные — Боровое (санаторий “Щучинский”), Карпаты, Славяногорск, Сигулда;
- горные — Иссук-Куль (Чолпон-Ата).

Бальнеологические курорты:

- с углекислыми водами — Анкаван, Арзни, Аршан, Боржоми, Кисловодск, Дарасун;
- с сероводородными водами — Кемери, Ключи, Пятигорск, Сочи, Сергиевские Минеральные Воды, Немиров;
- с радоновыми водами — Пятигорск, Цхалтубо, Хмельник;
- с йодобромными водами — Усть-Качка, Чартак, Кудепста;
- с хлоридными натриевыми водами — Друскининкай, Летцы, Нарочь.

Основными лечебными факторами на курортах являются:

- климат (теплая безветренная погода снижает периферическое сопротивление, улучшает микроциркуляцию; чистый воздух приморских курортов богат озоном, кислородом, отрицательно заряженными ионами и повышает насыщение крови кислородом; климат горных курортов активизирует адаптацию к гипоксии);
- лечебные ванны — углекислые (водные и "сухие"), сульфидные, радоновые, **хлоридно-натриевые, йодобромные** ванны оказывают гипотензивное, **антикоагулянтное** действие, улучшают микроциркуляцию, уменьшают периферическое сопротивление и агрегацию тромбоцитов, повышают насыщение крови кислородом. Кроме того, сероводородные и радоновые ванны показаны при сочетании хронической недостаточности кровообращения с заболеваниями суставов, воспалительными заболеваниями женских половых органов;
- лечебная физкультура;
- дозированная ходьба;
- лечебное питание.

Противопоказания для направления на санаторно-курортное лечение:

- ревматический эндомиокардит в активной фазе II и III ст. активности;
- пороки сердца при недостаточности кровообращения выше I ст.;
- миокардит **Абрамова-Фидлера** и тяжело протекающий неревматический миокардит;
- мерцательная аритмия, **пароксизмальная** тахикардия — для бальнеологических курортов (больных мерцательной аритмией и **пароксизмальной** тахикардией можно направлять в местные кардиологические санатории);
- ИБС с частыми приступами стенокардии и покоя или приступами сердечной астмы;
- гипертоническая болезнь II ст. — для бальнеологических курортов; гипертоническая болезнь III ст. — для всех видов санаторно-курортного лечения;
- **тромбоэмболическая** болезнь;
- хроническая недостаточность кровообращения II и III ст. (вопрос о лечении больных со II ст. недостаточности кровообращения в местном кардиологическом санатории решается индивидуально).

Лечение острой левожелудочковой недостаточности

Острая левожелудочковая недостаточность — осложнение различных заболеваний и состояний, заключающееся в быстро развивающемся нарушении кровообращения вследствие снижения насосной функции левого желудочка или его наполнения кровью, характеризующееся клиникой **интерстициального** (сердечная астма) или альвеолярного отека легких.

Острый **интерстициальный** отек легких (сердечная астма) и альвеолярный отек легких чаще всего служат проявлениями поражения миокарда левого желудочка, однако могут развиваться и при отсутствии сердечного заболевания.

Этиология острого отека легких (интерстициального и альвеолярного).

Острый отек легких наиболее часто вызывается:

- гипертонической болезнью и симптоматической артериальной гипертензией;
- недостаточностью клапана аорты;
- острым инфарктом миокарда, постинфарктным кардиосклерозом;
- кардиомиопатиями и тяжело протекающими диффузными миокардитами.

В результате действия указанных причин ослабленный левый желудочек не может достаточно опорожниться в фазе систолы, в то же время правый желудочек продолжает активно функционировать и накачивать в легкие и левое предсердие больше крови, чем левый желудочек может изгнать. Это приводит к застою в легких и значительному повышению давления в легочных капиллярах.

Наряду с этим, резкое повышение давления в легочных капиллярах и развитие отека легких бывает:

- при митральном стенозе (в этом случае при сохраненной функции миокарда правого желудочка резко ограничено поступление крови из левого предсердия в левый желудочек, что приводит к выраженному застою крови в легких и развитию острого отека); подобная ситуация наблюдается также при шаровидном тромбе и миксоте предсердия;
- при наличии **некардиогенных** факторов (чрезмерного внутривенного введения жидкостей, **обтурации** просвета легочной вены, фиброзного медиастинаита).

Отек легких может быть обусловлен резким повышением проницаемости капилляров при следующих состояниях:

- уремия;
- радиационная и аспирационная пневмония; бактериальная и вирусная пневмония (инфекционно-токсический отек легких);
- вдыхание дыма и токсических веществ (фосген, азота оксид и др.);
- посттравматическая легочная недостаточность;
- тромбоэмболия легочной артерии;
- **ДВС-синдром** с развитием шокового легкого;
- иммунологические реакции на введение некоторых лекарственных веществ (**фурадонин**, сульфаниламиды, **апрессин**, **метотрексат**, миелосан и др.);
- выделение большого количества биологически активных веществ, резко повышающих сосудистую проницаемость (гистамин, **кинины**, **простагландины**).

В данной главе рассматривается лечение **интерстициального** и альвеолярного отека легких как проявления **левожелудочковой** недостаточности, возникающей наиболее часто при тяжелых формах ИБС, артериальной гипертензии, диффузных миокардитах, кардиомиопатиях, пороках сердца (**кардиогенный** отек легких).

Основными патогенетическими факторами, которые надо учитывать при лечении в вышеназванных ситуациях, являются:

- снижение сократительной способности левого желудочка при сохраненной функции правого желудочка, что приводит к переполнению кровью легочных сосудов, выраженному повышению гидростатического давления в малом круге и **пропотеванию** жидкой части крови в легочную ткань. В начальной стадии отечная жидкость скапливается в стенке альвеол, **интерстициальной** ткани легких (**интерстициальный** отек), затем она появляется в просвете альвеол (альвеолярный отек легких);
- нарушение диффузии газов в легочной ткани и усугубление таким образом гипоксемии, вызываемой основным заболеванием;
- высвобождение в условиях гипоксемии и метаболического ацидоза большого количества биологически активных веществ (гистамина, серотонина, кининов, **простагландинов**), повышающих проницаемость сосудов и способствующих дальней-

шему **прогрессированию** отека легких (повышение проницаемости альвеолярно-капиллярного барьера);

- резкое нарушение воспроизводства и активности сурфактанта, что в дальнейшем усугубляет отек легких и гипоксию;
- нарушение функции центральной и вегетативной нервной системы, что проявляется возбуждением больного и, следовательно, увеличением нагрузки на сердечно-сосудистую систему, спазмированием коронарных артерий и ухудшением коронарного кровотока;
- развитие тяжелой дыхательной недостаточности и гипоксии при отеке легких, что в свою очередь вызывает гиперкатехоламинемия, **стрессорную** активацию системы кровообращения. С одной стороны, это способствует дальнейшему увеличению проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны и снижению **лимфооттока**. С другой стороны, гиперкатехоламинемия способствует повышению тонуса периферических артерий, т.е. увеличению **посленагрузки** и, следовательно, дальнейшему снижению сердечного выброса.

Лечебная программа при острой левожелудочковой недостаточности (сердечной астме и кардиогенном отеке легких).

1. Нормализация эмоционального статуса, устранение гиперкатехоламинемии и гипервентиляции.
2. Уменьшение **преднагрузки** (венозного возврата крови к сердцу).
3. Разгрузка малого круга кровообращения с помощью диуретиков.
4. Снижение давление в малом и большом кругах кровообращения.
5. **Оксигенотерапия.**
6. Спонтанная вентиляция легких в режиме положительного давления на выдохе.
7. Разрушение пены (использование **пеногасителей**).
8. Повышение сократительной способности миокарда.
9. Уменьшение альвеолярно-капиллярной проницаемости.

Все направления лечебной программы выполняются одновременно. Больного следует посадить, но так, чтобы его ноги свешивались с кровати. Такое положение уменьшает венозный приток крови к сердцу и улучшает состояние больных. В случае острого инфаркта миокарда больной находится в **полусидячем** положении.

1. Нормализация эмоционального статуса, устранение гиперкатехоламинемии и гипервентиляции

При выполнении этого направления лечебной программы отмечается следующее:

- исчезает чувство страха **смерти**, улучшается эмоциональный статус **больного**, проявляется успокаивающее действие;
- нормализуется содержание **катехоламинов** в крови и уменьшается периферический сосудистый спазм;
- снижается приток крови и облегчается работа сердца, что улучшает отток крови из малого круга и уменьшает фильтрацию тканевой жидкости через **альвеолярно-капиллярную мембрану**;
- уменьшается одышка, что ведет к снижению притока крови к легким и способствует нормализации противодействия фильтрации в легких, так как разрежение на высоте вдоха в альвеолах уменьшается;
- снижается интенсивность обменных процессов, что облегчает переносимость недостатка кислорода.

Применяются следующие лекарственные средства:

- **морфин** — 1% раствор, вводится внутривенно медленно 1 мл в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора глюкозы. Если невозможно ввести препарат внутривенно, его вводят подкожно. После введения морфина значительно уменьшается одышка, снимаются напряжение и беспокойство больного, купируется болевой синдром (при инфаркте миокарда). Следует избегать введения морфина, если острый отек легких сопровождается внутривенным кровоотечением и другими нарушениями мозгового кровообращения, хроническими заболеваниями легких, бронхиальной астмой. Под влиянием морфина возможны значительное угнетение дыхания и снижение АД;
- **дроперидол** — 0.25% раствор, вводится 1-2 мл в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно медленно или **седуксен** 0.5% раствор — 1-2 мл **внутривенно** в 10 мл раствора натрия хлорида. Эти препараты оказывают выраженное седативное действие, не вызывают свойственных морфину побочных эффектов. Вводятся под контролем АД;
- **натрия оксibuтират** — рекомендуется применять у больных с тенденцией к снижению АД (А. В. Михайлович, 1989), вводится внутривенно 4-6 г препарата (20-30 мл 20% раствора) очень медленно в течение 6-10 мин. Натрия оксibuтират дает

выраженный седативный эффект, способствует нормализации АД.

2. Уменьшение преднагрузки (венозного возврата крови к сердцу)

Выполнение этого раздела программы оказания помощи больным с кардиогенным отеком легких ведет к уменьшению преднагрузки, ОЦК, снижению давления в легочной артерии, разгрузке малого круга кровообращения.

Нитроглицерин — значительно уменьшает преднагрузку, расширяет коронарные артерии, улучшает коронарный кровоток.

При умеренно выраженных застойных явлениях в легких и отсутствии значительных изменений АД можно ограничиться приемом 0.5 мг нитроглицерина под язык с интервалом 15-20 мин (повторяют 3-4 раза в течение часа). При выраженных явлениях застоя в легких (влажные хрипы выслушиваются более чем над половиной поверхности легких) нитроглицерин вводится внутривенно капельно.

Методика введения нитроглицерина следующая. 5 мл 1% раствора растворяют в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида или глюкозы и вводят со скоростью 25 мкг/мин (5 капель в минуту), увеличивая ее на 25 мкг/мин каждые 5 мин до снижения исходного систолического давления на 15-20%, но не ниже 90-100 мм рт. ст., уровень диастолического АД не должен быть ниже 60 мм рт. ст.

Натрия нитропруссид — смешанный вазодилататор, уменьшает пред- и посленагрузку, вводится внутривенно капельно, применяется при тяжелом и бурно протекающем отеке, особенно на фоне артериальной гипертензии. В этой ситуации препарат является средством выбора. 30 мг натрия нитропруссида растворяют в 400 мл изотонического раствора натрия хлорида. Раствор необходимо защитить темной бумагой от действия света, который вызывает разложение препарата с образованием цианидов. Начальная скорость введения натрия нитропруссида должна быть не более 30 мкг/мин (6 капель в минуту). Затем каждые 15 мин скорость увеличивают на 10 капель в минуту до оптимальной. Критерием оптимальной скорости внутривенного капельного введения препарата является снижение АД до 80% исходного, но при этом систолическое АД должно быть не ниже 90 мм рт. ст., диастолическое — не ниже 60 мм рт. ст., ЦВД — не ниже 70 мм вод. ст.

При длительном лечении натрия нитропруссидом возможны побочные эффекты: артериальная гипотензия, рвота, боли в животе, нарушения функции щитовидной железы, печени, почек, аритмии, метаболический ацидоз. Поэтому, как правило, натрия нитропруссид назначается только при тяжелых формах отека легких, а введение препарата должно быть непродолжительным.

Для уменьшения **преднагрузки** используют **наложение жгутов** или манжеток от аппарата для измерения АД на конечности. В качестве жгута можно использовать широкие резиновые трубки. Жгуты накладываются на 15 см ниже паховой области и на 9 см ниже плеча. Одновременно следует пережимать только три конечности. Каждые 15-20 мин один из жгутов необходимо снимать и накладывать его на свободную конечность. Давление наложенных жгутов (или манжеток) должно быть ниже систолического АД (артериальный пульс должен прощупываться **дистально** по отношению к каждому жгуту или манжетке, т.е. пережимаются вены, а не артерии). Метод противопоказан при наличии тромбофлебита или варикозного расширения вен.

Снижению преднагрузки способствует также внутривенное введение морфина, поскольку он обладает **венодилатирующим** действием.

3. Разгрузка малого круга кровообращения с помощью диуретиков

Применение методов, направленных на уменьшение венозного притока крови к сердцу, способствует уменьшению поступления крови в малый круг кровообращения. Однако в целях разгрузки малого круга следует внутривенно применять быстродействующие диуретики.

Рекомендуется вводить внутривенно медленно (в течение 1-2 мин) **фуросемид** в дозе 40 мг. При отсутствии эффекта можно дополнительно через 60-80 мин ввести еще 40 мг. Диуретический эффект **фуросемида** развивается уже через несколько минут и продолжается 2-3 ч с выделением до 2 л мочи. При этом происходит уменьшение объема плазмы и повышение коллоидно-осмотического давления за счет сгущения крови, что обуславливает переход отечной жидкости в сосудистое русло, снижение кровенаполнения легких и уменьшение давления легочной артерии.

Аналогичным действием обладает **урегит** (этакриновая кислота), который вводят внутривенно в дозе 50 мг, при необходимости приблизительно через 2 ч можно ввести в другую вену (во избежание тромбофлебита) еще 50 мг.

Поскольку фуросемид и урегит вызывают массивный диурез и снижают ОЦК, следует применять их под тщательным контролем АД и избегать артериальной **гипотензии**.

Для разгрузки малого круга кровообращения и дегидратации легких не рекомендуется использовать осмотические диуретики, так как в первой фазе своего действия они увеличивают ОЦК, что повышает нагрузку на малый круг кровообращения и может способствовать **прогрессированию** отека легких.

Внутривенное введение фуросемида или **урегита** вызывает также **венодилатирующее** действие, уменьшает венозный возврат и

останавливает прогрессирование отека легких еще до проявления своего мочегонного действия (Е. Braunwald, 1987).

4. Снижение давления в малом и большом кругах кровообращения

К снижению давления в малом круге кровообращения в определенной степени приводит выполнение вышеназванных мероприятий (применение морфина, дроперидола, натрия нитропрусида, нитроглицерина, диуретиков).

Однако в ряде случаев (отсутствие натрия нитропрусида, нитроглицерина, высокое АД) для снижения давления в малом и большом кругах кровообращения применяются *ганглиоблокаторы*.

Арфонад — ганглиоблокатор короткой продолжительности действия, применяется в виде 0.1% раствора, при этом 250 мг препарата растворяют в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят внутривенно **капельно**. Начальная скорость введения составляет 70-80 капель в минуту, гипотензивное действие препарата начинается через 2-3 мин, с этого момента скорость введения снижается до 10-15 капель в минуту. Системное систолическое АД необходимо поддерживать на уровне не ниже 90-100 мм рт. ст. Через 10-15 мин после прекращения введения АД возвращается к исходному.

Пентамин — ганглиоблокатор средней продолжительности действия. В. А. Михайлович (1989) рекомендует водить его внутривенно фракционно шприцем. Для этого 50-100 мг препарата (1-2 мл 5% раствора) растворяют в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида и по 3-5 мл этой смеси вводят в вену с интервалом 5-10 мин до получения желательного эффекта.

Ганглиоблокаторы вызывают следующие эффекты:

- депонирование крови в сосудах большого круга кровообращения, снижение притока крови к сердцу и минутного объема крови;
- уменьшение легочного объема крови и перераспределение крови из малого круга кровообращения в большой;
- уменьшение периферического сопротивления в большом круге кровообращения, снижение системного и венозного давления;
- уменьшение механической работы обоих желудочков сердца, особенно левого.

Лечение **ганглиоблокаторами** проводится под тщательным контролем АД, которое должно измеряться часто (каждые 2-3 мин) на другой руке, свободной от капельного введения. Применение **ганглиоблокаторов** противопоказано при артериальной гипотензии.

При выраженной артериальной гипертензии и умеренных клинических проявлениях отека легких можно ввести внутривенно медленно 1 мл 0.01% раствора **клофелина**.

Легочную гипертензию можно также уменьшить с помощью внутривенного капельного введения 2.4% раствора **эуфиллина** в 200 мл изотонического раствора натрия хлорида. Введение эуфиллина при отеке легких рекомендуется только при наличии бронхоспазма и противопоказано при инфаркте миокарда, электрической нестабильности сердца.

5. Оксигенотерапия

Оксигенотерапия проводится в целях улучшения насыщения крови кислородом. Применяются ингаляции увлажненного кислорода. Наиболее часто кислород **ингалируется** через носовые катетеры, введенные на глубину 6-8 см, скорость подачи кислорода составляет 8 л/мин, при этом достигается концентрация кислорода приблизительно 40%.

Можно проводить ингаляции кислорода с помощью хорошо подогнанной маски, закрывающей рот и нос. При скорости подачи кислорода 5-6 л/мин с помощью такой маски достигается концентрация кислорода около 50-60%, при скорости 12 л/мин — 100%.

При длительной ингаляции 100%-кислорода возможны явления кислородной интоксикации. Они проявляются жгучими или ноющими болями в груди, усиливающимися при дыхании, сухим кашлем, мозговыми симптомами, включая общие судороги.

6. Вентиляция легких в режиме положительного давления на выдохе

Вентиляция легких в режиме положительного давления на выдохе увеличивает противодействие фильтрации в альвеолах и затрудняет тем самым переход в них трансудата крови из капилляров малого круга кровообращения, благодаря чему отек легких уменьшается. Кроме того, дыхание с сопротивлением на выдохе уменьшает венозный возврат крови к сердцу и разгружает малый круг кровообращения. Метод особенно показан при тяжелом отеке легких.

Для спонтанной вентиляции легких в режиме положительного давления в конце выдоха (**ПДКВ**) большой производит выдох через трубку, опущенную на 6-8 см в воду. При этом создается положительное давление на выдохе от 1 до 4-5 см вод. ст.

Вспомогательная или искусственная вентиляция легких в режиме ПДКВ может быть достигнута созданием в конце выдоха (с помощью мешка или меха аппарата для ИВЛ с ручным приводом) давления 5-6 см вод. ст.

7. Разрушение пены в альвеолах

Разрушение пены (использование пеногасителей) имеет большое значение, так как при отеке легких в связи с образованием большого количества пены в альвеолах резко снижается дыхательная поверхность легких, возникает тяжелая одышка.

Для пеногашения используются следующие методы:

- ингаляции кислорода, пропущенного через 70° спирт; исчезновение клокочущего дыхания отмечается через 10-15 мин после начала ингаляции;
- внутривенное введение 96° этилового спирта с 15 мл 5% раствора глюкозы;
- ингаляции 2-3 мл 10% спиртового раствора *антифомсилана* в течение 10-15 мин; препарат обладает низкой токсичностью и большой противопенной активностью. Перед ингаляцией следует снять психомоторное возбуждение, в противном случае ингаляция будет переноситься хуже.

После предварительного применения **седативных** средств больные значительно лучше переносят ингаляции пеногасителя.

Противопенная терапия не имеет абсолютных противопоказаний.

При быстром нарастании дыхательной недостаточности, потере сознания больные переводятся на управляемое дыхание с экстренной аспирацией пены из дыхательных путей.

8. Повышение сократительной способности миокарда

Ранее в комплексную терапию острой левожелудочковой недостаточности традиционно включали внутривенное введение строфантина.

