

ПРИМЕНЕНИЕ ДЕРИНАТА В КАРДИОЛОГИИ

Пособие
для практикующих врачей

*Издание второе,
дополненное*

Под редакцией
кандидата технических наук
Э. Н. Каплиной
и доктора медицинских наук
профессора *Н. О. Бажанова*

Москва
2008

ББК 52.81
П 75

Рецензенты:
заведующая НИО клинической иммунологии
«Всероссийского центра экстренной и радиационной
медицины» МЧС России
доктор медицинских наук, профессор *Н. М. Калинина*,
заведующая кафедрой педиатрии
медицинского факультета Мордовского ГУ им. Н. П. Огарева
доктор медицинских наук, профессор *Л. А. Балыкова*

Применение Дерината в кардиологии: Пособие для практикующих врачей. Изд. 2-е, дополн. / Под ред. Э. Н. Каплиной и Н. О. Бажанова. – М.–Тверь: «Издательство «Триада», 2008.–48 с.

ISBN

Материалы данного издания предназначены для кардиологов, а также терапевтов, педиатров и практикующих врачей иных специальностей. Пособие может быть использовано слушателями ФУВ, ординаторами, интернами и студентами медицинских и фармацевтических вузов.

ББК 52.81

В книге использованы результаты клинических исследований авторов:

Бажанов Н. О. – д. м. н., профессор, Ярославль;

Балахонова Н. П., Бурмакин Ю. А., Драткина О. М., Кузнецов Н. Е., Москва;

Балашов В. П., Балыкова Л. А., Святкина О. И., Саранск;

Зубеева Г. Н., Копейкина И. А., Горохова З. А., Мотылев И. М., Нижний Новгород;

Каплина Э. Н., Вайнберг Ю. П., Москва;

Караськов А. М., Ломиворотов В. Н., Новосибирск;

Филоненко С. Б., Липатов В. Я., Нижний Новгород;

Шарыкин А. С. – д. м. н., профессор, Москва

© ЗАО ФП «Техномедсервис», 2008 г.

ISBN

Содержание

| | |
|--|--------|
| Список сокращений | 4 |
| История | 5 |
| Состав | 5 |
| Фармакодинамика | 5 |
| Фармакокинетика | 7 |
| Формы выпуска | 7 |
| Схемы применения Дерината в кардиологии | 8 |
| Применение Дерината в кардиологии | 12 |
| Деринат в лечении сердечно-сосудистой патологии | 12 |
| Ишемическая болезнь сердца | 12 |
| Стабильная стенокардия напряжения | 16 |
| Вариантная стенокардия | 18 |
| Безболевая ишемия миокарда | 19 |
| Нестабильная стенокардия | 19 |
| Инфаркт миокарда | 21 |
| Кардиогенный шок | 25 |
| Хроническая сердечная недостаточность | 28 |
| Нарушения сердечного ритма | 33 |
| Детская кардиология | 42 |
| Кардиохирургия | 44 |
| Противопоказания | 46 |
| Заключение | 46 |
| Литература | 46 |

Список сокращений

| | | | |
|------|--|-------|--|
| ААП | – антиаритмические препараты | ПСТ | – пароксизм суправентрикулярной тахикардии |
| АВ | – атриоventрикулярный | ПЧЖЭС | – пароксизм частой желудочковой экстрасистолии |
| АГ | – артериальная гипертензия | ПЧСЭС | – пароксизм частой суправентрикулярной экстрасистолии |
| АД | – артериальное давление | РААС | – ренин-ангиотензин-альдостероновая система |
| АК | – антагонисты кальция | СА | – синоатриальный |
| АКШ | – аортокоронарное шунтирование | САД | – систолическое артериальное давление |
| АПФ | – ангиотензинпревращающий фермент | САС | – симпато-адреналовая система |
| АС | – атеросклероз | СГ | – сердечные гликозиды |
| АСК | – ацетилсалициловая кислота | СД | – сахарный диабет |
| ББ | – бета-блокаторы | СИ | – систолический индекс |
| БИМ | – безболевого ишемия миокарда | СН | – стенокардия напряжения |
| ВИД | – вторичный иммунодефицит | СП | – стенокардия покоя |
| ВС | – вариантная стенокардия | ССН | – стабильная стенокардия напряжения |
| ВСС | – внезапная сердечная смерть | СССУ | – синдром слабости синусового узла |
| ГЛЖ | – гипертрофия левого желудочка | СЭС | – суправентрикулярная экстрасистолия |
| ДЗЛА | – давление заклинивания легочной артерии | ФА | – физическая активность |
| ДКМП | – дилатационная кардиомиопатия | ФВ | – фракция выброса |
| ДЛЖ | – дисфункция левого желудочка | ФЖ | – фибрилляция желудочков |
| ДЛЛ | – дополнительные проводящие пути | ФК | – функциональный класс |
| ЖТ | – желудочковая тахикардия | ФН | – физическая нагрузка |
| ЖЭС | – желудочковая экстрасистолия | ФП | – фибрилляция предсердий |
| ИБС | – ишемическая болезнь сердца | ФР | – фактор риска |
| ИМ | – инфаркт миокарда | ХСН | – хроническая сердечная недостаточность |
| КК | – коронарный кровоток | ЦВД | – центральное венозное давление |
| КШ | – кардиогенный шок | ЧДД | – частота дыхательных движений |
| ЛЖ | – левый желудочек | ЧСС | – частота/число сердечных сокращений |
| МА | – мерцательная аритмия | ЧТКА | – чрезкожная транслюминальная коронарная ангиопластика |
| НК | – недостаточность кровообращения | ЭИТ | – электроимпульсная терапия |
| НС | – нестабильная стенокардия | ЭКС | – электрокардиостимуляция |
| НСР | – нарушение сердечного ритма | ЭС | – экстрасистолия |
| ОСН | – острая сердечная недостаточность | ЭФИ | – электрофизиологическое исследование |
| ОЦК | – объем циркулирующей крови | WPW | – Вольфа – Паркинсона – Уайта |
| ПГ | – пучок Гиса | | |
| ПЖ | – правый желудочек | | |
| ПЖТ | – пароксизм желудочковой тахикардии | | |
| ПИК | – постинфарктный кардиосклероз | | |
| ПМА | – пароксизм мерцательной аритмии | | |
| ПОЛ | – перекисное окисление липидов | | |
| ПС | – постинфарктный синдром | | |

История

Работа над Деринатом была начата под руководством кандидата технических наук Ю. П. Вайнберга в 70-е годы прошлого века в Институте биофизики МЗ СССР. Из-за отсутствия финансирования эти исследования в 1989 году были прекращены. Однако работы под руководством Ю. П. Вайнберга продолжались в организованном в 1994 году ЗАО ФП «Техномедсервис». В том же году автор препарата скончался, но в это время было создано промышленное производство препарата, не имеющее аналогов в мире. Сейчас оно соответствует стандартам GMP.

Приказом Министерства здравоохранения и медицинской промышленности РФ № 316 от 13.06.96 года согласно регистрационным удостоверениям № 96/31616 и № 96/31617 Деринат разрешен для широкого медицинского применения.

Русский биографический институт по итогам 1997 года признал иммунный модулятор Деринат лекарством года.

Единственный официальный производитель Дерината – ЗАО ФП «Техномедсервис», Москва.

Состав

Деринат – это натриевая соль ДНК, деполимеризованная ультразвуком до частиц с молекулярной массой 270–500 кД в 0,1%-ном растворе хлорида натрия. Препарат получают из молок осетровых и лососевых рыб.

Фармакодинамика

Трудно найти лекарственное средство с таким широким спектром фармакодинамического действия, как у Дерината, который

- нетоксичен
- имеет большую широту терапевтического действия, которое зависит от состояния больного. Так, на здорового Деринат не оказывает практически никакого заметного действия, но чем

тяжелее состояние пациента, тем сильнее выражены терапевтические эффекты препарата

- ❑ оказывает выраженное модулирующее действие на гуморальное и клеточное звенья иммунитета, фагоцитоз и местный иммунитет
- ❑ удачно, с явлениями синергизма, сочетается с большинством лекарственных препаратов, что предотвращает хронизацию патологического процесса и заметно сокращает сроки выздоровления
- ❑ уменьшает токсические побочные эффекты ряда лекарственных средств (симпатомиметиков, антибиотиков, противоопухолевых препаратов)
- ❑ восстанавливает адаптационные возможности органов, тканей и организма человека в целом
- ❑ обладает обезболивающим действием
- ❑ усиливает детоксикацию организма, стимулирует лимфодренаж, абсорбирует шлаки и продукты распада в течение 72 часов
- ❑ ограничивает ПОЛ, оказывает антирадикальный эффект
- ❑ уменьшает выраженность воспалительных процессов и препятствует их распространению
- ❑ стимулирует клеточную регенерацию и репаративные процессы, ускоряет заживление вялотекущих инфицированных ран
- ❑ оказывает выраженный антианемический эффект
- ❑ улучшает реологические свойства крови, повышает ее кислородную емкость, умеренно снижает концентрацию в крови фибриногена и холестерина
- ❑ обладает выраженным противоишемическим действием. В тканях, находящихся в состоянии гипоксии, предупреждает развитие дистрофии клеток, позволяет сохранить их белково-синтетическую функцию и поддержать их энергетический потенциал
- ❑ снижает уровень гликозилированного гемоглобина – маркера осложнений СД

Гипоксия – неизменный спутник большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ИБС, что приводит к появлению и нарастанию ВИД, которое усугубляет явления гипоксии. Формируется своеобразный порочный круг, разорвать который можно с помощью иммуномодуляторов и антигипоксантов / противоишемических средств. У Дерината оба эффекта выражены весьма отчетливо. Сюда следует добавить антирадикальное действие, обус-

ловленное торможением ПОЛ, вследствие чего препарат оказывает выраженный мембраностабилизирующий эффект, не только полезный, но и необходимый при ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваниях.

И это далеко не полный перечень фармакодинамических эффектов Дерината. Приведены лишь те, что имеют прямое и непосредственное отношение к кардиологии.

Фармакокинетика

Это изменения (от всасывания до разрушения или выделения), которым подвергается лекарственный препарат в организме человека. Благодаря оптимальной молекулярной массе 270–500 кД Деринат проникает в клетки пиноцитозом, то есть без разрушения их мембран.

С помощью метода радиоактивной метки установлено, что после однократного внутримышечного (в/м) введения препарат быстро поступает в кровь животных. Его максимальная концентрация в органах и тканях отмечается через 5 часов после введения. Среднее время удерживания для органов и тканей – 72,3 часа. Органы-мишени Дерината – костный мозг, лимфоузлы, селезенка и кровь. При ежедневном введении препарат способен кумулировать в организме. От суммарной введенной дозы за 5 дней с мочой и калом выводится 46,5% и 12,9% препарата. Через 8 дней после 5-го введения концентрация Дерината в исследованных органах превышала таковые, полученные при однократном введении.

Важная особенность этого препарата – его способность накапливаться в клетках, находящихся в экстремальных метаболических условиях, в частности, при гипоксии.

Культивирование клеток в присутствии Дерината сопровождается в первые 3 часа значительной активацией синтеза ДНК и РНК. Усиление синтеза ДНК продолжается 72 часа от начала культивирования. Стимуляция синтеза белка незначительна.

