

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ КОРОНАРНЫХ СИНДРОМОВ

Кратнов А.Е., Хрусталёв О.А., Ильин М.В.

Кафедра терапии педиатрического факультета, кафедра терапии ФПК и ПП СЗ Государственная медицинская академия, г. Ярославль

Нестабильная стенокардия (НС) и не-Q-инфаркт миокарда (не-Q-ИМ), объединенные в группу острых коронарных синдромов (ОКС), рассматриваются не только в качестве «вариантов», но и как «непрерывная последовательность» коронарных событий при обострении ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Их общие патогенетические механизмы связаны с резидуальной ишемией, которая обуславливает большую вероятность повторного поражения кардиомиоцитов с развитием Q-инфаркта миокарда и тяжёлых нарушений ритма [3, 4], приводя к высокой долгосрочной летальности после выписки из стационара [5].

По заключению Европейского кардиологического общества и Американской коллегии кардиологов, лечение ОКС на сегодняшний день не разработано [6], что связано со сложностью патогенеза НС и не-Q-ИМ [3]. При НС и не-Q-ИМ в местах разрывов богатых липидами атеросклеротических бляшек обнаруживается внутрикоронарный тромбоз [7], значительное уменьшение диаметра стенозированной артерии или отсутствие дилатации в ответ на увеличение коронарного кровотока, снижение базальной и стимулированной секреции «зависимого от эндотелия фактора расслабления» - нитрооксида (NO), уменьшение реакции периферических артерий на эндотелий-зависимые стимулы, указывающие на системную дисфункцию эндотелия микроциркуляторного русла [8]. Данные изменения протекают параллельно с активным воспалением в системном кровотоке - повышением уровней реактантов острой фазы, активацией лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов [9, 10], появлением интерлейкинов (ИЛ) с провоспалительными и прокоагулянтными свойствами (ИЛ₆, ИЛ₈), предшествующими активации свёртывающей системы крови [11]. При анализе сравнительных показателей плазменного гемостаза и фибринолиза не выявляется достоверных различий у больных НС и инфарктом миокарда (ИМ) [12].

В последние годы появились сведения о том, что при ИБС кроме эритроцитов [13], повышающих адгезивные свойства тромбоцитов и их способность к агрегации [14], важное регуляторное влияние на гемостаз оказывают лейкоциты [15]. В работах В.А. Люсова и соавт. [16, 17] отмечено, что «лейкоцитзависимая» гиперагрегация за счет освобождения арахидоновой кислоты и её высокоактивных метаболитов в сочетании с гиперфибриногемией и увеличением тромбинемии приводит к значитель-

ному повышению агрегационной способности тромбоцитов и сочетается с острым расстройством кровообращения. Нельзя исключить влияния и свободных радикалов лейкоцитов на регуляцию коагуляционного гемостаза [18]. Является важным, что из показателей воспаления у больных с НС с исходами наблюдения в течение 6 месяцев после их определения связано только число лейкоцитов [19]. Доказано, что главным источником кислородных радикалов развивающейся при ОКС реперфузии являются активированные лейкоциты [20, 21], приводящие к обструкции микроциркуляторного русла на участке ишемии - феномену «no reflow» капилляров [22], интерферирующему с реоксигенацией миокарда [23]. Гиперпродукция лейкоцитами свободных радикалов Оз и их дополнительная деградация после реперфузии [24] приводят к возникновению «оглушенного миокарда» [25] и ишемическому апоптозу миокардиоцитов [26].

Основным направлением лечения ОКС на сегодняшний день является кардиопротекция, предполагающая воздействия на различные звенья патогенеза: предупреждение разрыва бляшки и устранение его последствий; симптоматическая терапия, включающие применение нитратов, β-адреноблокаторов, антагонистов кальция, антикоагулянтных и антитромбоцитарных препаратов [5]. Развитие «оглушенного миокарда» у больных с ОКС, приводящее к дисфункции левого желудочка в сочетании с уменьшением сердечного выброса, предполагает применение положительных инотропных средств и/или препаратов, увеличивающих преднагрузку и снижающих постнагрузку [27]. Однако выявлено, что при «естественном» течении НС, когда не применялись вмешательства, способные предотвратить развитие ИМ, число осложнений в ближайшие месяцы развития заболевания сравнительно невелико - 10 - 13% [28].

Реваскуляризация (транслюминальная ангиопластика коронарных артерий, аорто-коронарное шунтирование), являясь наиболее эффективной мерой при ОКС, сопровождалась резко выраженной активацией калликреиновой системы [29] и не обнаружила преимуществ перед консервативной терапией, поскольку через 1 год частота смерти и возникновения ИМ оказалась сходной [30], а стенокардия возобновлялась ежегодно у 3,5 - 7,5% больных [31].

Ранний тромболитический при НС восстанавливает ис-

ходную ситуацию, с которой начинается эпизод нестабильности, так как растворение тромба не устраняет условия для ретромбоза, поскольку поверхность с поврежденным эндотелием более тромбогенна, чем деэндоотелизированный сосуд [32]. Рост количества ИМ у больных с НС, получавших в дополнение к аспирину и гепарину активный тромболитический агент, связан с «белым» тромбом, устойчивым к фибринолитическим препаратам, и с освобождением связанного с тромбом тромбина [5]. Кроме того, «агрессивное» лечение больных ОКС с помощью тромболитических препаратов сопряжено с угрозой развития опасных геморрагических осложнений, число которых при подобной тактике лечения близко к числу развивающихся в госпитальном периоде ИМ и может привести к смертельному исходу [28]. Применение тромболитических препаратов, наряду с активацией эндогенного фибринолиза, вызывает изменения тромбоцитарного гемостаза: нарастание скорости агрегации тромбоцитов и уровня тромбоксана, снижение уровня простаглицина. У части больных к 5-6 дню развивается феномен «рикошета», заключающийся в угнетении фибринолиза [34] и повышении уровня фибриногена [35], что свидетельствует о вторичном тромбофилическом состоянии [36].

Аспирин позволяет снизить риск развития ИМ у больных с НС на 60 - 90%, уменьшая адгезивность тромбоцитов и способствуя увеличению ζ -потенциала сосудистой стенки и тромбоцитов [37, 38]. Однако, поскольку тромбоксан (Тх) A_2 не решающий фактор в развитии внутрикоронарного тромбоза при обострении ИБС, блокирующий его аспирин является частичным ингибитором агрегации тромбоцитов, не оказывающим влияния на обратимую первую фазу [39]. Имеются свидетельства о низкой эффективности применения аспирина у больных с исходно повышенной функциональной активностью тромбоцитов, что может быть связано с высокой активностью циклооксигеназы и тромбоксансинтетазы. При высоком уровне в крови биологически активных веществ (катехоламины, АДФ) активация тромбоцитов происходит по типу, нечувствительному к аспирину (липооксигеназному), что обуславливает высокую функциональную активность тромбоцитов в условиях «аспириновой блокады». Поэтому несмотря на то, что у больных с ИМ получавших аспирин, агрегационная активность тромбоцитов была ниже, чем у больных не получавших его, существенной разницы в частоте развития осложнений не было [40]. Назначение аспирина больным с вариантной стенокардией в ряде случаев усиливало проявления болезни, возможно, в связи с угнетением синтеза простаглицина, оказывающего существенное влияние на базальный тонус сосудов и поддерживающих его на некотором неизменном уровне [41].