В настоящее время применение сердечных гликозидов при острой сердечной недостаточности считается необоснованным. Эта точка зрения аргументируется следующими положениями:

- при остром поражении миокарда (инфаркт миокарда, диффузный миокардит и др.) положительное **инотропное** действие сердечных гликозидов не реализуется в достаточной степени;
- при ишемическом или воспалительном поражении миокарда, гипоксии, гиперкатехоламинемии резко возрастает опасность аритмогенного действия сердечных гликозидов, вплоть до фибрилляции желудочков, а также повышается вероятность атриовентрикулярной блокады;

- относительно медленно развивается полный терапевтический эффект даже при внутривенном струйном введении сердечных гликозидов.

В. В. Руксин (1994) указывает, что назначение сердечных гликозидов у больных **кардиогенным** отеком легких показано лишь при **тахисистолической** форме мерцательной аритмии или трепетании предсердий в случае умеренной застойной левожелудочковой недостаточности.

С целью повышения сократительной способности миокарда у больных острой левожелудочковой недостаточностью на фоне артериальной **гипертензии** применяется внутривенное капельное введение **допмина** или **добутрекса**, причем предпочтение следует отдать допмину, так как **добутрекс** не только стимулирует сократительную способность миокарда, но и обладает умеренным сосудорасширяющим действием.

Методика применения допмина и добутрекса описана в гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения".

9. Уменьшение альвеолярно-капиллярной проницаемости

Значительно уменьшить **альвеолярно-капиллярную** проницаемость могут **глюкокортикоидные** препараты. Однако в настоящее время принято считать, что преднизолон и другие **кортикостероидные** препараты при **кардиогенном** отеке легких не показаны. Их назначение оправдано лишь в случае респираторного дистресс-синдрома с резким повышением проницаемости **альвеолярно-капиллярных** мембран при инфекции, травме, **шоке**, аспирации, ингаляции раздражающих веществ, панкреатите.

Тем не менее некоторые специалисты считают, что внутривенное введение преднизолона в дозе 60 мг оправдано при отеке легких на фоне низкого АД.

Дифференцированная терапия сердечной астмы и кардиогенного отека легких представлена в табл. 61.

Табл. 61. Неотложная помощь при сердечной астме и кардиогенном отеке легких (В. В. Руксин, 1994)

Степень застойных изменений в легких	АД	Неотложная помощь
Умеренная	Не изменено	Положение сидя Нитроглицерин под язык, повторно Лазикс внутримышечно или внутривенно Диазепам внутрь или внутримышечно Оксигенотерапия
Выраженная	Не изменено	Положение сидя Нитроглицерин под язык Нитроглицерин внутривенно капельно Лазикс внутривенно Морфин или диазепам внутривенно дробно Оксигенотерапия ПДКВ, пеногашение
Умеренная	Повышено	Положение сидя Нитроглицерин под язык, повторно Клофелин внутривенно или пентамин внутривенно капельно Лазикс внутривенно Диазепам внутримышечно или внутривенно Оксигенотерапия
Выраженная	Повышено	Положение сидя Нитроглицерин под язык Натрия нитропруссид или нитроглицерин внутривенно капельно Лазикс внутривенно Морфин или диазепам внутривенно дробно Оксигенотерапия ПДКВ, пеногашение
Умеренная	Снижено	Положение лежа Добутамин внутривенно капельно ¹ Лазикс внутривенно (после стабилизации АД) Оксигенотерапия

Степень застойных изменений в легких	АД	Неотложная помощь
Выраженная	Резко снижено	Положение лежа Дофамин внутривенно капельно ^{1 2} Лазикс внутривенно (после стабилизации АД) Нитроглицерин внутривенно капельно ³ Оксигенотерапия Пенотгашение

Примечания: ¹ Систолическое АД повышается постепенно до 90-95 мм рт. ст.

² Если артериальная гипотензия не корригируется дофамином, то дополнительно внутривенно капельно назначают норадреналин.

³ В дополнение к дофамину, если в процессе стабилизации АД сохраняется или нарастает отек легких

При неэффективности проводимой терапии, нарастании отека легких, снижении АД показана искусственная вентиляция легких с повышенным сопротивлением на выдохе.

После купирования отека легких на догоспитальном этапе больного следует немедленно госпитализировать (независимо от исходного заболевания) в отделение интенсивной терапии и реанимации.

Критерии купирования отека легких и транспортабельности больных:

- уменьшение одышки до 22-26 в минуту;
- исчезновение пенистой мокроты;
- исчезновение влажных хрипов по передней поверхности легких;
- уменьшение цианоза;
- отсутствие рецидива отека легких при переводе больного в горизонтальное положение;
- стабилизация гемодинамики.

Больного транспортируют на носилках с поднятым головным концом, в ряде случаев (при узких лестничных пролетах) — на стуле. В машине скорой помощи продолжают интенсивную терапию с ингаляцией кислорода через пары этилового спирта. Госпитализацию проводят специализированные бригады в блок интенсивной терапии, минуя приемное отделение.

Лечение неревматического миокардита

Неревматический миокардит — воспалительное заболевание миокарда различной этиологии, не связанное с β -гемолитическим стрептококком группы А, системными заболеваниями соединительной ткани или другими системными заболеваниями.

Лечебная программа:

1. Этиологическое лечение.
2. Лечебный режим.
3. Лечебное питание.
4. Медикаментозное патогенетическое лечение:
 - 4.1. нестероидные противовоспалительные средства;
 - 4.2. глюкокортикоиды;
 - 4.3. антиагреганты;
 - 4.4. ангиопротекторы и антикининовые средства;
 - 4.5. антиоксиданты;
 - 4.6. гепарин.
5. Метаболическая терапия.
6. Симптоматическая терапия.
7. Лечебная физкультура.
8. Санаторно-курортное лечение.
9. Временная нетрудоспособность.
10. Диспансерное наблюдение.

1. Этиологическое лечение

Общепринятой в настоящее время точкой зрения в отношении этиологии неревматических миокардитов является представление о том, что подавляющее большинство миокардитов вызывается *вирусной* инфекцией. В связи с этим было бы закономерно лечить вирусные миокардиты противовирусными средствами (например, α_2 -интерфероном, обладающим также и **иммуномодулирующим** действием). Однако методика лечения неревматического миокардита противовирусными средствами пока не разработана.

При *токсоплазменном* миокардите возбудитель проникает непосредственно в **кардиомиоцит**. Методика этиологического лече-

ния **токсоплазменного** миокардита предложена А. В. Виноградовым (1982). Назначается **хлоридин (тандурин)** по 1 таблетке (25 мг) утром и вечером после еды в течении 5 дней, проводится 3-4 таких цикла с перерывами в 7-10 дней. Параллельно с приемом **хлоридина** принимается **бисептол** 480 мг по 2 таблетки утром и вечером. На протяжении всего курса лечения, как в дни приема **хлоридина**, так и в промежутках между циклами, назначается фолиевая кислота и поливитаминные комплексы в обычных дозах. После завершения основного курса лечения больные получают поддерживающую терапию: хлоридин по 1 таблетке утром и вечером с 2-3-дневным перерывами до достижения суммарной поддерживающей дозы 750 мг.

При **микоплазменных** миокардитах проводится лечение макролидными антибиотиками (**олеандомицином**, **эритромицином** по 0.5 г 4 р в день в течение 7-10 дней или **сумамедом** — в первый день 0.5 г 1 раз внутрь, затем по 0.25 г 1 раз в день в течение 4 дней), **тетрациклинами** (наиболее эффективны **доксциклин** или **вибрамицин** по 0.1 г 1-2 раза в день; **миноциклин** по 0.1 г 1-2 раза в день; **ролитетрациклин** 0.125 г 2 раза в течение 5-7 дней).

Больным **бактериальным** миокардитом, возникающим во время ангины или вскоре после ее окончания, назначается лечение **пенициллином** по 1 млн. ЕД каждые 4 часа внутримышечно или **оксациллином** по 0.5 г внутрь 4 раза в день в течение 10-14 дней. Бактериальные миокардиты могут развиваться при бактериальном сепсисе (при этом возможно проникновение бактерий непосредственно в кардиомиоцит), инфекционном эндокардите, пневмонии, остром пиелонефрите, брюшном тифе и других инфекционных заболеваниях. В этих ситуациях этиологическим лечением миокардита является антибактериальная терапия основного заболевания.

Благоприятному исходу миокардита способствует тщательная санация очагов инфекции (обычно в области носоглотки, верхних дыхательных путей).

Этиологическое лечение возможно в ряде случаев при неинфекционных миокардитах (возникающих вследствие воздействия ионизирующей радиации, химических веществ, лекарственных препаратов, аллергических факторов и др. причин).

2. Лечебный режим

Режим является важнейшим методом лечения неревматических миокардитов. Некоторыми специалистами лечебный режим считается патогенетическим методом лечения. Соблюдение постельного режима оказывает благоприятное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы. Известно, что физическая нагрузка в период вирусемии неблагоприятно влияет на состояние сердца, так как ведет к распространению воспаления и **некоронарогенным** некрозам в миокарде.

Длительность постельного режима определяется степенью тяжести миокардита.

Легкая степень миокардита характеризуется очаговым поражением миокарда, нормальными границами сердца, малой выраженностью клинических и лабораторных признаков, отсутствием недостаточности кровообращения, благоприятным течением.

Средняя степень тяжести миокардита характеризуется многоочаговым поражением, выраженностью клинических и лабораторных признаков, увеличением границ сердца без признаков застойной недостаточности кровообращения.

Тяжелая степень миокардита характеризуется диффузным поражением миокарда, **кардиомегалией**, тяжелой недостаточностью кровообращения.

Продолжительность постельного режима при *легкой степени* миокардита колеблется от 3 до 4 недель до нормализации или стабилизации ЭКГ в покое.

При миокардитах *средней степени* тяжести рекомендуется строгий постельный режим в течение 2 недель с последующим его расширением в течение 4 недель.

Больные с *тяжелым* течением миокардита госпитализируются в отделение или палаты интенсивной терапии. Назначается строгий постельный режим до ликвидации сердечной недостаточности, затем рекомендуется расширенный палатный режим в течение 4 недель.

Ограничение физических нагрузок у больных, перенесших миокардит, продолжается до полной нормализации ЭКГ и физической работоспособности при пробе с физической нагрузкой.

3. Лечебное питание

Больным рекомендуется стол № 10 или 10а (в зависимости от выраженности недостаточности кровообращения) с ограничением поваренной соли и воды, увеличением калия (см. гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения").

4. Медикаментозная патогенетическая терапия

4.1. Нестероидные противовоспалительные средства

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) подавляют обеспечение очага воспаления в миокарде энергией, ингибируют синтез **провоспалительных простагландинов**, ингибируют кининовую активность, уменьшают выраженность воспаления и отечность миокарда, оказывают небольшой иммунодепрессантный эффект. Подробно о механизме и побочных действиях НПВС см. в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

В настоящее время нет единого мнения о показаниях к назначению НПВС при неревматическом миокардите. Н. Р. Палеев (1982) рекомендует применять НПВС при всех формах миокардитов. Ю. Н. Новиков (1981) считает, что НПВС следует назначать только при миокардите средней тяжести с вовлечением перикарда (т.е. при миоперикардите средней степени тяжести)

При легкой степени тяжести миокардита НПВС не назначаются.

При тяжелой форме миокардита применение НПВС возможно лишь после ликвидации недостаточности кровообращения, так как эти препараты могут вызвать угнетение синтеза макроэргических соединений и усугубить дистрофические изменения в миокарде.

Наиболее часто используются: *индометацин* по 0.025 г 3-4 раза в день; *ибупрофен* (бруфен) по 0.2-0.4 г 3 раза в день; *вольтарен* (ортофен) по 0.025 г 3-4 раза в день.

НПВС назначаются до улучшения общего состояния, исчезновения субъективных проявлений, нормализации ЭКГ, повышения толерантности к физическим нагрузкам, в среднем около 4-6 недель.

4.2. Глюкокортикоиды

Глюкокортикоиды обладают выраженным противовоспалительным, иммунодепрессантным действием (подавляют образование аутоантител и иммунных комплексов), угнетают кининовую активность и стабилизируют лизосомные мембраны, т.е. оказывают влияние на патогенетические механизмы неревматических миокардитов.

Показания к назначению глюкокортикоидов:

- тяжелое течение миокардита;
- миокардит средней степени тяжести при отсутствии эффекта от лечения НПВС и при появлении экссудативного перикардита.

Наиболее часто применяется *преднизолон*: при миокардите средней степени тяжести в дозе 15-30 мг в сутки, при тяжелом течении миокардита — 60-80 мг в сутки. Лечение преднизолоном проводится в течение 2-5 недель в зависимости от выраженности клинических проявлений заболевания. По мере улучшения состояния дозы преднизолона постепенно снижаются. При отсутствии преднизолона применяют эквивалентные дозы *триамцинолона*, *дексаметазона* или других глюкокортикоидов.

Побочные эффекты глюкокортикоидов изложены в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

При снижении доз преднизолона целесообразно принимать **аминохинолиновые** соединения, особенно при затяжном течении миокардита. Они обладают иммунодепрессантным эффектом и

стабилизируют лизосомные мембраны. Назначают *делагил* 0.25 г 1 раз в день 4-8 мес.

4.3. Антиагреганты

При неревматическом миокардите имеют место повышение агрегации тромбоцитов и нарушение системы микроциркуляции. Для коррекции этих нарушений применяют антиагреганты (*тиклопидин* по 0.2 г 2 раза в день; *трентал* или *агапурин* по 0.1-0.2 г 3 раза в день) в течение курса лечения миокардита

4.4. Ангиопротекторы и антикининовые средства

Ангиопротекторы уменьшают проницаемость сосудов, способствуют уменьшению воспаления и отечности миокарда.

Рекомендуется прием внутрь *теоникола* (компламина, ксантинола никотината) по 0.15-0.3 г 3 раза в день, *пармидина* (ангинина, продектина) по 0.25-0.5 г 3 раза в день в течение 1 месяца.

4.5. Антиоксиданты

При неревматическом миокардите в миокарде значительно активируется перекисное окисление липидов, вследствие чего накапливаются перекиси и свободные радикалы, повреждающие миокард, усугубляющие в нем дистрофические процессы и дестабилизирующие лизосомные мембраны. Для уменьшения активности перекисного окисления липидов рекомендуется лечение антиоксидантами. Применяются *витамин E* (в виде *токоферола* по 1 мл внутримышечно 1 раз в день 20-30 дней), *эссенциале* (содержит витамин E и эссенциальные фосфолипиды, входящие в состав клеточных мембран) по 1-2 капсулы 3 раза в день в течение месяца.

4.6. Гепарин

Гепарин показан при миокардите с высокой клинической и лабораторной активностью. Он обладает противовоспалительным, иммунодепрессантным, антигипоксическим и антикоагулянтным эффектами. Гепарин назначают по 10,000 ЕД 4 раза в день под кожу живота 7 дней, затем по 5,000 ЕД 4 раза в день 7-10 дней, далее по 5,000 ЕД 2 раза в день 10-14 дней под контролем коагулограммы.

5. Метаболическая терапия

Метаболическая терапия преследует цель улучшить обмен веществ и тканевое дыхание в миокарде, увеличить синтез белка, уменьшить тем самым дистрофические проявления. Назначаются *рибоксин*, *натрия аденозинтрифосфат*, *фосфаден*, *кокарбоксилаза*, *панангин*, *анаболические препараты*, *цитохром*, *неотон*.

Методики лечения этими средствами изложены в гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения".

Не существует доказательств эффективности назначения при миокардитах метаболической терапии, но при отсутствии аллергических реакций метаболические средства могут быть назначены: они не приносят вреда, психологически хорошо воспринимаются больными и высоко ими оцениваются.

6. Симптоматическая терапия

При развитии застойной недостаточности кровообращения проводится лечение диуретиками, периферическими **вазодилататорами**, при тяжелых проявлениях — **негликозидными инотропными** средствами (допмином), внутривенным капельным введением нитроглицерина (методики лечения этими препаратами изложены в главах "Лечение хронической недостаточности кровообращения" и "Лечение острой левожелудочковой недостаточности").

При появлении аритмий проводится лечение антиаритмическими средствами (см. гл. "Лечение аритмий сердца").

Тромбоэмболические осложнения лечатся внутривенным капельным введением **тромболитиков**, гепарина, применяются антиагреганты (см. гл. "Лечение тромбоэмболии легочной артерии").

7. Лечебная физкультура

По мере уменьшения воспалительных явлений в миокарде, ликвидации недостаточности кровообращения, расширения режима включаются очень постепенно физические упражнения, направленные на тренировку сердечно-сосудистой системы.

ЛФК проводится опытным инструктором под тщательным контролем за артериальным давлением, частотой пульса, ЭКГ.

8. Санаторно-курортное лечение

В местные кардиологические санатории больных можно направить после полной ликвидации воспалительного процесса не ранее чем через 1-2 месяца при отсутствии недостаточности кровообращения или при незначительных ее проявлениях (не выше I стадии).

В санаториях и на курортах используются такие лечебные факторы, как лечебное питание, климатотерапия, терренкуры, ЛФК.

Рекомендуются те же санатории и курорты, которые названы в гл. "Лечение ревматизма".

В санатории и на курорты других (отдаленных) регионов (Кисловодск, Южный берег Крыма и др.) больные направляются через 6-8 мес.

9. Временная нетрудоспособность

При неосложненном течении диффузного миокардита временная нетрудоспособность больных может составить около 1,5-2 месяцев, при длительном рецидивирующем течении — 3-4 месяца и больше. При тяжелом неблагоприятном течении больные могут получить II группу инвалидности.

Больные с легким течением миокардита нетрудоспособны в течение 3 недель.

10. Диспансерное наблюдение

Диспансерное наблюдение больных, перенесших миокардит, осуществляется участковым терапевтом в течение 1 года после выписки из больницы. Больной посещает врача 1 раз в 3-4 месяца. При каждом посещении клинически оценивается состояние сердечно-сосудистой системы, регистрируется ЭКГ, производятся общие анализы крови и мочи, определяется содержание в крови биохимических показателей, отражающих активность воспаления (серомукоид, белковые фракции, фибриноген, гаптоглобин, сиаловые кислоты).

Целесообразно осуществлять эхокардиографический контроль.

С целью профилактики обострений и рецидивов миокардита производится тщательная санация очагов инфекции, в первую очередь носоглоточной.

Лечение кардиомиопатий

Кардиомиопатия — невоспалительное заболевание миокарда неизвестной этиологии, характеризующееся кардиомегалией и прогрессирующей сердечной недостаточностью.

Различные формы кардиомиопатий классифицируются следующим образом (Доклад комитета экспертов ВОЗ, 1985):

1. дилатационная кардиомиопатия;
2. гипертрофическая кардиомиопатия;
3. рестриктивная кардиомиопатия.

1. Лечение дилатационной кардиомиопатий

Дилатационная кардиомиопатия — разновидность кардиомиопатий, характеризующаяся резким расширением всех камер сердца в сочетании с незначительной их гипертрофией, снижением насосной и сократительной функцией миокарда в результате диффузного его поражения, что ведет к прогрессирующей недостаточности кровообращения.

Так как дилатационная (застойная) кардиомиопатия является заболеванием неизвестной этиологии, этиологическое лечение не разработано.

Лечебная программа:

1. Лечебный режим.
2. Лечение сердечной недостаточности.
3. Антиаритмическая терапия.
4. Антикоагулянтная и антиагрегационная терапия.
5. Метаболическая терапия.
6. Хирургическое лечение.

1.1. Лечебный режим

Больным рекомендуется соблюдать постельный режим, так как это уменьшает воздействие ряда неблагоприятных факторов на сердечно-сосудистую систему. Обострения чаще возникают у больных, не соблюдающих режим покоя. Многие клиницисты считают, что постельный режим следует соблюдать долго (от 2-3 до 6 месяцев). Переход к активному режиму возможен только после уменьшения дилатации миокарда и недостаточности кровообращения.

Запрещается курение и прием алкоголя в связи с их повреждающим влиянием на миокард.

Лечебное питание осуществляется в рамках стола № 10а и 10 (см. гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения"). Рацион больного должен содержать оптимальное количество витаминов.