Формы выпуска

- стерильный 1,5%-ный раствор ДНК-На по 5 мл в ампулах и флаконах (для инъекций)
- стерильный 0,25%-ный раствор ДНК-На по 10 мл во флаконах-капельницах

Схемы применения Дерината в кардиологии

Таблица 1

| № | Нозология | Лекарственная форма | Путь введения | Объем на одно введение | Интервал / кратность | Количество инъекций/ продолжительность курса |
|---|------------------------|--|---------------------|------------------------|-------------------------------------|--|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 1 | ИБС, ССН I ФК | Фармакотерапия используется редко | | | | |
| 2 | ИБС, ССН II ФК | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | 5 инъекций |
| 3 | ИБС, ССН III ФК | 1,5%-ный раствор + 0,25%-ный раствор | в/м эндонозально | 5 мл 2 капли | через 24 ч. 3–4 раза в день | 10 инъекций 1 месяц |
| 4 | ИБС, ССН IV ФК | 1,5%-ный раствор + 0,25%-ный раствор | в/м эндонозально | 5 мл 2 капли | через 24 ч. 3–4 раза в день | 10 инъекций 2 месяца Курс каждые 3–6 месяцев |
| 5 | ИБС, ВС, обострение | 1,5%-ный раствор + 0,25%-ный раствор | в/м эндонозально | 5 мл 2 капли | через 24 ч. 3–4 раза в день | 10 инъекций 1 месяц |
| 6 | ИБС, БИМ | 1,5%-ный раствор + 0,25%-ный раствор | в/м эндонозально | 5 мл 2 капли | через 24 ч. 3–4 раза в день | 10 инъекций 2 месяца Курс каждые 3–6 месяцев |
| 7 | ИБС, НС | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. затем через 48 ч. | 5 инъекций 5 инъекций |
| 8 | ИБС, ИМ, острый период | 1,5%-ный раствор + 0,25%-ный раствор | в/м эндонозально | 5 мл 2 капли | через 24 ч. 3–4 раза в день | 10 инъекций 2 месяца |

Продолжение таблицы 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|----|--|--|------------------------------|---------------------|---|--|
| 9 | ИБС, ИМ, подострый период | 1,5%-ный раствор + 0,25%-ный раствор | в/м эндоно- зально | 5 мл 2 капли | через 24 ч. затем через 48 ч. 3–4 раза в день | 5 инъекций 5 инъекций 1,5–2 месяца |
| 10 | ИБС, ИМ, постинфаркт- ный период | 1,5%-ный раствор + 0,25%-ный раствор | в/м эндоно- зально | 5 мл 2 капли | через 24 ч. затем через 48 ч. 3–4 раза в день | 5 инъекций 5 инъекций 1,5–2 месяца |
| 11 | ИБС, ИМ, КШ I стадии | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | До купиро- вания КШ После купи- рования КШ 3 инъекции |
| 12 | ХСН, период А I стадии (I ФК) | Фармакотерапия используется редко | | | | |
| 13 | ХСН, период Б I стадии, обострение (II ФК) | 1,5%-ный раствор + 0,25%-ный раствор | в/м эндоно- зально | 5 мл 2 капли | через 24–48 ч. 3–4 раза в день | 5 инъекций 1 месяц |
| 14 | ХСН, период А II стадии, декомпен- сация (III ФК), компенсация | 1,5%-ный раствор + 0,25%-ный раствор | в/м эндоно- зально | 5 мл 2 капли | через 24 ч. 3–4 раза в день | 10 инъекций 2 месяца Курс каждые 3 месяца Курс каждые 6 месяцев |
| 15 | ХСН, период Б II стадии – III стадия (IV ФК) | 1,5%-ный раствор + 0,25%-ный раствор | в/м эндоно- зально | 5 мл 2 капли | через 24 ч. 3–4 раза в день | 15–20 инъ- екций 2 месяца Курс каждые 3 месяца |

Продолжение таблицы 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|----|---|-------------------|--------------|---------|-----------------|---|
| 16 | Купирование пароксизма частой суправентрикулярной экстрасистолии | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | До купирования пароксизма |
| | | + | | | | |
| | | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | После купирования пароксизма 2 инъекции |
| 17 | Профилактика пароксизма частой суправентрикулярной экстрасистолии | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | 10 инъекций |
| | | + | | | | |
| | | 0,25%-ный раствор | эндонозально | 2 капли | 3–4 раза в день | 1 месяц |
| 18 | Купирование пароксизма суправентрикулярной тахикардии | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | До купирования пароксизма |
| | | + | | | | |
| | | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | После купирования пароксизма 3 инъекции |
| 19 | Профилактика пароксизма суправентрикулярной тахикардии | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 48 ч. | 10 инъекций |
| | | + | | | | |
| | | 0,25%-ный раствор | эндонозально | 2 капли | 3–4 раза в день | 2 месяца Курс каждые 3–6 месяцев |
| 20 | Купирование пароксизма МА, пароксизма при синдроме WPW | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | До купирования пароксизма |
| | | + | | | | |
| | | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | После купирования пароксизма 3 инъекции |
| 21 | Профилактика пароксизма МА, пароксизмов при синдроме WPW | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 48 ч. | 10 инъекций |
| | | + | | | | |
| | | 0,25%-ный раствор | эндонозально | 2 капли | 3–4 раза в день | 2 месяца Курс каждые 3–6 месяцев |

Окончание таблицы 1

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|----|---|------------------------|--------------|---------|-----------------|---|
| 22 | Купирование пароксизма частой ЖЭС, в том числе высоких градаций | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | До купирования пароксизма |
| | | + 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | После купирования пароксизма 5 инъекции |
| 23 | Непароксизмальная форма частой ЖЭС | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | До купирования пароксизма |
| | | + 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24 ч. | После купирования пароксизма 5 инъекции |
| | | + 0,25%-ный раствор | эндонозально | 2 капли | 3–4 раза в день | 2 месяца Курс каждые 3–6 месяцев |
| 24 | СССУ | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24–48 ч. | 10 инъекций |
| | | + 0,25%-ный раствор | эндонозально | 2 капли | 3–4 раза в день | 2 месяца Курс каждые 3–6 месяцев |
| 25 | СА-блокада II степени | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24–48 ч. | 10 инъекций |
| | | + 0,25%-ный раствор | эндонозально | 2 капли | 3–4 раза в день | 2 месяца Курс каждые 3–6 месяцев |
| 26 | АВ-блокада II степени | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24–48 ч. | 10 инъекций |
| | | + 0,25%-ный раствор | эндонозально | 2 капли | 3–4 раза в день | 2 месяца Курс каждые 3–6 месяцев |
| 27 | Блокады ножек и ветвей ПГ | 1,5%-ный раствор | в/м | 5 мл | через 24–48 ч. | 10 инъекций |
| | | + 0,25%-ный раствор | эндонозально | 2 капли | 3–4 раза в день | 2 месяца Курс каждые 3–6 месяцев |

ВНИМАНИЕ! Вышеуказанные дозы и схемы, равно как и показания к назначению Дерината, носят только рекомендательный характер и могут быть скорректированы с учетом конкретной клинической ситуации.

Применение Дерината в кардиологии

Кардиология – один из основных разделов внутренних болезней, что обусловлено прежде всего высокой летальностью кардиологических больных. В частности, смертность от болезней системы кровообращения в России в 2001 году превысила 1 млн человек. К сожалению, негативная тенденция сохраняется, и в 2005 году смертность от сердечно-сосудистых заболеваний достигла 1,5 млн. Доля инфарктов и инсультов в структуре смертности – 83% (около 1,2 млн человек).

Деринат в лечении сердечно-сосудистой патологии

Ишемическая болезнь сердца

В соответствии с современными представлениями это заболевание сердца, обусловленное острым или хроническим несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его реальным поступлением через систему коронарных сосудов.

ИБС – одно из наиболее распространенных заболеваний системы кровообращения. Во всех экономически развитых странах от нее страдают не менее 25% мужчин и около 15% женщин в возрасте от 45 до 69 лет. На долю этой патологии приходится более половины всех смертей от сердечно-сосудистых заболеваний. В России отмечается один из наиболее высоких в Европе уровней распространенности и смертности населения от ИБС. При этом следует учитывать большую социально-экономическую значимость этого заболевания, приводящего к относительно ранней потере трудоспособности и инвалидизации.

АС коронарных артерий служит морфологической основой более чем в 97% случаев ИБС. Атеросклеротические изменения коронарного русла приводят к возникновению ишемии в бассейне пораженной артерии. Чаще всего страдает кровоснабжение ЛЖ.

Выделяют три основных механизма коронарной недостаточности: – сужение коронарных артерий АС-бляшкой с ограничением коронарного кровотока и невозможностью адекватного расширения венечных сосудов в ответ на увеличение потребности миокарда в кислороде. Это стабильный так называемый фиксированный стеноз. В начале признаки проходящей ишемии

возникают при физическом или эмоциональном напряжении, увеличении ЧСС, подъеме АД и иных ситуациях, приводящих к повышению потребности миокарда в кислороде. При достижении критической степени стеноза (75% от общей площади просвета сосуда) признаки коронарной недостаточности возникают не только при незначительной нагрузке, но и в покое

- выраженный спазм коронарных артерий, ведущий к динамическому стенозу, который нередко наслаивается на стабильный стеноз, что дополнительно усугубляет нарушения коронарного кровообращения
- тромбоз коронарных артерий, в результате которого образуется пристеночный тромб, а также происходит эмболизация дистально расположенных венечных сосудов фрагментами тромба и АС-бляшки. Такая ситуация типична для острого коронарного синдрома, который включает в себя НС и ИМ

Таким образом, при ИБС всегда имеет место превышение потребности миокарда в кислороде над его реальным поступлением. Без этого нет и не может быть ИБС. Причем в большинстве случаев имеет место сочетанное действие нескольких вышеуказанных патогенетических механизмов.

В зоне глубокой и продолжительной ишемии резко усиливается генерация свободных радикалов (супероксидный анион-радикал, пероксид водорода, гидроксильный радикал) и перекисное окисление липидов, что на фоне слабости/дефицитарности антирадикальных механизмов (супероксиддисмутаза, каталаза) приводит к выраженному и малообратимому повреждению клеточных и субклеточных мембран, которое завершается гибелью кардиомиоцитов с последующим замещением их соединительной тканью и развитием кардиосклероза.

При неглубокой или кратковременной ишемии патологический процесс ограничивается дистрофией миокарда с участками микро-некрозов. В этих случаях активация ПОЛ менее выражена, равно как и формирование кардиосклероза.

При гипоксии миокарда снижается энергетическое обеспечение кардиомиоцитов с нарушением локальной сократимости (гипокинезия) ишемизированных участков миокарда. При полном прекращении коронарного кровотока развивается некроз кардиомиоцитов с исчезновением электрической и механической активности (акинезия).

Одна из форм ИБС – кардиосклероз. При отсутствии ИМ он развивается диффузно. У таких больных образуются крупные руб-

цовые поля, являющиеся морфологической основой ПИК. Весьма неблагоприятное его следствие – хроническая аневризма ЛЖ в виде мешкообразного локального выбухания стенки, которая резко меняет характер дальнейшего течения ИБС в худшую сторону и во многом определяет печальный прогноз заболевания.

Большинству клинических форм ИБС присуща ДЛЖ. Вначале появляется диастолическая, а систолическая развивается обычно позднее.

Расстройства ритма и проводимости возникают при ИБС главным образом вследствие кардиосклероза, а также нарушения кровоснабжения АВ-узла и проводящей системы сердца. Возникновению аритмий способствует высокая аритмогенная готовность миокарда. СССУ, выраженные нарушения проводимости и желудочковые тахикардии – наиболее частая причина ВСС больных ИБС.

Кроме того, у страдающих ИБС, как правило, развивается вторичный иммунодефицит, тяжесть которого находится в прямой зависимости от глубины ишемических изменений в миокарде.

