

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь**  
**Учреждение образования**  
**«Гомельский государственный медицинский университет»**

**Кафедра анестезиологии, реаниматологии,  
общей и клинической фармакологии**

**И. М. Савченко, Л. А. Алексеева, Г. М. Бронская**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**  
**АНТИАНГИНАЛЬНЫХ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ**  
**СРЕДСТВ**

**Учебно-методическое пособие**  
**для студентов факультетов подготовки специалистов**  
**для зарубежных стран медицинских вузов**

**Гомель 2007**

УДК 615.2 (075.8)

ББК 52.81я7

С 13

**Авторы:** И. М. Савченко, Л. А. Алексеева, Г. М. Бронская

**Рецензент:** заведующий кафедрой нормальной физиологии Гомельского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор **Э. С. Питкевич**

**Савченко, И. М.**

**С 13**      **Клиническая фармакология антиангинальных и анти тромботических средств:** уч.-метод. пособие для студентов факультетов подготовки специалистов для зарубежных стран медицинских вузов / И. М. Савченко, Л. А. Алексеева, Г. М. Бронская. — Гомель: Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет» 2007. — 56 с.  
ISBN 978-985-506-068-1

Предназначено для студентов медицинских вузов.

Пособие содержит данные о фармакодинамике и фармакокинетике антиангинальных и анти тромботических препаратов, их взаимодействии с другими лекарственными средствами, методах контроля эффективности и безопасности проведения антиангинальной терапии и воздействия на систему свертывания крови.

Утверждено и рекомендовано к изданию Центральным учебным научно-методическим советом учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет» 1 июня 2007г., протокол № 4.

**УДК615.2 (075.8)**

**ББК 52.81я7**

**ISBN 978-985-506-068-1**

© Учреждение образования  
«Гомельский государственный  
медицинский университет», 2007

## ВВЕДЕНИЕ

Клиническая фармакология является основой и неотъемлемой частью проведения рациональной фармакотерапии, ее цель — научить врача правильно выбирать наиболее эффективное и безопасное лекарственное средство при данном заболевании у конкретного больного.

Болезни сердечно-сосудистой системы остаются наиболее частой причиной инвалидности и летальности, и первое место в структуре смертности от болезней системы кровообращения занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС). Это обуславливает актуальность проблемы лечения ИБС и, в частности, самой распространенной ее формы — стенокардии.

Основными антиангинальными средствами являются препараты из групп нитратов,  $\beta$ -адреноблокаторов и антагонистов кальция. В комплекс терапии ИБС включаются антиагреганты и антикоагулянты, препятствующие тромбозу и улучшающие реологические свойства крови, а также фибринолитики. Клинической фармакологии антиангинальных и антитромботических средств, а также лечению ИБС посвящены разделы в учебниках по клинической фармакологии, терапии, соответствующие руководства, справочники и монографии. Однако большой объем информации о лекарственных средствах, имеющийся в литературе, порой создает трудности для усвоения студентами основных клинико-фармакологических характеристик этих препаратов.

Данное пособие создано с целью помочь студентам разобраться в основных сведениях о фармакодинамике, фармакокинетике антиангинальных и антитромботических лекарственных средств, их побочных эффектах, взаимодействии с другими лекарственными средствами, методах контроля эффективности и безопасности их применения. Освоение этого материала необходимо для выбора и дифференцированного назначения антиангинальных средств при различных вариантах стенокардии, а также проведения антиагрегантной, антикоагулянтной и фибринолитической терапии.

При написании пособия использован материал, содержащийся в учебных руководствах, справочниках и монографиях по клинической фармакологии и терапии.

## АНТИАНГИНАЛЬНЫЕ СРЕДСТВА

### Классификация антиангинальных средств

1. Нитратовазодилататоры:
  - а) органические нитраты:
    - *нитроглицерин (глицерол тринитрат);*
    - *изосорбид-динитрат;*
    - *изосорбид-5-мононитрат;*
  - б) нитратоподобные вазодилататоры:
    - *нитропруссид натрия (нанипрус);*
    - *сиднонимины (молсидомин).*
2. Блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов.
3. Блокаторы кальциевых каналов.
4. Лекарственные средства с различными механизмами действия
  - а) активаторы калиевых каналов:
    - *никорандил;*
    - *пинацидил;*
    - *кромакалим;*
  - б) антагонисты катехоламинов: *кордарон (амиодарон).*
5. Препараты с возможным антиангинальным эффектом:
  - а) ингибиторы АПФ;
  - б) препараты брадикардического действия:
    - *затебрадин, ивабрадин;*
  - в) препараты метаболического действия на миокард:
    - *триметазидин (предуктал).*

### Нитраты

#### *Механизм терапевтического действия нитратов*

Вазодилатирующее действие нитратов опосредуется через NO-группы, которые, по сути, действуют аналогично эндотелиальному релаксирующему фактору (ЭРФ). С этих позиций, лечение нитратами является вариантом заместительной терапии, так как у больных ИБС, вследствие поражения эндотелия артериальной стенки, нарушена выработка ЭРФ. Поступая в организм больного, NO-группы нитратов взаимодействуют с SH-группами ферментных систем, стимулирующих синтез гуанилатциклазы. В результате нарабатывается ц-ГМФ, уменьшается содержание ионизированного кальция в гладкомышечных клетках сосудов и возникает релаксация сосудистой стенки. Так проявляется антиспастическое и вазодилатирующее действие нитратов.

#### *Фармакодинамические эффекты нитратов*

1. Венозная дилатация (уменьшение преднагрузки на сердце, снижение давления наполнения левого желудочка, уменьшение ударного объема, минутный объем сердца поддерживается рефлекторной тахикардией).

2. Дилатация артериол (снижение общего периферического сопротивления (ОПС)).

3. Снижение пред- и постнагрузки ведет к уменьшению размеров камер сердца и напряжения стенки левого желудочка; уменьшается потребность миокарда в кислороде.

4. Дилатация коронарных артерий (коронаролитическое действие).

5. Увеличение коллатерального коронарного кровотока (при длительном применении развиваются межкоронарные анастомозы).

6. Перераспределение внутримиекардиального кровотока в пользу ишемизированных участков.

7. Гипотензивное действие (обусловлено снижением пред- и постнагрузки; больше понижается систолическое артериальное давление).

8. Уменьшение агрегации тромбоцитов и улучшение микроциркуляции.

9. Влияние на другие сосуды: менингеальные — расширение; внутренних органов и сетчатки — расширение; почечные — уменьшение кровотока.

10. Неспецифический фармакодинамический эффект: расслабление гладкой мускулатуры бронхов, желудочно-кишечного тракта, желчных путей, мочевого пузыря.

### ***Побочные эффекты при применении нитратов***

1. Головная боль, головокружение, шум в ушах и в голове, покраснение лица.

2. Тахикардия.

3. Артериальная гипотензия.

4. Тошнота, изжога.

5. Обострение закрытоугольной глаукомы.

6. Местные реакции (жжение под языком, контактный дерматит).

7. Метгемоглобинемия.

8. Синдром раннего отрицательного последствия, синдром отмены.

### ***Показания к применению нитратов***

1. Купирование и профилактика приступов стенокардии, лечение нестабильной стенокардии.

2. Острый инфаркт миокарда и острые коронарные синдромы.

3. Гипертензия малого круга кровообращения.

4. Гемодинамическая разгрузка сердца при острой и хронической сердечной недостаточности.

5. Управляемая гипотензия.

6. Тромбоэмболия центральной артерии сетчатки.

7. Дифференциальная диагностика функционального спазма сфинктеров и стеноза желчевыводящих путей.

8. Купирование желчной, кишечной и почечной колики.

Некоторые фармакокинетические показатели нитратов приведены в таблице 1.

Таблица 1 — Некоторые фармакокинетические показатели нитратов

| Пре-парат               | Патентованные названия, лекарственные формы  | Путь введения        | Стандартная доза приема                     | Начало действия | Продолжительность действия |
|-------------------------|--|----------------------|---|-----------------|----------------------------|
| Нитроглицерин           | Нитроглицерин (таб., капс., 1%-ный спирт. р-р)   | Сублингвально        | 0,5 мг                                      | 2 мин           | 10–20 мин                  |
|                         | Нитроминт, нитролингвал-спрей (аэрозоль)   | Пероральный аэрозоль | 0,2–0,4 мг                                  | 1–2 мин         | 10–15 мин                  |
|                         | Сустабуккал, тринитролонг, сускард, сускардин (буккалеты)  | Буккально            | 1–3 мг                                      | 2 мин           | 3–5 ч                      |
|                         | Миовин, нитро, нитробид, нитрон (мазь 2%-ная)  | Трансдермально       | 7,5–30 мг                                   | 15 мин          | 3–6 ч                      |
|                         | Нитродерм-ТТС, нитродиск, нитро-дюр, депонит, трансдермнитронг (ТТС)   | Трансдермально       | $V_{\text{высвобождения}}$<br>2,5–15 мг/сут | 30 мин          | 6–10 ч                     |
|                         | Нирмин, нитро, нитро-мак, нитро-бид, тридил, перлинганит (1%-ный спирт. р-р)   | В/венно капельно     | 25 мкг/мин                                  | 2–5 мин         | Период введения            |
|                         | Гилустенон, нитроспан, нитромак ретард, нитрогранулонг, нитронг, сустак, сустонит, нитрокор  | Per os               | 5,9–13 мг                                   | 20–30 мин       | 2–6 ч                      |
| Изосорбид-динитрат      | Изодинит, изомак, кардикеп, корниллат, кардикет, нитросорбид, седокард, дитрат, кардонит, кородил, коронакс, вазодилат, изостеназе | Per os               | 10–20 мг                                    | 20 мин          | 4–6 ч                      |
|                         | Изокет-спрей, изомак-спрей, аэросонит, динамент-спрей (аэрозоль)   | Сублингвально        | 2,5–10 мг                                   | 3,5–10 мин      | 1,5–2 ч                    |
|                         |  | Пероральный аэрозоль | 1,25–3,75 мг                                | 2 мин           | 0,5–1,5 ч                  |
|                         | Линитрособилонг  | Буккально            | 20–40 мг                                    | 10–15 мин       | 5–10 ч                     |
|                         | Изокет (мазь)  | Трансдермально       | 50 мг                                       | 30–40 мин       | 12 ч                       |
| Линит, изодинит, изокет | В/в капельно   | 1–12 мг/ч            | 3 мин                                       | 1–1,5 ч         |                            |
| Изосорбид-5-мононитрат  | Изомонат, монизид, монизол, мономак, мононит, оликард, пента-кард, элантан, эфокс, сорбимон, имдур, моночикве                      | Per os               | 10–20 мг                                    | 30 мин          | 6–8 ч                      |

## ***Методы контроля эффективности и безопасности применения органических нитратов***

1. Учет динамики состояния больного, реакции на препарат, в т. ч.:
  - появление головной боли либо ощущение распираания головы;
  - повышение толерантности к физическим нагрузкам (снижение числа болевых приступов при выполнении обычного объема нагрузок).
2. Мониторирование величины артериального давления и частоты сердечных сокращений:
  - увеличение ЧСС на 10–15%;
  - снижение систолического АД на 10–15 мм рт. ст.
3. Параклинические методы контроля:
  - уменьшение числа и продолжительности эпизодов ишемии, выявленных при холтеровском мониторинге;
  - коронарография;
  - эхокардиография;
  - тонометрия (измерение внутриглазного давления);
  - метод парной велоэргометрии (ВЭМ). Суть метода заключается в определении толерантности к физической нагрузке в ходе первой ВЭМ, которая рассматривается как базовая. После приема дозы нитрата ВЭМ повторяют через 1 час с повторным расчетом толерантности к физической нагрузке. В случае ее прироста на 20% дозу считают адекватной, при меньшем проценте прироста дозу разового приема считают неадекватной и увеличивают, повторно проводя ВЭМ. К преимуществам этого метода следует отнести его объективность и результативность. К недостаткам относятся отсутствие универсальности, так как у ряда больных пожилого и старческого возраста применение метода затруднено.
4. Лабораторные:
  - определение биохимических маркеров ишемии миокарда;
  - контроль функции печени (активности трансаминаз).

### ***Мероприятия по предупреждению и преодолению толерантности к нитратам***

Восстановление эффекта после развития толерантности к нитратам может наступить при:

- увеличении разовой дозы (однако в дальнейшем велика вероятность развития толерантности и к большей дозе);
- отмене препарата на 3–5 дней (с заменой корватонем,  $\beta$ -блокатором или блокатором кальциевых каналов).

Предупреждение:

1. Обеспечение безнитратного промежутка в течение 8–12 часов, прием нитратов с учетом суточного ритма ишемии миокарда.

2. Подбор эффективной умеренной суточной дозы препарата, не использовать без необходимости высокие суточные дозы.

3. Использование короткодействующих форм (толерантность развивается значительно реже).

4. Сочетанный прием умеренных суточных доз нитратов с другими антиангинальными препаратами.

5. Чередование в течение суток нитратов и блокаторов кальциевых каналов.

6. Влияние на механизмы развития толерантности с помощью корректоров:

▪ донаторы сульфгидрильных групп: прием унитиола (5% — 5 мл 2 раза в сутки, внутримышечно, 7–10 дней) и метионина (500 мг 3 раза в сутки, внутрь, 7–10 дней) — широкого распространения не имеет;

▪ ингибиторы АПФ: каптоприл, ренитаприл, зофеноприл и т. п.

Взаимодействие нитратов с препаратами других групп приведено в таблице 2.

Таблица 2 — Взаимодействие нитратов с препаратами других групп

| Комбинируемый препарат  | Эффект взаимодействия с нитратами   |
|---|---|
| Аспирин (1г/сут)  | Повышение концентрации нитроглицерина   |
| Гепарин   | Угнетение антикоагулянтного эффекта гепарина  |
| β-блокаторы   | Усиление антиангинального эффекта   |
| Другие антиангинальные и гипотензивные средства, новокаинамид, силденафил, этиловый спирт | Усиление гипотензивного эффекта   |
| Дигидроэрготамин  | Возможно снижение антиангинального эффекта нитроглицерина   |
| Кортикостероиды, ангиотензин, питуитрин, α-адреномиметики                                 | Ослабление сосудорасширяющего эффекта   |
| М-холиноблокаторы   | Возрастание вероятности повышения внутриглазного давления, ослабление сосудорасширяющего эффекта нитратов |
| Барбитураты   | Ускорение метаболизма нитратов, снижение их концентрации  |
| Гидралазин  | Возрастание фракции выброса левого желудочка у больных с сердечной недостаточностью                       |

### ***Противопоказания к назначению нитратов***

1. Индивидуальная непереносимость.
2. Кровоизлияние в мозг, травма головы, повышение внутричерепного давления.
3. Выраженная артериальная гипотензия.
4. Гиповолемия.
5. Выраженная анемия.

6. Тампонада сердца (для в/венного введения).
7. Выраженный аортальный стеноз.

### **Блокаторы $\beta$ -адренергических рецепторов ( $\beta$ -адренолитики)**

Классификация  $\beta$ -адреноблокаторов достаточно сложна и зависит от наличия (или отсутствия) определенных свойств.

**1. Селективность** (кардиоселективность,  $\beta$ -1-селективность) — это свойство  $\beta$ -адреноблокаторов избирательно блокировать  $\beta$ -1-рецепторы миокарда и не влиять на  $\beta$ -2-рецепторы других органов (сосудов, бронхов, скелетных мышц, поджелудочной железы, матки и др.). В связи с этим селективные  $\beta$ -блокаторы имеют преимущества при назначении больным с такими сопутствующими заболеваниями, как хронические неспецифические заболевания легких, сахарный диабет, заболевания периферических сосудов. Однако кардиоселективность снижается или полностью исчезает при применении высоких доз этих препаратов.