1.2. Лечение сердечной недостаточности

Лечение недостаточности кровообращения проводится по тем же принципам и с использованием тех же лекарственных средств, которые описаны в главе "Лечение хронической недостаточности кровообращения". Поэтому в этом разделе не приводятся дозы препаратов, описание механизма их действия, а лишь сообщаются особенности лечения сердечной недостаточности при **дилатационной кардиомиопатий**.

Сердечные гликозиды. Вопрос о применении этой группы препаратов при **дилатационной кардиомиопатий** до сих пор является **дискутабельным**.

В "Докладе комитета экспертов ВОЗ" (1985) указывается, что сердечные гликозиды показаны в случаях мерцания предсердий (относительно их применения при синусовом ритме мнения противоречивы).

Д. Г. Иоселиани, И. И. **Наназишвили** (1983), Е. А. Хазанов и соавт. (1986) считают, что сердечные гликозиды показаны при мерцательной аритмии и тяжелой сердечной недостаточности, однако их следует назначать с большой осторожностью, так как у больных с кардиомиопатией значительно повышена чувствительность к этим препаратам и интоксикация может возникнуть даже при небольших дозах.

Наряду с этим Б. Я. Барт (1991) считает, что сердечные гликозиды, если нет прямых противопоказаний, следует назначать всем больным, даже с нормальным синусовым ритмом и особенно при наличии мерцательной аритмии.

Негликозидные инотропные средства (допмин, добутрекс, амринон, милринон, эноксимон и др.) назначаются на непродолжительное время (4-6 дней) при крайне тяжелом течении сердечной недостаточности, а также с целью улучшения гемодинамики перед трансплантацией сердца. Длительное применение этих препаратов может приводить к развитию выраженных побочных явлений (см. гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения"). Кроме того, **ксомотерол** и милринон увеличивают смертность больных при длительном лечении (Packer et al., 1991).

Периферические вазодилататоры. Препараты этой группы снижают **преднагрузку** и **постнагрузку**, воздействуя на сосуды артериального и/или венозного русла, что приводит к увеличению ударного объема и сердечного выброса левого желудочка. Увеличение сердечного выброса способствует снижению диастолического объема левого желудочка, давления наполнения в нем и вследствие этого снижению легочного капиллярного давления.

Применяются нитраты пролонгированного действия (венозные вазодилататоры) одновременно с апрессином (артериолярный вазодилатор), празозин (является одновременно венозным и артериальным вазодилататором).

Наиболее эффективными периферическими вазодилататорами являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Они блокируют образование ангиотензина-II, что приводит к снижению общего периферического сопротивления, уменьшению после- и преднагрузки, увеличению сердечного выброса. Кроме того, они потенцируют действие мочегонных средств. Наиболее хорошо изучены эффекты каптопена (каптоприла) и эналаприла при застойной сердечной недостаточности. Эти препараты могут и должны быть применены на любой стадии недостаточности кровообращения под тщательным контролем артериального давления.

Диуретики широко применяются в комплексной терапии застойной сердечной недостаточности. Обычно вначале применяют **тиазидовые** диуретики 1-2 раза в неделю. Однако по мере нарастания застойных явлений их эффект снижается и приходится применять петлевые диуретики (**фуросемид**, урегит) и комбинировать их с **тиазидовыми**, что увеличивает эффективность мочегонной терапии. Рекомендуется сочетать лечение тиазидовыми или петлевыми диуретиками с **калийсберегающими** препаратами (**альдактон**, верошпирон, **триамтерен**, **триампур**).

Не следует добиваться быстрого устранения отеков и чрезмерного диуреза с помощью больших доз мощных диуретиков, так как это вызывает **гипокалиемию**, **гипонатриемию**, **гипохлоремию** и предрасполагает к возникновению венозных тромбозов.

1.3. Антиаритмическая терапия

Аритмии наблюдаются у 100% больных дилатационной кардиомиопатией. Могут быть любые виды аритмий — от экстрасистолии до фибрилляции желудочков, а также различные степени **атриовентрикулярной** блокады. Лечение аритмий и блокад сердца производится так, как это описано в гл. "Лечение аритмий сердца".

Препаратом выбора при нарушениях ритма сердца у больных дилатационной кардиомиопатией является амиодарон (кордарон). Могут быть применены и другие антиаритмические средства с учетом вида аритмий (этмозин, этацизин, **аллапинин** и др.), но наиболее эффективным как в отношении купирования, так и профилактики аритмий сердца является амиодарон.

β-Адреноблокаторы в качестве антиаритмических средств могут применяться только при отсутствии застойной недостаточности кровообращения в связи с тем, что они могут ее усугубить.

1.4. Антикоагулянтная и антиагрегационная терапия

У больных дилатационной кардиомиопатией часто развиваются **тромбэмболические** осложнения, что делает обоснованным применение антикоагулянтов и антиагрегантов для лечения и профилактики тромбозов и эмболии.

При развитии клиники тромбэмболии легочной артерии проводится **тромболитическая** и **антикоагулянтная** терапия так же, как это изложено в гл. "Лечение тромбэмболии легочной артерии".

Многим больным показан постоянный прием антикоагулянтов в связи с частым образованием пристеночных тромбов в полостях сердца.

Наибольшая опасность тромбэмболии имеется у больных с выраженным снижением сократительной функции миокарда, мерцательной аритмией и **тромбэмболическими** осложнениями в анамнезе.

В качестве антикоагулянта рекомендуется *гепарин* внутривенно или под кожу живота, в качестве антиагрегантов — малые дозы *ацетилсалициловой кислоты* (0,165-0,325 г в сутки), *дипиридамола* (**курантил, тиклид**), *трентал* (методики лечения изложены в гл. "Лечение ишемической болезни сердца"). Непрямые антикоагулянты применяются значительно реже (*варфарин, пелентан* и др.).

1.5. Метаболическая терапия

Метаболическая терапия проводится с целью улучшения метаболизма в миокарде, что опосредованно может положительно сказаться на его функциональном состоянии. Разумеется, этот вид лечения совершенно не влияет на выживаемость больных и результат применения так называемых метаболических средств более чем скромен при дилатационной кардиомиопатии. Однако и отрицательного влияния метаболическая терапия не оказывает, к тому же она очень популярна среди врачей и больных.

Могут быть рекомендованы поливитаминные сбалансированные комплексы, анаболические стероидные средства, липоевая кислота, **пиридоксальфосфат, кокарбоксилаза, кобамамид, фосфаден, цитохром-с, неотон**.

Механизм действия этих средств и методика их применения изложены в гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения".

1.6. Хирургическое лечение

Пересадка сердца является единственным радикальным методом лечения дилатационной кардиомиопатии, обеспечивающим возможность полноценной жизни больных. Успехи в лечении прогрессирующей сердечной недостаточности, вспомогательное кровообращение и имплантация искусственного сердца сделали

возможным проведение пересадки сердца у 55-78% больных (В. И. Шумаков и соавт., 1993). При этом выживаемость свыше 1 года достигает 75-85%.

У больных с тяжелой прогрессирующей сердечной недостаточностью при **дилатационной** кардиомиопатии на первом этапе проводится комплексная терапия, включающая:

1. лекарственную терапию недостаточности кровообращения с применением **инотропных** средств (допмина, **добутрекса**, амринона, эноксимона), **вазодилаторов**, диуретиков;
2. вспомогательное кровообращение (**внутриаортальную** контрпульсацию; обход левого желудочка центрифужным насосом "Биопамп"; **бивентрикулярный** обход искусственными желудочками сердца пневматического или электромеханического типов; имплантацию искусственного механического сердца "ПОИСК ЮМ").

В. И. Шумаков и соавт. (1993) разработали следующие показания к механической **поддержке** или полной замене насосной функции пораженного сердца:

- возраст моложе 45 лет;
- отсутствие противопоказаний к плановой трансплантации сердца (удовлетворительная функция легких, печени, почек, отсутствие сахарного диабета и очагов хронической инфекции);
- коррекция объема циркулирующей крови, длительная **инотропная** терапия и **внутриаортальная** контрпульсация не обеспечивают нормальную насосную функцию желудочков (систолическое АД менее 90 мм рт. ст., конечное **диастолическое** давление левого желудочка более 25 мм рт. ст., **сердечный** индекс менее 1.8 л/мин/м²).

1.7. Прогноз при дилатационной кардиомиопатии

Прогноз при дилатационной кардиомиопатии плохой. М. Г. Терещук, Г. Е. Гринберг (1991) характеризуют его следующим образом. Большая часть летальных исходов наблюдается в течение первых 2 лет, пик летальности приходится на срок 6 мес.— 1 год от появления первых симптомов недостаточности кровообращения. Летальность за первый год составляет 20-35%, за 3 года — 35-50%, за 5 лет — 50-70%, через 10 лет остаются жить 25-30% больных. Длительность жизни после появления первых симптомов недостаточности кровообращения составляет 4-7 лет.

Причинами смерти являются:

- внезапная смерть, как правило, от фибрилляции желудочков (1/3-1/2 умерших);

- застойная недостаточность кровообращения (1/3-1/2 летальных исходов);
- массивная легочная тромбоэмболия (12-18% летальных исходов).

2. Лечение гипертрофической кардиомиопатии

Гипертрофическая кардиомиопатия — заболевание миокарда неизвестной этиологии, характеризующееся гипертрофией межжелудочковой перегородки или стенок левого желудочка с уменьшением его систолического объема и снижением его диастолической функции (недостаточная способность к расслаблению во время диастолы).

Выделяют 4 основных типа гипертрофической кардиомиопатии:

- преимущественная гипертрофия базальных отделов межжелудочковой перегородки;
- асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки на всем протяжении;
- концентрическая гипертрофия миокарда левого желудочка;
- гипертрофия верхушки сердца.

Различают также обструктивную и необструктивную формы заболевания.

Лечебная программа при гипертрофической кардиомиопатии:

1. Предотвращение внезапной смерти.
2. Улучшение гемодинамики.
3. Хирургическое лечение.
4. Антикоагулянты и антиагреганты.

2.1. Предотвращение внезапной смерти

Около 50% случаев смерти при гипертрофической кардиомиопатии относится к внезапной, причем возникновение ее возможно на любой стадии (Н. Р. Палсев и соавт., 1992). Частота случаев внезапной смерти при гипертрофической кардиомиопатии составляет в год 2-4% у взрослых и 4-6% у детей. Особенно велик риск внезапной смерти у больных молодого возраста с выраженными клиническими проявлениями заболевания и случаями внезапной смерти среди близких родственников.

Ведущей причиной внезапной смерти при гипертрофической кардиомиопатии является развитие аритмий, причем наибольшую

опасность представляет, конечно, фибрилляция желудочков. Существенную роль играет также и желудочковая тахикардия.

Лучшим антиаритмическим препаратом, купирующим и предупреждающим развитие аритмий сердца, является **кордарон**. Его назначают в дозе 600-800 мг в сутки в 1-ю неделю, затем — 150-400 мг (в среднем 300 мг) ежедневно и 2-х дневным перерывом каждую неделю (5 и 6-й день). Показано, что **амиодарон** (кордарон) способствует улучшению выживаемости больных с гипертрофической кардиомиопатией (Tendera и соавт., 1988). Эффект проявляется через 1-2 недели после назначения амиодарона и сохраняется на протяжении нескольких месяцев после отмены.

О побочных действиях амиодарона см. в гл. "Лечение аритмий сердца". Основным показанием к назначению амиодарона являются желудочковые **аритмии**, в остальных случаях можно применять **β -блокаторы** и антагонисты кальция.

2.2. Улучшение гемодинамики

Нормализация или хотя бы улучшение гемодинамики имеет огромное значение.

Внезапная смерть может быть вызвана **резистентностью** желудочка к наполнению кровью, поэтому чрезвычайно важна терапия, направленная на увеличение растяжимости желудочка и его полноценное расслабление в диастолу.

С этой целью применяются **β -адреноблокаторы**. При гипертрофической кардиомиопатии они оказывают следующее действие:

- снижают систолический градиент давления;
- снижают конечное **диастолическое** давление и увеличивают диастолический объем желудочков;
- оказывают антиаритмический эффект;
- способствуют уменьшению болей в области сердца.

Некоторые исследователи считают, что **β -блокаторы** способны снизить частоту внезапной аритмической смерти, но это не общепринятая точка зрения. Более аргументировано представление, что **β -блокаторы** снижают частоту внезапной смерти при гипертрофической кардиомиопатии за счет уменьшения **резистентности** желудочков к наполнению кровью.

Рекомендуется применение **некардиоселективных β -адреноблокаторов**, наиболее часто применяют **пропранолол (анаприлин, обзидан)** в больших дозах (120-240-320 мг в сутки) и длительно. Следует учесть, что **β -адреноблокаторы** в больших дозах снижают сократительную функцию миокарда и артериальное давление и их не следует применять при артериальной **гипотензии** и выраженных проявлениях сердечной недостаточности с застойными явлениями в легких.

По мнению М. А. Гуревич, М. О. Янковской (1992) большие дозы **β-адреноблокаторов** (не менее 240 мг **анаприлина** в сутки) способны снизить риск внезапной смерти. При сочетании одышки, аритмии и приступов стенокардии применяют **β-адреноблокаторы** и амиодарон одновременно.

В "Докладе комитета экспертов ВОЗ" подчеркивается следующий важный принцип: непродуманное назначение β-адреноблокаторов всем больным с гипертрофической кардиомиопатией нельзя считать оправданным. В каждом индивидуальном случае они должны назначаться в зависимости от потребностей больного. Больные, у которых нет соответствующего семейного анамнеза и имеются лишь легкие признаки заболевания без аритмий и **физикальных** симптомов, возможно, вообще не нуждаются в лечении; они должны находиться под наблюдением с систематическим повторением ЭКГ. Если **β-блокаторы** значительно смягчают клинику заболевания, но вызывают выраженную **брадикардию**, можно рекомендовать применение электрокардиостимулятора.

Антагонисты кальция также применяются при гипертрофической кардиомиопатий. Они улучшают **диастолическую** податливость миокарда и наполнение желудочков, а также перфузию коронарных артерий. Предпочтение из группы антагонистов кальция отдается **верапамилу**, обладающему также и антиаритмическим эффектом.

Верапамил назначается больным, которым β-адреноблокаторы не показаны или если они неэффективны. Верапамил можно назначать при условии отсутствия нарушений проводимости и нормальном давлении в левом предсердии. Лечение следует начинать с очень небольших доз, тщательно контролируя гемодинамику при **обструктивной** форме болезни. Дозу верапамила повышают постепенно в течение нескольких суток или недель, пока сохраняются клинические проявления. Суточная доза верапамила (изоптина, финоптина) может составить 120-240 мг. Лечение проводится курсами по 2-3 месяца.

Другие антагонисты кальция применяются реже. Главным недостатком нифедипина является его выраженное сосудорасширяющее действие, которое приводит к понижению артериального давления и снижению объема левого желудочка, что увеличивает опасность наступления синкопе. В связи с вышеизложенным нифедипин следует применять очень осторожно.

Диуретики уменьшают явления застоя при повышении венозного давления в легких (особенно у больных, у которых развивается **дилатация** и гипокинезия левого желудочка). Однако диуретики противопоказаны при выраженной обструкции выносящего тракта левого желудочка, так как уменьшение преднагрузки может усилить обструкцию (Kelly, Fry, 1992).

Нитраты и вазодилататоры при гипертрофической кардиомиопатии не назначаются из-за опасности усиления обструкции левого желудочка.

Сердечные гликозиды при гипертрофической кардиомиопатии большинством кардиологов не рекомендуются, так как, вызывая положительный **инотропный** эффект, уменьшают объем левого желудочка, что нежелательно при гипертрофической кардиомиопатии. Goodwin (1982) считает, что их можно применять с большой осторожностью только при мерцательной аритмии и тяжелой недостаточности кровообращения.

2.3. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение преследует цель ликвидировать систолический градиент давления и снизить конечное диастолическое давление в левом желудочке. Применяют два вида операций: резекцию межжелудочковой перегородки и протезирование митрального клапана. Резекция перегородки показана при неэффективности консервативной терапии, когда систолический градиент давления составляет 50 мм рт. ст. и больше. Операция приводит к исчезновению одышки, тахикардии, болей в области сердца, нормализации гемодинамики.

Летальность в связи с операцией может составить 5-27% (McКелла и соав., 1981). Ежегодная смертность среди оперированных 1.8%, что в 1.5-2 раза ниже, чем при медикаментозном лечении, однако "кумулятивная смертность" за 6 лет превышает аналогичный показатель у неоперированных и выравнивается с ним только через 10 лет после операции (Maron, 1981).

У некоторых больных возможно сильное кальцинирование митрального клапана с выраженной митральной **регургитацией**. В этой ситуации производят протезирование митрального клапана. В некоторых случаях операцию протезирования митрального клапана сочетают с удалением **сосочковых** мышц, что устраняет градиент давления на пути оттока благодаря увеличению объема полости левого желудочка.

2.4. Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия

Лечение антикоагулянтами и **антиагрегантами** показано больным с **пароксизмальной** или постоянной формой мерцательной аритмии.

Больным гипертрофической кардиомиопатией следует проводить профилактику инфекционного эндокардита (см. гл. "Лечение инфекционного эндокардита"). Инфекционный эндокардит аортального или митрального клапанов развивается у 0.2-0.55% больных в год (Cohen, 1986).

2.5. Прогноз при гипертрофической кардиомиопатии

У 2/3 больных состояние стабилизируется на период от 5 до 10 лет, у остальных отмечается нарастание симптомов (М. А. Гуревич, М. О. Янковская, 1992). Доля больных с прогрессирующим течением остается стабильной: 33% через 3 года с момента заболевания и 30% через 6 лет (Goodwin, 1970).

Кумулятивная летальность при гипертрофической кардиомиопатии составляет в среднем за 3 года — 7%, за 5 лет — 15%, за 10 лет — 35%, за 15 лет — 56%; ежегодная летальность — 1-3% от общего числа больных (М. Г. Терещук, Г. Н. Гринберг, 1991).

Основные причины смерти больных:

- внезапная аритмическая смерть (55-85%);
- застойная недостаточность кровообращения, нередко осложнившаяся мерцательной аритмией и тромбоэмболией (15-45%).

Прогноз наиболее благоприятен при длительном бессимптомном течении заболевания, без отягощенного семейного анамнеза. Такое течение наблюдается у 1/3 больных.

3. Лечение рестриктивной кардиомиопатии

Рестриктивная кардиомиопатия — заболевание миокарда неизвестной этиологии, характеризующееся нарушением диастолической функции сердца в результате морфологических изменений эндокарда, субэндокарда и миокарда (выраженного фиброза).

При рестриктивной кардиомиопатии могут быть поражены один либо оба желудочка (правый желудочек в 11-30% случаев, левый — в 10-38%, оба желудочка — в 50-70%). Возможна облитерация полости пораженного желудочка.

К рестриктивной кардиомиопатии относят **эндомиокардиальный фиброз** и **париетальный фибропластический** эндокардит Леффлера. Эти два заболевания в настоящее время рассматриваются как одно заболевание, часто сопровождающееся **эозинофилией**.

Лечебная программа:

1. Лечение **глюкокортикоидами** и **цитостатиками**.
2. Лечение сердечной недостаточности.
3. Антиаритмическая терапия.
4. **Антикоагулянтная** и **антиагрегантная** терапия.
5. Хирургическое лечение.
6. **Лейкоцитоферез**.

Радикальные методы лечения рестриктивной кардиомиопатии не разработаны.

3.1. Лечение глюкокортикоидами и цитостатиками

Глюкокортикоидные препараты и цитостатики применяют преимущественно на ранних стадиях **рестриктивной кардиомиопатии**. Их применение аргументировано следующими положениями. При рестриктивной кардиомиопатии имеется **гиперэозинофилия** с отложением большого количества **эозинофилов** в субэндокарде. При этом происходит **дегрануляция** эозинофилов и выход из них большого количества **катионных белков**. Эти белки оказывают повреждающее действие на миокард и **прокоагулянтный эффект**. Катионные белки повреждают **кардиомиоциты**, повышают агрегацию тромбоцитов, нарушают микроциркуляцию, способствуют развитию интенсивного фиброза миокарда, митрального клапана. Глюкокортикоиды **уменьшают гиперэозинофилию** и фиброз.