Выполнен целый ряд экспериментальных исследований и клинических наблюдений, в которых установлена высокая эффективность Дерината при ИБС (Караськов А. М., Ломиворотов В. Н., 1994; Филоненко С. Б., 2001; Каплина Э. Н., Вайнберг Ю. П., 2004).

Так, с помощью перевязки передней межжелудочковой артерии, обеспечивающей кровоснабжение 2/3 ЛЖ, межжелудочковой перегородки и передней стенки ПЖ на собаках моделировали ИМ. После перевязки артерии в ее верхней трети развивалась большая зона инфаркта – от 3 до 5 см². Обычно такое вмешательство заканчивалось гибелью 85% экспериментальных животных уже на операционном столе. Деринат вводили перед перевязкой и сразу же после наложения лигатуры. В результате применения препарата летальность экспериментальных животных в острейшем периоде ИМ снижалась в 10 раз.

Результаты электронно-микроскопического анализа позволили установить, что Деринат уменьшает перегрузку кардиомиоцитов ионами кальция с развитием ишемической контрактуры митохондрий. Кроме того, препарат ограничивает ишемическое повреждение кардиомиоцитов, а также дисфункцию эндотелия.

Затем миокард исследовали на 3-й, 7-й и 13-й день после ИМ, что соответствует острой и подострой стадиям течения заболевания. При этом было установлено, что у животных, получавших Деринат, в несколько раз уменьшалась зона рубца, не формировались грубые рубцы, а образовывались лишь небольшие островки соединительной ткани. Этот эффект препарата реализуется без выражен-

ного увеличения потребления кислорода, то есть не вызывает нарастания ишемии.

Прослежена динамика ЭКГ-данных у пациентов с ИМ, получавших Деринат. Так, через 3 часа после его введения начинается инверсия зубца Т – из отрицательного положения он переходит на изолинию, а затем в течение 12 часов становится положительным. Это наблюдается у всех больных, что позволяет сделать вывод: введение Дерината в остром периоде ИМ приводит к значительному ограничению зоны ишемии, позволяя предотвратить (купировать) нарушения сердечного ритма. У пациентов с фатальными аритмиями удается восстанавливать синусовый ритм без использования дефибриллятора. Причем ритм после введения препарата восстанавливался очень быстро.

У больных с развившейся в послеоперационный период после АКШ выраженной ОСН на фоне массивной терапии симпатомиметиками использовали Деринат. Его введение начинали в первые же часы после операции фактически по витальным показаниям. В результате был получен отчетливый клинический эффект. В течение 3–4 дней удавалось не только отойти от кардиотонической терапии катехоламинами, но и перейти к лечению сердечными гликозидами с отчетливым терапевтическим результатом в виде заметного уменьшения симптомов сердечной недостаточности. При этом быстрее уменьшались явления интоксикации, отмечалось более гладкое течение послеоперационного периода.

Поскольку Деринат обладает выраженным кардиопротективным действием, он способен ограничивать размеры очага некроза у больных ИМ. В комплексе с традиционной антиангинальной терапией его применяли для снижения риска развития реперфузионных повреждений и фатальных аритмий.

Некоторые авторы считают оправданным использование Дерината при лечении ИМ с целью улучшения репаративных процессов в миокарде и предотвращения развития аневризмы сердца. Препарат целесообразно назначать при подготовке больных к операции АКШ.

Включение Дерината в лекарственные программы пациентов с ИБС позволяет уменьшить дозы базисных препаратов. Одновременно наблюдаются снижение степени венозного застоя и увеличение фракции выброса по данным эхокардиографии, значительно улучшается состояние больных.

Клинические наблюдения убедительно свидетельствуют, что Деринат эффективен при всех формах стенокардии, включая нестабильный и вазоспастический варианты, а также при БИМ, ПИК и аневризме сердца.

- Фармакодинамика Дерината при ИБС включает
- антигипоксическое действие
 - антирадикальный эффект и торможение ПОЛ
 - антидистрофическое действие, сохранение белково-синтетической функции и энергетического потенциала кардиомиоцитов
 - улучшение сократимости миокарда
 - оптимизацию реологических свойств крови
 - противоаритмическое действие
 - обезболивающий эффект

По мере изучения ожидается расширение спектра фармакодинамических эффектов Дерината при ИБС. В настоящее время препарат официально разрешен к применению при этом заболевании.

Стабильная стенокардия напряжения

Это наиболее распространенная клиническая форма ИБС. У 40% мужчин и 56% женщин ИБС дебютирует ССН. До 80% страдающих ИБС составляют больные ССН, которая возникает на фоне стенозирующего коронарного АС при наличии в крупных коронарных артериях имеющих плотную и прочную капсулу АС-бляшек, которые приводят к фиксированному стенозу сосудов.

Возникновение приступа СН обычно провоцирует повышение потребности миокарда в кислороде, не сопровождающегося адекватным расширением коронарных артериол. Ему, как правило, предшествуют ФН или иные обстоятельства, сопровождающиеся повышением потребности миокарда в кислороде (стресс, эмоциональное напряжение, повышение АД, сердечная недостаточность, тахикардия и др.).

Наиболее типичное, а нередко единственное клиническое проявление ССН – ангинозная боль, в типичных случаях имеющая жгучий/сжимающий/давящий характер и локализующаяся, как правило, за грудиной, иррадируя в левую руку/плечо/лопатку/ключицу. Продолжительность болевого приступа обычно не превышает 1–5 минут. Болевой синдром нередко сопровождается выраженным беспокойством и страхом. В межприступный период состояние больных не нарушено. Один из наиболее доказательных признаков, подтверждающих связь ангинозного приступа с ИБС, – эффект нитроглицерина, сублингвальный прием которого купирует боль в течение 1–2 минут.

Механизм болевого синдрома при СН обусловлен преходящей кратковременной ишемией миокарда. Согласно классификации

Канадской ассоциации кардиологов (1976) при ССН различают 4 ФК. В основу положен уровень ФН, вызывающий приступ типичной ангинозной боли, что позволяет косвенно судить о состоянии коронарного кровообращения у данного пациента. Минимальные нарушения коронарной гемодинамики наблюдаются при I ФК, максимальные – при IV ФК. Основную массу амбулаторных больных ССН образуют имеющие II ФК. Пациенты с III ФК подлежат госпитализации в общетерапевтические/кардиологические отделения. При IV ФК больных госпитализируют, как правило, в блоки/отделения интенсивной терапии, а затем они проходят лечение в кардиологических отделениях.

Лечение ССН направлено на

- предотвращение (купирование) приступов стенокардии
- повышение толерантности к ФН
- улучшение прогноза заболевания в виде предупреждения возникновения ИС, ИМ и ВСС

В фармакотерапию ССН входит использование таких групп лекарств:

- дезагреганты / антитромбоцитарные препараты (АСК, тиклопидин, клопидогрель, курантил)
- нитраты и нитратоподобные препараты (нитроглицерин, изосорбида динитрат, изосорбида-5-мононитрат, молсидомин)
- бета-блокаторы (атенолол, бисопролол, небиволол и др.)
- антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем, амлодипин)
- миокардиальные цитопротекторы (триметазидин)
- ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл и др.)

Для купирования приступов стенокардии среди перечисленных используют только нитроглицерин (сублингвальные таблетки, капсулы, спрей). Остальные препараты применяют для профилактики приступов стенокардии, то есть с целью увеличения продолжительности межприступного (межишемического) периода. Их объединяют в лекарственные программы, которые должны быть индивидуальными, с учетом конкретных особенностей каждого больного. Так, например, у пациента с ССН II ФК без сопутствующей патологии в состав стандартной лекарственной программы, как правило, входят ББ/АК + пролонгированные нитраты по потребности. При III ФК ее обычно дополняют цитопротекторами, а при наличии АГ или ИМ в анамнезе – ингибиторами АПФ. Всем больным ССН независимо от класса ФК показаны дезагреганты для пожизненного приема и нитроглицерин для купирования приступов стенокардии.

В режиме комбинированной терапии ССН и других форм ИБС Деринат потенцирует действие стандартных (традиционных) лекар-

ственных программ, в результате чего повышается толерантность к ФН, уменьшается потребность в нитроглицерине, улучшается качество жизни. Деринат целесообразно применять со II ФК (его следует вводить в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора № 5 с интервалом 24 часа в периоды ухудшения коронарного кровообращения).

При III ФК количество инъекций Дерината необходимо увеличить до 10 и продолжить лечение эндоназально (вводить по 2 капли в каждую ноздрю 0,25%-ного раствора препарата (на носовую перегородку) 3–4 раза в день на протяжении месяца).

При IV ФК вышеуказанный (для III ФК) курс лечения Деринатом следует проводить каждые 3–6 месяцев.

Вариантная стенокардия

Впервые она описана в 1959 году М. Принцметалом. В основе ее патогенеза лежит выраженный спазм коронарной артерии, ведущий к ее кратковременной динамической окклюзии. Атеросклеротические изменения сосудов не играют заметной роли в патогенезе ВС. Резкое ограничение коронарного кровообращения приводит к глубокой, часто трансмуральной ишемии миокарда, снижению локальной сократимости ЛЖ, асинергии и значительной электрической нестабильности миокарда, проявляющейся аритмиями.

По клиническим проявлениям ВС отличается от типичной ССН. Интенсивные болевые приступы возникают в покое, чаще ночью во время сна или в ранние утренние часы (от 4 до 6 часов утра). Боль не всегда купируется нитроглицерином.

Основа лекарственной терапии ВС – антагонисты кальция. Эффективны любые препараты (верапамил, нифедипин или дилтиазем), а также их сочетание (например, нифедипин + верапамил). Для профилактики приступов ВС оптимально использование пролонгированных АК, которые нередко сочетают с ретардными формами нитратов. Из дезагрегантов особенно хорош курантил. ББ при ВС противопоказаны, поскольку они провоцируют (усиливают) спазм коронарных сосудов.

Продолжается изучение эффективности Дерината при ВС. Полученные предварительные результаты дают оснований полагать, что при обострении заболевания возможно применение препарата по схемам, рекомендуемым при ССН II–III ФК.

Безболевая ишемия миокарда

Это эпизоды транзиторной кратковременной ишемии миокарда, объективно выявляемые с помощью инструментальных методов исследования, не сопровождающиеся приступами стенокардии.

В большинстве случаев у одного и того же больного наблюдается сочетание БИМ с болевыми ангинозными приступами / стенокардией, но не более 25% общего количества эпизодов ишемии, тогда как на долю БИМ приходится остальные 75%. Пациенты с этим заболеванием лечатся обычно амбулаторно.

Патогенетические механизмы ишемии при БИМ аналогичны ССН. Считается, что преобладание БИМ – прогностически неблагоприятный фактор, поскольку ассоциируется с многососудистым поражением коронарного русла, НСР, наличием целого ряда факторов риска АС. Так, БИМ повышает риск ВСС в 5–6 раз, аритмий – в 2 раза, ИМ – в 1,5 раза по сравнению с таковым у больных ССН.

Основные принципы лечения пациентов с БИМ не отличаются от терапии при ССН. Как правило, используют одни и те же лекарственные программы, включая применение Дерината, как при ССН III–IV ФК.

Нестабильная стенокардия

Это выраженное обострение ИБС, не только сопровождающееся ишемией миокарда, но и приводящее к его дистрофическим изменениям, а иногда и к микроинфарктам. Для НС характерно быстрое прогрессирование коронарной недостаточности с высоким риском развития ИМ и ВСС (до 15–20% в течение года). Таких пациентов обычно госпитализируют в блоки/отделения интенсивной терапии.