Гепарин, обладающий высоким сродством к антитромбину III (АТIII), приводит к конформационным изменениям в его молекуле, позволяющим АТIII ингибировать Xa , X , IX, XI факторы свертывающей системы крови [42], быстрее связываться с активными центрами факторов свертывания системы крови и тром-

бином, который теряет прокоагулянтные свойства и активирует протеин C, расщепляющий V и VIII факторы [43, 44]. Данные свойства гепарина при латентном ДВС-синдроме, развивающемся при ОКС [45], препятствуют образованию фибрина, предотвращают стимулирующее действие тромбина на тромбоциты и плазминоген, ингибируют превращение протромбина в тромбин, тормозят фазу образования тромбопластина и тромбин-фибриногеновую реакцию [46, 47], уменьшают прессорный ответ на эндотелин-1 (ЭТ-1) и ЭТ-1-индуцированное повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} [48]. Кроме того, гепарин увеличивает сывороточную концентрацию супероксиддисмутазы, способствуя высвобождению фермента из эндотелия [49], ингибирует нейтрофильный хемотаксис, активность миелопероксидазы, лизосомальной протеазы и свободных радикалов [50]. Однако, хотя применение гепарина в эффективных дозах и позволяет уменьшить риск тромбоза [36, 51], он, как и многие гормоны (адреналин, норадреналин), дополнительно повышает содержание свободных жирных кислот (СЖК) в плазме крови, рост которых наблюдается при ишемии миокарда [46, 52]. Неблагоприятное воздействие на метаболизм миокарда СЖК обусловлено изменением ионных градиентов, повышением потребности миокарда в O_2 , снижением порога возбуждения, возникновением эктопических очагов и нарушений ритма [53]. Также гепарин увеличивает потребление АТIII [54], сниженного у больных с неблагоприятным прогнозом НС [28], и не действует на фактор Xa , находящийся на поверхности тромбоцита в составе комплекса протромбиназы ($Xa/V/Ca^{2+}$), вследствие чего не способен реагировать с тромбином, связанным с фибрином и субэндотелиальными структурами дестабилизированной атеросклеротической бляшки при НС [5]. Имеются указания на усугубление ДВС-синдрома при применении гепарина [55]. После отмены гепарина у стабилизированных больных с НС наблюдались рецидивы ишемии миокарда вплоть до возникновения рефракторной стенокардии или инфаркта миокарда [2]. Возможно, поэтому у больных НС одним из предикторов неблагоприятного исхода явилось применение гепарина на догоспитальном этапе [28], несмотря на то, что при высокой угрозе развития ИМ в первые часы и сутки антикоагулянтная терапия тем эффективнее, чем раньше она начата [56, 57]. Кроме того, наряду с кровотечениями гепаринотерапия, способствуя образованию комплексных соединений с антигепариновым фактором тромбоцитов, антител к комплексу «гепарин - фактор IV» и иммунной тромбоцитопении, осложняется рикошетными тромбозами [58].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) оказывают антитромботическое действие при введении сравнительно малых доз, не вызывающих существенной гипокоагуляции, поскольку наряду с антикоагулянтным действием, реализуемым через АТIII (20-30% антитромботической активности), 70% их активности связано с АТIII-независимыми эффектами: высвобождение

из эндотелиальных клеток TFPI - «ингибитора внешнего пути свертывания» комплекса TF/IIIa/Ха, увеличение уровня ТАП, текучести мембран тромбоцитов и гранулоцитов, усиление фибринолиза [59]. Несмотря на более эффективное предупреждение рецидивирования стенокардии [60] и развития ИМ при применении НМГ [61], в некоторых исследованиях не выявлено преимуществ при их назначении в острую фазу НС по сравнению с внутривенной инфузией нефракционированного гепарина [62].

Специфические ингибиторы тромбина (гирудин, аргатробан), связанного с матриксом и защищенного от инактивации АТ III и гепарином, полностью предупреждающих образование пристеночного тромба, значительно уменьшающих отложения тромбоцитов и снижающих активацию гликопротеинов (GP) IIb/IIIa и P-селектина, не оказывают существенного влияния на результаты тромболиза и прогноз у больных с НС и не-Q-ИМ в сравнении с гепарином [63].

Антагонисты GP IIb/IIIa (абциксимаб, ламифибан, интегрилин, тирофибан), содержащие фрагмент антител к GP IIb/IIIa оказались эффективнее комбинации аспирина и гепарина при НС [64]. Однако дозозависимое ингибирование агрегации тромбоцитов антагонистами GP IIb/IIIa сопровождается повышенным риском кровотечений [2]. Применение ингибиторов тромбосансинтетазы, антагонистов тромбоцитарного фактора роста, антагонистов рецепторов к TxA_2 , рекомбинантных ингибиторов «пути» тканевого фактора и Ха, донаторов NO, простаглицлина и его синтетических аналогов (айлопрост, сайкопрост) не привели к клиническим результатам, превосходящим эффекты аспирина [65, 66, 67]. Основным недостатком тиклопидина, нарушающего преобразование GP IIb/IIIa и ингибирующего АДФ, является отсроченность его антиагрегационного эффекта [5].

Рядом авторов рекомендуется применение препаратов Mg^{2+} в терапии нестабильной стенокардии, поскольку он является антагонистом Ca^{2+} , ингибитором протромбина, тромбина, проакцелерина, проконвертина, плазменного компонента тромбопластина, стабилизатором тромбоцитарных мембран, и его нехватка инициирует приступ стенокардии [68]. Однако в исследовании ISIS-4 летальность среди больных, получавших Mg^{2+} в остром периоде ИМ оказалась даже более высокой, чем в группе плацебо [69]. Возможно, это связано с тем, что Mg^{2+} , как и Ca^{2+} , снижает отрицательный заряд эндотелиальной клетки и лейкоцита, активируя его ферментативную и адгезивную активность [70].