Наиболее часто применяют преднизолон в начальной дозе 20-30 мг/сут., по мере улучшения состояния, уменьшения сердечной недостаточности дозу постепенно снижают и доводят до поддерживающей — 10 мг/сут. При лечении поддерживающими дозами преднизолона (с увеличением ее во время нарастания сердечной недостаточности) при отдаленном наблюдении не отмечалось признаков **прогрессирования** заболевания. При отсутствии эффекта от преднизолона применяются цитостатики — винкристин и др.

3.2. Лечение сердечной недостаточности

При развитии недостаточности кровообращения производится лечение диуретиками и периферическими **вазодилаторами**, назначается постельный режим. Сердечные **гликозиды** при рестриктивной кардиомиопатии не считаются целесообразными. Они могут значительно уменьшить тахикардию, а она у больных является компенсаторной и с трудом обеспечивает адекватный сердечный выброс. При развитии тахисистолической формы мерцательной аритмии применение сердечных **гликозидов** возможно.

Периферические **вазодилаторы** применяются осторожно из-за опасности чрезмерного снижения **преднагрузки**, так как для поддержания адекватного систолического выброса необходимо высокое давление наполнения желудочков.

3.3. Антиаритмическая терапия

При развитии аритмий назначаются антиаритмические средства в зависимости от вида аритмии (см. гл. "Лечение аритмий сердца"). Наиболее эффективен амиодарон.

3.4. Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия

Антикоагулянтная и антиагрегантная терапия назначается с целью профилактики и лечения тромбозов, которые могут осложнить течение рестриктивной кардиомиопатии, особенно при развитии мерцательной аритмии.

3.5. Хирургическое лечение

Хирургическое лечение производится тогда, когда **эндомиокардиальное** заболевание достигает стадии выраженного фиброза, и заключается в иссечении плотной фиброзной ткани с одновременным протезированием митрального клапана. Эффективность операции выше при локальных формах **эндомиокардиального** фиброза. После операции нормализуется давление в желудочках, увеличивается сердечный выброс. Операционная летальность составляет 18,8-25,8%. Временными противопоказаниями к хирургическому лечению являются массивный и рецидивирующий **перикардиальный** выпот или выраженная активность заболевания (**гиперэозинофилия**). Абсолютным противопоказанием является асцит с фиброзом печени.

3.6. Лейкоцитоз

Лейкоцитоз применяется в комплексной терапии рестриктивной кардиомиопатий при наличии очень высокой эозинофилии и повышенной вязкости крови. Удаление избытка эозинофилов может улучшить состояние больных, но этот эффект временный.

3.7. Прогноз

При раннем диагнозе и правильном консервативном лечении на ранних стадиях прогноз может быть благоприятен. При правожелудочковой форме прогноз хуже, чем при левожелудочковой. При поражении обоих желудочков прогноз плохой. Хирургическое лечение может продлить жизнь больного.

Лечение миокардиодистрофии

Миокардиодистрофия — синдром невоспалительного поражения миокарда различной известной этиологии, характеризующийся нарушением обменных процессов, образования и превращения энергии в миокарде, что может привести к скрытому или явному нарушению функции миокарда.

Лечебная программа включает следующие направления:

1. Лечение основного заболевания, устранение причины, вызвавшей миокардиодистрофию.
2. Улучшение процессов метаболизма в миокарде.
3. **Антиоксидантную** терапию.
4. Влияние на кальциевый патогенетический механизм миокардиодистрофии.
5. Стабилизацию лизосомных мембран.
6. Устранение гипоксии и ацидоза в миокарде.
7. Устранение дисбаланса электролитов в миокарде.
8. Устранение влияния избытка катехоламинов на миокард.
9. Симптоматическую терапию.

1. Этиологическое лечение

Лечение основного заболевания, устранение причины, обусловившей развитие синдрома миокардиодистрофии, имеет первостепенное значение, т.к. нередко позволяет нормализовать функцию миокарда даже без выполнения других направлений лечебной программы.

Основными этиологическими факторами миокардиодистрофии являются:

- выраженные нарушения функционального состояния центральной нервной системы, **нейроциркуляторная дистония**;
- острое и хроническое физическое перенапряжение (например, спортивные перегрузки могут вызвать миокардиодистрофию, так называемое "спортивное сердце");
- экзогенные (бытовые, промышленные яды, воздействие никотина и других компонентов табачного дыма) и эндогенные (уремия, печеночная недостаточность и др.) интоксикации;

- злоупотребление алкоголем (алкогольная кардиопатия), прекращение употребления алкоголя является основным фактором при лечении алкогольной миокардиодистрофий;
- эндокринные заболевания (гипотиреоз, токсический зоб, сахарный диабет, **надпочечниковая** недостаточность, болезнь **Иценко-Кушинга**, болезни половых желез и др.). Большое практическое значение в силу значительной распространенности имеет **миокардиодистрофия**, развивающаяся в климактерическом периоде ("климактерическая кардиопатия"), нормализация гормональных дисфункций имеет решающее значение в лечении климактерической и других эндокринных кардиопатий;
- различные формы ожирения;
- алиментарная и поливитаминовая недостаточность;
- различные формы анемий;
- воздействие некоторых физических факторов (ионизирующей радиации, невесомости в космических полетах, вибрации, чрезмерно высокой и низкой температуры и др.);
- заболевания желудочно-кишечного тракта с нарушением всасывания (хронические энтериты и гастроэнтериты), заболевания печени и поджелудочной железы (хронические гепатиты, циррозы печени, панкреатиты), протекающие с метаболическими нарушениями;
- "болезни накопления и инфильтрации" (**гемохроматоз**, гликогеноз, **амилоидоз**);
- хронические инфекции, в первую очередь, носоглотки (**тонзиллогенная** миокардиодистрофия);
- наследственно-семейные нервно-мышечные заболевания (миастении, миопатии);
- заболевания дыхательной системы, сопровождающиеся гипоксемией (эмфизема легких, диффузный **пневмосклероз**, хронический **обструктивный** бронхит, бронхиальная астма, фиброзирующий **альвеолит**);
- нарушения электролитного баланса (в первую очередь, **гипокалиемия**) любого генеза;
- системные заболевания крови и соединительной ткани.

2. Улучшение процессов метаболизма в миокарде

Применение так называемых метаболических средств не только является данью моде, но может в ряде случаев уменьшить

дистрофические изменения в миокарде, к тому же этот вид терапии всегда очень положительно оценивается самими больными.

Заслуживают внимания прежде всего препараты, стимулирующие синтез белка в тканях, в том числе в миокарде (рибоксин, милдронат); улучшающие процессы тканевого дыхания (цитохром С); увеличивающие образование энергии в миокарде (неотон); коферменты (пиридоксальфосфат, кокарбоксилаза, кобамамид, никотинамид, липоевая кислота); фосфаден, натрия аденозинтрифосфат, калия оротат. Мнения об эффективности натрия аденозинтрифосфата весьма противоречивы. Однако, если учесть, что это соединение распадается на аденозинмонофосфат и инозинмонофосфат с образованием аденозина, который расширяет сосуды миокарда и повышает в нем содержание кислорода, то лечение натрия аденозинтрифосфатом не бесполезно. Методики лечения метаболическими средствами и механизм их действия изложены в гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения".

Заслуживает внимания фосфаден, при лечении этим препаратом повышается мощность системы аэробного ресинтеза АТФ при торможении гликолиза (В. Г. Кулес, 1981). Широко следует применять поливитамино.терапию.

3. Антиоксидантная терапия

Миокард богат свободными жирными кислотами, которые подвергаются перекисному окислению с образованием гидроперекисей и свободных радикалов. В нормальных условиях при перекисном окислении липидов (ПОЛ) образуется небольшое количество гидроперекисей. Активность оксидантной системы (системы генерации активных форм кислорода и липидных гидроперекисей) контролируется антиоксидантной системой, которая включает ферменты супероксиддисмутазу, каталазу, глутатион пероксидазу и неферментные факторы (α -токоферол и др.). В нормальных условиях оксидантная и антиоксидантная системы регулируют активность ферментов митохондрий, а также проницаемость мембран саркоплазматического ретикулума, лизосом и участвуют в процессах дезинтоксикации.

Установлено, что при миокардиодистрофии под влиянием этиологических факторов, особенно гипоксии, интоксикаций, избытка катехоламинов активизируется ПОЛ, оксидантная система, образуется избыток гидроперекисей, свободных радикалов. Это приводит к повреждению клеточных мембран, снижению активности ферментов, локализованных в саркоплазматическом ретикулуме и сарколемме миокардиоцитов ($K^+ Na^+$ зависимой АТФ-азы, $Ca^{++} Mg^{++}$ зависимой АТФ-азы), разрыву мембран органелл, повышению проницаемости лизосомных мембран и выходу лизосомальных протеолитических ферментов. Указанные нарушения усугубляют повреждение миокарда и энергетический дефицит.

Все вышеизложенное делает обоснованным применение при миокардиодистрофиях антиоксидантных средств, снижающих активность ПОЛ.

Рекомендуется применение естественного антиоксиданта витамина Е (токоферола) в капсулах, содержащих 0.2 мл 50% раствора (100 мг), по 1 капсуле 2 раза в день в течение 30 дней. Можно вводить токоферол внутримышечно по 1 мл 1 раз в день.

4. Влияние на кальциевый патогенетический механизм

Работами Ф. З. Меерсона (1979) установлена значительная роль нарушений обмена кальция в патогенезе миокардиодистрофий. Показано, что при миокардиодистрофиях снижается активность Ca^{++} Mg^{++} АТФ-азы мембраны цитоплазмы и саркоплазматического ретикулума миокардиоцита, в результате мембраны этих структур становятся легко проницаемыми для ионов кальция, избыточно открываются кальциевые каналы, концентрация кальция в саркоплазме повышается. Вследствие этого развивается так называемая *кальциевая триада*:

- нарушение расслабления миокардиальных миофибрилл;
- увеличение поглощения ионов кальция митохондриями, что приводит к разобщению окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания, уменьшению образования в миокарде АТФ, снижению использования кислорода;
- активация кальцийзависимых протеаз, которые разрушают миофибриллы и активируют фосфолипазу в митохондриях, что способствует дестабилизации их мембран.

В зависимости от выраженности "кальциевой триады" может быть либо умеренное, обратимое нарушение функции миокарда, либо значительное повреждение его с образованием очагов некробиоза, что приводит в дальнейшем к формированию некоронарного кардиосклероза.

Вышеизложенные положения обосновывают включение в лечебную программу при миокардиодистрофиях блокаторов кальциевых каналов (антагонистов кальция), которые уменьшают поступление ионов кальция в миокард и снижают действие "кальциевой триады". Однако в настоящее время антагонисты кальция не считаются обязательной группой препаратов при лечении миокардиодистрофий. Они рекомендуются в основном при лечении суправентрикулярных аритмий у больных с миокардиодистрофией. Чаще всего применяется *верапамил* (финоптин, изоптин) по 0.04 г 3-4 раза в день под контролем артериального давления. Антагонисты кальция не показаны при развитии недостаточности кровообращения.

5. Стабилизация ЛИЗОСОМНЫХ мембран

При миокардиодистрофии значительно повышена проницаемость мембран лизосом, вследствие чего происходит выход из них протеолитических ферментов — гидралаз, повреждающих миокардиоциты.

С целью стабилизации лизосомальных мембран используются:

- *эссенциале* по 1-2 капсулы 3 раза в день в течение 1-2 месяцев;
- *пармидин* (ангинин, *продектин*) по 0.25-0.5 г 3 раза в день в течение 2 месяцев, препарат ингибирует активность *брадикинина* и тем самым снижает проницаемость стенок сосудов и лизосомальных мембран.

6. Устранение гипоксии и ацидоза в миокарде

Лечебные мероприятия, позволяющие уменьшить явления гипоксии и ацидоза, улучшают функциональное состояние миокарда и уменьшают выраженность в нем дистрофических изменений.

Больным рекомендуются:

- длительное пребывание на свежем воздухе;
- прием кислородных коктейлей;
- ингаляции увлажненного кислорода;
- прием препаратов, улучшающих переносимость гипоксии — антигипоксантов (*мексидол* 5% раствор по 2 мл 1-2 раза в день 10-14 дней; *убинон* по 0.03 г (2 капсулы) 3 раза в день в течение 1-3 месяцев); эти препараты обладают одновременно и **антиоксидантным** эффектом;
- гипербарическая оксигенация.

Уменьшение явлений гипоксии способствует уменьшению ацидоза в миокарде. С этой же целью рекомендуется и лечение *кокарбоксилазой* по 50-100 мг внутримышечно 1 раз в день в течение 15-20 дней.

7. Устранение дисбаланса электролитов в миокарде

Наряду с нарушениями обмена кальция в миокарде обычно имеется дефицит калия. Для нормализации обмена калия в миокарде рекомендуется диета, обогащенная калием (см. гл. "Лечение

хронической недостаточности кровообращения"), прием внутрь 10% раствора *калия хлорида* по 1 столовой ложке 3 раза в день внутрь вместе с апельсиновым или томатным соком в течение 10-14 дней. При выраженных гипокалиемических изменениях ЭКГ рекомендуется внутривенное введение *поляризующей смеси* (Sol. Kalii chloridi 4% — 50 ml + Sol. Glucosae 10% — 300 ml + Insulini 10 ЕД).

Введение препаратов калия особенно важно при развитии аритмий сердца.

8. Устранение влияния избытка катехоламинов на миокард

В патогенезе миокардиодистрофий у значительного числа больных имеет значение активация симпатoadреналовой системы. Это снижает активность тканевого дыхания и утилизацию кислорода в миокарде, способствует активации ПОЛ и поступлению избытка ионов кальция в миокардиоцит.

Для уменьшения влияния избытка катехоламинов на миокард рекомендуется назначение β -адреноблокаторов (*анаприлина* 0.04 г 3 раза в день, *корданума* 0.05 г 3 раза в день и других препаратов) в течение 2-3 недель.

β -Адреноблокаторы наиболее показаны при наличии гиперкинетического типа гемодинамики и особенно при нормализации ЭКГ после обзидановой пробы.

9. Симптоматическая терапия

При тяжелой степени миокардиодистрофий возможно развитие недостаточности кровообращения и аритмий. Лечение в этих случаях проводится так, как это изложено в соответствующих главах.

Лечение инфекционного эндокардита¹

Инфекционный эндокардит — воспалительное инфекционное заболевание эндокарда, характеризующееся локализацией возбудителя на клапанах сердца, реже — на пристеночном эндокарде и сопровождающееся, как правило, бактериемией и поражением различных органов и систем.

Лечебная программа:

1. Режим.
2. Лечебное питание.
3. Антибактериальная терапия.
4. Управляемая гипокоагуляция.
5. Иммуномодулирующая терапия.
6. Ингибирование протеолитических ферментов и кининов.
7. Дезинтоксикационная терапия
8. Глюкокортикоиды.
9. Симптоматическая терапия.
10. Хирургическое лечение

1. Режим

При подозрении или установлении диагноза инфекционного эндокардита больного следует госпитализировать в ревматологическое или терапевтическое отделение. На весь период лихорадочного состояния назначается постельный режим. При снижении температуры тела до нормальных цифр, улучшении общего состояния и лабораторных показателей режим постепенно расширяется, осторожно добавляется лечебная физкультура.

2. Лечебное питание

Вначале больному рекомендуется стол № 10 (см. гл. "Лечение хронической недостаточности кровообращения") с ограничением поваренной соли до 5 г в сутки. В дальнейшем по мере нормализации клинико-лабораторных показателей, отражающих активность воспалительного процесса, и компенсации функции сердечно-сосудистой системы при отсутствии поражения почек можно

¹ Глава написана совместно с Л. Г. Сапего

рекомендовать общий стол с достаточным количеством овощей и фруктов.

3. Антибактериальная терапия

Основой лечения инфекционного эндокардита является антибактериальная терапия.

3.1. Основные принципы антибактериальной терапии

1. Лечение антибактериальными средствами следует начинать сразу же после установления диагноза. Чем раньше начинается лечение, тем лучше прогноз для жизни больного. При правильной антибактериальной терапии, начатой через 2 недели от начала заболевания, выживаемость больных составляет 100%; если лечение начинается позже 8 недель, выживаемость падает до 56% (Friedberg).

2. Необходимо применять большие дозы бактерицидных антибиотиков и вводить их парентерально, предпочтительно внутривенно. Это обусловлено следующими обстоятельствами. Благодаря наличию **эндокардиальных** вегетаций микроорганизмы защищены от бактерицидного действия **нейтрофилов**, комплемента и антител. Колонии микроорганизмов отделены от кровотока слоем фибрина, агрегатами тромбоцитов, что затрудняет проникновение препарата в очаг инфекции. Недостаточные дозы антибиотиков помимо малой эффективности могут стать причиной появления L-форм, устойчивых к **препарату**, вызвавшему их образование. По данным О. А. Белокрыницкой и соавт. (1995) **L-формы** стрептококка обнаруживаются у 17% больных при лечении недостаточными дозами пенициллина.

Все вышесказанное диктует необходимость применения высоких доз бактерицидных препаратов парентерально. "Септический эндокардит служит примером заболеваний, при которых препараты, обладающие только **бактериостатическим** действием, неэффективны" (Pelletier, Petersdorf, 1987).

3. Длительность антибактериальной терапии должна составлять не менее 4-6 недель при раннем и 2-2.5 мес. при поздно начатом лечении (Г. П. Матвейков, 1995). По мнению Pelletier, Petersdorf (1987) в большинстве случаев курс лечения антибиотиками составляет 4 недели. Однако больным с протезированными клапанами, с вовлечением в процесс митрального клапана, а также при существовании симптомов инфекционного эндокардита более 3 мес. лечение антибиотиками следует продлить до 6 недель. Разумеется, сроки **антибиотикотерапии** индивидуальны, однако лечение должно продолжаться длительно, вплоть до клинического и бактериологического выздоровления, а по мнению А. А. Демина (1987), Ф. И. Комарова (1991) и еще 2-4 недели после этого.

4. Выбор препарата и его дозы производится в соответствии с видом возбудителя заболевания и чувствительностью микрофлоры к антибиотикам. Однако по данным различных авторов возбудителя инфекционного эндокардита из крови не удается выделить у 13,8-64,6% больных. Это может быть обусловлено следующими факторами:

- предшествующим применением антибиотиков;
- неправильной техникой взятия крови;
- использованием неадекватных питательных сред (например, **L-формы** бактерий, анаэробы и др. требуют специальных сред);
- локализацией возбудителя в правых отделах сердца;
- наличием уремии.

Для того, чтобы получить положительный результат исследования крови на выявление возбудителя заболевания, необходимо соблюдать следующие правила:

- производить взятие крови до применения антибиотиков на высоте лихорадки и озноба; не менее 5 раз в течение 24-48 часов, а при тяжелом течении каждые 2 часа; диагностическое значение имеет выделение одного и того же возбудителя в 2 и более пробах;
- на исследование следует брать не менее 10 мл крови и смешивать не менее, чем со 100 мл среды;
- для повышения частоты положительных результатов можно исследовать не венозную, а артериальную кровь, полученную из бедренной артерии (частота полученных результатов достигает 85%);
- при отрицательных результатах целесообразно, если позволяет состояние больного, отменить антибиотики на 1-2 суток и повторно взять кровь.

5. В связи с необходимостью быстрого назначения лечения антибиотиками и невысоким процентом (30-40%) положительных **гемокультур** в наших условиях, практически у всех больных лечение надо начинать, не дожидаясь результатов посевов крови. При этом следует ориентироваться на клинические особенности инфекционного эндокардита и литературные данные о наиболее частых микроорганизмах, вызывающих развитие инфекционного эндокардита. **Н. В. Баланин** и соавт. (1994) указывают, что наиболее частыми возбудителями этого заболевания являются стрептококки (40-70%) и стафилококки (15-40%). После идентификации возбудителя вносятся соответствующие коррективы в антибактериальную терапию. Программы начала лечения при неизвестном возбудителе представлены ниже.

6. Большинство антибактериальных препаратов выводятся почками и метаболизируются в печени, доза препаратов должна корректироваться в зависимости от степени поражения этих органов.

7. При отсутствии эффекта от антибактериальной терапии антибиотик следует заменить, а при тяжелом, упорном течении проводится комбинированное лечение несколькими препаратами. Некоторые исследователи считают, что антибиотики следует менять каждые 2-4 недели вследствие снижения их эффективности (Г. П. Матвейков, 1995), другие же не считают это оправданным (Weinstein, 1984; О. А. Белокриницкая с соавт., 1995).