Морфологической основой НС служит осложненная АС-бляшка, на поврежденной поверхности которой формируется тромбоцитарный пристеночный тромб.

Основные патогенетические факторы, ограничивающие КК при НС

- фиксированный стеноз за счет АС-бляшки
- пристеночный тромбоцитарный тромб в области «осложненной» АС-бляшки
- микроэмболия тромбоцитарными агрегатами мелких ветвей коронарной артерии
- динамический стеноз вследствие повышенной констрикторной активности и ангиоспазма

В клинической картине у больных НС наблюдаются затяжные приступы СП. При постановке диагноза ориентируются прежде все-

го на увеличение интенсивности и продолжительности болевых приступов, прогрессирующее снижение толерантности к ФН, а также на снижение эффективности обычной для данного больного лекарственной программы, включая действие нитроглицерина.

Типично появление тяжелых приступов СП: их продолжительность – 15–20 минут. Интенсивная загрудинная боль нередко сопровождается быстро наступающей слабостью, потливостью, одышкой, аритмиями и падением АД. Как уже отмечалось выше, нарастает рефрактерность к нитроглицерину.

При НС существенно чаще, чем при ССН, обнаруживают преходящие желудочковые аритмии высоких градаций.

Нарушения в системе гемостаза выявляют у большинства больных НС. Они играют важную роль в формировании «осложненной» АС-бляшки и для исходов этого заболевания.

Примерно у половины страдающих НС при эхокардиографии обнаруживают признаки снижения систолической функции ЛЖ. Прогностическое значение имеет ФВ < 40%, чаще обнаруженная у пациентов с длительным анамнезом ИБС и/или перенесших ИМ. Это считается важным диагностическим признаком, отличающим НС от ССН.

Наличие при коронароангиографии признаков «осложненной» АС-бляшки считается главным отличием НС от ССН. При этом на коронарных ангиограммах выявляют эксцентрическое асимметричное сужение просвета сосуда с неровной зазубренной кромкой.

Лечение начинают и корректируют немедленно после установления диагноза «НС». При приступах боли применяют нитроглицерин, включая его в/в инфузию, а при необходимости – введение в вену наркотических анальгетиков (морфин).

Одна из основных целей лечения больных НС – предотвращение дальнейшего прогрессирования тромбоза венечных сосудов и развития ИМ. Отсюда – показание к назначению препаратов, препятствующих свертыванию крови (гепарин, дезагреганты).

Широко используют ББ (*исключение – ВС*). При наличии противопоказаний к их назначению применяют АК.

Деринат добавляют к стандартным лекарственным программам. Назначают в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора 5 инъекций по одной через каждые 24 часа и затем еще 5 по одной через каждые 48 часов. Всего 10 инъекций.

При отсутствии эффекта от фармакотерапии показано проведение хирургической реваскуляризации миокарда – АКШ или ЧТКА.

Инфаркт миокарда

Это ишемический некроз сердечной мышцы, развивающийся в результате острой недостаточности коронарного кровообращения.

ИМ – одна из самых распространенных причин инвалидизации и смертности как за рубежом, так и в нашей стране. В России ИМ развивается каждый год у 0,2–0,6% мужчин от 40 до 59 лет, и у 1,7% женщин 55–60 лет. В последние несколько лет отмечается устойчивый рост заболеваемости ИМ, особенно в молодом и среднем возрасте. Общая летальность от ИМ остается высокой, достигая 30% и более от числа заболевших. Причем основная часть больных погибает на догоспитальном этапе.

По глубине и величине поражения сердечной мышцы различают ИМ трансмуральный / крупноочаговый / с зубцом Q и нетрансмуральный / мелкоочаговый / без зубца Q. При первом очаг некроза на достаточно обширной площади охватывает всю толщу миокарда, а при втором имеет гораздо меньшую площадь поражения и располагается в субэндокардиальных или интрамуральных отделах сердечной мышцы.

Главная причина (в 95% случаев) развития ИМ – АС коронарных артерий. В большинстве случаев прекращение / резкое ограничение КК наступает в результате тромбоза коронарной артерии в области «осложненной» АС-бляшки, истонченная капсула которой оказывается поврежденной – надрывы, изъязвления с обнажением ее липидного ядра. Это способствует активизации процессов свертывания крови с образованием около такой бляшки тромба, который, как правило, начинает расти.

Одновременно в этой области выделяется ряд биологически активных веществ (эндотелин, серотонин и др.), обладающих мощным вазоконстрикторным действием, в результате чего к фиксированному добавляется динамический стеноз за счет выраженного спазма стенозированной венечной артерии, что еще больше ограничивает КК. Кроме того, мелкие фрагменты тромба способны эмболизировать венечные сосуды на микроциркуляторном уровне, что еще больше редуцирует КК. При полной окклюзии просвета сосуда за счет такого действия развивается трансмуральный ИМ, а при неполной вследствие спонтанного лизиса тромба или эффективной тромболитической терапии и при хорошо выраженной сети коллатеральных сосудов формируется нетрансмуральный ИМ.

Ишемия миокарда приводит к многочисленным нарушениям метаболизма и функций клеток сердца. *Основные:*

- резкое увеличение содержания кислородных радикалов и активизация ПОЛ

- снижение сократительной способности кардиомиоцитов с нарушением сократительной функции миокарда
- расстройство диастолического расслабления ишемизированного миокарда
- снижение возбудимости клеток, что может проявляться различными аритмиями
- появление выраженной негетерогенности электрофизиологических свойств сердечной мышцы, что неизбежно ведет к НСР, включая фатальные желудочковые тахиаритмии

Диастолическая ДЛЖ считается одним из ранних проявлений ишемии и развивающегося ИМ. Так же рано появляется систолическая ДЛЖ: уменьшение ФВ, САД и застой крови в малом круге кровообращения.

Ремоделирование ЛЖ при ИМ – это совокупность изменений структуры и функции ЛЖ, обусловленных формированием зоны некроза. При этом происходят такие *структурные изменения*: истончение и растяжение некротизированного участка сердечной мышцы, развитие компенсаторной гипертрофии неповрежденных участков миокарда желудочка, дилатация ЛЖ.

Ремоделирование ЛЖ наиболее выражено у пациентов с обширным передним трансмуральным ИМ. В этих случаях оно начинается уже через 24 часа от начала ИМ и продолжается в течение длительного времени (месяцы). Ремоделирование приводит к возникновению и прогрессированию ХСН, формированию аневризмы ЛЖ, появлению фатальных желудочковых тахиаритмий, повышает риск разрыва миокарда и увеличивает смертность.

Выделяют ряд периодов. *Продромальный* – предынфарктное состояние наблюдается у 70–80% пациентов с трансмуральным ИМ. Клиническая картина напоминает симптоматику НС. Диагноз этого периода всегда носит лишь вероятностный характер и окончательно устанавливается только ретроспективно.

Острейший период трансмурального ИМ – от появления первых клинических и/или ЭКГ-признаков острой ишемии миокарда до начала формирования очага некроза (около 2–3 часов). Морфологические изменения в сердечной мышце еще обратимы.

Клиническая картина наиболее распространенного – *ангинозного* варианта начала ИМ, наблюдается в 80–95% всех случаев ИМ и заключается в появлении приступа интенсивной боли в сердце. При этом она локализуется за грудиной, иррадирует в левую руку/плечо/лопатку/шею. В отличие от обычного приступа стенокардии боль необычайно сильная, мучительная, жестокая, сжимающего/давящего/жгучего характера, нередко сопровождающаяся страхом смерти.

Она возникает внезапно, быстро достигает максимума, не купируется сублингвальной приемом нитроглицерина и устраняется наркотическими анальгетиками (морфин). Продолжительность боли в типичных случаях – от одного до нескольких часов или до купирования. В период болевого синдрома отмечают возбуждение и двигательное беспокойство больного, а после его купирования обычно все проходит.

На высоте болевого синдрома возможно развитие острой сосудистой недостаточности с тахикардией, снижением САД, резкой слабостью, головокружением, бледностью кожных покровов, цианозом губ, выраженной потливостью, похолоданием конечностей.

Почти у 90% больных с трансмуральным ИМ при мониторинговании ЭКГ выявляют разнообразные нарушения сердечного ритма.

Острый период обычно продолжается 7–10 дней. В это время формируется очаг некроза, возникает резорбционно-некротический синдром, начинается процесс ремоделирования ЛЖ. Возможны умеренная тахи- или брадикардия, небольшое снижение САД, единичные экстрасистолы.

К ранним осложнениям ИМ, чаще всего развивающимся в острейшем и остром периоде заболевания, относят острую ЛЖ-недостаточность, КШ, НСР и нарушения сердечной проводимости, аневризму ЛЖ, разрывы сердца, тромбоэмболические осложнения, асептический перикардит.

Подострый период продолжается от 4 до 6–8 недель. В это время формируется соединительнотканый рубец, замещающий некротические массы. Состояние пациента постепенно стабилизируется. Нередко восстанавливаются сердечная проводимость и АД.

В ближайшем постинфарктном периоде завершается консолидация рубца. Возможно возобновление приступов стенокардии, в том числе НС. Реально прогрессирование ХСН. Сохраняется повышенный риск аритмий.

В отдаленном постинфарктном периоде усиливается значение прогрессирующего коронарного АК, ведущего к эпизодам НС, вторным ИМ, ВСС и т. п.

К поздним осложнениям ИМ относят раннюю постинфарктную стенокардию, ХСН, ПС Дресслера.

Основные стратегические цели лечения больных на догоспитальном и госпитальном этапах:

- уменьшение гипоксии миокарда, продукции кислородных радикалов и ПОЛ
- предотвращение дальнейшего тромбообразования и ранней реперфузии миокарда

- ограничение очага некроза и перинфарктной ишемической зоны
- предупреждение и скорейшее устранение осложнений ИМ

Существует непреложное правило, согласно которому все больные с подозрением на наличие формирующегося ИМ должны быть незамедлительно госпитализированы в блоки интенсивной терапии специализированных кардиологических отделений.

По данным кардиологического отделения больницы скорой медицинской помощи имени Н. В. Соловьева Ярославля (заведующая – О. О. Никитина), около 70% больных ИМ поступают в блок интенсивной терапии в течение первых 12 часов. Средняя продолжительность госпитализации пациентов с ИМ без зубца Q – 18 дней, с зубцом Q – 21 день.

Рассмотрим базисную терапию больных ИМ с зубцом Q. Сохраняющаяся ангинозная боль увеличивает зону ИМ, способствует возникновению желудочковых тахикардий и КШ. Классическим приемом купирования боли при ИМ считается в/в введение морфина.

Для предотвращения дальнейшего тромбообразования и последующих тромбоэмболических осложнений используют различные, в том числе низкомолекулярные гепарины, которые вводят обычно в течение 5 дней, после чего пациентов переводят на пожизненный прием дезагрегантов.

Для ранней реперфузии миокарда в первые 6 часов от начала заболевания проводят тромболизис с помощью различных тромболитических препаратов (стрептокиназа и др.).

С целью гемодинамической разгрузки миокарда, снижения его потребности в кислороде и уменьшения застойных явлений в легких в/в вводят раствор нитроглицерина. В дальнейшем пациентов переводят на прием пролонгированных нитратов / молсидомина.

Введение в острейшем периоде ИМ в/в ББ способствует купированию болевого синдрома, ограничивает зону некроза, снижает аритмогенную готовность миокарда. В дальнейшем препараты принимают внутрь.

Оксигенотерапия показана всем больным ИМ с зубцом Q по меньшей мере в первые 1–2 дня после госпитализации в блок интенсивной терапии.