#### Эволюция селективности

| Препарат    | Соотношение избирательности действия |            |
|-------------|--------------------------------------|------------|
|             | $\beta$ -1                           | $\beta$ -2 |
| Пропранолол | 1,8–2                                | 1          |
| Атенолол    | 15–35                                | 1          |
| Метопролол  | 20–75                                | 1          |
| Карведилол  | 7–34                                 | 1          |
| Бетаксоллол | 35                                   | 1          |
| Бисопролол  | 75–105                               | 1          |
| Небиволол   | 288–293                              | 1          |

**2. Наличие внутренней симпатомиметической активности (ВСМА)** — свойства  $\beta$ -адреноблокаторов, содержащих в боковой цепи ароматического кольца amino- или гидроксильную группу, наряду с блокирующим эффектом взаимодействовать с активным центром адренорецептора, стимулируя его до физиологического уровня. Благодаря ВСМА такие препараты имеют следующие свойства:

1) В меньшей степени урежают ЧСС в покое во время сна, а также сердечный выброс:  $\beta$ -блокирующая активность проявляется при эмоциональных и физических нагрузках, когда повышается уровень эндогенных катехоламинов.

2) В меньшей степени вызывают снижение насосной функции сердца, в частности при ИБС (благодаря прямому частичному положительному инотропному влиянию на миокард, меньшему урежению ЧСС, меньшему повышению постнагрузки на левый желудочек).

3) Препятствуют повышению периферического сопротивления посредством частичной стимуляции  $\beta$ -2-рецепторов в артериолах (в покое и при нагрузке).

4) Подобно селективным  $\beta$ -блокаторам им в меньшей степени свойственно вызывать бронхоконстрикцию.

5) Возможно, улучшают кровоснабжение миокарда в ишемизированной зоне вследствие предупреждения повышения сопротивляемости в коронарных сосудах.

6) В меньшей степени вызывают синдром отмены.

7) Менее выражен атерогенный эффект.

**3. Дополнительная  $\alpha$ -адреноблокирующая активность** — способность проявлять блокирующее действие в отношении  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренергических структур.

Наличие симпатомиметической активности и некоторых других свойств  $\beta$ -адреноблокаторов приведены в таблице 3.

Таблица 3 —  $\beta$ -адреноблокаторы

| $\beta$ -блокаторы | Неселективные  | Селективные  |
|--------------------|--|--|
| Без ВСМА           | Пропранолол (анаприлин, обзидан)<br>Надолол (коргард)<br>Соталол<br>Тимолол<br>Нипрадилол<br>Метипранолол<br>Флестолол<br>Проксодолол ( $\beta$ -1,2,- $\alpha$ -1-блокатор) | Атенолол (тенормин)<br>Метопролол (спесикор, эгилок)<br>Бетаксоллол<br>Эсмолол<br>Бисопролол<br>Небивалол (небилет)<br><br>Карведилол ( $\beta$ -2,- $\alpha$ -1-блокатор) |
| С ВСМА             | Алпренолол<br>Окспренолол (тразикор)<br>Пиндолол (вискен)<br>Пенбуталол<br>Бопиндолол<br>Буциндолол<br>Дилевалол<br>Лабеталол ( $\beta$ -1,2,- $\alpha$ -1-блокатор)         | Ацебуталол (сектраль)<br>Галинолол (корданум)<br>Эпанолол?<br>Целипролол   |

**4. Вазодилатирующая активность** обусловлена 3 основными механизмами:

- ВСМА в отношении  $\beta$ -2-рецепторов сосудов.
- Блокада  $\alpha$ -1 – и (или)  $\alpha$ -2-адренорецепторов сосудов.
- Прямое сосудорасширяющее действие (близость по химической структуре к гидралазину (буциндолол), модуляция выработки NO (небиволол) и др).

$\beta$ -блокаторы с вазодилатирующей активностью

**Неселективные:**

- пиндолол;
- нипрадилол;
- медроксалол;
- лабеталол;
- дилевалол;
- буциндолол;

**Селективные:**

- целипролол;
- карведилол;
- небиволол.

**5. Наличие мембраностабилизирующей активности** обусловлено хи-нидиноподобным эффектом (блокада натриевых каналов):

- пропранолол (+ +)
- талинолол (+)
- бисопролол (+ -)
- пиндолол (+)
- лабеталол (+)
- метопролол (+ -)
- ацебуталол (+)
- проксодолол (+)
- окспренолол (+)

**6. Длительность действия.** Продолжительность  $\beta$ -блокирующего действия определяет длительность антиангинального и гипотензивного эффектов. Длительность действия  $\beta$ -блокатора зависит от особенностей химического строения, липофильности и пути выведения.

Липофильные  $\beta$ -блокаторы (пропранолол, тимолол, метопролол, алпренолол, лабеталол и др.) хорошо всасываются в ЖКТ, быстро распространяются по организму, проникая через липопротеновые мембраны, в т.ч. через гематоэнцефалический барьер, метаболизируются в печени, в т.ч. и при первичном прохождении, имеют короткий период полувыведения (1–6 час) и должны назначаться не реже 2–3 раза в сутки.

Гидрофильные  $\beta$ -блокаторы (атенолол, надолол, соталол) плохо и неравномерно всасываются в ЖКТ, незначительно метаболизируются в печени, их связь с белками незначительна или отсутствует, они очень мало проникают через гематоэнцефалический барьер, выводятся преимущественно почками, имеют продолжительный период полувыведения (6–24 час), могут назначаться 1–2 раза в сутки.

Некоторые  $\beta$ -блокаторы одновременно водо- и жирорастворимы (бисопролол) и имеют два пути элиминации (почечная экскреция и печеночный метаболизм).

#### ***По длительности действия***

1. Сверхкороткого действия (до 1–2 часа):

- эсмолол;
- брeвиблок;
- флестолол.

2. Средней продолжительности действия (до 6 час):

- анаприлин;
- метопролол;
- алпренолол;
- талинолол;
- тимолол;
- окспренолол;
- пиндолол;
- метипранолол.

3. Продолжительного действия (до 24 час):

- атенолол;
- пенбуталол;
- надолол;
- бопиндолол;
- соталол;
- ацебуталол;
- бисопролол;
- эпанолол.
- бетаксолл;

## *Фармакодинамические эффекты*

### 1. Антиангинальная активность.

$\beta$ -адренолитики блокируют влияние катехоламинов на мембранную аденилатциклазу (уменьшение образования ц-АМФ), в результате чего опосредуются:

- отрицательный хронотропный;
- отрицательный батмотропный;
- отрицательный инотропный;
- отрицательный дромотропный эффект.

Это приводит к уменьшению потребности миокарда в кислороде. Увеличивается доставка кислорода к сердечной мышце за счет улучшения коллатерального кровотока и улучшения коронарной перфузии в диастоле. Уменьшается накопление кальция в ишемизированном миокарде (снижение активности кальцийзависимых протеаз, оказывающих повреждающее действие на мембраны).

### 2. Гипотензивный эффект.

Возможные механизмы:

- снижение сердечного выброса;
- подавление активности барорецепторов дуги аорты (нет усиления активности барорецепторов в ответ на снижение АД);
- подавление секреции ренина, что приводит к уменьшению образования ангиотензина-2 и альдостерона (этот механизм работает преимущественно у больных с исходной гиперсекрецией ренина);
- при длительном приеме  $\beta$ -блокаторов снижается венозный возврат крови к сердцу вследствие дилатации капилляров и венул;
- блокада пресинаптических  $\beta$ -2-рецепторов ведет к гипотензии (подавление центральных и периферических симпатических влияний на сосудистый тонус и работу сердца);
- прямое вазодилатирующее действие некоторых  $\beta$ -адренолитиков.

### 3. Антиаритмическая активность.

- угнетают автоматизм и возбудимость синоатриального узла;
- уменьшают возникновение эктопических очагов в предсердиях, АВ-соединении, в меньшей степени, в желудочках;
- снижают скорость проведения возбуждения в АВ-узле, но не влияют на проводимость по волокнам Гиса-Пуркинье;
- увеличивают соотношение между длительностью рефрактерного периода и сердечным циклом;
- мембраностабилизирующее действие (дозы  $\beta$ -блокаторов должны превышать среднетерапевтические);
- защита клеток миокарда от аритмогенного эффекта избытка эндогенных катехоламинов.

4. Терапевтический эффект при хронической сердечной недостаточности реализуется посредством:

- уменьшения потребности миокарда в кислороде;
- уменьшения гипертрофии левого желудочка;
- антиаритмической активности;
- устранение избыточной активности симпато-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем;

▪ при длительном применении  $\beta$ -адренолитиков снижается пред- и постнагрузка на сердце, увеличивается фракция выброса на фоне урежения ЧСС;

5. Торможение агрегации тромбоцитов (за счет ингибирования тромбоцитарной фосфолипазы).

6. Снижение внутриглазного давления (влияние на продукцию и отток жидкости).

7. Стимуляция сократительной способности миомерия.

### ***Побочные эффекты $\beta$ -адренолитиков***

1. Бронхоспазм.
2. Сердечная недостаточность.
3. Ангиоспазм (ухудшение периферического кровотока).
4. Брадикардия, АВ-блокада.
5. Выраженная гипотензия.
6. Уменьшение почечного кровотока (таблица 4).
7. Вазомоторный ринит.
8. Неврологические нарушения (слабость, сонливость, судороги, галлюцинации и др.), нарушение нервно-мышечной проводимости.
9. Снижение либидо, импотенция.
10. Снижение толерантности к глюкозе.
11. Гиперурикемия.
12. Атерогенная активность (антиатерогенный эффект характерен для препаратов, сочетающих  $\beta$ - и  $\alpha$ -литическую активность).
13. Кожные реакции (псориаз, эритема и др.).
14. Агранулоцитоз, тромбоцитопения.
15. Синдром отмены.

Таблица 4 — Влияние  $\beta$ -блокаторов на почечный кровоток

| Препарат     | Функция почек          | Изменение (%) |
|--------------|------------------------|---------------|
| Пропранолол  | Почечный кровоток      | -18           |
| Атенолол     | Клубочковая фильтрация | -13           |
| Пиндолол     | Почечный кровоток      | -11,6         |
| Оксспренолол | Почечный кровоток      | -10,4         |
| Надолол      | Почечный кровоток      | +17-26        |

Фармакокинетические характеристики некоторых  $\beta$ -блокаторов приведены в таблице 5.

Таблица 5 — Основные фармакокинетические характеристики некоторых  $\beta$ -блокаторов

| Препарат     | Суточная доза, (мг) | Всасывание (%) | Биодоступность, (%) | Связь с белком, (%) | Активные метаболиты | Эффект первого прохождения через печень |
|--------------|---------------------|----------------|---------------------|---------------------|---------------------|---|
| Ацебуталол   | 600–1200            | 90–100         | 20–60               | 84                  | +                   | +                                       |
| Алprenолол   | 400                 | 90–100         | 20–60               | 85                  | +                   | +                                       |
| Атенолол     | 100                 | 46–62          | 40–50               | 5                   | –                   | –                                       |
| Бисопролол   | 5–20                | 65–90          | 60–90               | 30                  | –                   | –                                       |
| Лабеталол    | 600–1200            | 90–100         | 25–40               | 50                  | –                   | +                                       |
| Метопролол   | 150–300             | 95–100         | 50                  | 12                  | –                   | +                                       |
| Надолол      | 80–240              | 15–25          | 15–25               | 25–30               | –                   | –                                       |
| Небиволол    | 2,5–5               | 60–90          | 10–90               | 98                  | ?                   | +                                       |
| Оксспренолол | 120–400             | 70–95          | 25–60               | 80                  | –                   | +                                       |
| Пиндолол     | 15–45               | 90–100         | 90                  | 46                  | –                   | +                                       |
| Пропранолол  | 120–400             | 95–100         | 30                  | 90                  | +                   | +                                       |
| Соталол      | 80–320              | 80             | 80                  | –                   | –                   | –                                       |
| Талинолол    | 100–300             | 70–75          | 65                  | ?                   | –                   | –                                       |
| Тимолол      | 15–45               | 90–100         | 75                  | 10                  | –                   | –                                       |

### ***Показания к назначению $\beta$ -адреноблокаторов***

1. ИБС (преимущественно больным, у которых приступы стенокардии протекают на фоне роста ЧСС и АД).

2. Артериальная гипертензия (преимущественно с гиперкинетическим типом гемодинамики).

3. Нарушение ритма сердца:

- синусовая тахикардия (кроме тахикардии на фоне интоксикации сердечными гликозидами);

- пароксизмы наджелудочковой тахикардии;

- пароксизмальная мерцательная аритмия (в комбинации с другими препаратами);

- синдром удлиненного интервала Q–T (синдром Романо-Уорда, синдром Эрвела-Ланге-Нильсена);

- желудочковая экстрасистолия, пароксизмы желудочковой тахикардии;
  - аритмии на фоне гипертрофической кардиомиопатии.
4. Обструкция, препятствующая выбросу крови из желудочка, на фоне повышенной активности симпатического отдела нервной системы (цианотические приступы, сопровождающие тетраду Фалло, или приступы стенокардии при гипертрофическом субаортанальном стенозе).
  5. Постинфарктные состояния.
  6. Расслоение аорты и субарахноидальные кровоизлияния (терапевтический эффект опосредован снижением силы и скорости систолического выброса, понижением АД).
  7. Хроническая сердечная недостаточность, протекающая на фоне повышенного симпатотонуса.
  8. Профилактика и лечение больных желудочно-кишечными кровотечениями при циррозе печени (снижение давления в воротной вене).
  9. Тиреотоксикоз. Феохромоцитома.
  10. Неврологическая и психиатрическая практика (снижение страха, напряжения, лечение мигрени, паркинсонизм и др.).
  11. Синдром отмены алкоголя и опиатов.
  12. Глаукома (тимолол, картеолол).
  13. Акушерско-гинекологическая практика (возбуждение родовой деятельности).

### ***Методы контроля эффективности и безопасности применения $\beta$ -адреноблокаторов***

1. При подборе индивидуальной антиангинальной и гипотензивной дозы проводят мониторингирование клинических критериев:
  - величины ЧСС (снижение не более чем на 15–30% — в покое в вертикальном положении должна быть в пределах 55–60 уд/мин; при умеренной физической нагрузке не должна возрастать выше 100–120 уд/мин)
  - величины артериального давления;
  - появление побочных эффектов.
2. Лабораторные и функциональные методы контроля:
  - контроль интервала PQ на ЭКГ;
  - контроль сократительной способности миокарда с помощью эхокардиографии;
  - определение уровня глюкозы и липопротеинов в крови.

### ***Противопоказания к назначению $\beta$ -адреноблокаторов***

1. Острая сердечная недостаточность.
2. Выраженная застойная сердечная недостаточность.
3. Синдром слабости синусового узла.
4. АВ-блокада II и III ст.

5. Артериальная гипотензия.
6. Синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в мин)
7. Бронхообструктивный синдром.
8. Синдром Рейно, «перемежающая» хромота.
9. Лабильное течение сахарного диабета.

Взаимодействие  $\beta$ -блокаторов с препаратами других групп отражено в таблице 6.