8. Для оценки адекватности лечения проводят количественное определение чувствительности возбудителя, т.е. устанавливают *минимальную подавляющую концентрацию* — самую низкую концентрацию лекарственного вещества, при которой подавляется рост возбудителя, *минимальную бактерицидную концентрацию* — самую низкую концентрацию, при которой погибает 99.9% патогенных микроорганизмов), измеряют концентрацию лекарственного вещества в крови и бактерицидную активность плазмы, следят за динамикой СОЭ.

9. До установления возбудителя и при отрицательном результате посевов крови лечение проводится, как правило, двумя антибиотиками. Наилучшей в этих ситуациях считается комбинация цефалоспоринов и аминогликозидов, что оправдано с точки зрения их воздействия на наиболее часто встречающуюся микрофлору при инфекционном эндокардите (Н. В. Баланин, 1994). Можно также воспользоваться комбинацией пенициллина или ампициллина с аминогликозидами.

3.2. Программы начала лечения инфекционного эндокардита до установления возбудителя или при неизвестном возбудителе

Существует несколько программ начала антибактериального лечения до установления возбудителя:

- **бензилпенициллин** 12-20 млн. ед в сутки (препарат вводится внутримышечно равными дозами каждые 3-4 часа) в сочетании с **аминогликозидами** (стрептомицином 0.5 г 2 раза в сутки или гентамицином по 0.08 г 2-3 раза в сутки внутримышечно). Единой точки зрения на обоснованность сочетания пенициллина и стрептомицина нет. Одни считают ее эффективной, другие — не рациональной. Однако клинические наблюдения свидетельствуют об эффективности этого сочетания при инфекционном эндокардите. Сочетание препаратов пенициллина или цефалоспоринов с аминогликозидами (**стрептомицином**, гентамицином, тобрамицином, амикацином) высокоэффективно, так как пенициллин ингибирует

синтез клеточной стенки микроорганизмов, позволяя аминокликозидам проникать внутрь микробной клетки и нарушать синтез белка в цитоплазме.

При отсутствии эффекта от сочетания пенициллина со стрептомицином или **гентамицином** в указанных дозах в течение 3 дней дозу пенициллина увеличивают в 2 раза. Можно заменить пенициллин ампициллином или **оксациллином** в дозе 6-12 г в сутки (распределив суточную дозу на 4 инъекции). При отсутствии эффекта от такой комбинации можно присоединить **цефалоспорины**: **цефалоридин** (цепорин) или **цефазолин** (кефзол) 4-6 г/сут. (через каждые 8 часов).

При лечении **аминогликозидами** следует учитывать их нефро- и **ототоксичность** и применять их курсами по 7-10-14 дней с перерывом в 7 дней, продолжая в этот период лечение пенициллином;

- **оксациллин** 12 г в сутки (по 2 г каждые 4 часа внутримышечно) в виде монотерапии или в сочетании с **гентамицином** 240-320 мг/сут. (через каждые 6-8 часов) или **амикацин** 1-1.5 г/сут. (через каждые 8-12 часов);
- **цефалоспорины I поколения (цефалоридин, цефазолин)** 6-12 г/сут. (в 3 инъекции с интервалами 8 часов); или **цефалоспорины II поколения (цефамандол, цефуроксим, цефокситин)** 6-8 г/сут. (интервалы между введениями 6-8 часов); можно применить **цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефалопизон, цефтазидим)** 4-12 г/сут. (в 2-3 инъекции).

В дальнейшем лечение проводится с учетом выделенной из крови микрофлоры.

3.3. Антибактериальная терапия инфекционного эндокардита в зависимости от этиологии

Наиболее эффективные антибактериальные средства и их сочетания с учетом этиологии инфекционного эндокардита представлены в табл. 62.

Табл. 62. Этиологическая терапия инфекционного эндокардита

Возбудитель	Антибиотики, суточная доза	Минимальная длительность лечения
Стрептококк зеленящий, негемолитический гнойный, пневмококк	1. Пенициллин 10-30 млн. ЕД внутримышечно, внутривенно (в 6-8 инъекций с интервалами 4 часа)	4-6 и более недель
	2. Пенициллин 10-30 млн. ЕД внутримышечно, внутривенно (в равных дозах каждые 4 часа)	4-6 недель
	+ стрептомицин 0.5 г 2 раза в сутки	2 недели

Возбудитель	Антибиотики, суточная доза	Минимальная длительность лечения
	внутримышечно или гентамицин в дозе 3 мг/кг в сутки, внутривенно , внутримышечно (в 2-3 инъекции с интервалами 8-12 часов)	7-10 дней с интервалами 7-10 дней, 2-3 курса
	3.Ампициллин 4-8 г/сутки внутривенно, внутримышечно (в 4 инъекции с интервалами 6 часов) + гентамицин 3 мг/кг/сут. (в 2 - 3 инъекции) внутримышечно, внутривенно	4-6 недель 7-10 дней с интервалами 7-10 дней, 2-3 курса
	4 Цефалотин 4-8 г/сут. внутривенно, внутримышечно (в 3 инъекции с интервалами 8 часов)	4 недели
	5.Цефазолин (в той же дозе, что и цефалотин)	4 недели
	6.Рифампицин 0.6-0.9 г/сут. внутривенно(в 2-3 инъекции с интервалами 8-12 часов)	4 недели
Стафилококк золотистый, эпидермальный	1.Пенициллин 20 млн. ЕД в сутки внутривенно (с интервалами 4 часа) + гентамицин 240-320 мг/сут. внутривенно, внутримышечно (в 3-4 инъекции с интервалами 6-8 часов)	4-6 недель 7-10 дней с интервалом 7-10 дней, 2-3 курса
	2.Цефазолин 12-16 г/сут. внутривенно (в 4 инъекции с интервалами 6 часов) + гентамицин (см. п. 1.)	4-6 недель (см. п.1.)
	3.Ванкомицин 2 г/сут. внутривенно (в 4 инъекции с интервалами 6 часов)	4-6 недель
	4.Оксациллин 10-20 млн. ЕД/сут. внутривенно или внутримышечно (в 3-4 инъекции с интервалами 6-8 часов) + гентамицин (см. п.1.)	4-6 недель (см. п.1.)
	или амикацин 1-1.5г/сут. внутримышечно , внутривенно (в 2-3 инъекции с интервалами 8-12 часов)	14 дней с интервалами 14 дней, 2-3 курса
	5.Цефамандол 6-8 г/сут. внутривенно, внутримышечно в 3-4 приема с интервалами 6-8 часов + гентамицин (тобрамицин, бруламицин) см. п. 1.	4-6 недель см. п. 1.

Возбудитель	Антибиотики, суточная доза	Минимальная длительность лечения
	6. Цефалотин 8-12 г/сут. внутривенно, внутримышечно (в 3-4 приема с интервалами 6-8 часов) + гентамицин см. п.1.	см. п.1.
	7. Ванкомицин 2 г/сут. внутривенно, внутримышечно (в 4 инъекции с интервалами 6 часов) + рифампицин 1.2 г в сутки внутрь (в 2 приема с интервалами 12 часов)	4-6 недель 4-6 недель
	8. Ципробай 25 мг/кг каждые 8 часов внутривенно + рифампицин 10 мг/кг 1 раз в сутки внутрь	6 недель
Энтерококк	1. Пенициллин 20-30 млн. ЕД/сут. внутривенно (в 6 инъекций с интервалами 4 часа) + стрептомицин 1 г/сутки внутримышечно (в 2 инъекции с интервалами в 12 часов) или гентамицин 1-1.5 мг/кг внутривенно каждые 8 часов	6 недель 4 недели 7-10 дней с интервалом 7-10 дней, 2-3 курса
	2. Ампициллин 15-20 г/сутки внутривенно (в 3-4 инъекции с интервалами 6-8 часов) + гентамицин 240-320 мг в сутки внутривенно, внутримышечно (в 3-4 инъекции, каждые 6-8 часов)	4-6 недель 7-10 дней с интервалом 7-10 дней, 2-3 курса
	3. Ампициллин 15-20 г/сутки внутривенно (в 3-4 инъекции с интервалами 6-8 ч) + стрептомицин 0.5 г внутримышечно 2 раза в сутки	4-6 недель 4 недели
	4. Цефалоспорины II поколения (цефамандол , цефуроксим , цефокситин) или III поколения (цефотаксим , цефоперазон , цефтазидим) 6-8 г в сутки внутривенно, внутримышечно (в 3-4 инъекции с интервалами 6-8 часов) + гентамицин см. п.2	4 недели см. п.2
	5. Ванкомицин 2 г/сутки внутривенно (в 4 инъекции с интервалами 6 часов) + гентамицин см. п.2	4 недели см. п.2

Возбудитель	Антибиотики, суточная доза	Минимальная длительность лечения
Эшерихии, протей, клебсиелла, гемофильная палочка	1. Карбенициллин 20-30 г в сутки внутривенно, внутримышечно (в 6 инъекций с интервалами 4 часа) + гентамицин 3-5 мг/кг массы в сутки внутривенно, внутримышечно (в 2-3 инъекции с интервалами 8-12 часов)	6-8 недель 7-10 дней с интервалом 7-10 дней, 2-3 курса
	2. Ампициллин 10-16 г/сут. внутривенно, внутримышечно (в 4 инъекции с интервалами 6 часов) + гентамицин см. п.1	6-8 недель см. п.1
	3. Азлоциллин 10-15 г/сутки внутривенно (в 2-3 инъекции с интервалами 8-12 часов) + гентамицин см. п.1	6-8 недель см. п.1
	4. Цефалоспорины (цефамандол, цефуроксим, цефокситин, цефотаксим, цефоперазол, цефтазидим) 4-12 г/сутки внутривенно, внутримышечно (в 2-3-4 инъекции с интервалами 6-8-12 часов) + гентамицин см. п.1	6-8 недель см. п.1
Синегнойная палочка	1. Карбенициллин 20-30г/сут. внутривенно (в 6 инъекций с интервалами 4 часа) + тобрамицин (бруламицин) 5-8 мг/кг/сутки внутривенно, внутримышечно (в 3 инъекции с интервалами 8 часов)	8 недель 7-10 дней с интервалом 7-10 дней, 2-3 курса
	2. Азлоциллин 10-15 г/сутки внутривенно (в 2-3 инъекции с интервалами 12-8 часов) + гентамицин или тобрамицин см. п.1	6-8 недель см. п.1
	3. Цефтазидим (фортум) 4-6 г/сут. внутривенно (в 2-3 инъекции с интервалами 8-12 часов), возможно сочетание с аминогликозидами (гентамицином, тобрамицином) см. п.1	6-8 недель см. п.1
	4. Лонгоцеф (цефтриаксон) 4 г/сутки внутривенно (в 2 инъекции с интервалом 12 часов) + гентамицин или тобрамицин см. п.1	6-8 недель см. п.1

Возбудитель	Антибиотики, суточная доза	Минимальная длительность лечения
Грибы	Амфотерицин В 1.5 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в сутки или через день, или амфотерицин В в той же дозе + 5-флюороцитозин 50-150 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки, или флуконазол 3-6 мг/кг внутривенно 1 раз в сутки	4 недели
Бактероиды	Клиндамицин 0.6 г каждые 6 часов внутримышечно или метронидазол 0.5 г каждые 8 часов внутривенно	4 недели

Примечание: механизм действия антибиотиков см. в гл. "Лечение острой пневмонии".

Стрептококки — наиболее частые возбудители инфекционного эндокардита. Они чувствительны к пенициллинам, которые эффективны более чем у 90% больных. Бактериемия и эндокардит, вызванные *Streptococcus bovis* и стрептококками группы В нередко обусловлены заболеваниями нижнего отдела желудочно-кишечного тракта.

Наиболее оптимальным методом лечения стрептококкового эндокардита (возбудитель зеленающий стрептококк, бычий стрептококк) является комбинированная терапия пенициллином и гентамицином. Препаратами резерва являются **цефтриаксон** (лонгацеф) 2 г внутривенно 1 раз в сутки 4 недели + гентамицин 1 мг/кг внутривенно 2 недели каждые 8 часов; или ванкомицин 15 мг/кг (не более 1 г) внутривенно каждые 12 часов 4 недели.

При аллергии к пенициллинам препаратом резерва может оказаться ванкомицин.

Если эндокардит вызван стрептококками, устойчивыми к пенициллину, то проводят такое же комбинированное лечение, как при эндокардите **энтерококковой** этиологии.

Энтерококки являются возбудителями инфекционного эндокардита в 10-20% случаев. Часто они высоко устойчивы к аминогликозидам и ванкомицину, образуют β -лактамазу. Монотерапия пенициллином, как правило, неэффективна.

Если энтерококк чувствителен к **аминогликозидам** и пенициллину, то применяют комбинированную терапию **пенициллинами** в сочетании с **аминогликозидами** (**гентамицином**, стрептомицином). Тобрамицин и амикацин в отличие от **гентамицина** и стрептомицина не усиливают действия **пенициллинов** на энтерококк.

При аллергии или нечувствительности возбудителя к пенициллину применяют комбинированное лечение ванкомицином

и **аминогликозидами**. При этом следует постоянно контролировать концентрацию этих веществ в крови и еженедельно проводить **аудиометрию**.

Стафилококк золотистый. Для лечения эндокардита, вызванного этим микроорганизмом, наиболее часто используют **оксациллин** или **нафциллин** 2 г внутривенно каждые 4 часа. Эффективен также пенициллин, если штаммы золотистого стафилококка к нему чувствительны. В течение первых 7-14 дней лечения, а также при отсутствии эффекта монотерапии антибиотиками из группы **β-лактамов (оксациллин, нафциллин)** дополнительно назначают **аминогликозиды**.

Препаратами выбора многие считают сочетание ванкомицина + **гентамицина** + рифампицина, препаратами резерва — **цефалоспорины** 3-го поколения (лонгачеф) + гентамицин.

Стафилококк эпидермальный довольно часто является возбудителем инфекционного эндокардита, особенно после операций на сердце. При этом нередко наблюдается устойчивость к **пенициллинам**, полусинтетическим **пенициллинам**, **цефалоспоринам**. Препаратом выбора считается ванкомицин 1 г внутривенно каждые 12 часов в сочетании с рифампицином (300 мг внутрь 2 раза в сутки) и **гентамицином**.

Группа микроорганизмов НАСЕК (по первым буквам названий медленно растущих, трудно культивируемых **грамотрицательных** микроорганизмов: **Haemophilus parainfluenzae**, **Haemophilus aphrophilus**, **Actinobacillus**, **Cardiobacterium**, **Eikenella**, **Kingella** spp. **Н.аргrophilus**) устойчива к ванкомицину, **клиндамицину**, **метициллину** и, часто, к ампициллину.

Наиболее эффективной считается комбинация **цефтриаксона** (лонгачефа) 2 г внутривенно 1 раз в сутки в течение 4 недель.

Инфекционный эндокардит искусственных клапанов - встречается у 1-4% больных после протезирования. Раннее развитие эндокардита (в течение 2 месяцев после операции) вызывают чаще всего золотистый и эпидермальный стафилококки (50%), **грамотрицательные** палочки (21%), грибы (**кандиды** и др.) и другие условно-патогенные микроорганизмы (10%). Препараты выбора при раннем эндокардите — комбинация ванкомицин + гентамицин + рифампицин в течение 6 недель. Препаратами резерва являются полусинтетические **пенициллиназоустойчивые пенициллины** или **цефалоспорины** 3-го поколения в сочетании с гентамицином. Лечение гентамицином продолжается 7-10 дней, затем его отменяют и назначают рифампицин.

При лечении раннего **эндокардита**, обусловленного **грибами** (**кандиды**, **аспергиллы**) проводится лечение **амфотерицином В** и **фторцитозинном**. **Аспергиллезный** эндокардит часто сопровождается эмболией магистральных артерий, летальность превышает 90%.

Поздний эндокардит искусственных клапанов развивается через 2 месяца после операции и позже и обычно вызывается теми же микроорганизмами, что и инфекционный эндокардит естест-

венных клапанов. Антибактериальная терапия проводится так, как это было изложено выше. Возбудителями позднего эндокардита являются стрептококк и эпидермальный стафилококк (50%), золотистый стафилококк (11%), **грамотрицательная** микрофлора (12%) Инфекционный эндокардит, вызванный кишечными анаэробными бактериями (*Bacteroides*), лечится линкомицином 2-3 г/сут. внутривенно; **клиндамицином** 2-4 г/сутки внутривенно; **метронидазолом** (начинают с дозы 15 мг/кг массы тела внутривенно в течение часа, затем вводится доза 7.5 мг/кг массы тела каждые 6 часов внутривенно, в дальнейшем переходят на **пероральный** прием метронидазола в дозе 7.5 мг/кг массы тела 3-6 раз в сутки); цефокситином (**цефалоспорин II** поколения) 3-6 г в сутки (в 3-4 инъекции внутривенно) или ламокцефом 4-6 г в сутки (в 2-3 инъекции).

Возможно сочетание **клиндамицина**, цефокситина, ламокцефа с **метронидазолом**.

Инфекционный эндокардит, вызванный грибами (кандиды, аспергиллы и др.), составляет около 5.6% всех случаев заболевания. Для лечения применяют **амфотерицин В**, начинают с дозы 0.1-0.25 мг/кг массы тела в сутки внутривенно в течение 4-6 часов, а затем при хорошей переносимости препарата и отсутствии побочных явлений дозу увеличивают каждый день на 0.25 мг до суточной дозы 1-1.5 мг/кг. Препарат вводится внутривенно капельно ежедневно или через день. Индивидуальная суточная доза не должна превышать 90 г в сутки. Рекомендуется также сочетание **амфотерицина В** с **флюороцитозинном (флюцитозинном)** 1.5-2 г/сутки (в 4 приема внутрь с интервалами в 6 часов). Длительность лечения 4-6 недель.

Кроме вышеуказанных препаратов при инфекционном эндокардите, вызванном грибами, можно применять также следующие препараты:

- **миконазол** (при непереносимости **амфотерицина В**) вводят внутривенно по 200-1,200 мг 3 раза в день;
- **кетоназол** по 200 мг внутрь 1-2 раза в сутки;
- **интраконазол** внутрь, внутривенно 200-400 мг 1 раз в сутки.

К сожалению, консервативная терапия грибкового эндокардита малоэффективна, поэтому ее часто сочетают с хирургическим удалением инфицированного клапана, при этом рекомендуется раннее хирургическое лечение.

Выделить грибки из крови удается редко. О грибковой природе заболевания можно думать при развитии инфекционного эндокардита у лиц с заболеваниями кожи, наркоманов, при длительном лечении антибиотиками, **глюкокортикоидами**, у перенесших операцию на сердце, при наличии в клинической картине заболевания увеита, **эндофтальмита**, гнойных поражений артерий, тромбозов.

Для предупреждения грибковых инфекций на фоне массивной **антибиотикотерапии** инфекционного эндокардита целесообразно с середины курса вводить внутривенно **амфотерицин В** 1 раз в неделю 50 мг (Goodwin, 1985) или **нистатин** 500 тыс. — 1 млн. ед. через 8 часов внутрь 3 раза в сутки (при необходимости дозу можно увеличить до 6-10 млн. ед. в сутки) или **леворин** 500 тыс. ед. 3 раза в сутки.

При редких возбудителях инфекционного эндокардита, таких как **хламидии, бруцеллы, риккетсии**, применяются антибиотики **бактериостатического** действия, чаще всего **тетрациклин** по 750 мг через каждые 8 часов в течение 4-6 недель. **Бактериостатические** препараты при других видах возбудителей малоэффективны. Их чаще применяют в середине курса, когда уже получен эффект, но необходимо сделать перерыв в лечении бактерицидными препаратами из-за их токсичности. Назначают обычно **линкомицин** 2-3 г/сут. Инфекционный эндокардит у больных с искусственным водителем ритма сердца вызывается золотистым и **эпидермальным** стафилококком, стрептококком, **грамотрицательной** микрофлорой, грибами. Для лечения эндокардита у больных с искусственным водителем ритма применяют те же антибиотики, что и при обычном инфекционном эндокардите, но в больших дозах и внутривенно. В ряде случаев приходится менять водитель ритма.

Инфекционный эндокардит у **наркоманов** обусловлен в первую очередь золотистым стафилококком (50%), стрептококком (20%), грамотрицательной микрофлорой (15-20%) и грибами (10%). Антибактериальное лечение **малоэффективно**, часто требуется замена клапана.