Для ограничения ремоделирования миокарда и профилактики ДЛЖ все шире используют ингибиторы АПФ (налаприл, рамиприл и др.). Обычно их назначают с 3-го дня от начала ИМ.

Предуктал МВ за счет оптимизации метаболизма миокарда в условиях ишемии оказывает подобное ингибиторам АПФ действие на частоту эпизодов НС и повторных ИМ.

В настоящее время Деринат разрешен для применения в клинической практике при лечении больных ИБС, а следовательно и при ИМ.

Как и при других формах ИБС, его следует назначать при ИМ в составе комбинированных лекарственных программ.

Определим конкретные показания к назначению Дерината при ИМ

Начнем с острейшего периода ИМ (первые 2–3 часа), когда подавляющее большинство пациентов находятся на догоспитальном этапе. Применительно к этому периоду можно только констатировать бесспорную целесообразность применения Дерината, в том числе на этапе скорой медицинской помощи.

Этот препарат безусловно показан в острый период (первые 10 дней) ИМ. Желательны 10 инъекций в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора по одной через каждые 24 часа, а далее эндоназальными инстилляциями 0,25%-ного раствора по обычной методике 2 месяца.

Если Деринат в/м вводили в острый период № 10, то в подострый период (с 10-го дня до конца 4–8-й недели) следует продолжить лечение эндоназальными инстилляциями по обычной методике. Если препарат не применяли в острый период, терапию следует начать с 10 инъекций в/м (первые 5 – по одной через каждые 24 часа, последующие 5 – по одной через 48 часов) с последующим продолжением эндоназальными инстилляциями 1,5–2 месяца.

В постинфарктный период (спустя 4–8 недель) Деринат следует назначать в режиме: 10 инъекций в/м (первые 5 – по одной через 24 часа, последующие 5 – по одной через 48 часов), далее эндоназально по обычной методике 1,5–2 месяца. Затем перерыв между курсами: вначале на месяц, спустя полгода – на 2 месяца, следующие полгода – на 3 месяца, затем – курс каждые полгода. Последний режим используется длительно.

Кардиогенный шок

Это одно из наиболее тяжелых осложнений ИМ, при возникновении которого летальность достигает 65–90%. В большинстве случаев КШ развивается в первые часы или в первые 1–2 дня от начала ИМ. Частота КШ – 5–8% от всех случаев ИМ с зубцом Q.

Основные факторы риска – распространенный некроз, превышающий 40–50% массы ЛЖ, и снижение ФВ ЛЖ < 40%.

Клиническая картина включает загрудинную боль, перебои, сердцебиение, одышку, удушье, слабость, головокружение, липкий profузный пот, холодные конечности, бледность и пепельный оттенок кожи, цианоз. Пульс нитевидный, вены спавшиеся. САД < 90–80 мм рт. ст., пульсовое < 30–20 мм рт. ст. Дыхание Чейна – Стокса, влажные хрипы. Диурез < 30–20 мл/час. Тоны сердца глухие, аритмичные. Адинамия, апатия, отсутствие реакции на окружающее, нарушение сознания, возможна кома.

Основа патогенеза КШ обусловлена резким снижением сердечного выброса вследствие падения сократительной функции ЛЖ за счет как самого очага некроза, так и формирования ишемизированной перинфарктной зоны. Нарастающее ограничение коронарной перфузии сопровождается прогрессированием контрактильной недостаточности. Формируется порочный круг, когда ишемия подстегивает миокардиальную недостаточность, а та – ишемию... Уменьшению сердечного выброса способствуют также различные аритмии, обусловленные электрической нестабильностью миокарда.

В результате ограничения сердечного выброса рефлекторно повышается тонус артериол, повышается ОПСС и растет постнагрузка. Однако это не улучшает гемодинамику, а редуцирует в таких критических тканях, как сердце, почки, мозг, органы брюшной полости (печень, поджелудочная железа, кишечник). В результате усиливается эндотоксикоз, панкреатические пептиды угнетают сократимость миокарда и усугубляют расстройства гемодинамики и внешнего дыхания.

Тканевая гипоксия вызывает развитие метаболического ацидоза, который дополнительно не только угнетает сократимость миокарда, но и вызывает НСР. Кроме того, тканевая гипоксия и метаболический ацидоз повышают сосудистую проницаемость, способствуют экстравазации и секвестрации плазмы, резко увеличивают капиллярный объем крови и снижают ЦВД.

В недостаточно снабжаемых кровью органах и тканях отмечают выраженные нарушения микроциркуляции: «монетные столбики» из эритроцитов, агрегаты из тромбоцитов и лейкоцитов, отложение фибрина и др.

У большинства больных КШ одновременно с падением сердечного выброса, уровня АД и перфузии периферических органов и тканей наблюдается рост давления наполнения ЛЖ > 20 мм рт. ст., что способствует венозному застою крови в малом круге кровообращения и возникновению отека легких. При этом летальность достигает 99%.

Терапия КШ – всегда испытание для врача, один из бесспорных критериев профессионализма кардиолога. Лечение таких больных требует проведения максимально полного гемодинамического мониторинга с определением ДЗЛА, ЦВД, СИ, ФВ и АД. С этой целью может быть использована катетеризация правых отделов сердца катетером Свана – Ганца. При стойкой АГ показана установка артериального катетера. Полезны определение и анализ клинических данных (тяжесть состояния больного, ЧДД, ЧСС, аускультативные признаки застоя крови в легких и др.), результатов динамического эхокардиографического исследования, почасового диуреза.

Терапия КШ должна проводиться не только радикально, но и крайне взвешенно. Так, если СИ < 2,2 л/мин/м², ДЗЛА < 15 мм рт. ст., а рентгенологические и клинические признаки застоя крови в легких отсутствуют, терапию целесообразно начинать с введения 0,9%-ного раствора натрия хлорида или реополиглюкина и продолжать до тех пор, пока ДЗЛА не достигнет 18–20 мм рт. ст., а ЦВД – 15–20 мм рт. ст.

Если ДЗЛА изначально находится в пределах 18–20 мм рт. ст. и есть признаки умеренного застоя крови в легких (влажные хрипы), лечение начинают с симпатомиметиков, которые вводят через специальные насосы-дозаторы – инфузоматы. Стартовая доза дофамина / допамина не должна превышать 2 мкг/кг/мин, затем ее титруют. Начальная доза добутамина / добутрекса – 2–3 мкг/кг/мин с последующим увеличением до 5–10 мкг/кг/мин. Выбор препарата зависит от гемодинамического профиля пациента. Если ДЗЛА повышено незначительно или у больного гипотензия, лучше использовать допамин. Если у пациента нормальное давление, высокое ДЗЛА и небольшой сердечный выброс, предпочтение отдают добутамину. Эффекты симпатомиметиков контролируют по величине диуреза, ФВ, АД.

Если ДЗЛА превышает 20 мм рт. ст. и есть признаки легочного застоя, терапию симпатомиметиками обязательно сочетают с капельным введением в/в раствора нитроглицерина или натрия нитропруссида.

Наряду с перечисленными выше мероприятиями при лечении КШ используют по мере необходимости

- анальгетики
- оксигенотерапию
- антикоагулянты, дезагреганты, тромболитики
- средства, нормализующие кислотно-щелочной и электролитный баланс
- препараты для купирования гемодинамически значимых аритмий

По строгим показаниям применяют периферические вазодилататоры, диуретики.

По особым показаниям проводят ЭИТ, ЭКС, внутриаортальную баллонную контрпульсацию, АКШ и др.

По мнению доктора С. А. Щукина (Саранск), Деринат способствует созданию и поддержанию благоприятного гемодинамического профиля течения КШ, повышая выживаемость пациентов. Препарат оказывает протективное действие на кардиомиоциты и положительно влияет на сократимость миокарда при этом заболевании. Он усиливает терапевтические и ограничивает токсические эффекты симпатомиметиков (допамин, добутамин и др.) на скомпрометированный в условиях КШ миокард. За счет расширения артериол Деринат улучшает гемодинамику почек и органов спланхического бассейна (печень, поджелудочная железа, кишечник), а также улучшает реологические свойства крови, умеренно снижает концентрации фибриногена и холестерина, увеличивает кислородную емкость крови.

Учитывая высокую эффективность и безопасность Дерината, его следует включать в лекарственные программы больных с различными формами и стадиями КШ без каких-либо ограничений. 1,5%-ный раствор препарата следует вводить в/м через каждые 24 часа вплоть до купирования КШ, после чего + еще 3 инъекции.

Таким образом, Деринат безусловно показан пациентам с различными формами ИБС – от ССН до ИМ и КШ, особенно в тех случаях, когда коронарная патология сочетается с сердечной недостаточностью и НСР.

Хроническая сердечная недостаточность

При ХСН сердце неспособно обеспечить уровень кровообращения, необходимый для удовлетворения адекватных потребностей организма. Это комплексный клинический синдром, чаще обусловленный нарушением сократимости миокарда ЛЖ.

Начальный этап развития ХСН – систолическая ДЛЖ. При этом по данным эхокардиографии ФВ снижается с 55–65% в норме до 40%. При стойком снижении ФВ до 35% и менее систолическая ДЛЖ переходит в ХСН.

ХСН обнаруживается у 2% населения, поэтому в России насчитывается около 2,5–3 млн таких больных, а с начальными проявлениями ХСН – в 3–4 раза больше (около 8–10 млн человек). В настоящее время это заболевание – одна из главных причин инвалидиза-

ции и смертности в индустриально развитых странах. Ежегодная летальность при ХСН – 15%, а 3-летняя превышает 70%.

Наиболее частые причины ХСН – ИБС, АГ, клапанные (чаще митральные и аортальные) пороки сердца, кардиомиопатии, особенно ДКМП, а также алкогольные поражения сердца, кардиосклероз, в том числе ПИК и после миокардита, когда кардиомиоциты замещаются соединительной тканью, лишенной способности к сокращению, хронический обструктивный бронхит, дисфункция щитовидной железы, хронические железодефицитные анемии.

Пусковой механизм сердечной недостаточности часто обусловлен значительной потерей массы сократительного миокарда, что ведет к снижению ФВ, для поддержания которой на приемлемом уровне включается ряд компенсаторных механизмов.

Патогенез ХСН достаточно сложен. Это

- гипертрофия кардиомиоцитов и гиперплазия фибробластов, что приводит к ремоделированию сердца
- ишемия миокарда за счет гипертрофии, тахикардии и вазоконстрикции, в том числе коронарных сосудов, что не только усугубляет дисфункцию, но и ведет к гибели кардиомиоцитов вследствие некроза и апоптоза с дальнейшим снижением ФВ и прогрессированием ХСН
- длительный и выраженный спазм периферических сосудов увеличивает пред- и постнагрузку, что приводит к гемодинамической перегрузке сердца и ограничению перфузии органов и тканей (почки, спланхнический комплекс, скелетные мышцы и др.)
- значительное увеличение содержания альдостерона сопровождается задержкой в организме ионов натрия, хлора и воды, что приводит к увеличению ОЦК и формированию отечного синдрома
- гипоксия + электролитный дисбаланс + электрическая нестабильность миокарда провоцируют появление тяжелых, нередко фатальных желудочковых тахиаритмий
- ВИД

Основные клинические проявления ХСН – кардиомегалия, одышка с влажными хрипами в легких, отеки, увеличение печени и селезенки, набухание яремных вен, асцит, акроцианоз, выраженная утомляемость и слабость, компенсаторная тахикардия, аритмии.