Несмотря на то, что основой симптоматической терапии ОКС является применение нитратов и β -адреноблокаторов [71], им свойственно проишемическое действие [72, 73]. Уже у больных со стабильной стенокардией на фоне лечения нитратами и β -адреноблокаторами на 7-10 день наблюдалось повторное увеличение агрегационной способности тромбоцитов и коагуляционного потенциала крови, что сопровождалось снижением сегмента ST с наметившимся отрицательным

Т на ЭКГ [74]. Бета-адреноблокаторы, усугубляя инсулинорезистентность тканей [75] и снижая активность липопроотеидлипазы, вызывают вторичную дислипидемию, проявляющуюся замедлением катаболизма холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) и повышением уровня триглицеридов (ТГ) в плазме крови [76], снижением образования холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), появлением в плазме атерогенных мелких и плотных окисленных соединений холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), не только ускоряющих процессы атерогенеза, но и приводящих к дисфункции эндотелия [77]. В связи с тем, что выявлена близкая связь между гипертриглицеридемией и сниженной фибринолитической активностью крови, что проявляется в увеличении содержания ингибитора активатора плазминогена [78], β -адреноблокаторы оказывают отрицательное влияние на коагуляционный гемостаз. Нитраты способствуют образованию NO и S-нитрозотиола, вызывают антитромбоцитарный эффект, опосредуемый влиянием через цГМФ на связывание фибриногена с поверхностью тромбоцитов [79], активируют ферментативный фибринолиз [29], приводя к снижению венозного возврата крови к сердцу и повышению коронарного кровотока. Однако нитраты не влияют на пролиферативную активность клеток интимы, не изменяют содержание внутриклеточного холестерина (ХС) [80], при их применении развивается толерантность, связанная, возможно, со снижением образования в сосудистой стенке NO [81] и повышением образования H_2O_2 , инактивирующего NO с накоплением высокотоксичного промежуточного метаболита пероксинитрита, увеличением концентрации в сосудах O_2 , стимулированием высвобождения простагландина $F_2\alpha$, TxA_2 и соединений, подобных ЭТ, приводящих к парадоксальному увеличению агрегации тромбоцитов и вязкости крови, стимуляции эндогенной контррегулирующей (вазоконстрикторной) реакции организма, возрастанию внутрисосудистого объема жидкости [82, 83].

Антагонисты Ca^{2+} , применение которых ассоциируется с повышением риска сердечно-сосудистых осложнений [84], оказывают антиатерогенное и антиатеросклеротическое действия, изменяя внутриклеточный метаболизм ХС и ХС ЛПНП, предотвращая перегрузку клеток Ca^{2+} ; тормозят пролиферацию гладкомышечных клеток, хемотаксис макрофагов (МФ) и полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ), продукцию TxB_2 и лейкотриена 84 [85]; подавляют синтез компонентов матрикса [86]; обладают антирадикальной активностью [87], способностью модулировать функциональную активность тромбоцитов [88] и активировать систему фибринолиза [89]. Показано, что в присутствии антагонистов Ca^{2+} ослабляется вазоконстрикция, индуцированная ЭТ [90], снижается активность свертывающей системы крови [91]. Продемонстрировано преимущество внутривенного введения дилтиазема перед нитроглицерином у больных с НС [92]. Однако выявлено, что у больных ОКС с исходно нарушенной функцией левого желудочка прогноз жизни при назначении дилтиазема ухудшался [93], хотя при его сохраненной функции, напротив,

уменьшалась летальность и частота возникновения повторного ИМ [94].

Экспериментальные данные, указывающие на возможную роль ангиотензина II в цепи процессов, ведущих к развитию ОКС [95], считаются достаточными для обоснования терапевтической тактики, направленной на устранение или предупреждение его повреждающих эффектов [96]. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), повышающие тканевую чувствительность к инсулину [75] и проявляющие непрямую антиатерогенную активность, приводят к снижению атерогенного потенциала крови больных [97, 98], активируют депрессорные кининовые системы и тормозят процесс перекисного окисления липидов (ПОЛ) [99]. Вазопротективные и антипролиферативные эффекты ИАПФ [76, 100] обнаруживаются при назначении в дозах, мало влияющих на системное АД [101], что объясняется эндотелий-зависимыми реакциями, связанными с вытеснением из связи с нерецепторными структурами и предотвращением расщепления брадикинина, образующегося из кининогенов под действием калликреинов и являющегося стимулятором высвобождения эндотелий-зависимых расслабляющих факторов: NO, метаболита арахидоновой кислоты - эндотелий-зависимого фактора гиперполяризации, простаглицлина [102]. В дозах, не влияющих на АД, ИАПФ уменьшают толщину неоинтимы, нормализуют эндотелий-зависимое расслабление в ответ на ацетилхолин и вызывают обратное развитие ремоделирования сосудов [101], влияя на миграцию моноцитов (МН), пролиферацию гладкомышечных клеток и формирование коллагена [103], предупреждая высвобождение из тромбоцитов, МН и ПМЯЛ прокоагулянтных, провоспалительных и пролиферативных факторов [104], поэтому, возможно, в эксперименте при длительном лечении ИАПФ наблюдается восстановление вазодилатирующей функции эндотелия, утрачиваемой по мере старения организма [105]. Кроме того, уменьшая вызываемое нитратами влияние контррегулирующих факторов нейрогуморальной активации [106] и продукцию H_2O_2 [107], ИАПФ способны потенцировать вазодилатирующее действие нитратов и восстанавливать сниженную к ним чувствительность организма [108]. По мнению других авторов [109], изменения выработки и высвобождения эндотелием простаглицлина и эндотелина не вовлечены в механизмы благоприятного действия ИАПФ на коронарное кровообращение, и механизмы, которые осуществляют резкое улучшение коронарной вазомоторики полностью не раскрыты, пока остаётся невыясненной в этом роль свободных радикалов. Оказывая прямое благоприятное влияние на коронарное кровообращение и тканевой транскапиллярный обмен O_2 , снижая уровни фибриногена и повышая – протеина С [110], применение ИАПФ при ОКС способствует улучшению гемодинамических параметров [111], уменьшению количества приступов стенокардии, количества потребляемого нитроглицерина [112]. Особенно эффективными ИАПФ оказались у больных с повторными ИМ и у пациентов

с подъемом сегмента ST, однако у больных старше 70 лет, снижением сегмента ST, с систолическим АД ниже 100 мм.рт.ст. при поступлении эффективность ИАПФ и плацебо была одинаковой [113]. Также отмечено, что раннее назначение ИАПФ при ОКС повышают риск развития гипотонии, кардиогенного шока и нарушения функции почек [114], при этом на фоне снижения частоты пролонгированного и рецидивирующего течения ИМ и уменьшения степени смещения ST, имеется тенденция к росту скрытой ишемии миокарда при холтеровском мониторинговании [115].