Учитывая значительное количество антибактериальных средств, внедрение в лечебную практику новых активных антибиотиков, возможно применение и других программ лечения инфекционного эндокардита.

В последнее время для лечения инфекционного эндокардита стали широко применять новый антибактериальный препарат **тиенам**. Препарат состоит из 2-х компонентов: имипинема и циластатина натрия. Имипинем является первым препаратом нового класса **β-лактамных** антибиотиков карбапенемов. Он обладает очень широким спектром действия (шире, чем у всех известных и изученных антибиотиков), высокой бактерицидной активностью в отношении **грамположительных** и **грамотрицательных** аэробных и анаэробных микроорганизмов, в том числе множественнорезистентных штаммов, высокой устойчивостью к действию бактериальных β-лактамаз. Последнее обстоятельство делает эффективным имипинем против таких микроорганизмов, как *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus faecalis*, *Bacteroides fragilis*, *Serratia* spp, *Enterobacter* spp и др.

В организме человека имипинем **метаболизируется** и **инактивируется** почечным ферментом **дегидропептидазой**, поэтому его

использует в сочетании со специфическим ингибитором этого фермента **циластатином**. Сам **циластатин** не обладает противомикробной активностью и не оказывает влияния на бактерицидное действие имипинема. Таким образом, **циластатин натрия** тормозит метаболизм имипинема в почках и значительно увеличивает его концентрацию в **мочевыводящих** путях.

Тиенам применяется для лечения инфекционного эндокардита, **пневмоний**, инфекций мочевыводящих путей, остеомиелитов.

Препарат вводится внутривенно в суточной дозе 2-4 г (в зависимости от тяжести заболевания). Суточная доза вводится в 2-3 приема (интервалы между введениями 8-12 часов). Внутривенное введение осуществляется капельно, препарат растворяется в 5% растворе глюкозы или **изотоническом** растворе поваренной соли.

Тиенам может применяться внутримышечно (обычно после достижения терапевтического эффекта от внутривенных вливаний) по 750 мг 2 раза в сутки. При нарушении функции почек и снижении клубочковой фильтрации суточная доза тиенама снижается в 1.5-2 раза.

Длительность лечения может составить около 3-4 недель.

В 1992 г. Francioli опубликовал методику лечения стрептококкового эндокардита **цефтриаксоном натрия**, который вводился внутримышечно или внутривенно в разовой суточной дозе 2 г в течение 4 недель. Возможность разового введения препарата в течение суток обусловлена тем, что благодаря периоду полувыведения **цефтриаксона** от 6 до 9 часов однократное его введение обеспечивает высокую концентрацию в крови в течение 24 часов. Лечение **цефтриаксоном** по такому методу оказалось высокоэффективным и хорошо переносилось.

Подробно об антибиотиках (классификация, механизм действия, побочные эффекты) см. в гл. "Лечение острой пневмонии".

3.4. Эффективность антибактериальной терапии

При правильном подборе антибактериального препарата клинический эффект наступает уже через 3-10 суток.

Е. Е. Гогин, В. П. Тюрин (1991) приводят следующие критерии эффективности антибактериального лечения инфекционного эндокардита:

- первые 48-72 часов лечения — улучшение общего состояния, настроения, аппетита, уменьшение выраженности астении, ознобов, потливости, лихорадки;
- конец первой недели лечения - исчезновение или выраженное (до **субфебрильной**) снижение температуры тела, исчезновение ознобов, **петехий**, эмболических проявлений. Прекращение нарастания анемии, тенденция к замедлению **СОЭ**, стерильность **гемокультуры**;

- конец 2-3 недели лечения — **нормализация** количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы; существенное замедление СОЭ, отстающее, однако, от нормализации температуры. Уменьшение размеров печени и селезенки. Нормализация осадочных реакций и уменьшение выраженности мочевого синдрома;
- конец 4-6-й недели лечения — почти полная нормализация СОЭ (10-20 мм/час), **протеинограммы**, показателей красной крови. Продолжающееся уменьшение размеров печени и селезенки. Отсутствие в течение всего предшествующего периода **васкулитов** и тромбоэмболии.

При отсутствии соответствующих критериев на указанных этапах лечения производят замену, коррекцию доз и сочетаний антибиотиков.

Лечение антибиотиками считается адекватным, если концентрация препарата в крови превышает в 2-3 раза минимальную подавляющую концентрацию для соответствующего возбудителя и титр сывороточного бактериального теста равен 1:8. Антибактериальная активность сыворотки должна определяться на 3 день после начала терапии и регулярно впоследствии. Кровь на исследование берут за 30-60 минут до введения антибиотиков, а в случае внутривенного введения препаратов — через 1 час после прекращения инфузии, предположительно во время наименьшей концентрации антибиотика в крови.

3.5. Резистентность к антибактериальной терапии

Несмотря на выдающиеся успехи в создании новых антибиотиков, встречается немалое количество больных инфекционным эндокардитом, резистентных к антибактериальной терапии.

Резистентность к лечению при инфекционном эндокардите бывает первичная и вторичная (О. М. Буткевич и соавт., 1986).

При первичной **резистентности** применение основных антибактериальных средств вообще не дает никакого терапевтического эффекта и не вызывает ремиссии. Наиболее часто это наблюдается при остром инфекционном эндокардите или при эндокардите, вызываемом особо вирулентными микроорганизмами: синегнойной палочкой, сарциной, некоторыми другими **грамотрицательными** микроорганизмами. В таких случаях необходимо быстро решать вопрос о хирургическом лечении.

При вторичной **резистентности** антибактериальная терапия дает обычно первоначальный положительный эффект, однако в дальнейшем на фоне продолжающейся **антибиотикотерапии** возникает рецидив заболевания. При смене антибактериальных препаратов вновь наблюдается временное улучшение, а затем снова рецидив. В дальнейшем может наступить полная **резистентность** ко всем антибактериальным препаратам.

Основными причинами *вторичной рефрактерности* являются:

- позднее начало лечения заболевания;
- полиэтиологичность заболевания, особенно быстро устойчивость возникает при инфекционном эндокардите, вызванном золотистым стафилококком, **грамотрицательными** бактериями, грибами, несколькими возбудителями одновременно;
- нарушение конкурентных взаимоотношений между нормальной и условно патогенной микрофлорой организма, которая вступает в ассоциацию с возбудителем инфекционного эндокардита, чему способствует массивная антибактериальная терапия;
- применение недостаточных доз антибиотиков, что обеспечивает первоначальный эффект со снижением температуры тела, а в дальнейшем приводит к вторичной **резистентности** и активации собственной условно патогенной флоры;
- иммунологические нарушения, **прежде** всего дефицит **Т-системы** иммунитета и фагоцитоза;
- развитие инфекционного эндокардита в пожилом и старческом возрасте с быстрой генерализацией процесса и поражением многих органов и систем, развитием сердечной недостаточности;
- поражение нескольких клапанов;
- инфекционный эндокардит протезированных клапанов, а также после **комиссуротомии**; методом выбора терапии у таких больных является раннее хирургическое лечение;
- развитие инфекционного эндокардита у лиц, находящихся на гемодиализе;
- развитие инфекционного эндокардита у наркоманов, при этом чаще поражается трехстворчатый клапан. Эндокардит у наркоманов склонен к затяжному течению, часто осложняется тромбозом легочной артерии, характерна быстрая генерализация процесса

Основными путями преодоления вторичной резистентности являются:

1. своевременная замена антибиотика;
2. увеличение дозы антибиотика и применение комбинации 3-4 высокоактивных препаратов;
3. применение в комплексной терапии **плазмафереза** и гемосорбции;
4. проведение иммуномодулирующей терапии;

- 5 включение в комплексную терапию небольших доз глюкокортикоидов (15-20 мг преднизолона) в течение 7-10 дней;
- 6 своевременное хирургическое лечение

3.6. Критерии излеченное™ инфекционного эндокардита

Инфекционный эндокардит считается излеченным, если в течение 2 месяцев без антибиотикотерапии можно констатировать следующие признаки:

- отсутствие клиники инфекционного эндокардита;
- нормальная температура тела, измеренная через каждые 2-3 часа;
- нормальные показатели лейкоцитарной формулы и СОЭ периферической крови;
- стерильные посевы крови

3.7. Критерии неизлеченного инфекционного эндокардита

Инфекционный эндокардит следует считать неизлеченным, если в течение 2 месяцев после отмены антибиотикотерапии возобновляются следующие признаки:

- лихорадка;
- клиника инфекционного эндокардита;
- лабораторные признаки воспаления;
- бактериемия.

3.8. Критерии рецидива инфекционного эндокардита

Следует предполагать наличие рецидива инфекционного эндокардита, если после 2 месяцев с момента отмены антибиотиков появляются:

- лихорадка;
- клиника эндокардита;
- лабораторные признаки воспаления;
- бактериемия.

Рецидивы развиваются у 20-30% больных.

В случае рецидива требуется возобновление антибактериальной терапии и повторное определение чувствительности к ней микроорганизмов. Рецидив заболевания свидетельствует о неадекватности предшествовавшего лечения или о необходимости хирургического лечения. Возникновение септического эндокардита

более чем через 6 недель после прекращения лечения указывает на повторное инфицирование.

4. Управляемая гипокоагуляция

В настоящее время синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) различной степени выраженности считается важным патогенетическим фактором при любом септическом процессе (З. С. Баркаган, 1986). ДВС-синдром играет важную роль в миграции и метастазировании инфекционного начала. Установлено, что инфекционный агент транспортируется микротромбами и агрегатами клеток. Инфекционный агент вызывает не только прямое, но и опосредованное повреждение сосудистой стенки, стимулируя образование иммунных комплексов, вызывая развитие иммунных васкулитов, которые часто осложняются тромбозами.

ДВС-синдром при инфекционном эндокардите сопровождается выраженными нарушениями в системе микроциркуляции. Эти процессы наиболее выражены при остром течении инфекционного эндокардита и несколько меньше при подостром.

Корректирующее воздействие на систему коагуляции является обязательным лечебным мероприятием при инфекционном эндокардите.

Управляемая гипокоагуляция осуществляется введением гепарина в сочетании со свежезамороженной плазмой.

- Гепарин применяется в дозе от 400 до 1,000 ед. в час внутривенно капельно или внутривенно струйно (в виде болкуса) или подкожно по 5,000 ед. каждые 4-6 часов. Суточная доза гепарина при остром течении инфекционного эндокардита может составить от 20 до 50 тыс. ед. в сутки, при подостром течении — 15-20 тыс. ед. Контроль за лечением гепарином осуществляется определением времени свертывания венозной крови по Ли-Уайту или частично активированного тромбопластинового времени. Эти показатели при адекватной дозе гепарина должны быть увеличены по сравнению с нормой в 1.5-2 раза.

Гепарин оказывает также противовоспалительное и иммунодепрессантное действие.

- Свежезамороженная плазма вводится внутривенно струйно. Она содержит все необходимые компоненты свертывания крови, ферментные системы, обладает антипротеазной активностью, антиоксическим эффектом, способствует улучшению микроциркуляции, стабилизирует гемодинамику, содержит большое количество антитромбина III, во взаимодействии с которым проявляет свое действие гепарин. При остром течении ДВС-синдрома свежезамороженная плазма вводится внутривенно струйно в количестве 600-800 мл с последующим

введением 300-400 мл каждые 6-8 часов до купирования ДВС-синдрома. При подостром течении инфекционного эндокардита вводится свежемороженая плазма ежедневно по 200-400 мл в течение периода интоксикации. С целью активации антитромбина III во флакон со свежемороженой плазмой вводят гепарин из расчета 2,500 ЕД на 200-400 мл плазмы

С целью улучшения микроциркуляции рекомендуется также применение **антиагрегантов**:

- **трентала (флекситала)** 100 мг внутривенно капельно в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в день в течение 3-5 дней, затем больной принимает препарат внутрь в дозе 300-600 мг в сутки;
- **курантила** в суточной дозе 200-300 мг внутрь;
- **реополиглюкина** — 400 мл внутривенно капельно 1 раз в день.

Лечение **антиагрегантами** проводится около 4-х недель. В качестве средства, активирующего фибринолиз, применяется 1% раствор никотиновой кислоты 5-7 мл внутривенно капельно в 300 мл изотонического раствора натрия хлорида.

5. Иммуномодулирующая терапия

Антибактериальная терапия может быть достаточно эффективна при сохранении оптимального иммунного ответа. При инфекционном эндокардите появляются факторы, которые подавляют или извращают иммунологические реакции:

- **эндо-** и **экзотоксины**, продукты жизнедеятельности микроорганизмов;
- подавляющее иммунный ответ действие самих антибактериальных средств (подробно об этом см. в гл. "Лечение острой пневмонии").

При инфекционном эндокардите имеются значительные изменения иммунного статуса. Т. Л. Виноградова, О. М. Буткевич и соавт. (1995) установили, что показатели клеточного иммунитета у больных инфекционным эндокардитом снижены или находятся на нижней границе норма, изменено соотношение **иммунорегуляторных** субпопуляций Т-лимфоцитов за счет уменьшения числа Т-хелперов, что приводит к повышению показателя **Т-супрессоры/Т-хелперы**. У всех больных инфекционным эндокардитом регистрируются высокие титры циркулирующих иммунных комплексов, особенно при варианте течения заболевания с системными проявлениями. При постановке теста торможения миграции отмечается подавление реакции на **фитогемаглютинины**, экстракты эндокарда и миокарда. Выявляется также повышение содержания в крови **IgM** и **IgG**.

В связи с вышеизложенным в комплексную терапию инфекционного эндокардита включаются иммуномодулирующие мероприятия. Применение **иммуномодулирующих** препаратов следует осуществлять при тщательном изучении иммунного статуса. Рекомендуются следующие иммуномодулирующие средства и методы

- **Т-активин** — показан при снижении количества и функциональной активности Т-лимфоцитов, вводится подкожно по 100 мкг 1 раз в день, курс лечения состоит из 5-10 инъекций;
- **тималин** — применяется по тем же показаниям, что и Т-активин, вводится внутримышечно по 10-20 мг 1 раз в день, курс лечения состоит из 10-15 инъекций.

Т-активин и тималин являются препаратами тимуса, содержат его биологически активные вещества, регулируют количество и функцию Т- и В-лимфоцитов, стимулируют фагоцитоз, **репаративные** процессы, нормализуют активность Т-киллеров и Т-хелперов; при необходимости введение препаратов тимуса повторяют через 2 недели;

- **экстракорпоральные методы** (гемосорбция и плазмаферез) оказывают при инфекционном эндокардите следующие воздействия:
 - а) проявляют своеобразный перераспределительный эффект в системе иммунного надзора с миграцией иммунокомпетентных клеток из кровяного русла в рыхлую соединительную ткань;
 - б) способствуют восстановлению иммунного ответа путем активации рецепторного аппарата иммунокомпетентных клеток, что приводит к повышению эффективности терапии антибиотиками; стимулируют Т-лимфоциты;
 - в) обладают **дезинтоксикационным** эффектом;
 - г) препятствуют блокаде системы микроциркуляции, улучшают транскапиллярный обмен;
 - е) снимают блокаду системы фагоцитоза.

Плазмаферез и **гемосорбцию** применяют обычно в септической фазе, особенно при наличии септикопиемии с полиорганной недостаточностью. Проводятся 3-4 процедуры плазмафереза или гемосорбции с интервалом в 2-3 дня.

Имеются сообщения об успешном применении в качестве метода эфферентной терапии **ассистирующей гетероселекции**;

- пассивная иммунизация применяется с целью усиления антибактериальной терапии и предусматривает введения препаратов, содержащих антитела против возбудителя заболевания. Применяют антистафилококковую плазму по 200 мл внутривенно 1 раз в день ежедневно или через день (курс лечения

состоит из 6-7 вливаний); антисинегнойную или антипротейную плазму по 250 мл внутривенно 1 раз в день через 2-3 дня (курс лечения включает 4-6 вливаний); антистафилококковый гаммаглобулин внутримышечно в суточной дозе 10 АЕ на 1 кг массы тела;

- иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения обладает следующими механизмами действия:
 - а) проявляет антитоксический эффект;
 - б) ингибирует β -лактамазу микроорганизмов;
 - в) активирует комплемент с образованием иммунных комплексов с микроорганизмами и токсинами, усиливая таким образом эффект антибактериальной терапии;
 - г) активирует фагоцитоз и усиливает элиминацию антигенов;
 - д) устраняет **антиидиотипическую** иммунодепрессию, спровоцированную **персистирующей** инфекцией;
 - е) стимулирует функцию **T-лимфоцитов-супрессоров**.

Препарат выпускается во флаконах объемом по 25 и 50 мл с содержанием белка 50 г/л, вводится внутривенно капельно со скоростью, не превышающей 30 капель в 1 минуту, 1 раз в 2-3 дня, курс лечения состоит из 5-10 вливаний;

- **ультрафиолетовое облучение крови** оказывает бактерицидное и **бактериостатическое** действие, активирует фагоцитоз, снижает уровень циркулирующих иммунных комплексов, улучшает микроциркуляцию, ускоряет окислительно-восстановительные процессы. Облучение крови ультрафиолетом производится с помощью аппарата "Изольда". Облучается количество крови больного из расчета 2 мл/кг массы с последующей ее реинфузией, курс лечения состоит из 5-7 процедур; УФО крови рассматривается как дополнительный компонент антибиотикотерапии;
- **внутрисосудистое** лазерное облучение крови корригирует функциональную и рецепторную активность **иммунокомпетентных** клеток, активирует фагоцитоз, улучшает микроциркуляцию; курс лечения состоит из 7-10 сеансов.

Для рационального проведения квантовой терапии рекомендуется до и в процессе лечения исследование влияния лазера и ультрафиолетового облучения на иммунологические показатели крови больного "in vitro" (В. П. Булавкин и соавт., 1994).

6. Ингибирование протеолитических ферментов и кининов

При инфекционном эндокардите, как при любом септическом процессе, имеется высокая активность системы протеолиза, что оказывает повреждающее влияние на органы и ткани, способствует развитию ДВС-синдрома. Поддержанию воспалительного процесса способствует также и активация кининовой системы.

С целью блокады высвобождения протеаз и кининов применяют антипротеолитические препараты:

- *контрикал* в суточной дозе 1,000 ЕД на 1 кг массы тела в 3-4 введения внутривенно капельно на изотоническом растворе натрия хлорида, при тяжелом течении с развитием острого ДВС-синдрома суточная доза может быть увеличена до 300-500 тыс. ед.
- *гордокс* — 200 тыс. ед. в сутки внутривенно капельно в 3-4 приема.

Ингибиторы протеолитических ферментов вводят ежедневно и отменяют после снижения выраженности синдрома интоксикации и нормализации температуры тела.

7. Дезинтоксикационная терапия

С целью дезинтоксикации применяют внутривенное капельное введение гемодеза, неокопенсана, реополиглобулина, реомакродекса, 5% раствора глюкозы, изотонического раствора натрия хлорида, других кристаллических растворов (ацесоль, трисоль и др.). Объем вводимых растворов определяется состоянием гемодинамики, уровнем ЦВД, величиной суточного диуреза. Дезинтоксикационным действием обладают также плазмаферез, гемосорбция.

8. Глюкокортикоидная терапия

У многих больных инфекционным эндокардитом, несмотря на правильно проводимую этиологическую (антибактериальную) терапию, иммунные и аутоиммунные реакции могут выступить в клинической картине на первый план, определяя прогноз, особенно при диффузном иммунокомплексном гломерулонефрите или миокардите. В такой ситуации может встать вопрос о применении глюкокортикоидов. Целесообразность назначения их при инфекционном эндокардите обсуждается в течение многих лет. Н. С. Чипигина, Ю. И. Новиков, Н. Д. Гапченко (1984) считают, что в результате действия глюкокортикоидов при инфекционном эндокардите развиваются следующие последствия:

- "маскирующее действие" (глюкокортикоиды вызывают нормализацию температуры тела, что может вести к поздней ди-

агностике заболевания, позднему началу антибиотикотерапии или преждевременной отмене антибиотиков);

- увеличение частоты **тромбэмболических** осложнений;
- подавление факторов естественной защиты, фагоцитоза;
- учащение деструктивных изменений клапанов

В настоящее время **глюкокортикоиды** в комплексной терапии инфекционного эндокардита применяются строго по следующим показаниям (О. М. Буткевич, 1991):

1. инфекционно-токсический (бактериальный) шок, в этом случае вводится внутривенно 120-130 мг преднизолона на фоне комплексной терапии шока (лечение инфекционно-токсического шока изложено в гл. "Лечение острой пневмонии");
2. **иммуновоспалительная** фаза инфекционного эндокардита с выраженными, тяжелыми **иммунокомплексными** синдромами (диффузный гломерулонефрит, миокардит, полисерозит, васкулит) с высоким уровнем в крови циркулирующих иммунных комплексов, иммуноглобулинов М и А. В этой ситуации назначается **преднизолон** в дозе 15-20 мг в сутки короткими курсами и обязательно на фоне антибиотикотерапии;
3. выраженные аллергические реакции на антибиотики;
4. вторичная резистентность к антибактериальной терапии (см. выше).