В нашей стране используют две клинические классификации ХСН, существенно дополняющие друг друга. Одна из них создана Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко. По ней выделяют 3 стадии, каждая из которых подразделяется на два (А и Б) периода.

Функциональная классификация ХСН Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYNA, 1964) построена на чисто функциональном принципе оценки тяжести состояния больных. По ней выделяют 4 ФК.

Стадии ХСН по классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко в известной степени соответствуют функциональным классам по классификации NYNA:

- ХСН период А стадии I – I ФК
- ХСН период Б стадии I – II ФК
- ХСН период А стадии II – III ФК
- ХСН период Б стадии II–III – IV ФК

При формулировке диагноза целесообразно использовать обе классификации, существенно дополняющие друг друга.

Кроме того, в диагнозе должен быть отражен период болезни: *декомпенсация, субкомпенсация* или *компенсация*.

При декомпенсации проявления ХСН максимальны, и больные нуждаются в неотложной госпитализации.

Второй период обычно начинается через 10–14 дней от начала госпитализации, когда под влиянием адекватной терапии состояние больного заметно улучшается.

После наступления третьего периода пациента готовят к выписке и в состоянии компенсации / субкомпенсации он находится в домашних условиях, продолжая терапию и выполняя другие рекомендации лечащего врача.

Основные цели терапии больных ХСН:

- устранение / ослабление клинической симптоматики сердечной недостаточности: одышки, повышенной утомляемости, тахикардии, отеочного синдрома и др.
- предотвращение / ограничение поражения органов-мишеней: сердца, сосудов, почек, головного мозга, скелетной мускулатуры
- повышение качества жизни
- улучшение прогноза заболевания / продление жизни

Без воздействия на основную причину заболевания часто трудно рассчитывать на положительные результаты лечения ХСН.

Немедикаментозная терапия включает в себя оптимизацию лечебного режима и физической активности, питания, потребления поваренной соли и жидкости, исключение алкоголя и курения.

Ведущая роль в фармакотерапии ХСН принадлежит патогенетическому лечению. При этом чем существеннее роль того или иного механизма, тем больший терапевтический эффект достигается при

его фармакологической коррекции. Это основной принцип формирования патогенетических лекарственных программ.

Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл и др.), снижающие повышенную при ХСН активность РААС, справедливо считаются препаратами выбора. Это универсальные средства, показанные практически всем больным, а также для профилактики ХСН после ИМ. Они не только повышают качество жизни, но и снижают летальность больных ХСН.

Блокаторы ангиотензиновых рецепторов (лозартан) используют только при непереносимости ингибиторов АПФ.

Для коррекции отечного синдрома при ХСН назначают мочегонные препараты или диуретики (фуросемид, гидрохлортиазид). Спиринолактон – антагонист альдостерона, он улучшает электролитный баланс миокарда, а также способствует снижению повышенной активности РААС.

СГ (дигоксин) более 200 лет применяют в терапии ХСН. Они оказывают многогранное действие на организм таких больных: вызывают хотя и небольшое, но стойкое при длительном применении увеличение ФВ, снижают чрезмерную активность РААС и САС, устраняют тахикардию, уменьшают одышку и т. д. СГ показаны больным ХСН с тахисистолической формой мерцательной аритмии, а также с синусовой тахикардией. Реже их применяют на фоне нормосистолии.

С 1994 года при лечении ХСН используют ББ (в частности, бисопролол).

Из вышеуказанных препаратов формируют индивидуальные лекарственные программы, как правило, содержащие ингибиторы АПФ / блокаторы рецепторов ангиотензина + мочегонные + спинолактон + сердечные гликозиды + ББ. Это базисная / традиционная / стандартная терапия.

Из противоритмических препаратов при ХСН применяют только амиодарон. Допустимо использование лидокаина.

Кроме того, при ХСН назначают статины (симвастатин и др.), АСК как дезагрегант, нитраты и молсидомин, триметазидин.

В ряде клинических работ (Караськов А. М., Ломиворотов В. Н., 1994, 2003; Каплина Э. Н., Вайнберг Ю. П., 2004; Балахонова Н. П. с соавт., 2002) показана эффективность Дерината при сердечной недостаточности.

Так, при обследовании больных, страдающих ИБС с постинфарктным кардиосклерозом, осложненной НК II А–Б стадии, базисная терапия включала нитраты (кардикет) до 120 мг в день, эналаприл от 2,5 до 10 мг в день, АСК по 100 мг в день, ББ – пропранолол,

атенолол, верошпирон по 25 мг в день. Периодически назначали фуросемид и предуктал. Несмотря на это у больных сохранялись признаки ХСН с ССН III ФК. Деринат вводили через день в/м 5–10 инъекций. Включение этого препарата позволило не только снизить дозы базисных средств, но и уменьшить явления венозного застоя, увеличить ФВ с 31 до 45%, значительно улучшить состояние пациентов.

Другое исследование проводили на нешунтабельных больных с ФВ менее 50% и несколькими ИМ в анамнезе, огромными зонами акинезии. Им были проведены курсы лечения 1,5%-ным раствором Дерината по 10–15 инъекций по одной через 48–72 часа. После лечения ФВ возросла на 10–15%, и на 20–25% увеличился индекс сократимости.

Еще одно наблюдение выполнено на пациентах с ХСН, ранее перенесших несколько ИМ. Это очень тяжелая категория больных, у которых из-за обширных обструктивных поражений коронарных артерий удается наложить только один аорто-коронарный анастомоз. В послеоперационном периоде у таких пациентов часто наступает выраженная прогрессирующая сердечная недостаточность, для купирования которой приходится использовать большие дозы симпатомиметиков, что чревато увеличением потребления кислорода, расширением и углублением зоны ишемии миокарда. Введение этой категории больных Дерината в течение 3–4 дней купирует сердечную недостаточность, что позволяет отменить кардиотоническую терапию симпатомиметиками.

- Таким образом, фармакодинамика препарата при ХСН оказывает
- мощное стимулирующее действие на клеточную регенерацию
 - отчетливый кардиопротективный эффект
 - улучшение сократительной функции ЛЖ на фоне стандартной базисной терапии
 - клинически значимую противоаритмическую активность при желудочковых тахикардиях

При I стадии ХСН фармакотерапию используют редко, особенно в период А (I ФК), главным образом потому, что такой диагноз почти не ставят. В период Б (II ФК) возможно применение Дерината только во время ухудшения состояния пациента. Препарат в форме 1,5%-ного раствора вводят в/м по 5 мл через каждые 24–48 часов, всего 5 инъекций, затем эндоназально по традиционной схеме месяц.

В период А II стадии (III ФК) Деринат показан во время декомпенсации по 5 мл 1,5%-ного раствора через каждые 24 часа, всего 10 инъекций, затем в течение 2 месяцев эндоназально по традицион-

ной схеме. В период компенсации препарат применяют аналогичным способом, курс проводят каждые 6 месяцев.

В период Б II стадии и во время III стадии (IV ФК) Деринат используют так же, как при III ФК. Однако количество инъекций целесообразно увеличить до 15–20, а курсы проводить каждые 3 месяца. Таким образом, эти больные будут получать препарат почти непрерывно.

Нарушения сердечного ритма

Морфологически и функционально в сердце объединены проводящая система и сократительный миокард. Первая генерирует и проводит импульсы, второй не только участвует в их распространении, но и обеспечивает насосную функцию сердца.

Кратко и несколько упрощенно аритмиями можно считать все, что выходит за пределы нормального сердечного ритма.

НСР редко бывает самостоятельным заболеванием. Обычно оно выступает в качестве синдрома ИБС, гемодинамически значимых пороков сердца, кардиомиопатий, алкогольного поражения миокарда, миокардитов, миокардиодистрофий, тиреотоксикоза, кардиосклероза, нейроциркуляторной дистонии, а также возникают при тяжелом стрессе, при лечении СГ, антиаритмиками, мочегонными препаратами и др., при электролитных расстройствах.

Возможны идиопатические НСР.

Существует несколько электрофизиологических механизмов этого заболевания:

- повышение автоматизма СА- и АВ-узлов и эктопических центров
- триггерная активность за счет дополнительных осцилляций мембранного потенциала
- большинство гемодинамически значимых (приводящих к появлению / нарастанию симптомов сердечной недостаточности), а также фатальных (заканчивающихся летальным исходом) тахиаритмий обусловлено механизмом re-entry, при котором импульсы не гаснут, а продолжают кольцеобразно циркулировать по миокарду (циркуляция без угасания)
- в основе СССУ лежит неспособность клеток узла генерировать с достаточной частотой полноценные импульсы

Блокады, в том числе АВ-узла и ножек ПГ, обусловлены замедлением проведения импульса по соответствующим участкам проводящей системы.

Наиболее распространенные варианты НСР:

- синусовая тахикардия с увеличением ЧСС в покое до 100 уд/мин и более при сохранении правильного синусового ритма

- синусовая брадикардия с урежением ЧСС менее 60 уд/мин также при сохранении правильного синусового ритма

- СССУ развивается вследствие снижения автоматизма СА-узла / замедления проведения импульсов от клеток СА-узла к миокарду предсердий. Первичный СССУ возникает при ИБС, ИМ, миокардитах, кардиомиопатиях и другой органической патологии сердца. Вторичный – это вагусный СССУ

- ЭС – это преждевременное возбуждение всего сердца или какого-либо его отдела, вызванное внеочередным импульсом, исходящим из предсердий, АВ-узла или желудочков, включая разветвления ПГ и волокна Пуркинье

Различают ЭС:

- СЭС и ЖЭС

- монотопные – исходящие из одного эктопического источника, и политопные – из разных источников

- редкие (менее 5 в минуту или до 30 за час) и частые (более 5–6 в минуту или более 30 за час)

- при групповой (залповой) экстрасистолии подряд следуют 3 и более ЭС

Для оценки прогностической значимости ЖЭС предложена система градаций, в соответствии с которой по результатам суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру различают 6 классов ЖЭС. Известно, что ЖЭС 2–5-го класса ассоциируются с повышенным риском возникновения ФЖ и ВСС

- Синдром WPW – это комплекс ЭКГ-изменений, обусловленных наличием ДПП поступления импульсов от предсердий к желудочкам, в частности, пучка Кента. Синдром WPW – врожденная аномалия, которая клинически может проявиться в любом возрасте спонтанно или после какого-либо заболевания

- ФП или МА – состояние, при котором наблюдается частое (до 400 и более в минуту) беспорядочное, хаотичное возбуждение и сокращение отдельных групп мышечных волокон предсердий + хаотичный, неправильный желудочковый ритм. При брадисистолической форме МА число сокращений желудочков меньше 60 в минуту, при нормосистолической – от 60 до 90, при тахисистолической форме – более 100 в минуту. МА может быть как пароксизмальной, так и хронической

По распространенности МА уступает только ЭС, занимая при

этом первое место среди аритмий, требующих госпитализации и лечения в условиях стационара.

В основе МА лежит электрическая негомогенность миокарда предсердий, ведущая к образованию множества петель *micro-re-entry* в предсердиях, причем основное их количество образуется в левом предсердии

МА возникает преимущественно при органических изменениях миокарда предсердий (хронические формы ИБС, ИМ, постинфарктный кардиосклероз, митральный стеноз, кардиомиопатии, ХСН, АГ, тиреотоксикоз), а также при ожирении, алкоголизме, пролапсе митрального клапана, дисгормональных нарушениях, повышении тонуса вагуса и др.

При МА из-за отсутствия одномоментного сокращения предсердий на 15–25% снижается ФВ, что ведет к появлению / нарастанию сердечной недостаточности.