При гиполипидемической терапии одним из основных факторов, обуславливающих улучшение функции эндотелия, является снижение ХС и ХС ЛПНП [116], в том числе с помощью афереза [117]. Лечение фенофибратом на фоне снижения уровня холестерина-циркулирующих иммунных комплексов и ХС в ПМЯЛ нормализовало функцию ПМЯЛ -повышалась их способность к восстановлению нитросинового тетразолия и содержание миелопероксидазы, уменьшались адгезивные свойства [118]. Применение пробукола нормализует ПОЛ, повышает стабильность эритроцитарных мембран, связанную с ингибированием окисления и модификации ЛПНП, уменьшает агрегацию и адгезию МФ, снижает накопление в них липидов и секрецию ими интерлейкина [119, 120]. При развитии ОКС рекомендуется назначение статинов (ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) [121], превосходящих по своему гиполипидемическому действию анионообменные смолы, никотиновую кислоту и её производные, фибраты и пробукол, хотя и в меньшей степени снижающие повышенный уровень ТГ и не повышающие содержание ХС ЛПВП [122]. В связи с тем, что риск развития сердечно-сосудистых событий под влиянием статинов снижается явно быстрее, чем происходит обратное развитие стенозирующих поражений коронарных артерий, наблюдающееся обычно после нескольких лет лечения, предполагаются другие механизмы их действия: стабилизация бляшек в коронарных артериях за счет удаления из них липидов и МФ; уменьшение продукции в МФ металлопротеиназ; снижение активации свободно-радикального окисления, процесса ПОЛ и повышение стабильности мембран клеток [123]; уменьшение тромбогенности коронарных бляшек; восстановление нормальной функции эндотелиальных клеток, включая эндотелий-зависимую вазодилатацию, торможение миграции и пролиферации гладкомышечных клеток; уменьшение склонности к тромбообразованию в результате влияния на функцию тромбоцитов, снижения уровня фибриногена, повышения фибринолитической активности крови; уменьшение активности калликреин-кининовой системы [116, 124, 125]. Однако в других работах применение статина (правастатин) не сопровождалось положительными изменениями гемостаза [126, 127] и даже выявлено увеличение агрегации тромбоцитов (ловастатин) [128]. Имеющиеся клинические исследования применения антибиотиков у больных ИБС, поскольку с их помощью можно устранить признаки инфекции

Chlamydia pneumoniae и активизации МН [129], подавить синтез тканевого фактора, ХС, ТГ, СЖК и, следовательно, уменьшить «сердечно-сосудистые события» [130], единичны [131]. Кроме того, применение макролидов уменьшает кислородзависимый метаболизм ПМЯЛ и их апоптоз, снижает продукцию цитокинов (ИЛ₁, ₆, ₈, фактора некроза опухолей), участвующих в развитии воспаления [132], в том числе при развитии ОКС [3].

Применение антиоксидантов приводило к повышению окислительной устойчивости ЛПНП, снижению ПОЛ, нормализации активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) [133, 134], уменьшению функциональной активности ПМЯЛ, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и ТхА₂ [135] и ТхВ₂ [136]. Однако, несмотря на то, что исход лечения ИБС находится в прямой зависимости от динамики показателей ПОЛ и АОЗ [137], обнаружены противоречивые результаты применения антиоксидантов при ИМ, что объясняется авторами десинхронизацией иммунологических процессов, связанных с различной лейкоцитарной реакцией (лейкоцитоз или лейкопения) и интенсивностью процесса ПОЛ, вследствие чего предлагается оптимизация данных процессов с приведением к динамике, характерной для неосложненных форм заболевания [138]. Предполагается, что коррекция функциональной активности лейкоцитов при обострении ИБС не должна решаться однозначно, поскольку имеется «двойственное проявление активности фагоцитирующих клеток в отношении развития и репарации очага» повреждения [139]. В частности, применение ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол), нормализующих функцию эндотелия при дислипидемии [140] и уменьшающих вызванные реперфузией хромосомные аберрации в лейкоцитах при ОКС [23], на фоне снижения отношения окисленной и восстановленной фракций глутатиона не влияло на содержание малонового диальдегида и МВ КФК при реперфузии [141]. Включение в комплексную терапию больных ИМ иммуномодулятора тималина, антигистаминных препаратов, блокирующих Н₁ и Н₂-рецепторов лимфоцитов, ускоряет нормализацию фагоцитарной и переваривающей способности МН, восстановление нормального ответа Т- и В-лимфоцитов и их функциональной активности, что сопровождается сокраще-

нием сроков циркуляции ЦИК и улучшением прогноза ИМ [142].

Весьма перспективным в лечении ОКС является миокардиальный цитопротектор триметазидин (Тр), защитное действие которого на участки в зоне «оглушенного миокарда» при реперфузии объясняется, кроме повышения пула энергетических фосфатов ишемизированных клеток вследствие восстановления метаболизма за счёт уменьшения окисления жирных кислот, увеличения использования глюкозы клетками миокарда, снижения внутриклеточного ацидоза, коррекции расстройств трансмембранного переноса электролитов и уменьшения кальциевой перегрузки кардиомиоцитов, клеток крови и эндотелия, повышения устойчивости эритроцитарных мембран, также предотвращением гиперпродукции свободных радикалов и активности ПМЯЛ крови [143, 144, 145, 146]. Влияя на триггерные механизмы, вызывающие реперфузионные повреждения, Тр приводит к нормализации аортального и коронарного кровотока [23]. Тр препятствует проникновению ПМЯЛ в миокард, увеличивает их апоптоз, положительно влияет на иммунологический фенотип, повышает антиоксидантную активность плазмы крови при ИМ [147]. При этом отражением снижения прогрессирующего поражения кардиомиоцитов при лечении Тр, кроме уменьшения явлений электрической нестабильности сердца и снижения частоты возникновения блокад, является его воздействие на процессы раннего ремоделирования полости левого желудочка [23, 148], вероятно, за счёт восстановления функций сегментов с обратимой асинергией [149]. Однако, снижая аккумуляцию ПМЯЛ в зоне повреждения, Тр не влияет на активность ксантиноксидазы и адгезию нейтрофилов [150].

Таким образом, результаты контролируемых клинических испытаний хотя и являются для врача руководством к действию, не всегда гарантируют успех в каждом конкретном случае лечения ОКС. Любой лекарственный препарат, осуществляя основное и ожидаемое патогенетическое действие на патологический процесс при ОКС, имеет большой спектр дополнительных и не всегда желаемых влияний на метаболизм, свёртываемость крови, микроциркуляцию, гемодинамику и т.д. Их анализ и учёт позволяет снизить до минимума процент терапевтических неудач. Врачу, назначившему «узаконенный» препарат в той или иной клинической ситуации, всегда остаётся время для сомнений и раздумий у постели больного.

ЛИТЕРАТУРА.

1. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. // Eur. Heart J. - 1996; 17: 43 - 63.
2. Люсов В.А., Нечипоренко С.Е. Современные тенденции в антитромбоцитарной терапии. // Российский кардиологический журнал. - 1999;4:5 - 11.
3. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия — острый коронарный синдром. Некоторые новые факты о патогенезе и их значение для лечения. // Кардиология. -1996;11:4-36.
4. Афончиков Ю.В., Титов В.И., Байдаков И.П. Инфаркт миокарда с наличием или отсутствием патологического зубца Q. // Кардиология. - 1991;5:88 - 91.
5. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. II. Современное состояние проблемы лечения. // Кардиология. - 1997;1 :8 - 23.
6. Явелов И. С. Современные подходы к раннему лечению острого инфаркта миокарда. // Русский медицинский журнал. - 1997;6:2:72 - 82.
7. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (First of two parts). // N. Engl. J. Med. -1992;326:242-250.
8. Затеищикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. // Кардиология. - 1998;9:68 - 80.
9. De Servi S., Mazzone A., Ricevuti G. et al. Leucocyte activation