О. А. Белокриницкая и соавт. (1995) считают, что наиболее частыми показаниями к одновременному назначению антибиотиков и глюкокортикоидов являются гломерулонефрит с выраженным мочевым или нефротическим синдромом и миокардит.

9. Симптоматическая терапия

Симптоматическое лечение при инфекционном эндокардите имеет важное значение и проводится следующим образом:

1. с целью купирования суставного синдрома, а также для подавления синдрома воспаления применяются нестероидные противовоспалительные средства (вольтарен, **индометацин**, бруфен и др.). Механизм действия этих препаратов и методика их применения описаны в главе "Лечение ревматоидного артрита";
2. при развитии недостаточности кровообращения проводится лечение диуретиками (**фуросемид**, **триампур-комполитум** и др.), периферическими вазодилататорами (капотен, **нитросорбид** и др.), сердечными гликозидами (весьма осторожно в связи со значительным повышением чувствительности к ним

миокарда). Более подробно лечение недостаточности кровообращения описано в соответствующей главе;

- 3 при развитии **тромбэмболических** осложнений проводится лечение **тромболитиками**, антикоагулянтами, **антиагрегантами** (см. гл. "Лечение тромбоэмболии легочной **артерии**");
4. при анемии назначаются препараты железа (см. гл. "Лечение железодефицитной **анемии**");
5. при повышении артериального давления проводится гипотензивная терапия (см. гл. "Лечение артериальной **гипертензии**");
6. метаболическая терапия лекарственными препаратами, улучшающими обменные процессы в миокарде и других органах и тканях (**рибоксин**, анаболические стероиды, **эссенциале**);
7. в связи с длительной и массивной **антибиотикотерапией** возможно развитие дисбактериоза, лечение его описано в главе "Лечение хронического энтерита";
8. необходимо проводить также поливитаминотерапию сбалансированными комплексами, так как при инфекционном эндокардите, особенно на фоне антибиотикотерапии, нередко развиваются полигиповитаминозы.

10. Хирургическое лечение

Целью хирургического лечения является ликвидация внутрисердечных очагов инфекции (на створках клапанов, хордах, эндокарде) и реконструкция клапанов сердца, что позволяет нормализовать **внутрисердечную** гемодинамику.

Показаниями к операции — иссечению пораженного клапана и замене его протезом являются:

- 1 развитие и быстрое нарастание рефрактерной к лечению застойной сердечной недостаточности вследствие деструкции, перфорации, отрыва створок клапанов, разрыва хорд;
2. полная устойчивость к антибактериальной терапии при наличии некоторых возбудителей — синегнойной палочки, сарцины, патогенных грибов, золотистого стафилококка и др.; те полная рефрактерность к правильно проводимой адекватной терапии в течение 2-4 недель;
3. аневризма синуса Вальсальвы или атриовентрикулярной перегородки;
4. абсцессы миокарда или клапанного кольца с **внутрисердечной** фистулой;
5. рецидивирующие тромбоэмболии, особенно в жизненно важные органы;

6. эндокардит после комиссуротомии и протезирования клапанов, особенно **ранний** (возникающий в первые 2 мес. после операции), вызываемый высоковирулентными возбудителями (стафилококки, грибы, грамотрицательные бактерии);
7. повторные рецидивы эндокардита, когда инфекционный процесс возобновляется через 6 мес. после успешного лечения;
8. относительным показанием являются крупные подвижные вегетации на клапанах (по данным эхокардиографии) в связи с высоким риском тромбоэмболии.

Хирургическое лечение выполняется как в ранние (2 недели), так и в более поздние (4-6 и более недель) сроки после проведения курса антибиотикотерапии. Около 20% больных инфекционным эндокардитом нуждаются в хирургическом лечении (Е. Е. Гогин, В. П. Тюрин, 1991). Результаты хирургического лечения зависят от его своевременности, объема операции, исходного состояния пациента. По данным Г. М. Соловьева (1984) смертность при экстренном замещении аортального клапана на высоте бактериемии составляет 40-50%, при плановом проведении такой операции — 30-40%.

У больных инфекционным эндокардитом с поражением правых отделов сердца, вызванным микроорганизмами, резистентными к терапии (грибы, синегнойная палочка, другие грамотрицательные и вирулентные микроорганизмы), иногда удаляют трехстворчатый клапан и/или клапан легочной артерии. Правый желудочек удовлетворительно приспособляется к недостаточности указанных клапанов, однако позже может развиваться правожелудочковая недостаточность. Иногда в дальнейшем производят протезирование клапанов.

В целом следует считать, что своевременно проведенное хирургическое лечение снижает летальность при инфекционном эндокардите. Однако необходимо подчеркнуть, что хирургическое удаление очага инфекции — пораженного клапана и замена его протезом — эффективно только при наличии инфекционного эндокардита как самостоятельной нозологической единицы. Если же инфекционный эндокардит является лишь синдромом в клинике общего сепсиса, то кардиохирургическое лечение нецелесообразно.

При лечении больных пожилого возраста решение об операции при наличии показаний следует принимать в первые 3 недели лечения, так как операция в поздние сроки может быть рискованной из-за развития осложнений.

В случае необходимости операцию можно проводить и при высокой активности заболевания, однако желательно с помощью антибактериальной терапии получить хотя бы небольшую ремиссию, что снижает риск операции, особенно у пожилых лиц.

11. Лечение рецидивов инфекционного эндокардита

Рецидив инфекционного эндокардита обычно обусловлен тем же возбудителем, который вызвал первоначальное развитие заболевания. Это связано с тем, что активируются колонии возбудителя, сохраняющегося в вегетациях, или происходит трансформация возбудителя в L-форму. Рецидив следует подтвердить бактериологически. Если гемокультура отрицательна, а клиника рецидива похожа на прежнюю, можно предполагать, что рецидив вызван тем же возбудителем, что и в начале заболевания.

При рецидиве назначают те же антибиотики, которые были эффективны ранее. При отсутствии эффекта решается вопрос о замене и комбинациях антибиотиков и своевременном хирургическом лечении.

12. Исходы инфекционного эндокардита

Ближайшие исходы заболевания:

- полное выздоровление (с формированием порока сердца или, реже, без него);
- смерть на ранних этапах болезни от прогрессирования инфекции (10%);
- летальные эмболии (10-20%);
- переход в хроническое течение.

Отдаленные исходы:

- стабильное состояние в результате диспансерного наблюдения и лечебно-профилактических мероприятий (20-30%);
- смерть от прогрессирования недостаточности кровообращения (60-65%);
- формирование хронического нефрита и смерть от почечной недостаточности (10-15%).

13. Прогноз инфекционного эндокардита

Прогноз заболевания зависит от своевременности диагностики, вида возбудителя, его вирулентности, устойчивости к антибактериальной терапии, адекватности лечения, тяжести клинического течения, локализации клапанного поражения. Согласно сводным данным Е. Е. Гогина и В. П. Тюрина (1991) летальность при инфекционном эндокардите в зависимости от возбудителя колеблется от 9 до 83%. Наиболее велика летальность при инфекционном эндокардите, вызванном золотистым стафилококком (43.4%), си-

негнойной палочкой (53.5%), **салмонеллой** (68%), **бруцеллой** (83%), при грибковом инфекционном эндокардите летальность может достигать 90% (А. В. Сумароков, 1992).

Первичный инфекционный эндокардит протекает тяжелее, летальность при нем выше, чем при вторичном, возникающем на фоне ревматического или **атеросклеротического** порока сердца.

Прогноз зависит также и от локализации клапанного поражения. Выживаемость больных ниже при комбинированном поражении аортального и митрального клапанов, поражении **трикуспидального** клапана и выше — при эндокардите митрального клапана.

14. Диспансерное наблюдение

Больной должен находиться в стационаре до полной нормализации температуры тела, лабораторных показателей, отрицательных посевов крови, исчезновения клинических проявлений.

После выписки из стационара больному выдается листок нетрудоспособности на 1-2 месяца и он находится под наблюдением участкового терапевта. Температуру тела измеряют ежедневно утром и вечером, а 1 раз в неделю — каждые 2-3 часа. Больной осматривается врачом 1 раз в 2 недели, в эти же сроки производится общий анализ крови и мочи. Если в течение 6 месяцев у больного не было обострений инфекционного эндокардита, врачебные осмотры производятся 1 раз в месяц в течение 6 месяцев, а затем 2 раза в год. Контрольные анализы крови и мочи в течение первого месяца производятся 1 раз в 10-14 дней, а затем 1 раз в месяц в течение последующих 3-6 месяцев.

Каждые 6 месяцев больной проходит тщательное обследование в поликлинике с обязательным **эхокардиографическим** исследованием. Больной должен находиться под наблюдением в течение 2-3 лет после выздоровления.

После выписки из стационара рекомендуется проведение профилактических курсов антибактериальной терапии в течение 2-3 недель через 1, 3 и 6 месяцев препаратами, применение которых в прошлом дало наибольший эффект.

В зависимости от общего состояния и функции сердечно-сосудистой системы больной может вернуться к труду или может быть переведен на инвалидность.

15. Профилактика инфекционного эндокардита

Профилактика инфекционного эндокардита имеет огромное значение, так как позволяет снизить частоту рецидивов и повторного инфицирования.

Основными направлениями первичной профилактики инфекционного эндокардита являются:

1. профилактика ревматизма и других заболеваний, приводящих к развитию порока сердца и сосудов;
2. своевременная хирургическая коррекция в детском возрасте врожденных аномалий, приобретенных пороков сердца;
3. тщательное лечение инфекционных очагов у больных, имеющих пороки сердца, и применение у них антибиотиков с профилактической целью при различных хирургических, урологических, **акушерско-гинекологических** вмешательствах, сопровождающихся бактериемией (см. ниже).

Основные направления вторичной профилактики (проводится выздоровевшим от ИЭ и успешно оперированным по поводу ИЭ больным):

1. тщательное лечение очагов инфекции;
2. профилактика **нозокомиальной** (больничной) инфекции: рациональная планировка палат, строгий противоэпидемический режим; рациональное применение антибиотиков, **иммунодепрессантов, глюкокортикоидов**; высококалорийное питание, иммунотерапия; применение только разовых шприцев и систем для внутривенных вливаний.

15.1. Профилактическое лечение антибактериальными средствами

Профилактическое лечение проводят при наличии факторов риска инфекционного эндокардита (инфекционный эндокардит в анамнезе, ревматизм, большинство врожденных пороков сердца, аортальный стеноз с **кальцификацией** клапана, гипертрофическая **обструктивная** и **дилатационная** кардиомиопатия, протезы сосудов и клапанов сердца, митральная недостаточность). В названных группах риска показано профилактическое введение антибиотиков при операциях на желудочно-кишечном тракте, мочеполовых путях, стоматологических вмешательствах.

Американская медицинская ассоциация (1990) рекомендует следующие профилактические режимы:

- стоматологические вмешательства
 - стандартные схемы:
 1. **амоксциллин** 3.0 г внутрь за 1 час до вмешательства и 1.5 г внутрь через 6 час после первого приема;
 2. при аллергии к **пенициллинам** применяется **эритромицин-этилсукцинат** 0.8 г или **эритромицин-стеарат** 1.0 г внутрь за 2 часа до вмешательства, затем половину первоначальной дозы через 6 часов после первого приема или **клиндамицин** 300 мг внутрь за 1 час

до вмешательства и 150 мг внутрь через 6 часов после первого приема;

- альтернативные схемы:
 1. *ампициллин* 2.0 г внутримышечно или внутривенно за 30 минут до вмешательства, затем *ампициллин* 1.0 г внутримышечно или внутривенно или *амоксициллин* 1.5 г внутрь через 6 часов после первого введения или
 2. *клиндамицин* 300 мг внутривенно за 30 минут до вмешательства; затем 150 мг внутривенно или внутрь через 6 часов после первого введения;
- для больных с высоким риском развития эндокардита, к которым не применимы стандартные схемы:
 1. *ампициллин* 2 г внутримышечно или внутривенно за 30 минут до вмешательства + *гентамицин* 1.5 мг/кг (максимум 80 мг) внутривенно или внутримышечно за 30 минут до вмешательства + *амоксициллин* 1.5 г внутрь через 6 часов после введения ампициллина и *гентамицина* или *ампициллин* + *гентамицин* парентерально; повторить через 8 часов после первого введения в той же дозе;
 2. при аллергии к пенициллинам — *ванкомицин* 1 г внутривенно за 1 час до вмешательства;
- вмешательства на нижнем отделе желудочно-кишечного тракта и мочевых путях
 - стандартные схемы:
 1. *ампициллин* 1 г внутривенно или внутримышечно за 30 минут до вмешательства + *гентамицин* 1.5 мг/кг (максимум 80 мг) за 30 минут до вмешательства + *амоксициллин* 1.5 г внутрь через 6 часов после введения ампициллина и гентамицина;
 2. при аллергии к пенициллинам — *ванкомицин* 1 г внутривенно за 1 час до вмешательства + *гентамицин* 1.5 мг/кг внутримышечно или внутривенно за 1 час до вмешательства; введение препаратов в той же дозе можно повторить однократно через 8 часов;
 - альтернативная схема для больных с низким риском эндокардита:
 1. *амоксициллин* 3 г внутрь за 1 час до вмешательства и 1.5 г внутрь через 6 часов после первого приема.

О. М. Буткевич, Т. Л. Виноградова (1991) рекомендуют для вторичной профилактики инфекционного эндокардита использо-

вать пенициллин (10-12 млн. ЕД в сутки), пенициллин в комбинации с **гентамицином** (160 мг) либо ампициллин (4 г/сут.). Препараты назначаются за 2 дня до предполагаемого хирургического или диагностического вмешательства, затем 4-5 дней после них.

Лечение приобретенных пороков сердца

1. Лечение митральной недостаточности

Причиной развития митральной недостаточности в 75% случаев является ревматизм, значительно реже — инфекционный эндокардит, атеросклероз. В некоторых случаях недостаточность митрального клапана наблюдается при системной красной волчанке, системной склеродермии, **дерматомиозите**, ревматоидном артрите

Специфического терапевтического лечения митральной недостаточности нет.

Недостаточность кровообращения и ревматизм лечат так, как это изложено в соответствующих главах руководства. При резко выраженной митральной недостаточности может быть произведена операция — замена пораженного митрального клапана искусственным или биологическим протезом при отсутствии тяжелой недостаточности кровообращения.

2. Лечение митрального стеноза

Практически всегда причиной митрального стеноза (сужения левого **атриовентрикулярного** отверстия) является ревматизм. Крайне редко митральный стеноз может быть врожденным или следствием перенесенного инфекционного эндокардита.

Специфических терапевтических методов лечения митрального стеноза не существует.

Лечение активного ревматического процесса и недостаточности кровообращения проводится так, как это изложено в соответствующих главах руководства.

Табл. 63. Классификация стадий развития митрального стеноза

Стадия	Клиническая характеристика
I	Полная компенсация кровообращения, одышки нет ни в покое, ни при физической нагрузке
II	Имеются нарушения кровообращения в малом круге, которые выявляются только при физической нагрузке
III	Наблюдаются выраженные нарушения кровообращения в малом круге и нерезкие явления застоя в большом круге
IV	Выраженная недостаточность кровообращения со значительными явлениями застоя в большом круге Мерцательная аритмия или другие симптомы резкого поражения миокарда
V	Необратимая недостаточность кровообращения Терапевтическое лечение не дает эффекта

Однако митральный стеноз можно устранить хирургическим путем. Для решения вопроса о митральной комиссуротомии следу-

ет пользоваться классификацией А. Н. Бакулева и Е. А. Дамир (см. табл. 63).

Операция митральной комиссуротомии показана больным во II, III и IV стадиях. Больным в I стадии операция не показана, так как они могут вести достаточно активный образ жизни, не подвергаясь риску, связанному с операцией. Операция не показана также больным с далеко зашедшей дистрофической стадией недостаточности кровообращения.

Таким образом, митральная комиссуротомия показана больным с выраженным митральным стенозом (изолированным или преобладающим) при наличии симптомов, значительно ограничивающих физическую активность больного (признаки нарушения кровообращения в малом круге, умеренные признаки правожелудочковой недостаточности). Особенно показана операция больным, страдающим сердечной астмой, кровохарканьем. Операция может проводиться по жизненным показаниям, если у больного имеется выраженная легочная гипертензия с приступами удушья, кровохарканьем, развитием отека легких.

После операции больные должны находиться на учете у ревматолога и кардиолога и регулярно получать противорецидивное лечение.

3. Лечение сочетания митральной недостаточности и митрального стеноза

Лечение ревматического процесса и недостаточности кровообращения проводится по общим правилам.

При выраженном преобладании митральной недостаточности может ставиться вопрос о протезировании митрального клапана при выраженном митральном стенозе производится митральная комиссуротомия

4. Лечение недостаточности клапана аорты

Причины развития недостаточности клапана аорты

- ревматизм (80% всех случаев аортальной недостаточности)
- инфекционный эндокардит;
- сифилис;
- тупая травма грудной клетки;
- атеросклероз аорты;
- врожденные аномалии (обычно сочетающиеся с поражением других клапанов).

Активный ревматический процесс, инфекционный эндокардит, сифилис лечат общепринятыми методами. Лечение недостаточности кровообращения изложено в соответствующей главе руководства

Хирургическим методом лечения является имплантация искусственного клапана. **Операция** в ранние сроки дает лучшие отдаленные результаты

Показания к операции

- признаки гипертрофии миокарда левого желудочка на ЭКГ;
- пульсовое давление 80 мм рт. ст. и более;
- симптомы коронарной, церебральной или миокардиальной недостаточности;
- регургитация, составляющая 50% от ударного объема и более;
- конечное диастолическое давление в левом желудочке выше 20 мм рт. ст.

5. Лечение сужения устья аорты

Причинами развития сужения устья аорты являются:

- ревматизм;
- атеросклероз;
- инфекционный эндокардит;
- врожденные аномалии клапана и устья аорты.

Лечение ревматизма и инфекционного эндокардита, а также недостаточности кровообращения проводится по общепринятым методикам, изложенным в соответствующих разделах руководства. Следует помнить, что при сужении устья аорты имеется тенденция к замедлению сердечного ритма, поэтому, если принято решение о назначении сердечных гликозидов, то не следует применять препараты наперстянки, т. к. они вызывают резкое замедление сердечного ритма (это может вызвать или усилить приступы стенокардии). Рекомендуется применение коргликона или строфантина. При проведении поддерживающей терапии назначаются внутрь препараты гликозидов с достаточно большим коэффициентом элиминации (**изоланид, целанид**).

При выраженных болях в области сердца рекомендуются:

- препараты пролонгированных нитратов (сустанг, нитронг);
- **β-адреноблокаторы (обзидан, анаприлин, тразикор)** в средних терапевтических дозах под контролем артериального давления; следует помнить о возможном отрицательном инотропном действии β-адреноблокаторов;

- амиодарон (**кордарон**) можно назначить вместо β -адреноблокаторов (200-600 мг в сутки);
- возможно сочетание пролонгированных нитратов и β -адреноблокаторов (под контролем частоты пульса и величины артериального давления);
- целесообразна **оксигенотерапия**.

Показанием к хирургическому лечению аортального стеноза является наличие клинических симптомов, значительно ограничивающих физическую активность и трудоспособность. Методом хирургического лечения является имплантация искусственного клапана, а также баллонная **вальвулопластика**.

При тяжелой недостаточности кровообращения или коронарной недостаточности хирургическое лечение не проводится.