Таблица 6 — Взаимодействие  $\beta$ -блокаторов с препаратами других групп

| Комбинируемый препарат   | Эффект взаимодействия с $\beta$ -блокатором   |
|--|---|
| Антиаритмические средства (хинидин, новокаинамид, дизопирамид) | Артериальная гипотензия, замедление АВ-проводимости.  |
| Блокаторы кальциевых каналов                                   | То же + снижение сократительной способности миокарда  |
| Тиазидные диуретики  | Синергизм в повышении уровня триглицеридов и мочевой кислоты крови  |
| Клофелин, допегит  | Парадоксальная артериальная гипертензия   |
| Индометацин  | Снижение гипотензивного эффекта   |
| Циметидин  | Усиление терапевтического действия $\beta$ -блокатора (уменьшение клиренса $\beta$ -блокатора)                    |
| Барбитураты, флавоноиды, дифенин                               | Уменьшение терапевтического эффекта липофильных $\beta$ -блокаторов (ускорение метаболизма в печени и элиминации) |
| Средства для внутривенного наркоза                             | Повышение отрицательного инотропного, гипотензивного действия   |
| Миорелаксанты  | Усиление нейромышечной блокады  |
| Гидралазин   | Усиление $\beta$ -блокирующего действия (задержка метаболизма в печени)   |
| Эуфиллин   | Усиление терапевтической активности эуфиллина (за счет замедления печеночного клиренса)                           |
| Этиловый спирт   | Ишемия периферических тканей  |

### **Блокаторы кальциевых каналов (антагонисты кальция)**

#### ***Классификация антагонистов кальция (АК) по специфичности к медленным кальциевым каналам (по А. Fleckenstein)***

**Группа А** — блокирующие ток  $\text{Ca}^{++}$  внутрь клетки на 90–100% без изменения тока  $\text{Na}$  (высокоспецифичные):

- Верапамил.
- Дилтиазем.
- Производные дигидропиридина.

**Группа В** — промежуточные специфические вещества, ограничивающие вход кальция на 50–70%:

- Бепридил.
- Прениламин.
- Циннаризин.
- Флюнаризин.

**Группа С** — слабые неспецифические, незначительно ограничивающие ток  $Ca^{++}$ :

- Фенитоин.
- Лоперамид.
- Папаверин.

Влияние кальция на физиологические процессы в организме приведено в таблице 7.

Таблица 7 — Кальций-регулируемые процессы в органах и тканях

| Органы и ткани, в которых имеются кальций-регулируемые процессы                        | Физиологические или патофизиологические процессы  |
|--|---|
| Сердце:<br>деполяризация синусового узла<br>деполяризация А/В соединения<br>сокращение | — Активность пейсмеккерных клеток<br>— Атриовентрикулярная проводимость<br>— Сократимость миокарда  |
| Гладкая мышца:<br>сосудов<br><br>бронхов<br>ЖКТ<br><br>мочеточника и мочевого пузыря   | Спазм сосудов, повышение сосудистого сопротивления<br>Повышение тонуса бронхов<br>Спазм пищевода, повышение моторики ЖКТ<br><br>Спазм мочеточника, сокращение мочевого пузыря |
| Поджелудочная железа   | Стимуляция секреции и глюкозозависимого высвобождения инсулина  |
| Гипофиз  | Стимуляция высвобождения гормонов   |
| Надпочечники   | Стимуляция высвобождения катехоламинов  |
| Слезные и слюнные железы   | Стимуляция слезоотделения, усиление саливации   |
| Желудок  | Стимуляция высвобождения гастриновой секреции соляной кислоты   |
| Мастоциты<br>Нейтрофилы<br><br>Тромбоциты  | Экзоцитоз, высвобождение гистамина<br>Высвобождение лизосомальных ферментов, стимуляция подвижности<br>Стимуляция экзоцитоза и агрегации                                      |
| Юкстагломерулярный аппарат   | Подавление секреции ренина  |
| Пресинаптические нервные окончания   | Инициация выделения медиаторов  |

**Классификация блокаторов кальциевых каналов (АК)  
по химическому строению (ВОЗ, 1987)**

- I класс — верапамил и его производные;  
 II класс — нифедипин и его производные;  
 III класс — дилтиазем и его производные;  
 IV класс — флуонаризин и его производные (дифенилпиперазины);  
 V класс — прениламин и его производные;  
 VI класс — препараты разной химической структуры (бепридил, монатепил, мибефрадил, индапамид и др.).  
 I–III класс — селективные в отношении кальциевых каналов миокарда (классификация приведена в таблице 8);  
 IV–VI класс — неселективные в отношении кальциевых каналов миокарда.

Таблица 8 — Классификация блокаторов кальциевых каналов

| Химическая структура        | I поколение                                       | II поколение  |   |
|-----------------------------|---|---|---|
|                             |   | IIa   | IIб   |
| Производные фенилалкиламина | Верапамил (изоптин, финоптин)                     | Верапамил SR<br>COER-24<br>верапамил  | Тиапамил*<br>Фалипамил*<br>Анипамил<br>Галлопамил<br>Девапамил<br>Ронипамил<br>Тиропамил  |
| Производные дигидропиридина | Нифедипин (фенигидин, адалат, кордипин, коринфар) | Нифедипин GITS (осмо-адалат),<br>Нифедипин CC,<br>Нифедипин rapid-retard,<br>Нифедипин XL | Амлодипин<br>Дародипин<br>Иодипин<br>Исрадипин**<br>Лацидипин<br>Лерканидипин<br>Манидипин<br>Мезудипин<br>Нигулдипин*<br>Никардипин<br>Нилвадипин<br>Нилюдипин<br>Нимодипин<br>Нисолдипин<br>Нитрендипин<br>Оксодипин<br>Пранидипин<br>Риодипин<br>Фелодипин<br>Флордипин<br>Элгодипин |
| Производные бензотиазепина  | Дилтиазем (кардил, дилзем)                        | Дилтиазем RR,<br>Дилтиазем CD,<br>Дилтиазем SR  | Клентиазем<br>Трапидил  |

\* с дополнительными свойствами: *нигулдипин* — активатор  $K^+$ -каналов, *фалипамил* — ингибитор синусового узла, *тиапамил* — блокатор  $Na^+$ -каналов

\*\* *исрадипин* инактивирует кальциевые каналы L- и R-типа

Создание препаратов **второго поколения** из группы антагонистов кальция шло по нескольким основным направлениям:

1. Новые соединения, химически близкие к прототипам:

- более активные и(или) специфичные для определенных тканей — исрадипин; фелодипин; амлодипин; нитрендипин; галлапамил;
- нисолдипин и никардипин — относительно селективно действуют на коронарные сосуды; нимодипин — селективно действует на церебральные сосуды; фалипамил — действует преимущественно на синусовый узел;
- долгодействующие препараты — амлодипин, фелодипин, анипамил.

2. Новые лекарственные формы пролонгированного действия для препаратов первого поколения:

- с замедленным высвобождением препарата: Nifehexal retard, Isoptin SR;
- с двухфазным высвобождением препарата: Nifedipin CC (двухслойный препарат, состоящий из ядра и внутреннего слоя с медленным высвобождением и обеспечивающий два пика концентрации — 2,5–5 ч, а также 6–12 ч), Adalat CL (лекарственная форма, содержащая микрогранулы быстрого высвобождающегося нифедипина и замедленного высвобождения);
- лекарственные терапевтические системы 24-часового действия: Adalat GITS (желудочно-кишечная терапевтическая система), Verapamil COER-24 (система с контролируемым началом и длительным высвобождением, или хронотерапевтическая система).

3. Новые соединения, химически не связанные с прототипами I-го поколения, но, тем не менее, удовлетворяющие критериям включения в группу антагонистов кальция — флузпирилен.

Третье поколение — это новые блокаторы кальциевых каналов с особыми дополнительными свойствами: **нафтопидил** обладает  $\alpha$ -адрено-литической активностью; **эмопамил** обладает симпатолитическими свойствами.

### *Механизм действия блокаторов кальциевых каналов*

Органические антагонисты кальция, используемые в кардиологии, связываются с рецепторами кальциевых каналов, расположенных преимущественно на  $\alpha_1$ -субъединице каналов L-типа, что приводит к замедлению поступления кальция в клетки и уменьшению накопления его в митохондриях.

### *Фармакодинамические эффекты*

1. Коронаролитическое действие (уменьшение коронарospазма, улучшение коронарного кровотока, увеличение доставки кислорода к миокарду).
2. Улучшение коллатерального кровотока в миокарде.
3. Дилатация периферических артерий (снижение ОПС, уменьшение АД).
4. Энергосберегающий эффект для АК I и III класса (уменьшение АД, частоты сердечных сокращений и сократительной способности миокарда ведут к снижению потребности сердечной мышцы в кислороде).
5. Улучшение диастолической функции левого желудочка (снижение конечного диастолического давления в его полости).
6. Антиаритмическая активность и уменьшение прироста ЧСС во время физических нагрузок (для АК I и III класса).

7. Этот эффект реализуется посредством:
- уменьшения спонтанной активности синусового узла;
  - снижения автоматизма эктопического водителя ритма (в основном суправентрикулярного);
  - замедления скорости АВ-проведения;
  - удлинения рефрактерного периода.
8. Уменьшение накопления кальция в ишемизированных кардиомиоцитах, что ведет к меньшему повреждению миокарда кальций — зависимыми протеолитическими ферментами и АТФ-азой; замедление высвобождения лизосомальных ферментов.
9. Ускорение выведения ионов  $H^+$  и других продуктов анаэробного гликолиза.
10. Сохранение высокоэнергетических фосфатов, замедление потери предшественников аденозина.
11. Торможение перекисного окисления липидов (уменьшается повреждение миокарда свободнорадикальными соединениями).
12. Подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки (уменьшение стенозирования коронарных артерий) и понижение степени гипертрофии миокарда левого желудочка.
13. Антиатерогенная активность (снижение уровня  $\beta$ -холестерина и повышение уровня  $\alpha$ -холестерина; снижение способности макрофагов к захвату эфиров холестерина и подавление накопления липидов в интиме, повышение активности холестерилэфирной гидролазы, уменьшение повреждения эндотелиоцитов холестерином).
14. Торможение агрегации тромбоцитов и блокада высвобождения из них биологически-активных веществ.
15. Нефропротекторное действие (расширение приносящих артериол почечных клубочков, увеличение почечного кровотока, возможно повышение почечной фильтрации и Na-уреза).
- Побочные эффекты основных классов АК приведены в таблице 9.

Таблица 9 — Основные побочные эффекты антагонистов кальция

| Побочные эффекты          | I класс<br>(верапамил) | II класс<br>(нифедипин) | III класс<br>(дилтиазем) |
|---------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Артериальная гипотензия   | +                      | +                       | +                        |
| Гиперемия кожи            | +                      | ++                      | +                        |
| Головная боль             | + –                    | +                       | + –                      |
| Отеки голеней             | + –                    | +                       | +                        |
| Сердцебиение              | –                      | +                       | + –                      |
| Брадикардия               | +                      | –                       | + –                      |
| Нарушения проводимости    | +                      | –                       | +                        |
| Сердечная недостаточность | +                      | –                       | + –                      |

Окончание таблицы 9

| Побочные эффекты | I класс<br>(верапамил) | II класс<br>(нифедипин) | III класс<br>(дилтиазем) |
|------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Тошнота, рвота   | +                      | + –                     | +                        |
| Запоры           | +                      | +                       | + –                      |
| Диарея           | –                      | +                       | –                        |
| Толерантность    | –                      | +                       | –                        |
| Синдром отмены   | –                      | +                       | –                        |

Сравнительная характеристика фармакодинамических эффектов приведена в таблице 10.

Таблица 10 — Сравнительная характеристика фармакодинамических эффектов основных классов антагонистов кальция

| Эффект  | I класс<br>(верапамил) | II класс<br>(нифедипин)      | III класс<br>(дилтиазем) |
|---|------------------------|------------------------------|--------------------------|
| Угнетение сократимости миокарда   | ++                     | + –                          | +                        |
| Уменьшение ЧСС  | ++                     | В больших дозах повышают ЧСС | +                        |
| Уменьшение систолического напряжения миокарда                           | +                      | ++                           | +                        |
| Уменьшение диастолического напряжения миокарда                          | –                      | + –                          | –                        |
| Уменьшение коронарного сопротивления и увеличение коронарного кровотока | ++                     | +++                          | ++                       |
| Увеличение эндокардиального кровотока                                   | ++                     | ++                           | ++                       |
| Уменьшение потребления сердцем кислорода                                | ++                     | +                            | +                        |
| Увеличение сердечного выброса   | –                      | ++                           | –                        |
| Снижение системного АД  | +                      | +++                          | +                        |
| Снижение ОПС  | ++                     | +++                          | +                        |
| Повышение МОК   | + –                    | ++                           | +                        |
| Ухудшение АВ-проведения   | ++                     | + –                          | +                        |

***Фармакокинетические показатели основных представителей блокаторов кальциевых каналов***

Общим для антагонистов кальция является то, что они хорошо всасываются при приеме внутрь, но при первичном прохождении через печень значительная их часть метаболизируется до мало- и неактивных метаболитов. Многие из препаратов образуют до десяти метаболитов, которые затем экскретируются с мочой и фекалиями — объем неизмененных лекарственных

ных субстанций, выделенных почками, невелик и не превышает 5–7%. Верапамил и дилтиазем образуют активные метаболиты, которые имеют важное фармакологическое значение при длительном лечении. За счет пресистемного метаболизма могут быть довольно значительные различия в терапевтической концентрации в крови.

Клиренс блокаторов кальциевых каналов уменьшается при патологии печени с нарушением ее функций, у пожилых больных, а также у больных, получающих препараты, замедляющие клиренсовую функцию печени (циметидин и др.), существует и генетически детерминированное замедление метаболизма некоторых препаратов (нифедипин, риодипин), что может приводить к возрастанию уровня биодоступности лекарственных средств. В указанных случаях доза препарата должна уменьшаться: пожилым больным в среднем на  $\frac{1}{3}$ , а при патологии печени наполовину. Патология почек в основном мало влияет на фармакокинетику антагонистов кальция.

Блокаторы кальциевых каналов имеют прочное связывание с белками плазмы крови. Концентрация их свободной фракции может возрасть при нарушении связывания с белками, что должно учитываться при определении их дозы при нарушениях КОС, применении с другими препаратами, вытесняющими антагонисты кальция из связи с белками плазмы, при гипоальбуминемии.

Начало развития эффекта после перорального приема блокаторов кальциевых каналов отмечается в пределах 1 часа. После сублингвального применения возможно быстрое создание терапевтических концентраций в крови как за счет быстрого всасывания, так и за счет отсутствия эффекта пресистемной элиминации. Это позволяет применять некоторые препараты (нифедипин, риодипин, амлодипин, никардипин) для оказания экстренной помощи при приступе стенокардии или артериальной гипертензии.

Продолжительность гемодинамических эффектов после однократного применения у различных препаратов разная, к тому же она зависит от лекарственной формы, т. к. многие препараты выпускаются в лекарственных формах пролонгированного действия. Однако по длительности воздействия можно условно разделить препараты:

- средства средней продолжительности действия (6–8 часов) — верапамил, галлапамил, нифедипин, риодипин, никардипин, дилтиазем;
- препараты длительного воздействия (12 часов и более) — анипамил, нитрендипин, нисолдипин, фелодипин, исрадипин, амлодипин, лацидипин, бепридил.