- in unstable angina. // Eur. Heart J. - 1994;15:41.
10. Van der Wall A.C., Koch K.T., Pick J.J., Becker A.E. Inflammatory activity in clinically stable and unstable atherosclerotic plaques. // Eur. Heart J. - 1994; 15:426.
 11. Biasucci L.M., Liuzzo G., Caligiuri G. et al. An acute phase reactions precedes activation of haemostatic system in unstable angina. // Eur. Heart J. - 1994; 15:119.
 12. Панченко В.М., Горелова А.М., Трёмбицкая Л.С., Живодёров В.М. Особенности нарушения тромбоцитарного гемостаза у больных повторными инфарктами миокарда. // Кардиология. - 1991;1:41 - 43.
 13. Катюхин Л.И., Скверчинская Е.А., Ганелина И.Е. Реологические свойства крови при остром инфаркте миокарда. // Кардиология. - 1999;22:41 - 44.
 14. Леонова М.В., Разумов В.В. Роль эритроцитов в патогенезе нарушения функциональной активности тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца и возможности медицинской коррекции. // Кардиология. - 1990;4:107 - 111.
 15. Люсов В.А., Утешев Д.Б., Дюков И.В. Лейкоцитарная регуляция системы гемостаза в норме и при патологии. // Кардиология. - 1993;12:75 - 77.
 16. Люсов В.А., Дюков И.В., Утешев Д.Б. Влияние активированных лейкоцитов на агрегацию тромбоцитов у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1992;11 - 12:62-64.
 17. Люсов В.А., Савчук В.И., Серёгин Е.О., Бородкин В.В. и др. Патогенетическая роль изменений тромбоцитарно-сосудистого гемостаза в развитии электрической нестабильности миокарда (клинико-экспериментальное исследование). // Кардиология. - 1991; 1:32 -34.
 18. Габриэлян В.С., Акопов С.Э. Клетки крови и кровообращение. Ереван, 1985.
 19. Аверков О.В., Грацианский Н.А., Коваленко Е.В. Нестабильная стенокардия: простейшие маркеры воспаления и исходы наблюдения в течение 6 мес. // Кардиология. - 1995;9:16-27.
 20. Wahi S., Kave N., Ganguly N.K. et al. Neutrophil oxigen free radical production proportionates with the degree of myocardial ischemia. // Can. J. Cardiol. - 1991;7:229 - 233.
 21. Nelson R.D., Mills E.L., Simmons R.L. et al. Chemiluminescence response of phagocytizing human monocytes. // Infect. Immun. - 1976;14:129 - 134.
 22. Martin S.E., Chenoweth D.E., Engler R.L. et al. C5a decreases regional coronary blood flow and myocardial function in pigs: implication for a granulocyte mechanism. // Circulat. Res. - 1988;63:2:483-491.
 23. Fabiani J.N., Farah B., Vuilleminot A. et al. Хромосомные aberrации и активация нейтрофилов, вызванных реперфузией ишемизированного миокарда у больных ИБС. // Материалы сателлитного симпозиума «Миокардиальная цитопротекция: от стенокардии до тромбозиса» XIV Конгресса Европейского Кардиологического общества, Барселона, Испания.- 1992:10- 17.
 24. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and myocardial reperfusion injury: an overview. // Cardiovasc. Drug. Ther. - 1991;5:249 - 268.
 25. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. // Circulation. - 1982;66:1146 - 1149.
 26. Сычева И.М., Виноградов А.В., Козин В.М. и др. Некрозы в миокарде при хроническом течении ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1990;9:9 - 12.
 27. Шабалин А.В., Никитин Ю.П. Защита кардиомиоцита. Современное состояние и перспективы. // Кардиология. - 1999;3:4 - 10.
 28. Аверков О.В., Качалков Д.В., Грацианский Н.А., Затеищников Д.А., Логутов Ю.А. Нестабильная стенокардия: связь данных обследования при поступлении с исходами в период госпитализации. Значение показателей гемостаза. // Кардиология. - 1994;7:11 - 20.
 29. Крашутский В., Пырьев А. Новые подходы в терапии нестабильной стенокардии. // Врач.-1995;6:16- 18.
 30. Anderson H., Cannon C., Stone P. et al. One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) IIIb clinical trial. A randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservatives strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. // J. Am. Coil. - 1995;26:7:1643 - 1650.
 31. Савченко А.П., Смирнов А.А., Шибаева В.В. и др. Прогностическое значение некоторых качественных и количественных показателей коронарной ангиографии у больных с нестабильной стенокардией. // Кардиология. - 1992;1:25 - 28.
 32. Грацианский И.А. Нестабильная стенокардия: некоторые вопросы патогенеза и лечения. // Кардиология. - 1989; 10:26 - 31.
 33. Моисеев В.С. Нестабильная стенокардия и другие формы обострения ИБС. // Клиническая фармакология и терапия. - 1998;4:84 - 92.
 34. Каган-Пономарёв М.Я., Добровольский А.Б., Старовров И.И. и др. Коагулогические факторы, связанные с развитием повторного инфаркта миокарда. // Кардиология. - 1994;2:П8- 121.
 35. Власенко М.А., Дыкун Я.В., Молодан В.И., Акименко А.А. Изменения плазменного и тромбоцитарного гемостаза под влиянием тромболитической терапии у больных в остром периоде инфаркта миокарда. Сборник научных трудов: Острая и хроническая коронарная недостаточность. Харьков, 1988;77 - 81.
 36. Савенков М.П., Борщевская М.В., Гвоздков А.Л., Семёнова Е.Н. Опыт применения низкомолекулярного гепарина (фраксипарина) при инфаркте миокарда. // Тер. архив. - 1996;8:8-12.
 37. Theroux P., Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. // Circulation. - 1998;97:1195 - 1206.
 38. Хворостинка В.Н., Хименко П.Л., Клименко Н.И., Тесленко В.Г. Коррекция гемореологических расстройств при ишемической болезни сердца. Сборник научных трудов: Острая и хроническая коронарная недостаточность. Харьков, 1988;93 - 96.
 39. Шалаев С.В. Развитие инфаркта миокарда при лечении аспирином нестабильной стенокардии. Повторные исследования агрегации тромбоцитов и тромбоксан-простациклиновой системы. // Кардиология. - 1992;9 - 10:27 - 30.
 40. Сидоренко Б.А., Болотова Е.Н., Голикова А.А., Груздев А.К., Сергиенко И.В. Влияние ацетилсалициловой кислоты на показатели тромбоцитарного гемостаза у больных инфарктом миокарда. // Кардиология. - 1992;1:41 - 43.
 41. Гиоргадзе М.А., Панченко Е.П., Грацианский Н.А., Масенко В.А. Тромбоксан и простагландин в крови из коронарного синуса при спонтанной ишемии миокарда. // Кардиология.- 1991 ;8:7- 10.
 42. Сидоренко Б.А., Заикина И.В., Преображенский Д.В. Эноксипарин и другие низкомолекулярные гепарины в кардиологии. // Кардиология. - 1998; 10:82 - 90.
 43. Kluft C. Blood Fibrinolysis: Thesis. - Leiden, 1978.
 44. Панченко Е.П., Аверков О.В., Добровольский А.Б., За-