6. Лечение сочетания недостаточности клапана аорты и сужения устья аорты

Лечение недостаточности кровообращения проводится по общим правилам. Решение о хирургическом лечении принимается с учетом степени выраженности или преобладания сужения устья аорты или недостаточности клапана аорты и выраженности недостаточности кровообращения

7. Лечение комбинированных митрально-аортальных пороков сердца

Недостаточность кровообращения лечится по общим правилам. Хирургическое лечение может быть проведено после тщательного обследования больного в специализированном кардиохирургическом отделении. Объем хирургического вмешательства зависит от выраженности того или другого порока и недостаточности кровообращения.

8. Лечение недостаточности трехстворчатого клапана

Наиболее частая причина недостаточности трехстворчатого клапана — ревматизм, реже — инфекционный эндокардит. Трикуспидальная недостаточность бывает *органической* (вследствие морфологических изменений клапанного аппарата) и *относительной* (вследствие резкого расширения полости правого желудочка)

Лечение недостаточности кровообращения проводится по общим правилам.

9. Лечение трикуспидального стеноза

Этиология этого порока чаще всего **ревматическая**, значительно реже порок развивается вследствие инфекционного эндокардита или бывает врожденным.

Недостаточность кровообращения лечится по общим правилам. Хирургическая коррекция производится с помощью пластических операций.

Лечение перикардита

Перикардит — воспалительное заболевание околосердечной сумки

Лечебная программа:

1. Лечебный режим.
2. Воздействие на этиологические факторы.
3. Лечение НПВС.
4. Лечение **глюкокортикоидными** препаратами.
5. Пункция **перикардиальной** полости.
6. Лечение **отечно-асцитического** синдрома при развитии конст-**риктивного** перикардита или быстром накоплении выпота в полости перикарда.
7. Хирургическое лечение.

1. Лечебный режим

Больным перикардитом необходимо соблюдать постельный режим, особенно при наличии выпота в полости перикарда. При экссудативном перикардите, сопровождающемся выраженной **одышкой, отечно-асцитическим** синдромом, больные должны находиться на строгом постельном режиме. Расширение режима производится после значительного улучшения состояния больных, исчезновения выпота. Длительность постельного режима при значительном выпоте в полости перикарда может составить 3-4 недели и даже больше.

При фибринозном перикардите строгий постельный режим не **обязателен**, если только перикардит не обусловлен тяжело протекающим основным **заболеванием**, например, системной красной волчанкой и другими системными заболеваниями соединительной ткани, крови.

Больные с тяжело протекающим **экссудативным** перикардитом должны быть госпитализированы в **отделение** интенсивной терапии и срочно осмотрены торакальным хирургом для принятия решения о необходимости пункции перикарда.

2. Воздействие на этиологические факторы

Этиологическое лечение перикардита возможно в ряде случаев и может сыграть существенную и даже нередко решающую роль в выздоровлении больного

Основные причины, вызывающие **перикардит**

- вирусная инфекция (грипп А и В, коксаки А и В, ЕСНО и др.);
- бактериальная инфекция (пневмококки, стрептококки, менингококки, кишечная палочка и другие микроорганизмы);
- грибковая инфекция;
- ревматизм;
- туберкулез;
- паразитарные инвазии (редко);
- системные заболевания соединительной ткани (наиболее часто ревматоидный артрит, системная красная волчанка);
- аллергические состояния (сывороточная болезнь, лекарственная аллергия);
- заболевания с глубокими нарушениями обмена веществ (подагра, хроническая почечная недостаточность с уремией, тяжелые степени гипотиреоза);
- инфаркт миокарда;
- операции на сердце (**посткомиссуротомный**, **послеперикардиотомный** перикардит);
- травмы области сердца (посттравматический перикардит);
- системные заболевания крови (**гемобластозы**) и геморрагические диатезы;
- злокачественные опухоли;
- воздействие ионизирующей радиации и рентгеновских лучей (массивная рентгенотерапия).

Если удастся установить связь развития перикардита с инфекцией (например, при пневмонии, экссудативном плеврите), проводится курс антибактериальной терапии. В частности, при пара- и постпневмонических перикардитах назначается пенициллин по 1 млн. ед. 6 раз в сутки внутримышечно или полусинтетические **пенициллины** — **оксациллин** 0.5 г 4 раза в сутки внутримышечно или другие препараты с учетом вида возбудителя и эффективности курсов лечения, проведенных ранее (в начале пневмонии).

Туберкулез является причиной примерно 4% случаев острого перикардита, 7% случаев тампонады сердца, а согласно исследова-

ниям Fowler (1992) — 6% случаев **констриктивного** перикардита. При туберкулезном перикардите рекомендуется лечение тремя противотуберкулезными препаратами не менее 6 месяцев с учетом изменения посевов микрофлоры.

Назначаются *изониазид* 300 мг в день (вместе с 50 мг **пиридоксина**), *рифампицин* 600 мг в день, *стрептомицин* 1 г в сутки или *этамбутол* (15 мг/кг/день).

Если перикардит является проявлением системного заболевания соединительной ткани, проводится лечение этого заболевания (например, **глюкокортикоидная** терапия системной красной волчанки, цитостатическая терапия ревматоидного артрита и т.д.).

При распространении **лимфогранулематозного** и лейкозного процесса на **перикардialные** листки проводится лечение цитостатиками.

В ряде случаев необходимо предусмотреть устранение профессиональных и прочих внешних этиологических факторов, при перикардитах аллергического и иммунного генеза — проводится десенсибилизирующая и **глюкокортикоидная** терапия.

В то же время при перикардите в остром периоде инфаркта миокарда (**эпистенокардитический** перикардит) и при хронической почечной недостаточности специального лечения не требуется.

При ревматическом перикардите проводится лечение ревматизма.

Лечение вирусного перикардита противовирусными средствами практически не разработано.

При гнойных перикардитах антибиотики вводятся непосредственно в полость перикарда.

3. Лечение нестероидными противовоспалительными средствами

Нестероидные противовоспалительные средства обладают не только противовоспалительным, но и обезболивающим и легким **иммунодепрессантным** действием. В определенной мере они являются патогенетическими средствами в лечении перикардита, особенно фибринозного. Назначаются *индометацин* (**метиндол**) по 0.025 г 3-4 раза в день после еды; *вольтарен* (ортофен) по 0.025 г 3-4 раза в день; *бруфен* 0.4 г 3 раза в день и др. в течение 3-4 недель.

Побочные эффекты этих препаратов изложены в гл. "Лечение ревматоидного артрита".

4. Лечение глюкокортикоидными препаратами

В развитии перикардита значительную роль играют аллергические и аутоиммунные механизмы. Под влиянием этиологиче-

ских факторов происходит повреждение перикарда и "обнажение" его антигенов с дальнейшим образованием антиперикардиальных антител, циркулирующих и фиксированных иммунных комплексов, а также формированием иммунной реакции по типу гиперчувствительности замедленного типа. Иммунные механизмы развития перикардита особенно выражены при аллергических и системных заболеваниях соединительной ткани, но имеют место также и при перикардитах другой этиологии, однако выраженность их значительно меньшая.

В связи с вышеизложенным в комплексной терапии перикардита применяются **глюкокортикоиды**. Они обладают выраженным противовоспалительным, антиаллергическим и иммунодепрессантным эффектом и могут рассматриваться как средство патогенетической терапии.

Показания к назначению глюкокортикоидов при перикардитах:

- перикардиты при системных болезнях соединительной ткани (начальная доза преднизолона при этих заболеваниях может колебаться от 30 до 90 мг/сутки в зависимости от активности основного заболевания и выраженности экссудативного компонента перикардита);
- перикардит при активном ревматическом процессе III ст как проявление панкардита (начальная суточная доза преднизолона составляет 20-30 мг);
- аутоиммунные перикардиты при инфаркте миокарда как проявление постинфарктного синдрома Дресслера (начальная доза преднизолона 10-15 мг в сутки);
- туберкулезный **экссудативный** перикардит стойкого характера, рецидивирующий при отсутствии эффекта от противотуберкулезной терапии (начальная доза преднизолона 40-60 мг в сутки). По данным **Strang** (1988) добавление к противотуберкулезным средствам преднизолона на протяжении I недели снижает летальность и потребность в пункции перикарда;
- тяжело протекающий экссудативный перикардит неустановленной этиологии (начальная доза преднизолона 30-40 мг в сутки). В этом случае глюкокортикоиды вводятся также и **внутриперикардиально**.

Лечение преднизолоном в указанных дозах проводится до улучшения состояния больного, затем дозы постепенно понижаются (на 2,5-5 мг в неделю), курс лечения может составить 4-6 недель.

Побочные явления при лечении **глюкокортикоидными** препаратами изложены в гл. "Лечение ревматоидного артрита"

Глюкокортикоидная терапия не назначается при гнойных перикардитах, а также перикардитах, обусловленных опухольями

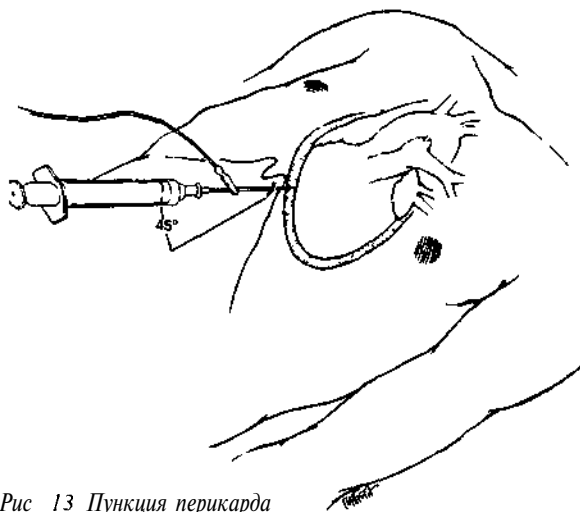


Рис 13 Пункция перикарда

5. Пункция перикардиальной полости

Показания для пункции перикарда:

- быстрое избыточное накопление экссудата в полости перикарда и развитие тампонады сердца (пункция перикарда в этой ситуации является неотложным лечебным мероприятием);
- гнойный перикардит;
- экссудативный перикардит неясной этиологии (для уточнения или верификации диагноза)

Техника пункции перикарда

Пункция перикарда производится иглой длиной не менее 15 см, диаметром 1.2-1.5 мм. За 20-30 мин. до пункции больному подкожно вводят 1 мл 2% раствора промедола и 0.5 мл 0.1% раствора атропина. Последний применяется для купирования возможных побочных действий промедола.

Положение больного: лежа на спине с головным концом кровати, приподнятым на 30° для обеспечения скопления перикардиального выпота в необходимом для аспирации месте

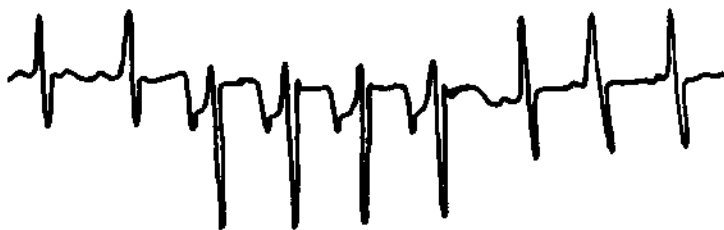


Рис 14 ЭКГ при пункции перикарда

Этапы выполнения процедуры (E. Davis и соавт., 1996):

- 1) Обработайте антисептическим раствором и отграничьте салфетками участок кожи в области мечевидного отростка грудины
- 2) Определите точку введения иглы на 0,5 см левее верхушки мечевидного отростка
- 3) Введите 1% раствор лидокаина с помощью иглы 25 калибра в кожу и подкожную клетчатку этой области, обязательно подтягивая поршень к себе перед введением анестетика
- 4) Введите длинную (7,5 см) иглу 25 калибра, присоединенную к шприцу, через анестезированную кожу в точке на 0,5 см левее верхушки мечевидного отростка.
- 5) Для мониторинга ЭКГ присоедините провод грудного отведения электрокардиографа к игле с помощью зажима типа "аллигатор"
- 6) Продвиньте иглу вглубь грудной клетки под углом 45° к поверхности грудной клетки, направляя ее кзади, в сторону левого плечевого сустава. Постоянно поддерживайте разрежение в шприце (рис 13)
- 7) Появление на ЭКГ *негативных комплексов QRS* свидетельствует о контакте иглы с эпикардом (рис 14).
- 8) Продвиньте иглу на несколько сантиметров глубже через эпикард в полость перикарда. При аспирации может быть получена кровь без сгустков или выпот. *Подъем сегмента ST* на ЭКГ свидетельствует о контакте иглы с миокардом. В этом случае верните иглу в полость перикарда, о чем будет свидетельствовать исчезновение подъема ST.
- 9) Полностью аспирируйте жидкое содержимое полости перикарда

Пункцию полости перикарда целесообразно выполнять с введением через иглу катетера. Это позволяет не только полностью осушить полость перикарда, но при необходимости оставить кате-

тер в полости на 24-72 часа для дренирования и последующих манипуляций.

При избыточной экссудации с развитием тампонады сердца производится пункция полости перикарда и **внутриперикардиальное** введение гидрокортизона, преднизолона или **триамсинолона**. Для длительного орошения через микрокатетер каждые 4-6 часов вводят по 30-50 мг триамсинолона или 30-60 мг преднизолона каждые 4-6 часов в течение 24-72 часов.

При гнойном экссудативном перикардите с помощью перикардиальной пункции производится удаление гноя и затем в полость перикарда вводятся антибиотики.

При развитии тампонады сердца пункция перикарда является неотложным мероприятием. Необходимо вовремя распознать тампонаду сердца и не опоздать с выполнением пункции. О развитии тампонады сердца могут свидетельствовать следующие симптомы:

- резко выраженная одышка;
- чувство страха смерти;
- набухание вен шеи, причем на вдохе вены не спадаются;
- больной покрыт холодным потом;
- отечность лица и шеи;
- цианоз губ, носа, ушей;
- пульс слабый (нитевидный), иногда аритмичный;
- артериальное давление низкое;
- быстро нарастает асцит, увеличивается и становится болезненной печень.

Если не производится срочная пункция перикарда, больной теряет сознание и погибает.

С целью профилактики тампонады сердца при быстром накоплении выпота в полости перикарда назначаются бессолевая диета, ограничение употребления жидкости до 600 мл в сутки и мочегонные средства (40-80 мг **фуросемида** внутривенно с последующим приемом внутрь до 80-120 мг в сутки).

6. Лечение отечно-асцитического синдрома

При значительном и быстром накоплении экссудата в полости перикарда, а также при **констриктивном** перикардите развивается отечно-асцитический синдром. В этой ситуации больному рекомендуется диета со значительным ограничением поваренной соли (до 2 г в сутки), на несколько дней может быть разрешена бессолевая диета. Назначаются также мочегонные средства — фуросемид 80-120 мг в сутки в сочетании с верошпироном (альдактоном) 100-200 мг в сутки. При отсутствии артериальной гипотензии для

усиления мочегонного эффекта можно наряду с фуросемидом и верошпироном принимать гипотиазид по 0.025 г 1-2 раза в день.

При быстром нарастании выпота в полости перикарда и появлении угрожающих симптомов тампонады сердца производится пункция перикарда. После **перикардальной** пункции эффект мочегонной терапии усиливается, что иногда помогает предотвратить повторные пункции или увеличить интервалы между ними.

С целью радикального лечения отечно-асцитического синдрома при **констриктивном** перикардите производится хирургическое лечение.

7. Хирургическое лечение

При констриктивном перикардите этиологическое и консервативное лечение (постельный режим, лечебное питание, ограничение приема соли и жидкости, диуретическая терапия) не дают должного эффекта, больные нуждаются в хирургическом лечении. В предоперационном периоде проводится энергичная этиологическая и консервативная терапия, а затем, после улучшения состояния больных — производится **перикардэктомия**. Целью операции является освобождение от сдавливающей капсулы желудочков — особенно левого, что позволяет восстановить диастолическое наполнение желудочков. При констриктивных вариантах "панцирного" сердца производится **фенестрация** обызвествленной капсулы в области желудочков, преимущественно левого, что позволяет желудочку активно расширяться в диастолу в направлении сформированных в капсуле окон.

В послеоперационном периоде необходимо продолжать этиотропную и патогенетическую терапию. Это особенно важно при туберкулезной этиологии констриктивного перикардита, т.к. именно туберкулез является наиболее частой причиной констрикций перикарда.

Производственно-практическое издание

Окороков Александр Николаевич

ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНЕЙ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ

В 3 томах

Том 3

Книга 1

ЛЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

Редакторы *В. И. Ганестова, Ф. И. Плешков, Б. И. Чернин*
Подготовка оригинала-макета: *С. А. Вертунов, Ф. И. Плешков,*
Б. И. Чернин
Обложка *Ф. И. Плешкова*

Подписано в печать 16.04.97. Формат 84×108¹/₃₂. Печать офсетная.
Бумага офс. № 1. Гарнитура Тип Тайме. Усл. печ. л. 24,36.
Усл. кр.-отт. 24,57. Уч.-изд. л. 29,23. Тираж 10000 экз. Зак. 823.

Издательство «Вышэйшая школа» Государственного комитета Республики
Беларусь по печати. Лицензия ЛВ № 5. 220048, Минск, проспект
Машерова, 11.

ПТ «Белмедкніга». Лицензия ЛВ № 959 (издатель Б. И. Чернин).
210035, Витебск, а/я 29.

Отпечатано с готовых диапозитивов ПТ «Белмедкніга» в типографии
издательства «Белорусский Дом печати».
220013, Минск, пр. Ф. Скорины, 79.

Руководство для врачей

Лечение болезней внутренних органов

Том 1

Лечение болезней органов дыхания

Лечение болезней органов пищеварения

Том 2

Лечение ревматических заболеваний

Лечение эндокринных заболеваний

Лечение болезней почек

Том 3, книга первая

Лечение болезней сердца и сосудов

Том 3, книга вторая

Лечение болезней сердца и сосудов (*окончание*)

Лечение болезней крови

Телефоны для оптовых покупателей:

8 (02122) 5-70-86 (г. Витебск, **Белмедкнига**)

8 (0172) 23-67-38 (г. Минск, **Вышэйшая школа**)

Издательство **Белмедкнига** выпускает в 1996-97 г.г. следующие медицинские издания:

- *Руководство по технике врачебных манипуляций*, под ред. Г. Чен, пер. с англ., 2-е изд. на рус. яз.

В современном (1996 г.) руководстве, выпущенном по соглашению с издательством Williams & Wilkins, США, детально изложены методики выполнения наиболее распространенных манипуляций, встречающихся в клинической практике. Для студентов-медиков, врачей различных специальностей.

- *Б. Чернов. Клиническая фармакология и фармакотерапия неотложных состояний*, пер. с англ.

Впервые на русском языке издается популярный в США справочник карманного формата по клинической фармакологии и фармакотерапии неотложных состояний. Книга будет полезна врачам различных специальностей, студентам-медикам

- *С. Нельсон. 1996-1997. Антибактериальная терапия в педиатрии*, (пер. с англ.).

Впервые на русском языке издается американский бестселлер для педиатров. Изложены самые современные данные по применению антибактериальных средств в клинике детских болезней. Для студентов-медиков, педиатров, врачей различных специальностей.

- *Д. Фэйлз. Неотложная стоматология*, (пер. с англ.).

Выпускается по соглашению с издательством Williams & Wilkins. В известном руководстве представлены все разделы, включая экстренную помощь в педиатрии, ортопедии, амбулаторной и стационарной стоматологии. Для студентов, врачей - стоматологов всех профилей.

- *Ч. Бекманн. Акушерство и гинекология*, 2-е изд., (пер. с англ.).

Популярнейшее фундаментальное руководство по акушерству и гинекологии выпускается по соглашению с издательством Williams & Wilkins, США. Для студентов-медиков, врачей акушеров-гинекологов.

- *Г. Затучни. Фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2-е изд., (пер. с англ.).

Компактный справочник по применению лекарственных средств в акушерской и гинекологической практике содержит самую современную (1996 г.) информацию о новых препаратах, особенностях влияния на организм матери и плода, показаниях и возможных противопоказаниях. Выпускается совместно с издательством **Высэйшая школа**, г. Минск по соглашению с издательством **Mosby, США**.

Издательство **Белмедкнига**

210035, г. Витебск, а/я 29

тел. :(0212) 257 086

факс:(0212) 962 750

e-mail: cher@belmk.belpak.vitebsk.by

Для заметок