Следует иметь в виду, что при курсовом лечении период полуэлиминации антагонистов кальция из плазмы крови может увеличиваться. Например, при лечении верапамилом и дилтиаземом он может возрасть на 60–70%, что должно учитываться и отражаться в меньшей кратности их назначения.

Фармакокинетические свойства наиболее часто употребляемых в клинической практике АК приведены в таблице 11.

Таблица 11 — Фармакокинетические свойства наиболее часто употребляемых в клинической практике антагонистов кальция

| Препарат    | Всасывание (%) | Биодоступность (%) | Связь с белком (%) | T <sub>1/2</sub> (ч) | Эффект пресистемной элиминации | Активные метаболиты | Кратность назначения | Средние дозы (мг/сут)                    | Коррекция дозы   |     |
|-------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------------|--------------------------------|---------------------|----------------------|--|------------------|-----|
|             |                |                    |                    |                      |                                |                     |                      |  | Патология печени | XПН |
| Верапамил   | 90             | 10–20              | 84–93              | 3–7                  | +                              | +                   | 3–4                  | Внутрь: 120–480<br>в/в: 5–10             | +                | +   |
| Галлапамил  | 90             | 15                 | 84–90              | 4–5                  | +                              | –                   | 2–4                  | Внутрь: 100–200                          | +                | –   |
| Нифедипин   | 95             | 45–68              | 95                 | 3–11                 | +                              | –                   | 3–4<br>2             | Внутрь: 30–80<br>Ретард внутрь: 20–80    | –                | –   |
| Нитрендипин | 88             | 60–70              | 98                 | 7–8                  | +                              | –                   | 1–2                  | Внутрь: 20–40                            | +                | –   |
| Нисолдипин  | 90             | 4–8                | 99                 | 2–13                 | +                              | –                   | 1–2                  | Внутрь: 10–40                            | +                | –   |
| Никардипин  | 99             | 7–35               | 95                 | 2–5                  | +                              | –                   | 2–3                  | Внутрь: 60–120                           | +                | –   |
| Фелодипин   | 80             | 15–20              | 99                 | 11–16                | +                              | –                   | 1–2                  | Внутрь: 5–20                             | +                | –   |
| Исрадипин   | 100            | 20                 | 96                 | 8                    | +                              | –                   | 2                    | Внутрь: 5                                | +                | –   |
| Амлодипин   | 90             | 64–90              | 93                 | 30–50                | +                              | –                   | 1                    | Внутрь: 2,5–10                           | +                | –   |
| Риодипин    | 80             | 20–60              | 90                 | 1,5–2                | +                              | –                   | 3–4                  | Внутрь: 120–150                          | +                | –   |
| Дилтиазем   | 90             | 45                 | 80–86              | 2–7                  | +                              | +                   | 3<br>1–2             | Внутрь: 180–360<br>Ретард внутрь: 90–180 | +                | +   |
| Бепридил    | 90             | 70                 | 99                 | 24–30                | +                              | +                   | 1–2                  | Внутрь: 200–400                          | +                | +   |

## ***Показания к назначению блокаторов кальциевых каналов***

### 1. Основные показания:

- предупреждение приступов стенокардии напряжения и покоя, лечение вазоспастической формы стенокардии (Принцметала, вариантной);
- артериальная гипертензия;
- суправентрикулярные нарушения ритма сердца (пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, мерцание и трепетание предсердий, суправентрикулярная экстрасистолия) (АК I и III класса);
- болезни периферических сосудов (синдром Рейно, облитерирующий эндартериит и др.);
- нарушение мозгового кровообращения (нимодипин);
- хроническая сердечная недостаточность (АК II класса);
- гипертрофическая кардиомиопатия (АК I класса).

### 2. Перспективные показания:

- бронхиальная астма;
- кардиоспазм, пилороспазм, дуоденоспазм, спазм сфинктера Одди, подавление спастического сокращения мышц диафрагмы;
- абстинентный синдром при алкоголизме и наркомании, шизофрении, другие заболевания ЦНС (вестибулярные расстройства, болезнь Альцгеймера).

## ***Методы контроля эффективности и безопасности применения***

1. Уменьшение частоты болевых приступов, увеличение толерантности к физической нагрузке.
2. Мониторирование артериального давления (нормализация показателей).
3. Контроль ЭКГ: увеличение интервала P-Q не более чем на 25% .

## ***Противопоказания к применению антагонистов кальция***

1. Гиперчувствительность в анамнезе.
  2. Брадикардия, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада и АВ-блокада II–III степени, мерцание предсердий при WPW-синдроме (АК I и III).
  3. Тахикардия (АК II класса).
  4. Выраженная гипотензия, шок.
  5. Инфаркт миокарда с брадикардией, застойными явлениями (АК I и III).
  6. Периинфарктная стенокардия и инфаркт миокарда (нифедипин).
  7. Значительный аортальный стеноз.
  8. Некомпенсированная сердечная недостаточность.
  9. Выраженные нарушения функции печени.
- Взаимодействие АК с препаратами других групп приведено в таблице 12.

Таблица 12 — Взаимодействие антагонистов кальция с препаратами других групп

| Антагонист кальция (1) | Комбинируемый препарат (2)                                   | Характер взаимодействия   |
|------------------------|--|---|
| АК I класса            | Препараты кальция  | Предупреждение или устранение гипотезивного действия (1) без изменения противоаритмической активности |
| АК I класса            | Карбамазепин   | Повышение концентрации (2) в крови, усиление его нейротоксичности                                     |
| АК I класса            | М-холинолитик  | Уменьшение брадикардии, вызванной (1)   |
| АК I класса            | Сердечные гликозиды, новокаинамид, хинидин                   | Повышение концентрации (2) в крови, угнетение АВ-проводимости   |
| АК I класса            | Бретилия тозилат   | Повышение риска желудочковых аритмий  |
| АК II класса           | $\beta$ -адреноблокатор                                      | Повышение антиангинального и гипотензивного эффектов  |
| АК II класса           | Клонидин, метилдофа, ингибиторы АПФ, симпатолитики, празозин | Повышение гипотензивного эффекта  |
| АК II класса           | Спирт этиловый   | Выраженная гипотензия   |
| АК II класса           | Теофиллин  | Повышение эффективности бронходилатации, снижение давления в легочной артерии                         |
| АК II класса           | Фторотан, наркотические анальгетики                          | Снижение ОПС и усиление гипотензии  |
| АК                     | Миорелаксанты  | Повышение эффекта (2)   |
| АК                     | Циметидин, ранитидин (АК, метаболизирующиеся в печени)       | Повышение концентрации (1) в крови, усиление эффекта  |
| АК                     | Рифампицин, фенобарбитал, фенитоин                           | Снижение биодоступности (1) вследствие активации печеночных ферментов                                 |

***Некоторые особенности антагонистов кальция из класса VI (иного химического строения)***

**Бепридил** — неселективный блокатор; инактивирует кальциевые, натриевые и калиевые каналы кардиомиоцитов, т. е. обладает свойствами антиаритмических препаратов I, III и IV классов. Намного эффективнее верапамила и дилтиазема при пароксизмах мерцания и трепетания предсердий, желудочковых аритмиях, при антидромной тахикардии у больных с синдромом WPW.

Основная проблема назначения бепридила — его парадоксальный проаритмический эффект, чаще всего из-за удлинения интервала PQ. Факторы риска такого эффекта — сопутствующее назначение тиазидных диуретиков (контроль уровня калия), амиодарона, соталола, хинидина, трициклических антидепрессантов.

**Монатепил** — антагонист кальция со свойствами  $\alpha$ -1-адреноблокатора, оказывает выраженное вазодилатирующее действие, отчетливый гиполипидемический и антиатеросклеротический эффекты благодаря своей  $\alpha$ -адреноблокирующей активности.

**Мибефрадил** — первый блокатор кальциевых каналов Т-типа, расположенных в мембранах клеток водителей ритма синусового и АВ-узла. В терапевтических дозах на 30% инактивирует каналы L-типа, в более высоких дозах в одинаковой мере блокирует каналы Т- и L-типов в мембранах кардиомиоцитов. Оказывает выраженное избирательное вазодилатирующее действие на коронарные артерии, в терапевтических дозах не оказывает отрицательного инотропного действия. Однако при использовании мибефрадила отмечены частые случаи его опасных взаимодействий с дигоксином, антиаритмическими средствами I и II классов, а также со статинами и некоторыми другими препаратами, что приводило к неблагоприятным исходам лечения.

Однако на основании результатов широких клинических исследований сделано заключение, что препарат не только не оказывает полезного действия у больных с сердечной недостаточностью, но также может привести к увеличению смертности в подгруппе больных с мерцательной аритмией, а также принимающих противоаритмические препараты. Также при применении мибефрадила отмечается целый ряд потенциально опасных лекарственных взаимодействий (статины, циклоспорин, АК I и III класса и др.).

**Индапамид (арифон)** — антагонист кальция, химическая структура которого близка к тиазидам. Обладает умеренным салуретическим и диуретическим эффектами, которые связаны с блокадой реабсорбции ионов натрия, хлора, воды и, в меньшей степени, ионов калия в петле Генле и кортикальном сегменте дистального извитого канальца; мало влияет на уровень глюкозы и мочевой кислоты. Индапамид не влияет на величину сердечного выброса, частоту сердечных сокращений, функцию почек. Арифон избирательно концентрируется в стенке сосудов, благодаря своим липофильным свойствам (до 80%). Обеспечивает специфическую вазопротекцию, путем воздействия на продукцию сосудорасширяющих простагландинов, снижения чувствительности сосудистой стенки к прессорным аминам, предупреждения агрегации тромбоцитов.

### **Выбор антиангинальных средств для терапии больных стабильной стенокардией напряжения**

Купирование приступа стенокардии осуществляется сублингвальным приемом 1–2 таблеток нитроглицерина, либо перорального аэрозоля нитроглицерина или изосорбид-динитрата. При отсутствии эффекта повторяют прием препарата (не более 3 таблеток в течение 15–20 минут). При плохой переносимости нитратов можно назначить сублингвально таблетку молсидомина. При затянувшемся приступе или ангинозном статусе у

больных острым инфарктом миокарда к в/венному введению препаратов нитроглицерина или изосорбид-динитрата.

Выбор основных антиангинальных средств для предупреждения приступов производят, используя дифференцированный подход и индивидуальный выбор конкретного вида терапии. В основе дифференцированного подхода лежит клиническая оценка врачом тяжести состояния больного, то есть определение функционального класса стенокардии.

При I ФК целесообразен прием короткодействующих нитратов с целью купирования приступа или его предотвращения при чрезмерной нагрузке. С целью профилактики возможного развития приступа стенокардии необходимо оценить выраженность провоцирующего фактора. При продолжительности нагрузки до 1 часа целесообразно назначить изосорбид-динитрат либо пролонгированные формы нитроглицерина. При плохой переносимости можно рекомендовать прием антагонистов кальция дигидропиридинового ряда, дилтиазем, молсидомин. Чаще всего при ограниченных по времени нагрузках указанные препараты назначают sporadически в лекарственных формах обычной или, в редких случаях (при необходимости), умеренной продолжительности действия.

При прогрессировании болезни целесообразен переход на курсовой прием одного из трех основных препаратов после соответствующего индивидуального подбора конкретного препарата, его определенной лекарственной формы и соответствующей схемы применения.

Влияние сопутствующих факторов на выбор антиангинального средства приведено в таблице 13.

Таблица 13 — Выбор основных групп антиангинальных средств для длительной терапии больных стенокардией напряжения

| Сопутствующие факторы              | Нитраты | β-адрено-блокаторы | Антагонисты кальция |           |
|------------------------------------|---------|--------------------|---------------------|-----------|
|                                    |         |                    | I класса            | II класса |
| Малоактивный образ жизни           | ++      | +                  | +                   | +         |
| Активный образ жизни               | +       | ++                 | +                   | +         |
| Синусовая тахикардия               | –       | ++                 | +                   | –         |
| Синусовая брадикардия              | +       | –                  | –                   | ++        |
| Артериальная гипертензия           | +       | ++                 | ++                  | ++        |
| Сердечная недостаточность          | ++      | +-                 | –                   | +-        |
| Заболевания периферических сосудов | +-      | –                  | +                   | ++        |
| Церебро-сосудистая недостаточность | +-      | –                  | –                   | ++        |
| Бронхиальная обструкция            | +       | –                  | +                   | ++        |
| Дислипидемия                       | ++      | –                  | ++                  | ++        |
| Сахарный диабет                    | +       | –                  | ++                  | ++        |
| Глаукома                           | –       | ++                 | +-                  | +-        |

Для больных II ФК с нечастыми приступами и редкими эпизодами ишемии бывает достаточно приема препарата с относительно короткой или умеренной продолжительностью действия, например, только утром или утром и днем. Это обеспечивает период без нитратов и без дигидропиридиновых АК. Желателен прерывистый (спорадический) прием нитратов и АК II класса перед ожидаемыми периодами возникновения приступов стенокардии. Если длительность нагрузки превышает период действия выбранной лекарственной формы, то следует повторить прием препарата. Назначение  $\beta$ -адреноблокатора или верапамила требует регулярного приема в течение всего лечения.

Больным III ФК с частыми приступами стенокардии и эпизодами ишемии приходится назначать лекарственные формы умеренной и большой продолжительности действия для постоянного приема. В этой ситуации среди нитратов становятся малоэффективными микрокапсулированные таблетки нитроглицерина, предпочтение отдается изосорбиддинитрату и изосорбиду-5-мононитрату. По возможности, следует стремиться к сохранению безнитратного промежутка в течение 10 часов. Критерием эффективности лечения является отсутствие приступов стенокардии в период отмены препарата. При возобновлении болей либо увеличивают дозу, либо производят смену класса препарата.

При стенокардии II и даже III ФК нужно стремиться к индивидуальному выбору одного наиболее подходящего препарата в соответствующей дозе и лекарственной форме. При неэффективности избранной монотерапии следует прибегать к назначению обоснованной индивидуальным выбором комбинированной терапии.

При IV ФК стенокардии чаще всего прибегают к комбинированной терапии, состоящей из двух-трех основных антиангинальных препаратов, предпочтительно в лекарственных формах пролонгированного действия. Из нитратов предпочитают изосорбиддинитрат и изосорбид-5-мононитрат.

На безболевыe эпизоды ишемии, выявленные при суточном мониторинге ЭКГ, из трех основных групп антиангинальных средств наиболее достоверное действие оказывают  $\beta$ -адреноблокаторы. Среди нитратов предпочтение отдается изосорбиду-5-мононитрату.

## АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Антитромботические средства условно делят на три группы — антиагреганты, антикоагулянты и фибринолитики.