Желудочковая тахикардия – это внезапно начинающийся и столь же внезапно заканчивающийся приступ учащения желудочковых сокращений до 150–180 уд/мин при сохранении правильного синусового ритма. Обычно развивается по механизму *re-entry*. Практически всегда возникает у больных с органической кардиальной патологией. Ведет к отчетливому снижению АД. Низкая ФВ ассоциируется с высоким риском возникновения ФЖ и/или ВСС.

- ФЖ – частое (от 200 до 500 в минуту) беспорядочное, нерегулярное возбуждение и сокращение отдельных мышечных волокон, ведущее к прекращению систолы (асистолия) желудочков. В основе лежит возникновение множественных беспорядочных волн *micro-re-entry*, образующихся в результате выраженной электрической негомогенности миокарда желудочков. Клинические ситуации, способные спровоцировать возникновение ФЖ, – выраженная ишемия миокарда при ВС, НС, ИМ и др., аневризма ЛЖ, кардиомегалия любого генеза и др.

- СА-блокада характеризуется не только замедлением, но и периодическим прекращением распространения на предсердия отдельных импульсов из СА-узла. Нарушение проведения локализуется в пограничной зоне между СА-узлом и миокардом предсердий. Различают 3 степени СА-блокады. Ее наиболее частая причина – органические поражения предсердий при хронической ИБС, ИМ, миокардитах, пороках сердца и др., а также при передозировке СГ, ББ, АК и др.

- АВ-блокады – это нарушения проведения импульсов от предсердий к желудочкам. Кроме типичных для СА-блокады, причинами АВ-блокады считают выраженную ваготонию, фиброз и каль-

циноз проводящей системы, межжелудочковой перегородки, колец митрального и аортального клапанов. АВ-блокада II–III степени, особенно дистальная форма, из-за снижения сердечного выброса часто сопровождается выраженными нарушениями гемодинамики с гипоксией органов, в первую очередь головного мозга. Особенно опасны в этом отношении длительные периоды асистолии желудочков.

- Блокады ножек и ветвей ПГ – это замедление вплоть до полного прекращения проведения возбуждения по одной, двум или трем ветвям ПГ. Различают неполную и полную блокаду. Причины блокады ножек ПГ – хроническая ИБС, ИМ, кардиосклероз, миокардиты, «гипертоническое сердце», кардиомиопатии, пороки сердца, кальциноз проводящей системы и др., а также гликозидная интоксикация, передозировка ББ, электролитные расстройства.

Клинические проявления НСР весьма вариабельны: от ощущения перебоев в работе сердца до эпизодов потери сознания / синкопальных состояний / приступов Морганьи – Эдемса – Стокса и даже ВСС. Возможно появление / прогрессирование сердечной недостаточности и приступов стенокардии.

Несмотря на бурное развитие электрических и хирургических методов в клинической практике примерно у 80% больных с аритмиями используют фармакотерапевтический подход к лечению.

- ААП воздействуют на основные электрофизиологические механизмы аритмий: автоматизм эктопических центров, ге-ентру и др. При этом практически все эти препараты замедляют нормальную / физиологическую проводимость и/или угнетают автоматизм.

Цели антиаритмической терапии

— При отсутствии органического поражения сердца аритмии, как правило, не требуют специальной терапии ААП, которые не излечивают, а только лишь временно подавляют их. Обычно после отмены препаратов НСР возобновляются, если не устранены причины их возникновения, добиться чего удается довольно редко. Кроме того, в ряде многоцентровых исследований убедительно показано, что длительное назначение ААП (в частности, препаратов подкласса I A) приводит к увеличению смертности больных в 2–3 раза независимо от причины аритмии. ААП, как правило, назначают непостоянно, а временно, эпизодически – на период возникновения или ее усиления.

Планируя проведение антиаритмической терапии у конкретного больного, всегда следует сопоставить возможную пользу от ликвидации или уменьшения аритмии с тем риском, который вполне реален при длительном приеме того или иного ААП.

— Пароксизм лобой аритмии необходимо купировать незамедлительно. Часто это удается врачам скорой медицинской помощи. Если нет, больной поступает в блок/отделение реанимационной терапии.

— На фоне сохраняющейся аритмии (например, непароксизмальная тахисистолическая форма МА) необходимо добиться улучшения гемодинамики, в частности, за счет нормализации ЧСС.

— Неотложной терапии подлежат все гемодинамически значимые, то есть ведущие к появлению острой или декомпенсации ХСН, аритмии, а также фатальные или потенциально опасные в этом отношении НСР, способные трансформироваться в ФЖ и привести к ВСС (например, групповые ЖЭС, «пробежки» ЖТ и др.).

— В отношении фармакотерапии других НСР, не опасных для жизни и не вызывающих серьезных расстройств гемодинамики, вопрос о применении ААП должен решаться сугубо индивидуально и крайне взвешенно. Нередко тактика воздержания от назначения терапии ААП бывает самой разумной.

Тактика антиаритмической терапии

После решения о ее необходимости выбирают конкретный препарат. Это решается эмпирически, но с учетом каждого ААП. При этом эффективность того или иного средства зависит не только от вида аритмии, но и от дозы, а также пути применения препарата. При необходимости последовательного введения нескольких ААП, например, для купирования пароксизма аритмии, следует учитывать их неизбежное взаимодействие между собой. Естественно, что для купирования пароксизмальных НСР используют быстро- и по возможности короткодействующие, которые обычно вводят в/в.

Стартовые дозы, как правило, нагрузочные, то есть находятся на уровне максимальных суточных, поэтому нередко возникают соответствующие побочные эффекты, включая аритмогенный.

Поддерживающие дозы, как правило, не опускаются ниже средних терапевтических.

Проанализируем лечение наиболее распространенных вариантов НСР. Начнем с СЭС, которая часто возникает на фоне активации САС. В этих случаях рекомендуется упорядочить режим труда и отдыха, избегать стрессов, психоэмоционального возбуждения, ограничить употребление кофе, крепкого чая, алкоголя, прекратить курение.

ААП показаны только при плохой переносимости аритмии, а также с профилактической целью, когда, например, СЭС закономерно инициируют у данного больного ПСТ или ПМА. Препара-

тами выбора считаются ББ (пропранолол, метопролол и др.) и АК (верапамил).

При МА практически всегда повышается риск тромбозомболических осложнений, для профилактики которых используют непрямые антикоагулянты (варфарин) или АСК.

Для медикаментозного купирования ПМА можно использовать прием внутрь хинидина сульфата, введение в/в новокаинамида, соталола, амиодарона. В случаях, когда возникновение МА сопровождается быстрым прогрессированием гемодинамических нарушений, показана экстренная ЭИТ. Ее же проводят при неэффективности медикаментозной кардиоверсии.

Если устранена или надежно контролируется возможная причина ПМА (например, острая ишемия миокарда при ИБС, подъем АД, гипокалиемия, высокая активность ревматического процесса и др.), а сам пароксизм в прошлом возникал достаточно редко и не сопровождался признаками ОСН, приступами стенокардии, падением АД, в большинстве случаев нет необходимости назначать специальную антиаритмическую терапию на длительный срок. Достаточно приема варфарина с последующим переходом на АСК + купирование пароксизма.

В том случае, если ПМА повторяется часто, плохо переносится больным или сопровождается очень высокой ЧСС и гемодинамическими нарушениями, возникает необходимость в профилактическом приеме ААП. Наиболее эффективными и безопасными считаются соталол и амиодарон. С профилактической целью возможно также назначение ББ, особенно больным ИБС, перенесшим ИМ.

Контроль ЧСС у пациентов с постоянной формой МА предусматривает сохранение оптимального ритма сокращений желудочков: в покое – 60–80 уд/мин, а при физической нагрузке – не более 100 уд/мин. С этой целью могут быть использованы дигоксин, ББ, верапамил. Первый назначают в основном больным с постоянной формой МА и систолической ХСН. Целесообразно сочетание СГ + ББ.

Для купирования ПСТ возможно применение «вагусных» проб (пробы Вальсальвы, кашлевой или рвотный рефлекс, массаж каротидного синуса и др.), а при их неэффективности – болюсное введение АТФ. Если и это не окажет желаемого действия, вводят в/в дигоксин / строфантин, новокаинамид, пропранолол (обзидан), верапамил (изоптин). При необходимости экстренного купирования проводят ЭИТ. Для профилактики пароксизмов можно использовать прием внутрь ББ, верапамила, ААП III класса (амиодарон, соталол).

Больным с ЖЭС, но не имеющим органических заболеваний сердца, ААП, как правило, не показаны. Исключение составляют паци-

енты, предъявляющие жалобы на тягостное ощущение перебоев и замираний в работе сердца, обусловленных ЖЭС. В этих случаях целесообразно назначение ББ или холинолитиков (атропин).

У больных с ЖЭС высоких классов и органической патологией сердца лечение начинают с ББ, особенно при наличии дополнительных показаний (ИБС, АГ, синусовая тахикардия). Если ББ неэффективны, следует рассмотреть вопрос о назначении ААП I подкласса С (атацизин, аллапинин и др.) или III класса (амиодарон, соталол).

Для купирования ПЖТ вводят в/в лидокаин. Возможна капельная инфузия в/в новокаинамида с мезатоном. При их неэффективности вводят в/в амиодарон или соталол.

При неэффективности медикаментозного лечения и быстро прогрессирующих на фоне ЖТ симптомах артериальной гипотензии, ОСН или возникновении приступов стенокардии используют ЭИТ.

Для профилактики рецидивов ЖТ назначают ББ, ААП I подкласса С или III класса. У больных, перенесших ИМ, эффективной может оказаться аневризмэктомия или эндокардиальная резекция рубцовой зоны.

При неэффективности лекарственной профилактики рецидивов ЖТ целесообразно проведение внутрисердечного ЭФИ и эндокардиального картирования с последующей катетерной радиочастотной абляцией (разрушение) выявленного аритмогенного очага.

При остро возникших АВ-блокадах необходимы лечение основного заболевания (миокардит, ИБС и др.), отмена некоторых лекарственных препаратов (СГ, ББ, верапамил), коррекция электролитных расстройств.

При СССУ с выраженной брадикардией и гемодинамическими расстройствами, сопровождающимися обморочными состояниями, показана ЭКС.

При АВ-блокадах I–II степени вводят в/в атропин. При блокадах II–III степени используют ЭКС.

Фармакотерапия блокады ножек и ветвей ПГ не проводится.

Для купирования пароксизмов при синдроме WPW прибегают к введению в/в препаратов, замедляющих проводимость по ДПП: пропранолол (обзидан), новокаинамид, амиодарон. С целью профилактики пароксизмов используют ББ (метопролол, атенолол, бисопролол и др.), амиодарон, соталол.

При синдроме WPW противопоказаны СГ и верапамил, увеличивающие проводимость по ДПП. Если приступы возникают часто и/или сопровождаются выраженными нарушениями гемодинамики, показано хирургическое лечение.

По данным отчета «Экспериментальное изучение противоаритмической активности Дерината» (Саранск, 2002) эффективность препарата исследована на таких экспериментальных моделях аритмий:

- нарушения сердечного ритма, вызванные введением в/в адреналина (Moore E. N., Spear J. F., 1984)
- фибрилляция желудочков у крыс, вызванная инъекцией в/в хлорида кальция (Malinov, Battle, Malamud, 1953)
- фибрилляция желудочков у кошек, возникающая в раннюю стадию после высокой перевязки коронарной артерии и последующей ее реперфузии (Строжук Б. Г., 1985)
- желудочковые аритмии в поздней стадии экспериментального ИМ у собак (Harris, 1950)

Указанные выше НСР приведены в подготовленном Фармакологическим государственным комитетом «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (М., 2000). Представленные в нем правила приняты в России и соответствуют правилам надлежащей лабораторной практики или GLP («Good Laboratory Practice»). Согласно данным, приведенным в этом руководстве, при всех использованных моделях аритмий развиваются желудочковые нарушения ритма от ЖЭС до ФЖ.