- тейщиков Д.А. и др. Признаки образования тромбина при венозной окклюзии у больных ишемической болезнью сердца и роль системы активации протеина в его утилизации. // Кардиология. - 1991;3:10 - 13.
45. Соловьёв В.В., Забелин И.В., Баринев В.Г. Агрегация тромбоцитов, гемостаз и реологические свойства артериальной и венозной крови у больных острым инфарктом миокарда. // Кардиология. - 1989;10:40 - 43.
46. Руководство по клинической лабораторной диагностике. Под ред. В.В. Меньшикова. Москва: Медицина, 1982.
47. Грицок А.И. Пособие по кардиологии. Киев: Здоровья, 1984;54 - 58.
48. Подзолков В.И., Удовиченко А.Е. Эндотелины и их роль в генезе артериальных гипертоний. // Тер. архив. - 1996;5:81 - 84.
49. Karlson K., Markmund S.L. Heparin-induced release of extracellular superoxide dismutase to human blood plasma. // Biochem. J. - 1987;242:1:55 - 59.
50. Wallentin L. Низкомолекулярные гепарины: ценное средство в лечении острых коронарных синдромов. // Eur. Heart J. - 1996;17:1470- 1476.
51. Hirsh J., Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. I: Heparin, Circulation, 1994;89:1449-1468.
52. Долгов В. В. Изучение механизмов действия адреналина на сопряжение дыхания с фосфорилированием и содержание K^+ в митохондриях сердца. // Кардиология. -1977;7:131 - 135.
53. Изотова Н.П., Грудцын Г.В., Грацианский Н.А. Содержание свободных жирных кислот в крови больных острым инфарктом миокарда с нарушением сердечного ритма. // Кардиология.- 1973;1:79 - 83.
54. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Возможности диагностики нарушений гемостаза и перспективные направления антитромботической терапии при ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1996;5:4 - 10.
55. Балуда М.В. Индуцированные гепарином тромбоцитопения, артериальные и венозные тромбозы - осложнения гепаринотерапии. // Тер. архив. - 1996; 12:19 - 22.
56. Шальнёв В.И. Влияние системной тромболитической терапии на сократительную функцию левого желудочка и толерантность к физической нагрузке у больных острым инфарктом миокарда. // Тер. архив. - 1996;5:55 - 56.
57. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антитромботические препараты, применяемые при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. // Кардиология. - 1996;3:82 - 94.
58. Hirsh J., Raschke R., Warkentin T.E. et al. Heparin: mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. // Chest. - 1995;108:258S - 257S.
59. Grau E., Siguenza F., Maduell F. et al. Low-molecular-weight heparin (Cy 216) versus unfractionated heparin in chronic haemodialysis. // Nephron. - 1992;62:1:13 - 17.
60. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) Study Group. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease. // Lancet. - 1996;347:561 - 568.
61. Esteves F.F., Braga J.C., Rocha M.S. et al. Comformation that heparin is are alternative to promote early reperfusion. The CHEAPER study (phase II). // J. Am. Coil. Cardiol. - 1997;29:1474- 1482.
62. Klein W., Buchwald A., Hillis S.A. et al. Comparison of low-molecular-weight heparin acute by and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. // Circulation. - 1997;96:61 - 68.
63. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIb Investigators. A comparison of recombinant hirudin with heparin for the treatment of acute coronary syndrome. // N. Engl. J. Med. - 1996;335:775 - 782.
64. Theroux P., Kouz S., Roy L. et al. Platelet membrane receptor glycoprotein IIb/IIIa antagonism in unstable angina. The Canadian Lamibifan Study. // Circulation. - 1996;94:899 -905.
65. Lefcovits J., Topol E.J. Pharmacological approaches for the prevention of restenosis after percutaneous coronary intervention. // Progress in Cardiovasc. Dis. - 1997;40:2:141 - 158.
66. Faxon D.P. Restenosis after Angioplasty. What have we learned from clinical trials? // Cardiol. Rev.- 1993;1:4:209 - 217.
67. Langford E.J., Brown A.S., Wainwright R.J. et al. Inhibition of platelet activity by S-nitrosoglutathione during coronary angioplasty. // Lancet. - 1994;344:1458 - 1460.
68. Святлов И.С., Шилов А.М. Магний - природный антагонист кальция. // Клиническая медицина. - 1996;3:54 - 56.
69. ISIS-4 (Fourth International Study of infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected myocardial infarction. // Lancet. -1995;345:669-682.
70. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Москва: Медицина, 1995.
71. Ильяш М.Г. Оценка эффективности действия нитратов и β -адреноблокаторов у больных, перенёсших инфаркт миокарда. Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. Киев: Здоровья, 1989;18-21.
72. Метелица В.И., Кокурина Е.В., Бочкарёва Е.В. и др. Профилактическая фармакология в кардиологии: современное состояние. // Кардиология. - 1996;2:4 - 15.
73. Метелица В.И., Оганов Р.Г. О нежелательных эффектах антигипертензивных средств основных групп (часть 1). // Тер. арх. - 1997;8:54 - 57.
74. Летик И.В., Косенко Н.П., Макуха В.Д. и др. Нарушение агрегационных свойств крови у больных стабильной стенокардией и их коррекция дипиридамолом. Сборник научных трудов: Острая и хроническая коронарная недостаточность. Харьков, 1988;86 - 89.
75. Зимин Ю.В. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и артериальная гипертония. //Кардиология.- 1996;1:80 - 91.
76. Kasiske B.L., Ma J.Z., Kalil R.S., Lousis T.A. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. // Ann. Intern. Med. - 1995;122:133 - 141.
77. Lithell H., Pollare T., Vessby B. Metabolic effects of pindolol and propranolol in a double-blind cross-over study in hypertensive patients. // Blod Pressure. - 1992; 1:92 - 101.
78. Landin K., Tengbom L., Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. // J. Intern. Med. - 1990;227:273 - 378.
79. Loscaizo J. Antiplatelet and antithrombotic effects of organic nitrates. // Am. J. Cardiol. -1992;70:18B-22B.
80. Орехов А.Н. Прямая антисклеротическая терапия. // Новости медицины и фармации. Яринвест медикал. Ярославль, 1995;2:42 - 43.
81. Chung S.J., Fung H.-L. Relationship between nitroglycerin induces vascular relaxation and nitric oxide production: probes with inhibitors and tolerance development. // Biochem. Pharmacol. 1993;45:157- 163.
82. Метелица В.И., Марцевич С.Ю., Козырева М.П., Оганов Р.Г. Толерантность к нитратам: новые данные о механизме развития и возможностях коррекции. // Кардиология. - 1998;12:56 - 63.