### Ингибиторы агрегации тромбоцитов (антиагреганты)

#### Классификация антиагрегантов

1. Препараты, действующие на метаболизм арахидоновой кислоты:
  - ингибиторы циклооксигеназы: *ацетилсалициловая кислота, индobufен (необратимое неселективное ингибирование), трифлузан (необратимое селективное ингибирование)*;
  - ингибиторы и(или) блокаторы синтеза тромбоксана: *ридогрел, дазоксифен, пирмагрел, пикотамид*;
2. Конкурентные антагонисты тромбоксана: *сулотробан, ридогрел, пикотамид, BMS-180291*.
3. Препараты, повышающие уровень цАМФ в тромбоцитах:
  - стимуляторы аденилатциклазы: *илопрост (стабильный аналог простациклина), простагландины класса PGE<sub>1</sub>, никотиновая кислота, фоскорлин*;
  - ингибиторы фосфодиэстеразы: *трифлузан, дипиридамол (курантил), папаверин, пентоксифиллин (трентал)*.
4. Блокаторы рецепторов АДФ на мембранах тромбоцитов: *тиклопидин (тиклид), клопидогрел (плавикс)*.
5. Ингибиторы тромбина: *гепарин, гирудин, антитромбин-пептид*.
6. Антагонисты гликопротеиновых рецепторов Пв/Ша тромбоцитов (GP Пв/Ша) — рецепторов фибриногена: *абциксимаб (Рео-Про), эптифибан, тирофибан, ламифиба*; для приема *per os*: *ксемилофибан, орбофибан, роксифибан*.
7. Ингибиторы гликопротеиновых рецепторов Ib тромбоцитов — рецепторов фактора Виллебранда.
8. Препараты других групп, обладающие антиагрегантным действием:
  - ингибиторы фосфолипаз: *глюкокортикоиды, некоторые анестетики, β-адреноблокаторы*;
  - препараты, стимулирующие синтез простациклина, его высвобождение из эндотелия: *анаболические стероиды, вазопрессин, никотиновая кислота, пентоксифиллин, дериваты кумарина*;
  - блокаторы кальциевых каналов: *верапамил, нифедипин*;
  - препараты, влияющие на липидный обмен: *липостабил, эссенциале*;
  - полиненасыщенные жирные кислоты, трициклические антидепрессанты, и др.

#### *Ацетилсалициловая кислота (АСК)*

**Фармакодинамика.** Механизм действия заключается в необратимой и неселективной блокаде фермента циклооксигеназы, под влиянием кото-

рого происходит превращение свободной арахидоновой кислоты в простагландиновые эндопероксиды, из которых потом образуются простагландины E<sub>2</sub>, F<sub>2α</sub>, D<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> и TxA<sub>2</sub>. В тромбоцитах основным продуктом биосинтеза служит TxA<sub>2</sub>, который является сильным агрегантом тромбоцитов и оказывает сосудосуживающее действие, а в сосудистой стенке — простаглицлин (P<sub>g</sub> I<sub>2</sub>), который ингибирует агрегацию тромбоцитов и обладает сосудорасширяющим эффектом. Циклооксигеназа тромбоцитов более чувствительна к действию АСК, чем циклооксигеназа сосудистой стенки. Т.к. тромбоциты не способны ресинтезировать этот фермент, разовая доза аспирина 300 мг инактивирует тромбоциты на оставшийся срок их жизни (7–10 дней). В то же время сосудистый эндотелий может вновь синтезировать циклооксигеназу уже через 6 часов после отмены АСК. АСК тормозит также активность циклооксигеназы в мегакариоцитах.

АСК также приводит к увеличению фибринолитической активности и снижает концентрации в крови зависимых от витамина К факторов свертывания II, VII, IX, X.

Минимальные эффективные дозы АСК, применяемой к качеству антиагреганта, составляют 75–325 мг.

Другими эффектами АСК являются:

- противовоспалительный;
- анальгетический;
- жаропонижающий;
- десенсибилизирующий;
- ослабление сокращений гладкой мускулатуры матки;
- сокращение гладкой мускулатуры открытого артериального протока;
- антиатеросклеротическое действие.

**Фармакокинетика.** При приеме per os биодоступность АСК составляет 50–68%, подвергается пресистемному метаболизму до салициловой кислоты, обладающей более слабым антиагрегантным эффектом. Связь с белками очень значительна, АСК способна вытеснять из такой связи другие препараты. Максимальная концентрация в плазме достигается через 0,5–2 часа, при приеме быстрорастворимых таблеток — через 15–25 мин. Экскреция почками до 90% в виде свободной салициловой кислоты или конъюгированных метаболитов.

Для снижения количества побочных эффектов АСК выпускается в таблетках с буферным составом и с кишечнорастворимой оболочкой (буферин, дисприн, экотрин, аспирин кардио, плидол), а также в буккалетах (асколонг), которые позволяют миновать эффект первичного прохождения.

### *Побочные эффекты*

1. Диспепсии, тошнота, рвота.
2. Обострение гастрита, язвы желудка, желудочно-кишечные кровотечения.

3. Тромбоцитопения, анемия, лейкопения.
4. Учащение вазоспастической вариантной стенокардии.
5. Аллергические реакции.
6. Бронхоспазм, бронхиальная астма, синдром Видаля.
7. Обострение подагры.
8. Гиперкальциемия, МКБ.
9. Отеки.
10. Повышение артериального давления.
11. Обратимая гепатотоксичность.
12. Синдром Рейе.

#### ***Показания к назначению***

1. Стабильная и нестабильная стенокардия покоя или напряжения.
2. Острый инфаркт миокарда.
3. Транзиторная ишемия, острый коронарный синдром.
4. Хирургическое вмешательство на коронарных артериях.
5. Протезирование клапанного аппарата сердца.
6. Мерцательная аритмия, фибрилляция предсердий.
7. Преходящие церебральные ишемии.
8. Заболевания периферических сосудов.

#### ***Противопоказания к назначению АСК***

1. Индивидуальная непереносимость.
  2. Желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе.
  3. Пептическая язва, другие потенциальные источники желудочно-кишечных кровотечений.
  4. Тяжелая почечная недостаточность.
  5. Тяжелая патология печени.
  6. Гипопротромбинемия, тромбоцитопения, дефицит витамина К.
  7. Бронхиальная астма
  8. Тяжелые аллергические реакции на другие НПВС.
  9. Беременность, лактация.
- Взаимодействие АСК с другими препаратами отражено в таблице 14.

Таблица 14 — Взаимодействие ацетилсалициловой кислоты с другими лекарственными средствами

| Комбинируемые препараты                         | Эффект комбинирования                               |
|---|---|
| Гипотензивные средства                          | Снижение антигипертензивного эффекта                |
| Тиазидные диуретики, сульфинпиразон             | Повышение риска обострения подагры                  |
| Антикоагулянты, другие НСПВ, алкоголь           | Увеличение риска кровотечений                       |
| Пероральные гипогликемические средства, инсулин | Вытеснение из связи с белком, усиление гипогликемии |
| Хинидин, сульфаниламиды, дигитоксин             | Вытеснение из связи с белком, повышение токсичности |

#### Окончание таблицы 14

| Комбинируемые препараты          | Эффект комбинирования  |
|----------------------------------|--|
| Спиронолактон, фуросемид         | Снижение Na-уреза, снижение эффекта ацетилсалициловой кислоты                            |
| Глюкокортикостероиды             | Увеличение риска кровотечений, повышение противовоспалительного эффекта                  |
| Дигоксин, аминогликозиды         | Снижение почечного клиренса, увеличение кумуляции и токсичности комбинируемых препаратов |
| Кофеин, антигистаминные средства | Повышение риска развития побочных эффектов АСК   |

### Дипиридамо́л

**Фармакодинамика.** Дипиридамо́л ингибирует фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению цАМФ, удерживающей кальций в связанном состоянии. Кроме этого, ингибирует аденилатциклазу, приводя к повышению уровня аденозина, который является антагонистом эндогенного агреганта — аденозиндифосфата. Дипиридамо́л также повышает синтез и потенцирует эффект простаглицлина. Помимо торможения адгезии и агрегации тромбоцитов дипиридамо́л оказывает сосудорасширяющее и иммуномодулирующее действие (интерфероногенная активность).

Средняя дозировка — 0,3–0,6 г в сутки.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь биодоступность дипиридамо́ла составляет 37–66%. Прием пищи и рН > 4 снижают биодоступность. Максимальная концентрация в плазме достигается через 1,5–2 часа. В плазме значительное количество препарата находится в связанном состоянии с  $\alpha_1$ -гликопротеинами и альбумином. Метаболизм дипиридамо́ла в печени идет с образованием глюкоронидов, которые выводятся с желчью и мочой. Метаболиты участвуют в энтеропеченочной циркуляции, которая варьирует у различных людей по интенсивности. При нарушении функции печени препарат может кумулировать в организме.

#### *Побочные эффекты*

1. Тромбоцитопения, кровотечения.
2. Гипотония, покраснение лица (особенно при быстром в/венном введении).
3. При подкожном введении — раздражение тканей.
4. Синдром коронарного обкрадывания.
5. Брадикардия.
6. Головная боль.
7. Аллергические реакции.

#### *Показания к назначению*

1. Ишемические нарушения мозгового кровообращения.
2. Стабильная стенокардия (при непереносимости АСК).

3. Заболевания периферических сосудов.
4. Хирургические вмешательства на коронарных артериях (в комбинации с другими антитромботическими средствами).
5. Выявление скрытой коронарной недостаточности (проведение дипиридамола-таллиевой пробы в стабильном состоянии).
6. Возможным показанием к назначению может быть: профилактика ОРВИ (интерфероновая активность).

### ***Противопоказания к назначению***

1. Развитая коронарная сеть (риск синдрома обкрадывания).
2. Нестабильная стенокардия, острый инфаркт миокарда.
3. Гипотония.
4. Тяжелые нарушения функции печени.
5. Гиперчувствительность.

### ***Взаимодействия с другими препаратами***

Дипиридамола нельзя смешивать в одном шприце с другими препаратами (химическая несовместимость).

Применение с другими антитромботическими средствами вызывает потенцирование эффекта.

Производные ксантина уменьшают действие дипиридамола.

### **Тиклопидин**

**Фармакодинамика.** Препарат блокирует рецепторы АДФ на мембранах тромбоцитов, вызывая ингибирование фосфолипазы С. Тиклопидин также обратимо тормозит связывание тромбоцитов с фибриногеном и соответственно влияет на взаимодействие тромбоцитов между собой. Тиклопидин после приема внутрь вызывает зависимое от дозы и времени торможение агрегации и адгезии тромбоцитов, снижает вязкость крови, удлиняет время кровотечения. Тиклопидин способен модифицировать тромбоцитарный ответ на применение антитромбоцитарных препаратов с другими механизмами действия, индуцируя состояние близкое к тромбастении.

Тиклопидин усиливает действие простаглицина и способен увеличивать образование NO, оказывая вазодилатирующее действие.

Тиклопидин может оказать влияние на систему ферментов цитохром Р-450.

Средняя доза — 0,5 г в сутки.

**Фармакокинетика.** Биодоступность тиклопидина составляет 80–90%, прием пищи ее увеличивает. Максимальная концентрация достигается через 2 часа после приема, в плазме на 98% связан с белком. Подвержен интенсивному метаболизму в печени, при этом по крайней мере один из четырех основных метаболитов также обладает антитромбоцитарной активностью. Экскреция происходит главным образом с мочой. Период полувы-

ведения одной дозы препарата составляет 12,6 ч, при регулярном приеме увеличивается до 4–5 дней. Начало действия препарата через 24–48 часов, продолжительность действия — 4–10 дней.

### ***Побочные эффекты***

1. Диарея, боли в эпигастральной области.
2. Кровотечения.
3. Аллергические реакции.
4. Лейкопения, агранулоцитоз.
5. Нарушение функции печени (повышения уровня билирубина, трансаминаз).
6. Гиперхолестеринемия.

### ***Показания к назначению***

1. Стенокардия, острый инфаркт миокарда.
2. Хирургические вмешательства на коронарных артериях.
3. Преходящая ишемия головного мозга.
4. Периферический атеросклероз.

### ***Противопоказания***

1. Гиперчувствительность к препарату.
2. Желудочно-кишечные кровотечения.
3. Нейтропения.
4. Тромбоцитопения.
5. Внутречерепное кровоизлияние.
6. Тяжелая функциональная недостаточность печени.
7. Беременность, лактация.

В таблице 15 приведено взаимодействие тиклопидина с лекарственными средствами.

Таблица 15 — Взаимодействие с другими препаратами

| Комбинируемые препараты   | Эффект комбинирования   |
|---------------------------|---|
| Ацетилсалициловая кислота | Потенцирование эффекта  |
| Циметидин                 | Снижение клиренса тиклопидина                                   |
| Дигоксин                  | Снижение концентрации дигоксина                                 |
| Теofilлин                 | Снижение клиренса теofilлина                                    |
| Карбамазепин              | Снижение метаболизма и повышение концентрации карбамазепина     |
| Антациды                  | Снижение всасывания, снижение концентрации тиклопидина в плазме |

**Клопидогрель** — близкий по структуре аналог тиклопидина. Менее оказывает влияние на кроветворение. По опубликованным зарубежным данным эффективность клопидогреля по предупреждению сердечно-сосудистых осложнений превосходит АСК.

## **Пентоксифиллин**

**Фармакодинамика.** Пентоксифиллин по своей структуре является производным ксантина. Ингибирует фосфодиэстеразу, что приводит к накоплению цАМФ в тромбоцитах. Блокирует аденозиновые рецепторы, повышает синтез простаглицлина, снижает образование тромбосана  $A_2$  в эндотелии сосудов и синтез  $\alpha$ -фактора некротизирующего опухоли. Все это способствует снижению адгезии и агрегации тромбоцитов. Препарат увеличивает выброс активатора фибринолиза, снижает уровень фибриногена и уменьшает вязкость крови. Пентоксифиллин также усиливает процессы гликолиза в эритроцитах, делая их более эластичными и податливыми к сдавлению.

Препарат оказывает сосудорасширяющее действие, улучшая микроциркуляцию и оксигенацию тканей. Через 2–4 недели постоянного приема происходит улучшение реологических свойств крови. Пентоксифиллин также повышает тонус дыхательной мускулатуры.

Назначают внутрь 0,2–0,4 г 2–3 раза в сутки (ретардные формы 1 раз в день); внутривенно — 0,1–0,3 г в 250–500 мл изотонического раствора NaCl или глюкозы.

**Фармакокинетика.** При приеме внутрь быстро, почти полностью всасывается. Максимальная концентрация достигается через 1–2 часа. Терапевтическая концентрация сохраняется в течение 4–8 часов. Препарат активно метаболизируется в печени, образуя метаболиты с частично сохраненной активностью.  $T_{1/2}$  — 0,5–2 часа. Экскреция происходит в основном с мочой, при почечной недостаточности требуется коррекция дозировки.

### ***Побочные эффекты***

1. Беспокойство, нарушение зрения, головокружения.
2. Гриппоподобный синдром.
3. Покраснение лица, снижение АД при в/венном введении.
4. Тахикардия, редко аритмии, приступы стенокардии.
5. Обострение холецистита, холестатический гепатит, повышение уровня печеночных ферментов.
6. Лейкопения, панцитопения.
7. Гипофибриногенемия.
8. Редко аллергические реакции.

### ***Показания к применению***

1. Заболевания периферических сосудов.
2. Церебро-васкулярная недостаточность, ишемический инсульт.
3. Диабетические нейро- и ангиопатии.
4. ИБС, в сочетании микроангиопатиями атеросклеротического или диабетического происхождения.
5. Тромбоз артериовенозных шунтов.

6. Обструктивные заболевания и эмфизема легких.
7. Вирусные нейроинфекции, септические состояния.

### ***Противопоказания к назначению***

1. Выраженный атеросклероз коронарных и церебральных артерий.
2. Тяжелые нарушения ритма (для в/венного введения).
3. Острый инфаркт миокарда.
4. Кровоизлияния в мозг.
5. Кровотечения.

### ***Взаимодействия с другими препаратами***

Пентоксифиллин можно комбинировать с другими антитромботическими средствами, а также с антигипертензивными и антидиабетическими препаратами, но при этом его дозу необходимо снизить.

Циметидин уменьшает метаболизм препарата в печени.

Комбинация с кеторолаком, мелоксикамом повышает риск развития кровотечений.

Алкализирующие мочу средства уменьшают, а ацидофилирующие увеличивают выведение препарата почками.

### ***Показания для применения антиагрегантов у больных с ИБС со стабильной стенокардией***

1. Постинфарктный кардиосклероз.
2. Нарушения сердечного ритма с повышенной функциональной активностью тромбоцитов.
3. Стабильная стенокардия напряжения без инфаркта миокарда в анамнезе:
  - I ФК — больным с повышенной функциональной активностью тромбоцитов;
  - II–IV ФК — всем пациентам.

### ***Оценка эффективности и безопасности использования антиагрегантов***

Контроль за применением антиагрегантов основан на знании особенностей фармакокинетики препаратов, их побочных эффектов и взаимодействия с комбинируемыми препаратами. Особого внимания требует сочетание антиагрегантов с другими антитромботическими средствами.

Критериями оценки является подсчет количества тромбоцитов в анализе крови и выявление тромбоцитопатии (исследование адгезии и агрегации), определение длительности кровотечения. Также проводят изучение эндотелиальных проб (симптом «щипка», «жгута», «манжетки»), выявление кожно-геморрагического синдрома и желудочно-кишечного кровотечения.

## Антикоагулянты прямого действия

### Классификация

1. Зависимые от антитромбина III ингибиторы тромбина:
  - нефракционированный гепарин (НФГ)
  - низкомолекулярные гепарины (НМГ): надропарин (фраксипарин); дальтепарин натрия (фрагмин); эноксапарин (клексан); ревиварин (кливарин); ардепарин (нормильфо), тинзапарин (инохеп), оргаран (данапароид); сулодексид (Vessel Due F)
    - гепариноиды: данапароид, фондапаринукс, арикстра
2. Не зависящие от антитромбина III ингибиторы тромбина:
  - гирудин и его синтетические аналоги (бивалирудин (гирулог), гелуген и др.)
  - олигопептиды: *PPACK*, арготробан, иногатран, новостан, тромбостоп, ксимелагатран

### Гепарин

Гепарин — это естественное противосвертывающее средство, синтезируемое тучными клетками. Промышленный гепарин представляет собой гетерогенную смесь сульфатированных мукополисахаридов, получаемых из слизистой оболочки кишечника свиней, могут быть использованы также печень и легкие крупного рогатого скота. Молекулярная масса фракций варьирует от 5000 до 30000 дальтон.

**Механизм действия.** Основной антикоагулянтный эффект гепарина связан с тем, что благодаря сильному анионному заряду он образует комплекс с белками и изменяет их биологические свойства. Это, прежде всего, относится к  $\alpha_2$ -глобулинам крови, особенно — к антитромбину III (АТ III), который в результате образования комплекса с гепарином активизируется в 700–1000 раз, при этом обнажаются его активные участки, которые быстро связываются с протеазами — активированными факторами свертывания XII, XI, X, IX, VII, II. Таким образом, гепарин катализирует антитромбин-протеазную реакцию, при этом не расходуется. Как только образовался антитромбин-протеазный комплекс, гепарин высвобождается и способен снова связываться с новой молекулой АТ III. Был обнаружен также второй гепаринзависимый ингибитор тромбина, получивший название «кофактор гепарина II», который нейтрализует тромбин лишь при высоких концентрациях гепарина.

### Фармакодинамические эффекты

1. Антикоагулянтный:
  - инактивирует факторы I фазы свертывания;
  - антипротромбиназное действие;

- инактивирует тканевой тромбопластин;
- антитромбиновое действие (блокирование активного центра тромбина (IIa), что приводит к угнетению свертывания на стадии перехода фибриногена в фибрин). Антитромбиновым действием обеспечивается 70–90% антикоагулянтной активности нефракционированного гепарина (НФГ).

2. Гепарины, ингибируя тромбин способны уменьшать или предупреждать адгезию и агрегацию тромбоцитов; в то же время гепарин может усилить агрегацию тромбоцитов вызванную другими индукторами, способствовать освобождению из них агрегирующих факторов.

3. При образовании комплексных соединений гепарина с антиплазмином возможно повышение активности фибринолитической системы.

Кроме перечисленного, гепарины также оказывают эффекты:

- повышают активность липопротеиновой липазы, обуславливает феномен просветления плазмы у больных с атеросклерозом за счет выведения хиломикронов из плазмы крови. Снижает уровень холестерина и  $\beta$ -липопротеидов в сыворотке крови, особенно при 5 типе гиперлипидемии;

- литолитический эффект, растворяет холестериновые камни;

- противовоспалительное, противоаллергическое, иммуносупрессивное действие, которое обусловлено антагонизмом к серотонину, гистамину, снижением активности гиалуронидазы, способностью препарата тормозить реакцию антиген-антитело, подавлять кооперативное взаимодействие Т- и В-лимфоцитов;

- антидистрофическое, антигипоксическое действие, за счет повышения интенсивности процессов окислительного фосфорилирования и улучшает тем самым метаболизм в сосудистой стенке, костном мозге и других тканях;

- снижает сосудистый тонус, расширяет резистентные сосуды, что обуславливает гипотензивный, коронарорасширяющий эффект;

- ингибируют систему комплемента и чрезмерный синтез альдостерона.

**Фармакокинетика.** Гепарин из-за большого размера молекулы и отрицательного заряда плохо всасывается при приеме внутрь и со слизистых оболочек: вводить его нужно парентерально. Из-за опасности возникновения скрытой гематомы их нельзя вводить внутримышечно. Вводятся подкожно, внутривенно, ингаляционно, эндолумбально, электрофорезом.

Начало и длительность действия зависит от дозы и пути введения. При внутривенном введении свертываемость замедляется с началом введения, при подкожном действие начинается через 40–60 мин., а при ингаляционном пути введения максимум действия наступает через 18–20 часов. Длительность соответственно — 3–4 часа, 12 часов, до 2-х недель (депо в макрофагах альвеол).

В элиминации НФГ различают быструю и медленную фазы. Первая обусловлена его связыванием с мембранными рецепторами эндотелиальных клеток и макрофагов, в которых происходит частичная деполимеризация и десульфатирование гепарина, после чего его небольшие фрагменты

разрушаются в печени под действием гепариназы (70%) или выводятся почками (30%) в виде урогепарина. Фаза медленного клиренса начинается после насыщения всех клеточных рецепторов для гепарина.

**Низкомолекулярные гепарины (НМГ)** получают из стандартного гепарина методом деполимеризации в специальных условиях. Молекулярная масса 2000–8000 Да. НМГ практически не оказывают прямого анти-тромбинового действия. Благодаря короткой длине цепи молекулы, НМГ почти не связываются с тромбином (IIa), так как для ингибирования тромбина необходимо формирование трехкомпонентного комплекса — соединение тромбина и антитромбина III на молекуле гепарина. Гепарины с низкой молекулярной массой слишком коротки, чтобы обеспечить одновременное подобное соединение. Препараты характеризуются выраженной активностью в отношении фактора Ха. Одна молекула фактора Ха приводит к созданию множества молекул тромбина, поэтому торможение процесса свертывания более эффективно на стадии образования фактора Ха, нежели тромбина. Анти-Ха активность, а также повышение уровня ингибитора внешнего пути свертывания, которое сохраняется более продолжительное время обеспечивает антитромботический эффект НМГ.

Отличия НФГ и НМГ отражены в таблице 16.

Таблица 16 — Сравнительная оценка нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов

| Характеристики                           | НФГ   | НМГ   |             |         |
|--|---|---|-------------|---------|
|  |   | клексан                                       | фраксипарин | фрагмин |
| Молекулярный вес, дальтон                | 16000   | 4300  | 4300        | 5000    |
| Отношение анти-IIa/анти-Ха активности    | 3:3   | 1:3,7   | 1:3,2       | 1:2,0   |
| Биодоступность при подкожном введении, % | 25–30   | 98  | 98          | 90      |
| Период полувыведения, ч                  | 1–2   | 7–10  | 8–10        | 3–4     |
| Связывание с белками                     | Сильное, значительные межиндивидуальные различия          | Слабое, отсутствие межиндивидуальных различий |             |         |
| Выведение                                | Печенью, почками  | Почками (в неизменном виде)                   |             |         |
| Тромбоцитопения                          | Часто   | Редко   |             |         |
| Остеопороз                               | Часто   | Редко   |             |         |
| Кратность применения, раз в сутки        | 3–4   | 1–2   | 1–2         | 1–2     |
| Лабораторный контроль                    | Постоянный контроль АЧТВ<br>Подсчет тромбоцитов ежедневно | Подсчет тромбоцитов 2 раза в неделю           |             |         |

Обладая очень низкой антитромбиновой активностью, НМГ не вызывают выраженной гипокоагуляции, не требуют при применении определения АЧТВ. Однако назначение высоких доз требует контроля содержания АТ III.

НМГ слабо влияют на адгезию тромбоцитов и, таким образом, оказывают меньшее влияние на первичный гемостаз.

НМГ вводятся подкожно и внутривенно (сулодексид можно парентерально и энтерально). Клиренс НМГ является более медленным и более равномерным, чем обычного гепарина, т. к. НМГ менее сульфатированы, хуже связываются с мембранами эндотелиальных клеток и плазменными белками, которые способны нейтрализовать их антитромботическую активность, следовательно, вводить их надо реже. Основным путем элиминации является выведение почками, при почечной недостаточности  $T_{1/2}$  НМГ значительно удлиняется.

Различную эффективность НМГ у больных с нестабильной стенокардией связывают с разным периодом полураспада антикоагулянта в плазме и соотношением анти-IIa/анти-Xa активности.

### ***Недостатки гепаринов***

1. Гепарин нейтрализует факторы свертывающей системы крови только при наличии АТ III, уровень которого может быть снижен у больных с наследственным его дефицитом и при ряде других заболеваний и состояний.

2. Гепарин может инактивироваться фактором 4 тромбоцитов, гепариной, фибрин-мономерами и другими плазменными протеазами.

3. Гепарин не обладает способностью инактивировать тромбин, связанный с фибриновым сгустком, что, по-видимому, обусловлено конформационными изменениями, возникающими в молекуле тромбина, при этом центр связывания тромбина с комплексом гепарин-анти тромбин III становится недоступным. В процессе тромболитической терапии высвобождается тромбин, связанный фибриновым сгустком, что является причиной ретромбоза.

### ***Побочные эффекты***

1. Кровотечения, прежде всего из скрытых очагов.

2. Обратимое выпадение волос в течение 4–12 недель после начала лечения, обесцвечивание волос.

3. Остеопороз при длительной (более 4-х месяцев) терапии.

4. Обратимая тромбоцитопения (после в/в введения возникает сразу, а после п/к введения — через 2–4 дня от начала лечения как следствие адгезии и агрегации тромбоцитов).

5. Иммунная тромбоцитопения (требует немедленной отмены препарата) и развитие синдрома «белого тромба» вследствие необратимой агрегации тромбоцитов, что может вызвать такие осложнения, как некрозы кожи, гангрена конечностей, инфаркт миокарда.

6. Аллергические реакции — крапивница, зуд, тошнота, рвота, бронхоспазм, снижение АД (чаще всего проходят самостоятельно).

7. Гипоальдестеронизм, увеличение АЛТ в сыворотке крови.
8. При быстром введении в/в может быть снижение АД, брадикардия, диспноэ.
9. Синдром отмены.

### ***Показания***

1. Профилактика и лечение венозных тромбозов.
2. Лечение ТЭЛА.
3. Профилактика тромбообразования и тромбоемболий в хирургической, травматологической, ортопедической, онкологической и акушерско-гинекологической практике.
4. Профилактика тромбообразования и тромбоемболий у больных с нарушениями сердечного ритма.
5. Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда.
6. Лечение ДВС.
7. Профилактика свертывания крови в системе экстракорпорального кровообращения при гемодиализе.

### ***Противопоказания***

1. Повышенная чувствительность.
2. Выраженные расстройства системы свертывания крови (за исключением коагулопатии потребления), выраженная тромбоцитопения.
3. Кровотечения, за исключением геморрагии при эмболическом инфаркте легкого или почек.
4. Органические заболевания с потенциальной возможностью развития кровотечения (острая язва желудка или 12-перстной кишки, септический эндокардит, травмы или оперативные вмешательства на нервной системе, глазах, ушах, венозная гангрена, остро развивающаяся аневризма сердца).
5. Апластические и гипопластические анемии, острые и хронические лейкозы.
6. Кровоизлияния в головной мозг.
7. Неконтролируемая артериальная гипертензия.
8. Тяжелые нарушения функции печени, почек.
9. Местная анестезия при лечении острого тромбоза глубоких вен.

### ***Методы контроля эффективности и безопасности применения***

При остром инфаркте миокарда нефракционированный гепарин вводят в/венно 80 ЕД/кг в виде болюса, поддерживающая доза составляет 18 мг/кг час. Эноксапарин вводят в дозе 1 мг/кг массы тела п/к 2 раза/сут; надропарин в/в струйно (болюс) 86 МЕ/кг, затем п/к 86 МЕ/кг каждые 12 часов; дальтепарин — п/к по 120 МЕ/кг 2 раза в день (максимальная доза 10000 МЕ за 12 часов). Назначение прямых антикоагулянтов сочетают с применением антиагрегантов.

Контроль при проведении гепаринотерапии осуществляется на основании

- увеличения АЧТВ, оптимальный терапевтический диапазон  $R = 1,5-2,5$  ( $R = \text{АЧТВ}_{\text{больного}}/\text{АЧТВ}_{\text{донора}}$ );

- снижения или исчезновения ПДФ и Д-димеров;

- контроля уровня тромбоцитов;

- исследования анализа мочи для выявления гематурии.

При непрерывном в/венном введении НФГ дозу корректируют с учетом исследования АЧТВ. При  $R$  по АЧТВ  $< 1,5$  повторяют болюсное в/венное введение гепарина в дозе 5000 ЕД и увеличивают скорость инфузии на 120 ЕД/ч. При увеличении  $R$  до 3–4 делают перерыв в инфузии на 30 минут, после чего инфузию возобновляют, сократив ее скорость на 80 ЕД/ч. При возрастании  $R$  более 4 инфузию прекращают на 60 минут, а ее скорость уменьшают на 160 ЕД/ч. После коррекции дозы проводят контрольное измерение АЧТВ через 6 часов.

При передозировке гепарина осложнившейся кровотечением вводят антагонист гепарина — протамин-сульфат. Препарат используется в/венно; 1 мг нейтрализует 50–150 ЕД гепарина. Максимальная доза — 50 мг.

Взаимодействие гепарина с другими препаратами приведено в таблице 17.

Таблица 17 — Взаимодействие гепарина с лекарственными средствами

| Взаимодействующий препарат   | Механизм взаимодействия, эффект                             |
|--|---|
| Аминогликозиды, тетрациклины   | Образование комплексов, снижение эффективности              |
| Пенициллин, цефалотин, гидрокортизон, папаверин  | Химическая несовместимость                                  |
| Инсулин, другие противодиабетические средства  | Потенцирование действия, способствует развитию гипогликемии |
| Нестероидные противовоспалительные средства, антиагреганты, декстраны, не-прямые антикоагулянты, фибринолитики | Потенцирование действия                                     |

## Антикоагулянты непрямого действия

### Классификация

1. Производные 4-оксикумарина (кумарины): *варфарин (кумадин), аценокумарол (синкумар), маркумар (фалитром, ликвомар, фенпрокумон), дикумарин (дикумарол), неодикумарин (пелентан, тромексан).*

2. Производные индандиона: *фенилин (фениндион, атромбон), дипаксин (дифенадион), марадон (анизиндион).*

### Механизм действия

Непрямые (пероральные) антикоагулянты — являются антагонистами витамина К, они ингибируют синтез витамин-К-зависимых факторов свер-

тивания крови (II, VII, IX, X) а также естественных антикоагулянтов — протеинов C, S. В процессе образования факторов свертывания в печени витамин К превращается в биологически неактивный метаболит, а в последствии восстанавливается под влиянием фермента эпоксидредуктазы до активного витамина. Непрямые антикоагулянты, будучи по структуре близкими к витамину К соединениями, действуют как конкурентные ингибиторы фермента, препятствуют восстановлению неактивного эпоксида витамина К в его активную гидрохиноновую форму и ограничивают включение активной формы в биосинтез свертывающих факторов.