83. Gupte S.A., Okada T., Ochi R. Superoxide and nitroglycerin stimulate release of PG F_{2α} and TXA₂ in isolated rat heart. // *Am. J. Physiol.* - 1996;271:H2447 - H2453.
84. Метелица В.И., Оганов Р.Г. О нежелательных эффектах антигипертензивных средств основных групп (часть 2). // *Тер. арх.* — 1997;9:72 - 76.
85. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. Москва: Медицина, 1991.
86. Преображенский Д.В., Фомичёв В.И., Афанасьев А.Я. Влияние антагонистов кальция на обмен углеводов и липидов. // *Кардиология.* - 1992;4:84 - 88.
87. Misik V., Ondiras K., Gergel D. Antioxidative properties of cardioactive agents. // *Bratisl. Lek. Listy.* - 1993;94:2:66 - 70.
88. Леонова М.В., Румянцев Д.О., Белоусов Ю.Б. Некоторые аспекты антиагрегантного действия дилтиазема и кордафена у больных ишемической болезнью сердца. // *Кардиология.* - 1991;3:13-15.
89. Жаров Е.И., Стырова Т.К., Верткина А.Л., Мартынов А.И., Галиченко И.В. Тромбоцитарно-сосудистый, плазменный гемостаз и преходящая ишемия миокарда. // *Кардиология.* - 1991;8:86 - 90.
90. Жарова Е.А., Горбачёва О.Н., Насонов Е.Л., Карпов Ю.А. Эндотелин. Физиологическая активность. Роль в сердечно-сосудистой патологии. // *Тер. архив.* - 1990;8:140 - 145.
91. Корабельщикова И.И., Бичко М.В., Максимов С.Д., Рудакова С.А. Результаты лечения больных со стенокардией коринфаром. Гипертоническая болезнь, атеросклероз и коронарная недостаточность. Киев: Здоровья, 1989;14- 18.
92. Gobel E., van Gilst W., de Kam P. et al. Long-term follow-up after early intervention with intravenous diltiazem or intravenous nitroglycerin for unstable angina pectoris. // *Eur. Heart J.* - 1998;19(8):1208-1213.
93. Pahor M., Guralnic J.M., Corti M.-C. et al. Долговременная выживаемость и применение антигипертензивных препаратов у пожилых лиц. // *Клиническая медицина.* - 1996;3:66 - 71.
94. Марцевич С.Ю. Нифедипин при ишемической болезни сердца: запрет на использование или дифференцированный подход к терапии? // *Тер. архив.* - 1996;9:31 - 35.
95. Spillert C.R., Sun S., Miller M.A. et al. Hypertension-related coronary thrombosis: prothrombic role of angiotension II. // *J. Natl. Med. Ass.* - 1994;86:686 - 688.
96. Добротворская Т.Е., Котаева Е.А., Викентьев В.В. и др. Клинический и гемодинамический эффект каптоприла у больных с нестабильной стенокардией и рецидивирующей левожелудочковой недостаточностью. // *Кардиология.* - 1997;5:40 - 43.
97. Lithell H.O. Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. // *Diabetes Care.* - 1991;14:203 - 209.
98. Ferrara L.A., Marino L.D., Marotta T., Mancini M. Doxazosin and captopril in mildly hypercholesterolemic hypertensive patients. The Doxazosin-Captopril In Hypercholesterolemic Hypertensives Study. // *Hypertension.* - 1993;21:97 - 104.
99. Kingma J.H., van Gilst W.H. «ACE» inhibition during thrombolytic therapy in acute myocardial infarction: the Captopril and Thrombolysis Study (CATS). // *Herz.* - 1993; 18:1:416 - 423.
100. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived hyperpolarizing factors (s) and the potentiation of kinins by converting enzyme inhibitors. // *Am. J. Hypertens.* - 1995;8:19S - 27S.
- 101-Ванхутте П.М. Эндотелий-зависимые вазомоторные реакции и торможение активности ангиотензинпревращающего фермента. // *Кардиология.* - 1996;1:71 - 79.
102. Wiemer G., Scholkens B.A., Linz W. Endothelial protection by converting enzyme inhibitors. // *Cardiovasc. Res.* - 1994;28:166 - 172.
103. Hall A.S., Tan L.V., Ball S.G. ACE/kininase II inhibitor studies. Atherosclerosis and myocardial infarction. Eds. B.A. Scholkeus, T. Unger. ACE inhibitors, endothelial function and atherosclerosis. // Chichester. - 1993:105 - 123.
104. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диапазон клинического применения ингибитора ангиотензинпревращающего фермента квинаприла. // *Кардиология.* - 1998;3:85-90.
105. Atkinson J. Effect of aging and chronic angiotensin-1 converting enzyme inhibition on the endothelial function of the mesenteric arterial bed of the rat. // *Am. J. Cardiol.* - 1995;76:19E - 23E.
106. Abrams J., Elkayam U., Thadaki U., Fung H.-L. Tolerance: An historical overview. // *Am. J. Cardiol.* - 1998;81:1:3A-14A.
107. Munzel T., Heitzer T., Brockhoff C. Neurohumoral activation and nitrate tolerance: implications for concomitant therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers. // *Am. J. Cardiol.* - 1998;81:1:30A - 40A.
108. Метелица В.И., Марцевич С.Ю., Козырева М.Л., Сланичкова И.Д. Способность каптоприла усиливать антиангинальное действие изосорбида динитрата у больных со стабильной стенокардией напряжения. // *Кардиология.* - 1991;10:9 - 12.
109. Елисеев О.М. Подавление ангиотензинпревращающего фермента и ишемия миокарда. // *Тер. арх.* - 1999;3:73 - 76.
110. Каган-Пономарёв М.Я., Добровольский А.Б. Благоприятное влияние длительной терапии каптоприлом на гемостаз. // *Кардиология.* - 1996;5:40 - 43.
111. Красникова Т.Л. Лозартан - блокатор ангиотензин II-рецепторов: новое направление в сердечно-сосудистой фармакотерапии. // *Клиническая медицина.* - 1996;3:17 - 21.
112. Дискуссия за круглым столом: возможности реального улучшения прогноза и качества жизни больных ишемической болезнью сердца. // *Тер. архив.* - 1996;9:10 - 18.
113. Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А. Применение ингибитора ангиотензинпревращающего фермента при лечении острого инфаркта миокарда. // *Кардиология.* - 1997;3:100 - 104.
114. Opie L.H. The new trials: AIRE, ISIS-4, and GISSI-3. Is the dossier on ACE inhibitors and myocardial infarction now complete? (editorial). // *Cardiovasc. Drugs. Ther.* - 1994;8:3:469 - 472.
115. Рябинин В.А., Голиков А.П., Руднев Д.В. и др. Влияние рамиприла на течение острого инфаркта миокарда. // *Кардиология.* - 1997;5:48 - 51.
116. Грацианский Н.А. Нестабильная стенокардия - острый коронарный синдром. III. Предупреждение обострения ишемической болезни сердца. Статины и антибиотики. // *Кардиология.* - 1997; 11:4-17.
117. Хачумова К.Г., Люсов В.А. Немедикаментозные методы лечения в комплексной терапии острого инфаркта миокарда. // *Российский кардиологический журнал.* - 1998;3:13
118. Кремнева Л.В., Абатурова О.В., Шалаев С.В. Нарушения функциональной активности полиморфно-ядерных лейкоцитов при гиперлипидемии у больных ишемической болезнью сердца и возможность их коррекции фенофибратом. // *Кардиология.* - 1998;5:42 - 44.
119. Логачева И.В., Лещинский Л.А., Колодкин Д.Е., Морозова Н.И. Влияние антигиперлипидемической терапии (отдалённые результаты) на перекисное окисление липидов и стабильность