### ***Другие эффекты непрямых антикоагулянтов***

1. Расслабление гладкой мускулатуры сосудов, в том числе коронарных, устраняют спазм гладкой мускулатуры ЖКТ, бронхов.
2. Желчегонное действие.
3. Понижают активность ферментов поджелудочной железы (амилазы, липазы), изменяют качественный состав поджелудочного сока.
4. Понижают содержание в плазме жирных кислот, фосфолипидов, холестерина.
5. Снижение иммунологической реактивности организма.
6. Повышение проницаемости мелких сосудов, снижение резистентности капилляров, повышение их ломкости, уменьшение агрегации тромбоцитов.
7. Седативное, анальгетическое действие.

### ***Побочные эффекты***

1. Хорошо проникают через плацентарный барьер и вызывают гипопротромбинемия плода, неправильное формирование костей.
2. Некроз кожи на грудных железах, животе, бедрах вследствие тромбоза сосудов кожи (чаще у пациентов с дефицитом протеина С).
3. Обратимое выпадение волос.
4. Аллергические реакции.
5. Токсическое поражение почек и печени.
6. Дислипидемии, атеротромбоз.
7. Периферическая нейропатия.
8. Окрашивание ладоней в желтый цвет (при приеме фенилина).
9. Отмена непрямых антикоагулянтов (особенно с относительно низкой кумуляцией и быстрым выведением) может привести к рикошетному тромбозу.

### ***Фармакокинетика***

Большое преимущество перед гепаринами у непрямых антикоагулянтов состоит в возможности их применения внутрь. Недостаток заключается в медленном развитии эффекта, вследствие непрямого механизма действия на свертывающую систему (хотя синтез свертывающих факторов прекращается быстро, антикоагулянтное действие проявляется только после эли-

минации уже циркулирующих в крови свертывающих факторов). Так, максимальное снижение свертывания крови при их назначении развивается через несколько дней, общая продолжительность действия до 2–10 дней.

Антикоагулянты почти полностью всасываются из ЖКТ. В крови на 90–95% связываются с альбуминами крови. Биотрансформация препаратов происходит в печени микросомальными ферментами. Экскретируются препараты и их метаболиты с желчью, а также с мочой. Характерна энтеро-печеночная циркуляция. Все эти вещества кумулируют. Дикумарин в связи с высокой токсичностью ограничен в применении.

### ***Классификация непрямых антикоагулянтов по продолжительности действия и способности к кумуляции***

1. Препараты короткого действия: неодикумарин, фенилин, дипаксин, синкумар.

2. Препараты длительного действия: маркумар, варфарин, дикумарин.

Некоторые фармакокинетические показатели непрямых антикоагулянтов показаны в таблице 18.

Таблица 18 — Фармакологическая характеристика некоторых непрямых антикоагулянтов

| Препарат     | T <sub>1/2</sub> (ч) | Достижение оптимальной гипокоагуляции, (сут) | Поддерживающая доза, (мг) |
|--------------|----------------------|--|---------------------------|
| Варфарин     | 30–80                | 3–5  | 2,5–10                    |
| Маркумар     | 72–120               | 8–15   | 0,75–6                    |
| Синкумар     | 10                   | 2–5  | 1–8                       |
| Дикумарин    | 24–100               | 2–10   | 25–150                    |
| Неодикумарин | 2,5                  | 1–1,5  | 25–150                    |
| Фенилин      | 5                    | 1  | 30–90                     |
| Дипаксин     | 5                    | 2  | 50–100                    |

### ***Показания к назначению***

1. Профилактика и лечение венозных тромбозов, тромбофлебитов.
2. Профилактика и лечение эмболического поражения в легочной и цереброваскулярной системах.
3. Профилактика тромбозов и эмболий у больных с мерцательной аритмией.
4. Эмболические осложнения у больных после острого инфаркта миокарда.
5. Для профилактики тромбообразования после операций сердечно-сосудистого протезирования.

### ***Методы контроля эффективности и безопасности применения***

Непрямые (пероральные) антикоагулянты назначают длительно.

Дозу подбирают индивидуально с учетом протромбинового времени.

Рационально в латентном периоде (первые 2–4 дня приема) комбинировать с гепаринами, затем гепарин отменяют, продолжая лечение непрямыми антикоагулянтами.

Эффективность не прямых антикоагулянтов контролируется путем расчета международного нормализованного отношения.

$$\text{МНО (INR)} = (\text{ПВ}_{\text{больного}}/\text{ПВ}_{\text{донора}}) \cdot n,$$

где  $n$  — международный индекс чувствительности тромбопластина.

Рекомендуется поддерживать данный показатель в пределах 2,0–3,0 (при антифосфолипидном синдроме, искусственных клапанах сердца 2,5–3,5). При невозможности определения стандартизованного показателя МНО уровень гипокоагуляции может оцениваться по значению ПТИ — лучшие цифры 58–66%.

Кроме того, проводятся анализы мочи, появление гематурии является одним из признаков передозировки препарата.

Нужно помнить, что геморрагии могут возникнуть и при нормальных цифрах ПТИ, поэтому для полного контроля нужно производить и другие исследования: определение фибриногена плазмы, АЧТВ, содержание протромбина, время рекальцификации, толерантность к гепарину подсчет количества тромбоцитов.

Перед началом и в ходе лечения необходимо также оценивать функциональное состояние печени и почек.

Прекращать лечение следует постепенно, уменьшая дозу и увеличивая интервал между приемами (до 1 раза в день или через день).

Клиника передозировки не прямых антикоагулянтов такая же, как при патологии первичного гемостаза, т. к. нарушается внешний путь I фазы свертывания и замедляется уплотнение тромбоцитарного тромба.

### ***Геморрагические эффекты по частоте их проявления***

- Гематурия.
- Петехии.
- Гематомы от небольших травм.
- Мелена.
- Гемартрозы.
- Энцефалогеморрагия.
- Апоплексия надпочечников.

### ***Лечение передозировок***

Побочные явления, связанные с передозировкой, особенно в случае развития кровотечения либо без него, требуют отмены препарата и лечения витамином К. В легких случаях достаточно применение витамина К в дозе 5–25 мг (редко 50 мг). При угрожающих жизни кровотечениях следует применять свежезамороженную плазму, в/венное введение витамина К в дозе 10–20 мг.

Витамин К — витамин свертываемости, растворим в жирах. В природе существует в двух видах: в растениях — витамин К<sub>1</sub>, в микрофлоре кишечника — витамин К<sub>2</sub>. Викасол — витамин К<sub>3</sub>.

Фитоменадион (витакон, конакион) — природный витамин К<sub>1</sub>. Используется при кровоточивости вследствие дефицита протромбина (20 мг в/венно медленно). При введении в/венно может быть покраснение лица, снижение АД, потоотделение, чувство тяжести в груди (возможно обусловлено содержанием в препарате касторового масла, добавляемого для того, чтобы он приобрел способность смешиваться с водой).

Взаимодействие непрямых коагулянтов с другими препаратами приведено в таблице 19.

Таблица 19 — Взаимодействие непрямых антикоагулянтов с другими лекарственными средствами

| Эффект   | Взаимодействующий препарат  | Механизм взаимодействия   |
|--|---|---|
| <b><i>Повышающие антикоагулянтный эффект</i></b> |   |   |
| а) Облигантные                                   | Фенилбутазон, глюкагон, метронидазол, бисептол, хлорамфеникол, циметидин, ранитидин, омепразол, амиодарон, дисульфирам<br>Мефенаминовая кислота, хлоралгидрат, глибутид, глибенкламид, сульфаниламиды<br>Тиреоидные гормоны<br>Хинидин и его производные<br>Антибиотики широкого спектра действия<br>Ацетисалициловая кислота, другие НПВС, тиклопидин, карбенициллин | Ингибирует метаболизм антикоагулянтов<br><br>Образуют конкурентные связи с белками<br><br>Повышают катаболизм факторов свертывания<br>Дополнительная гипопротромбинемия<br>Снижают усваиваемость витамина К<br>Ингибирование функции тромбоцитов, потенцирование гипопротромбинемии |
| б) Факультативные                                | Дибензоамины, клофибрат, аллопуринол, меркаптопурин, ингибиторы МАО, метилфенидат, этиловый спирт<br>Анаболические стероиды   | Нарушают распределение факторов свертывания   |

## Окончание таблицы 19

| Эффект  | Взаимодействующий препарат   | Механизм взаимодействия  |
|---|--|--|
| <b><i>Снижающие антикоагулянтный эффект</i></b> |  |  |
|   | Барбитураты, дифенин, карбамазепин, галоперидол, аминазин<br>Гризеофульвин, эстрогены, препараты витамина К<br>Холестирамин, антациды, сукуральфат | Индукция ферментов<br>Стимуляция синтеза факторов свертывания<br>ухудшают всасывание антикоагулянтов |

### ***Противопоказания к назначению***

1. Беременность и лактация.
2. Травмы, хирургические вмешательства.
3. Цереброваскулярные геморрагии.
4. Подострый бактериальный эндокардит.
5. Активный туберкулез.
6. Дефицит протеина С.
7. Выраженная артериальная гипертензия.
8. Нарушения функции поджелудочной железы.
9. Тяжелый сахарный диабет.
10. Язвенная болезнь.
11. Патология печени, обструкция желчевыводящих путей.
12. Патология почек.

### **Фибринолитические средства**

#### ***Классификация***

- I. Прямого действия: фибринолизин (плазмин).
- II. Непрямого действия:
  - I поколение: стрептокиназа, стрептодеказа, урокиназа, анизоилированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс (АПСАК, анистреплаза);
  - II поколение: проурокиназа, тканевой активатор плазминогена (ТАП, t-РА, r-РА).

Проходят испытания стафилокиназа, ланотеплаза, саруплаза, рекомбинантная гликозилированная форма проурокиназы (А-74187) и др.

#### ***Прямого действия***

**Фибринолизин** (плазмин) — активированный трипсином плазминоген, выделенный из сыворотки плацентарной крови человека. Экзогенный фибринолизин действует медленно, т.к. в крови нейтрализуется антиплазминами (АТ III, альфа-1 и альфа-2-антиплазмином), может вызывать аллергические и пирогенные реакции, кровотечения. В настоящее время не применяется.

### *Непрямого действия*

Катализируют превращение неактивного плазминогена в плазмин, который является ферментом лизирующим плазменные белки, включая фибриноген и другие факторы свертывания крови, а также фибрин сформированного сгустка — на растворимые фрагменты, т.е. оказывают тромболитическое действие. В организме существуют два естественных активатора плазминогена: тканевой активатор плазминогена и урокиназа.

**Стрептокиназа** (стрептаза, авелизин, кабикиназа) — белковое вещество, синтезируемое  $\beta$ -гемолитическим стрептококком. Стрептокиназа связывается с проактиватором плазминогена, образуя комплекс, катализирующий превращение плазминогена в плазмин. Появление активного плазмينا инициирует расщепление фибрина, фибриногена, факторов V, VIII и др. Продукты деградации фибрина и фибриногена (ПДФ) также способствуют развитию гипокоагуляции, блокируют агрегацию тромбоцитов и эритроцитов.

Препарат обладает антигенными свойствами.

**Урокиназа** — естественный фибринолитик, вырабатываемый эпителием почечных канальцев, эндотелием почечных сосудов. В организме не выявлено наличие ингибиторов урокиназы. Урокиназа является прямым активатором плазминогена, по тромболитическим свойствам подобна стрептокиназе, но несколько более специфична, оказывает антитромбоцитарное действие. Не обладает антигенными свойствами.

**Анизолированный плазминоген-стрептокиназный активаторный комплекс** (АПСАК (APSAC), анистреплаза, эминаза) состоит из очищенного человеческого плазминогена и бактериальной стрептокиназы, ацилированной для защиты активной группы. При введении анистреплазы ацильная группа спонтанно гидролизуется, освобождая активированный стрептокиназа-проактиваторный комплекс. Обладает антигенными свойствами, также инактивируется антителами к стрептокиназе.

В отличие от стрептокиназы:

- активный участок временно химически защищен с помощью ацильной группы;
- обладает большей литической способностью и частичной селективностью к тромбу;
- свойственен контролируемый и пролонгированный клиренс;
- препарат дает возможность проводить быстрые внутривенные инъекции; не вызывает гипотонию, т.к. системная активация плазмينا протекает медленно, а активация брадикинина, ответственного за эту побочную реакцию, происходит только при высоком уровне плазмينا.

Препараты нового поколения более специфичны в отношении связанного с фибрином плазминогена, который (теоретически) ограничивает фибринолиз только в местах образования тромбов, что способствует лизису тромбов с менее выраженным системным разрушением фибриногена.

**Проурокиназа** — соединение близкое к урокиназе. Этот препарат еще называют одноцепочечным активатором плазминогена урокиназного типа (scu-PA). Получают ДНК-рекомбинантным методом. Проурокиназа является предшественником урокиназы; не вызывает выраженного системного лизиса. Часто применяется в комбинации с т-АП.

**Тканевой активатор плазминогена (т-АП, t-PA, альтеплаза)** — естественный активатор плазминогена, синтезируемый эндотелиальными клетками. Секретируется в виде одноцепочечной молекулы, которая превращается в двухцепочечную под действием плазмина, трипсина, каллекреина, ф.Ха. Не обладает антигенными свойствами.

т-АП связывается с фибрином в тромбах, активирует и превращает неактивный плазминоген в плазмин на поверхности фибрина, действующего как кофактор этой реакции. После введения т-АП образующийся комплекс фибрин-плазмин становится защищенным от нейтрализации при действии на него циркулирующих в крови антиплазминов.

В настоящее время получают препарат с помощью рекомбинантной технологии ДНК в культуре клеток млекопитающих — рекомбинантный т-АП (актилизе, ретеплаза, r-PA). Является аналогом эндогенного вещества.

Тенектеплаза — мутантный тканевой активатор плазминогена. Очень высоко специфична в отношении действия на фибрин, обладает более продолжительным периодом полувыведения, не вызывает парадоксальный прокоагулянтный эффект.

На стадии клинических испытаний препараты — **ланотеплаза**, **стафилокиназа** (белок, выделенный из определенного штамма *Staphylococcus aureus*), **саруплаза** (одноцепочечный гликопротеин из генетически трансформированной *Escherichia coli*, который подвергается гидролизу *in vivo* с помощью плазмина и превращается в двухцепочечную урокиназу), **АПВ** (*Vampir bat plasminogen activator*).

Некоторые особенности фармакокинетики тромболитических препаратов приведены в таблице 20.

Таблица 20 — Некоторые фармакокинетические особенности тромболитических препаратов

| Препарат      | Начало             | T <sub>1/2</sub> (мин) | Некоторые особенности   |
|---------------|--------------------|------------------------|---|
| Стрептокиназа | Медленное (1 час)  | 20–23                  | Подвергается гидролизу в печени. Требуется коррекция дозы при печеночной недостаточности                                      |
| Анистреплаза  | Медленное          | 90–105                 | Менее подвергается нейтрализации плазменными ингибиторами, медленнее аутодеградирует и имеет более медленный клиренс в печени |
| Урокиназа     | Быстрое (15–20мин) | 10–20                  | Быстро разрушается в печени. Требуется коррекция дозы при печеночной недостаточности  |

## Окончание таблицы 20

| Препарат     | Начало  | T <sub>1/2</sub> (мин) | Некоторые особенности   |
|--------------|---------|------------------------|---|
| Альтеплаза   | Быстрое | 4–5                    | Метаболизм в печени, до 80% метаболитов выводятся с мочой. Клиренс ухудшается при нарушениях функции печени |
| Ретеплаза    | Быстрое | 5–8                    |   |
| Тенектеплаза | Быстрое | 20                     | Значительно более резистентна к инактивации ингибиторами, чем t-АП  |

### ***Показания для использования тромболитических препаратов***

1. Инфаркт миокарда.
2. Тромбоэмболия легочной артерии.
3. Нестабильная стенокардия в случаях субтотального тромбоза (для t-РА).
4. Острый артериальный и венозный тромбоз.
5. Тромбоэмболия периферических сосудов.

### ***Противопоказания***

#### **1. Абсолютные:**

- острое кровотечение;
- геморрагические диатезы, включая тромбоцитопению;
- подозрение на расслаивающую аневризму аорты; аневризма мозговых сосудов;
- злокачественные новообразования, внутричерепная опухоль;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия (АД > 200/120);
- аллергические реакции на тромболитическую терапию в анамнезе (при введении стрептокиназы, АПСАК);
- нарушение мозгового кровообращения в течение последних двух месяцев;
- острый перикардит;
- травма или хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге в пределах месяца.

#### **2. Относительные:**

- неконтролируемая артериальная гипертензия (особенно при АД > 180/110);
- инфекционный эндокардит;
- внутрисердечные тромбы;
- заболевания органов дыхания, ЖКТ, связанные с высоким риском развития кровотечений;
- недавние (до 10 дней) хирургические вмешательства, травмы, сердечно-легочная реанимация, кровотечение из ЖКТ или мочеполовых путей;
- ЧМТ, нарушения мозгового кровообращения, операции на головном и спинном мозге в анамнезе;

- острый панкреатит;
- тяжелый сахарный диабет, диабетическая ретинопатия;
- тяжелые заболевания печени и почек;
- септический тромбофлебит;
- беременность;
- стрептококковая инфекция в последние 3 месяца;
- предшествующее лечение давностью от 5 дней до 6–12 месяцев стрептокиназой.

### ***Схемы проведения ТЛТ при инфаркте миокарда***

Проведение ТЛТ при инфаркте миокарда эффективно в первые 2–6 часов, редко до 12 часов. В зависимости от способа введения тромболитическую терапию (ТЛТ) можно проводить различными методами:

- системная ТЛТ — препарат вводится в системный кровоток для общего повышения фибринолитической активности при множественных тромбозах и эмболиях;
- селективная ТЛТ — введение препарата как можно ближе к месту тромбоза или эмболии;
- комбинированный метод.

***Стрептокиназа*** вводится путем внутривенной инфузии в дозе 1500000 ИЕ (МЕ), растворенной в 100 мл 5% глюкозы или физиологического раствора в течение 30–60 минут (сначала в течение 10 мин 750000 ИЕ, затем после 15-минутного перерыва остальные 750000 ИЕ также в течение 10 минут).

***Урокиназу*** вводят в нагрузочной дозе 1500000–2000000 ИЕ за 10 минут, потом дают инфузию 1500000 ИЕ в течение 1 часа.

***Анистреплазу*** дают в виде одной внутривенной инъекции в количестве 30 ИЕ за 3–5 минут.

Нагрузочная доза ***альтеплазы*** внутривенно струйно составляет 15 мг, затем вводят 0,75 мг/кг за 30 минут, далее 0,5 мг/кг еще в течение 1 часа. Общая доза не должна превышать 100 мг.

### ***Критерии эффективности и безопасности ТЛТ при инфаркте миокарда***

Перед началом ТЛТ (стрептокиназа, анистреплаза) рассчитать дозу, определить уровень фибриногена, АЧТВ, тромбиновое время. Исследования повторить через 4–6 часов.

- а) контроль гематокрита, количества тромбоцитов;
- б) коагулограмма:
  - удлинение АЧТВ в 1,5–2 раза;
  - определение относительного коэффициента R, равного отношению тромбинового времени плазмы пациента к величине тромбинового

времени нормальной контрольной плазмы (нормальный диапазон R на фоне тромболитической терапии составляет 2–5 условных единиц);

- повышение концентрации продуктов деградации фибриногена и фибрина (ПДФ);
- определение уровня фибриногена.

После проведения ТЛТ проводится гепаринотерапия, назначаются антиагреганты под лабораторным контролем. При R по АЧТВ > 2, R по тромбиновому времени > 4, фибриногене < 1 г/л следует воздержаться от гепаринотерапии.

Проводят контроль ЭКГ (снижение сегмента ST в первые сутки, не менее чем на 2 мм; появление в первые сутки отрицательного зубца T; сформировавшийся зубец Q; появление различных аритмий)

Однако по лабораторным тестам невозможно судить о результатах лечения и наиболее объективным исследованием остается коронарная ангиография.

### ***Осложнения ТЛТ***

1. Кровотечения; внутренние кровоизлияния, в т.ч. внутримозговые.
2. Артериальная гипотензия.
3. Разрыв миокарда.
4. Аллергические, пирогенные реакции (при введении стрептокиназы, АПСАК).
5. Тромбоэмболические осложнения.
6. Реперфузионные аритмии.
7. Ретромбоз, реокклюзия инфаркт-связанной артерии.

## **КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОТОКОЛЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ**

**(Приложение 3 к приказу МЗ РБ об утверждении клинических  
протоколов диагностики и лечения больных от 2005)**

### **Лечение нестабильной стенокардии**

1. Купирование болевого синдрома:
  - нитроглицерин по 0,5 мг под язык каждые 5 мин. до 3 табл.;
  - метамизол 2 мл 50% в сочетании с 2 мл 0,5% диазепамы или 1 мл 1% дифенгидрамина в/в медленно после предварительного разведения в 10–15 мл 0,9% раствора хлорида натрия или трамадол 1–2 мл (50–100 мг) в/м или в/в в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия или
    - тримеперидин (промедол) 1–2% — 1–2 мл п/к или в/в;
    - фентанил 1–2 мл 0,005% и дроперидол 2–4 мл 0,25% (в соотношении 1:2 или 1:3 соответственно) в/в медленно после предварительного раз-

ведения в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия под контролем АД и ЧД или морфин 1мл 1% раствора в комбинации с 2 мл;

- 0,5% диазепама в 10 мл 0,9% раствора хлорида натрия в/в медленно

2. Ацетилсалициловая кислота 150–250 мг/сут первые 3–5 дней, затем 75–150 мг/сут, — в стационаре 10–15 дней, амбулаторно не менее 6–12 мес.

3. Антикоагулянты:

- гепарин 10 тыс. ЕД болюсом, далее 1000 ЕД/час в/в (1сут), затем 5000 ЕД 4 раза/сут п/к под контролем АЧТВ (1,5–2,5 раза выше нормы) с постепенной отменой препарата — 5–7 дней, или

- эноксапарин в дозе 1 мг/кг массы тела п/к 2 раза/сут 5–8 суток;

- или надропарин в/в струйно (болюс) 86 МЕ/кг, затем п/к 86 МЕ/кг каждые 12 часов в течение 5–8 суток.

4. Нитраты по показаниям:

- нитроглицерин 25–100 мг в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия под контролем АД (не ниже 100 мм рт. ст.) или изосорбид-динитрат 0,1% 40–50 мл в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия под контролем АД (не ниже 100 мм рт. ст.) первые 2–3 суток;

- пролонгированные нитраты (нитроглицерин 13–26 мг/сут) или изосорбид динитрат, или изосорбида мононитрат — 80–120 мг/сут внутрь (через 2 часа после капельницы) — в стационаре 10–15 дней.

5. Пропранолол в/в 1 мг каждые 5 мин до 10–15 мг на фоне в/в капельного введения нитратов (изосорбида динитрат в/в капельно 0,1% 10–30 мл) под контролем АД (не ниже 100 мм рт. ст.) — 1-е сутки при отсутствии эффекта от инфузии нитратов, метопролол 25–100 мг/сут; или атенолол до 200 мг/сут внутрь (через 3–4 ч. после капельницы) под контролем ЧСС и АД 10–15 дн.

### **Лечение острого трансмурального инфаркта передней и нижней стенки миокарда**

1. Обезболивание:

- морфин 1% — 1 мл в/в, или

- тримеперидин (промедол) 1–2% — 1–2 мл п/к или в/в или

- фентанил (2 мл 0,005% раствора) в сочетании с дроперидолом (4 мл 0,25% раствора) в/в 2–3 раза с интервалом 30 мин до купирования болевого синдрома.

2. Тромболитические, антитромботические лекарственные средства:

- стрептокиназа 1,5 млн. МЕ в/в однократно в течение 30 мин;

- антикоагулянты: гепарин 10°000 ЕД 2 раза/сут в течение 3–5 суток через 24 ч. после введения стрептокиназы или надропарин п/к 86 МЕ/кг каждые 12 часов в течение 3–5 суток или

- эноксапарин 1 мг/кг массы тела п/к 2 раза/сут 3–5 суток;

- ацетилсалициловая кислота 0,5 г (по ¼ табл. (0,125 г) 1 раз/сут).

3. Периферические вазодилататоры:

▪ нитроглицерин 5–10 мг в 400 мл 0,9% раствора хлорида натрия 2 раза/сут 2–4 суток или

▪ изосорбид динитрат 20–40 мг в 400мл 0,9% раствора хлорида натрия 2 раза/сут 3–5 суток.

4. Пролонгированные нитраты: нитроглицерин 13–26 мг/сут, изосорбид динитрат 40–120 мг/сут, изосорбида мононитрат 40–100 мг/сут (по показаниям).

5. ИАПФ: эналаприл 5–10 мг/сут, каптоприл 25–75 мг/сут.

6.  $\beta$ -адреноблокаторы: пропранолол 10 мг в 400мл 0,9% раствора хлорида натрия 2 раза/сут 3–5 суток или 40–120 мг/сут внутрь (по показаниям).

7. АК по показаниям: верапамил 120–360 мг/сут.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов, Ю. В. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. В. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепяхин. — М.: Универсум паблишинг, 2000. — С. 81–214.
2. Метелица, В. И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств / В. И. Метелица. — М.: Бином; Спб.: Невский диалект, 2002. — С. 66–274, 618–745.
3. Харкевич, Д. А. Фармакология / Д. А. Харкевич. — М., 2003. — С. 145–157, 302–350, 399–414.
4. Мазур, Н. А. Очерки клинической кардиологии / Н. А. Мазур. — М., 1999. — 256 с.
5. Катцунг, Б. Г. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. / Б. Г. Катцунг. — М.: Бином; СПб.: Невский диалект, 1998. — Т. 1 — С. 193–294.
6. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология / В. Г. Кукес. — М., 1999. — 685 с.
7. Михайлов, И. Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии / И. Б. Михайлов. — Спб.: Фолиант, 2001. — 736 с.
8. Окороков, А. Н. Лечение болезней внутренних органов: В 3 т. / А. Н. Окороков. — М.: Мед. лит., 1999–2001. — Т. 3. Кн. 1. Лечение болезней сердца и сосудов — 464 с.
9. Машковский, М. Д. Лекарственные средства / М. Д. Машковский. — М.: Новая Волна, 2006. — 1200 с.
10. Лепяхин, В. К. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств / В. К. Лепяхин, Ю. В. Белоусов, В. С. Моисеев. — М., 1988. — С. 102–225.
11. Бокарев, И. Н. Венозный тромбоз и тромбоз легочной артерии / И. Н. Бокарев, Л. В. Попова. — М.: МИА, 2005. — С. 8–122.
12. Вдовиченко, В. П. Фармакология и фармакотерапия / В. П. Вдовиченко — Мн.: Асобны Дах, 2006. — 605 с.
13. Дмитриев, В. В. Практическая коагулология / В. В. Дмитриев. — Мн.: Беларуская навука, 2004. — С. 204–279.
14. Курбат, Н. М. Фармакорепетурный справочник врача / Н. М. Курбат, П. Б. Станкевич. — Мн., 1999. — 605 с.
15. Балткайс, Я. Я. Взаимодействие лекарственных веществ / Я. Я. Балткайс, В. А. Фатеев. — М.: Медицина, 1991. — 304 с.
16. Воронов, Г. Г. Клиническая фармакология / Г. Г. Воронов, А. Г. Захаренко. — Мн.: Выш. шк., 2001. — 238 с.
17. Крыжановский, С. А. Клиническая фармакология / С. А. Крыжановский. — М., 2003. — С. 111–276.
18. Протоколы диагностики, анестезии, реанимации и интенсивной терапии критических состояний в стационарных условиях (приложение 1 к приказу МЗ Республики Беларусь от 2004 об утверждении протоколов диагностики и лечения больных при оказании медицинской помощи в критических состояниях).
19. Клинические протоколы диагностики и лечения больных с заболеваниями системы кровообращения (приложение 3 к приказу МЗ Республики Беларусь от 2005 об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения больных).

## СОДЕРЖАНИЕ

|   |    |
|---|----|
| Введение .....  | 3  |
| Антиангинальные средства .....  | 4  |
| Классификация антиангинальных средств .....   | 4  |
| Нитраты .....   | 4  |
| Блокаторы $\beta$ -адренергических рецепторов ( $\beta$ -адренолитики) .....                        | 9  |
| Блокаторы кальциевых каналов .....  | 16 |
| Некоторые особенности антагонистов кальция из класса VI .....                                       | 24 |
| Антитромботические средства .....   | 29 |
| Ингибиторы агрегации тромбоцитов (антиагреганты) .....  | 29 |
| Антикоагулянты прямого действия .....   | 37 |
| Антикоагулянты непрямого действия .....   | 42 |
| Фибринолитические средства .....  | 47 |
| Клинические протоколы диагностики и лечения больных<br>с заболеваниями системы кровообращения ..... | 52 |
| Литература .....  | 55 |

Учебное издание

**Савченко Игорь Михайлович**  
**Алексеева Лидия Алексеевна**  
**Бронская Галина Михайловна**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ**  
**АНТИАНГИНАЛЬНЫХ И АНТИТРОМБОТИЧЕСКИХ СРЕДСТВ**

**Учебно-методическое пособие**  
**для студентов факультетов подготовки специалистов**  
**для зарубежных стран медицинских вузов**

**Компьютерная верстка *Ж. И. Цырыкова***

Подписано в печать 13. 07. 2007  
Формат 60×84<sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Бумага офсетная 80 г/м<sup>2</sup>. Гарнитура «Таймс»  
Усл. печ. л. 3,25. Уч.-изд. л. 3,5. Тираж 70 экз. Заказ № 213

Издатель и полиграфическое исполнение  
Учреждение образования  
«Гомельский государственный медицинский университет»  
246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5  
ЛИ № 02330/0133072 от 30. 04. 2004