- эритроцитарных мембран у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1998;9:7 - 11.
120. Грацианский Н.А. Предупреждение обострения коронарной болезни сердца. Вмешательства с недоказанным клиническим эффектом: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антиоксиданты. // Кардиология. - 1998;6:4 - 19.
121. Архипов М.В., Липченко А.А., Лепихина Н.А. и др. Использование симвастатина в комплексной терапии больных нестабильной стенокардией. Тез. докл. VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство», Москва, 1999; 124.
122. Грацианский Н.А. Два ключевых исследования эффективности статинов. // Кардиология. - 1998;3:75 - 78.
123. Лещинский Л.А., Логачёва И.В., Колодкин Д.Е. Непосредственные и отдалённые результаты лечения флувастатином. // Российский кардиологический журнал. - 1998;3:10 - 13.
124. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. и др. Клиническая фармакология и эффективность статинов. // Тер. архив. - 1996;9:80 - 84.
125. Астафьева И.А., Ли Е.Д., Данилова Л.Л. и др. Влияние антилипидемической терапии на гемостаз больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1996;5:11-17.
126. Ваулин Н.А., Славина Н.Н., Аверков О.В., Грацианский Н.А. Правастатин при нестабильной стенокардии: быстрое снижение липидов не сопровождается положительными изменениями гемостаза и агрегации тромбоцитов. Материалы I Всероссийской конференции по проблемам атеросклероза, посвящённой 100-летию со дня рождения А.Л. Мясникова. Москва, 8-9 июня 1999; 145.
127. Ваулин Н.А., Грацианский Н.А., Славина Н.Н. и др. Нестабильная стенокардия: влияние правастатина на липиды и агрегацию тромбоцитов. // Кардиология. - 1999;8:42 - 52.
128. Липовецкий Б.М., Константинов О.В., Васильев Л.Е. Результаты курсового и длительного лечения ловастатином больных с первичной гиперлипидемией II типа. // Кардиология. - 1995;7:32 - 37.
129. Gupta S., Leatham E.W., Carrington D. et al. The effect of azithromycin in post-myocardial infarction paired with elevated Chlamydia pneumoniae antibody titres (abstract). // J. Am. Coll. Card. - 1997;29:209A.
130. Gurfinkel E., Bozovich G., Daroca A. et al. Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. // Lancet. - 1997;350:404 - 407.
131. Ridker P.M. Inflammation, infection, and cardiovascular rise. How good is the clinical evidence? // Circulation. - 1998;97:1671 - 1673.
132. Лабро М. Противовоспалительная активность макролидов: новые терапевтические возможности. // Клиническая фармакология и терапия. - 1998;4:55 - 62.
133. Гацура В.В., Пичугин В.В., Сернов Л.Н. и др. Противоишемический кардиопротекторный эффект мексидола. // Кардиология. - 1996;! 1:59 - 62.
134. Сыркин А.Л., Азизова О.А., Коган А.Х. и др. Влияние антиоксиданта коэнзима Q₁₀ на окисляемость липопротеидов в плазме и антиперекисную резистентность плазмы у больных ишемической болезнью сердца. // Кардиология. - 1998; 10:44 - 47.
135. Лазебник Л.Б., Фришберг А.И., Дроздов В.Н. Место антиоксиданта эмоксипина в комплексной терапии осложнённого инфаркта миокарда. // Кардиология. - 1994;2:122 - 126.
136. Целуйко В.И., Симиренко Л.Л., Лазарева С.А. Возрастные особенности состояния простаглицлин-тромбоксановой системы у больных ишемической болезнью сердца. Сборник научных трудов: «Острая и хроническая коронарная недостаточность». Харьков, 1988;74-77.
137. Сыркин А.Л., Барсель В.А., Аллилуев И.Г. и др. Изменение показателей системы антиоксидантной защиты организма у больных ишемической болезнью сердца на фоне традиционной терапии. // Клиническая медицина. - 1996;3:24 - 27.
138. Сокрут В.Н., Яблчанский Н.И., Жданюк Ю.И. и др. О целесообразности оптимизации перекисного окисления липидов в лечении осложнённых форм заживления инфаркта миокарда. // Врач. дело. - 1990; 12:16 - 19.
139. Дзизинский А.А., Калмыков С.В. Клиническое значение хемиллюминесценции лейкоцитов при инфаркте миокарда. // Тер. архив. - 1991;4:73 - 74.
140. Cardillo C., Kilcoyne C.M., Cannon R.O. et al. Xanthine oxidase inhibition with oxypurinol improves endothelial vasodilator function in hypercholesterolemic but not in hypertensive patients. // Hypertension. - 1997;30:1:57 - 63.
141. Фабиан Ю., Попович З., Вучинич М. Действие аллопуринола на свободные радикалы O₂ при реперфузии миокарда. // Кардиология. - 1994;! :53 - 56.
142. Шустваль Н.Ф. Иммунологические изменения у больных острым инфарктом миокарда. Сборник научных трудов: «Острая и хроническая коронарная недостаточность. Харьков», 1988;39-45.
143. Maupoil V., Rochette L., Tabard A. et al. Direct measurement of free radical generation in isolated rat heart by electron paramagnetic resonance spectroscopy: effect of trimetazidine. In: Antioxidants in therapy and preventive medicine. Ed. Emerit. - 1990. - P. 373 - 376.
144. Lopaschuk G.D., Beike D.D., Gamble J. et al. Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease. // Biochem. Biophys. Acta. - 1994; 1213:263 - 276.
145. Maupoil V., Rochette L., Tabard A. et al. Direct measurement of free radical generation in isolated rat heart by electron paramagnetic resonance spectroscopy: effect of trimetazidine. In: Emerit J., ed. Antioxidants in therapy and preventive medicine. New York: Plenum Press. -1990;373-376.
146. Maridonneau P., Harpey C. Trimetazidine protects the human red blood cell against oxygen free radical damage. // Cardiovasc. Drugs Ther. - 1990;4:818 - 819.
147. Куимов А.Д., Маянская С.Д., Барбарич В.Б. Антиоксидантная активность триметазидина в лечении острого инфаркта миокарда. // Российский кардиологический журнал (тез. докл. VI Всероссийского съезда кардиологов). - 1999;4:83 - 84.
148. Пархоменко А.Е., Брыль Ж.В., Иркин О.И. и др. Применение антиоксиданта триметазидина (предуктала) в комплексной терапии острого инфаркта миокарда. // Тер. архив. - 1996;9:47-52.
149. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазидина на обратимую дисфункцию миокарда при ишемической болезни сердца. // Кардиология. - 1999;6:33-37.
150. Williams F.M., Tanda K., Kus M. et al. Inhibition of neutrophil accumulation in ischemic-reperfused myocardium in the rabbit by trimetazidine. // J. Mol. Cell. Cardiol. - 1992;24 (suppl.):90.