Установлено, что

- на модели адреналиновой аритмии у крыс Деринат по противоаритмической активности превосходит лидокаин и обзидан
- в отличие от тримекаина и анаприлина препарат не оказывает противofiбрилляторного действия при интоксикации крыс хлористым кальцием
- по эффективности на модели ранних окклюзионных аритмий у кошек Деринат не уступает анаприлину, тримекаину, финоптину
- при желудочковых аритмиях у собак в поздней стадии экспериментального ИМ препарат оказывает умеренный терапевтический эффект
- Деринат потенцирует противоаритмическое действие других ААП (в частности, тримекаина)

На больных ИБС с ПМА показано, что Деринат улучшает сократительную функцию миокарда, уменьшает частоту возникновения предикаторов и самих пароксизмов аритмии, повышает качество жизни больных (Зубеева Г. Н. с соавт., 2005).

Таким образом, есть основания полагать, что не только на экспериментальных моделях, но и в условиях клинической практики Деринат будет оказывать антиаритмическое действие при таких

желудочковых аритмиях, как ЭС, в том числе высоких градаций, а также тахикардии.

Большинство ААП (за исключением лидокаина и верапамила) эффективно как при суправентрикулярных, так и при желудочковых НСР. Больше того, препараты, полезные при желудочковых аритмиях (за исключением лидокаина), оказывают терапевтическое действие при суправентрикулярных НСР. Это позволяет предположить эффективность Дерината не только при желудочковых, но и при суправентрикулярных аритмиях. По-видимому, препарат обладает широким спектром противоаритмической активности.

Очевидно, фармакодинамика антиаритмического эффекта Дерината обусловлена подавлением механизма *g_e-entry*, а также влиянием на центры эктопической активности. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Есть основания полагать, что Деринат окажется эффективным при аритмиях. Его применяют обычно в составе комбинированных / последовательных лекарственных программ.

- Купирование ПЧСЭС: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора через каждые 24 часа, после купирования еще 2 инъекции.
- Профилактика ПЧСЭС: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора через каждые 24 часа № 10, затем эндонозально по обычной схеме месяц.
- Купирование ПСТ: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора каждые 24 часа, после купирования еще 3 инъекции.
- Профилактика ПСТ: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора через каждые 48 часов № 10, затем эндонозально по обычной схеме 2 месяца, курс – каждые 3–6 месяцев.
- Купирование ПМА и пароксизма при синдроме WPW: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора каждые 24 часа, после купирования еще 3 инъекции.
- Профилактика ПМА и пароксизма при синдроме WPW: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора через каждые 48 часов № 10, затем эндонозально по обычной схеме 2 месяца, курс – каждые 3–6 месяцев.
- Купирование ПЧЖЭС, в том числе высоких градаций: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора каждые 24 часа, после купирования еще 5 инъекций.
- При непароксизмальной (постоянной) форме ПЧЖЭС: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора каждые 24 часа, после купирования еще 5 инъекций, затем эндонозально по обычной схеме 2 месяца, курс – каждые 3–6 месяцев.

- СССУ у детей и, возможно, у взрослых: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора через каждые 24–48 часов № 10, затем эндоназально по обычной схеме 2 месяца, курс – каждые 3–6 месяцев.
- СА-блокада II степени: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора через каждые 24–48 часов № 10, затем эндоназально по обычной схеме 2 месяца, курс – каждые 3–6 месяцев.
- АВ-блокада II степени: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора через каждые 24–48 часов № 10, затем эндоназально по обычной схеме 2 месяца, курс – каждые 3–6 месяцев.
- Блокады ножек и ветвей ПГ: в/м по 5 мл 1,5%-ного раствора через каждые 24–48 часов № 10, затем эндоназально по обычной схеме 2 месяца, курс – каждые 3–6 месяцев.

Безусловные достоинства Дерината:

- широкий спектр противоритмической активности
- отсутствие угнетающего действия на автоматизм синусового узла, проводимость и сократимость миокарда
- хорошая сочетаемость с любыми препаратами, используемыми в кардиологии, включая фармакотерапию аритмий.

Детская кардиология

Несмотря на значительное снижение младенческой и детской смертности от всех причин, число детей, погибших от сердечно-сосудистых заболеваний, остается неизменным. Внезапная смерть детей – важнейшая проблема не только кардиологии, но и педиатрии. Одними из основных причин ВСС в детском возрасте считаются СССУ и желудочковые аритмии. Причем чем младше ребенок, тем выше вероятность его гибели от фатальных брадиаритмий. В создавшихся экономических условиях основной метод лечения таких больных – фармакотерапия. Однако несмотря на определенные успехи, достигнутые в последние годы, терапия аритмий у детей продолжает оставаться серьезной проблемой. К сожалению, предложенный нейрометаболический комплекс нередко оказывается недостаточно эффективным, а первые признаки улучшения появляются спустя 6–12 месяцев от начала лечения.

В исследовании, проведенном профессорами В. П. Балашовым, Л. А. Балыковой и врачом О. И. Святкиной, участвовали 70 детей, находившихся на обследовании и лечении в кардио-ревматологическом отделении мордовской детской республиканской больницы № 2 в период с февраля 2000 года по декабрь 2001 года. Критерии включения в исследование – наличие у ребенка ЖЭС II–III класса

по Лауну либо хронической наджелудочковой непароксизмальной тахикардии на стандартной ЭКГ и/или при холтеровском мониторинге. Были исключены пациенты младше 5 лет, с органическим поражением сердца, значительно сниженной ФВ, нарушением функции печени и почек.

Исследуемые контрольной группы получали согласно рекомендациям Федерального детского научно-практического центра диагностики и лечения НСР базисную нейрометаболическую терапию пирацетамом, рибоксином, триовитом и церебролизином в возрастных дозах.

Другие дети были разделены на 2 группы. Всем им дополнительно был назначен Деринат в/м по 5 мл через день № 5–10 в зависимости от возраста. В 1-ю группу входили пациенты, получавшие комплексное лечение + Деринат, во 2-ю – со стандартной терапией. Результаты оценивались на 20-й день и спустя 3 месяца от начала лечения по общепринятым критериям частичного и полного противоаритмического эффекта и критериям эффективности терапии СССУ, предложенным М. А. Школьниковой. Контролировали также выраженность клинических симптомов по разработанной шкале и кардиогемодинамические эффекты методом двухмерной эхокардиографии на аппарате «Алока-1100 SSD-Flexus».

У детей с аритмиями был выраженный дисбаланс иммунной системы: у 35% – снижение числа Т- и В-лимфоцитов, у 82,5% – гипоимуноглобулинемия А и у 30% – гиперимуноглобулинемия М, у 67,5% – снижение фагоцитарной активности нейтрофилов.

Дополнительное назначение Дерината способствовало не только нормализации иммунного статуса, но и быстрому развитию клинического эффекта у 90% больных с СССУ, а у 2/3 из них привело к ЭКГ-улучшению. Полностью исчезли синкопальные состояния.

У детей с хронической наджелудочковой непароксизмальной тахикардией Деринат позволил на 30–50% уменьшить дозу кордарона. При этом частота развития побочных эффектов кардиального характера при использовании Дерината уменьшилась на 40%, а нежелательные экстракардиальные реакции нивелировались полностью. У испытуемых с желудочковой экстрасистолией препарат оказывал общий противоаритмический эффект в 70% случаев, вызывая у 30% полное подавление аритмии.

У пациентов с малыми аномалиями развития сердца при использовании Дерината наблюдались нормализация конечно-диастолического размера и восстановление сократительной функции миокарда.

Таким образом, противоаритмический эффект применения Дерината у детей сопровождается не только модулирующим влияни-

ем на иммунную систему, но и нормализацией размеров сердца и улучшением сократительной способности миокарда, что, вероятно, связано с мощным антиоксидантным и противоишемическим действием этого препарата.

Наблюдения в катамнезе свидетельствуют, что через 3 месяца эффект использования Дерината либо сохраняется на достигнутом уровне, либо даже нарастает в случае поддерживающей нейро-метаболической терапии. Следовательно, это перспективное средство повышения эффективности и безопасности терапии аритмий в детском возрасте.

Частые нарушения ритма у детей – следствие осложнений ОРВИ в виде миокардитов. Нередко они протекают в неявной / смазанной форме. При подозрении на такое осложнение следует включить в лекарственную программу Деринат в/м № 5. Именно так поступают в ДРБ № 2 Саранска, где препарат включен в обязательном порядке в протокол лечения всех больных с миокардитами. Об этом должны помнить все педиатры.

Кардиохирургия

АКШ – это наложение обходных анастомозов между аортой и пораженной коронарной артерией дистальнее места ее сужения. Для этого используют трансплантат подкожной вены бедра или левой внутренней грудной артерии.

Положительный эффект наблюдается в 80–90% случаев, причем более чем у половины оперированных на время полностью исчезают клинические проявления болезни. Операционная летальность не превышает 1–3%. Примерно у 4–5% пациентов в послеоперационном периоде развивается ИМ. Оклюзия анастомозов при использовании венозных трансплантатов в течение 5 лет развивается в 20% случаев, достигая через 10 лет 41%. Применение артериальных трансплантатов обеспечивает сохранение проходимости анастомозов в течение 10 лет у 90% оперированных.

Деринат использовали при подготовке больных к операции АКШ. 15 пациентам с развившейся в послеоперационный период после АКШ выраженной ОСН на фоне массивной терапии симпатомиметиками назначали Деринат. Введение препарата начинали в первые же часы после операции фактически по витальным показаниям. В результате был получен отчетливый клинический эффект. В течение 3–4 дней удавалось не только отойти от кардиотонической терапии катехоламинами, но и перейти к лечению сердечными гликозидами с отчетливым терапевтическим результатом в виде замет-

ного уменьшения симптомов сердечной недостаточности. При этом быстрее уменьшались явления интоксикации, отмечалось более гладкое течение послеоперационного периода.

Установлено, что применение Дерината позволяет не только улучшить течение послеоперационного периода, но и расширить показания к операции АКШ.

Тетрада Фалло, на долю которой приходится до 15% врожденных пороков сердца, характеризуется сочетанием дефекта межжелудочковой перегородки, стеноза легочной артерии, декстропозиции аорты и гипертрофии ПЖ. Это врожденный порок сердца цианотического типа. Клинические и гемодинамические проявления зависят от выраженности дефекта перегородки и стеноза легочной артерии. При гемодинамически значимом пороке возникает шунт справа налево. Дети с этой аномалией отстают в развитии, у них рано возникают цианоз, одышка при ФН, пальцы приобретают вид барабанных палочек, отмечаются признаки гипертрофии ПЖ.

Хирургическую коррекцию тетрады Фалло проводят обычно в раннем детском возрасте. В Научном центре сердечно-сосудистой хирургии имени А. Н. Бакулева (РАМН, Москва) д.м.н. А. С. Шарыкиным изучено влияние Дерината на 18 младенцев, которых в $10,3 \pm 2,2$ месяца оперировали по поводу тетрады Фалло. Исходное состояние больных характеризовалось выраженной артериальной гипоксемией, у 30% пациентов возникли гипоксические приступы, а у 2 детей развился декомпенсированный метаболический ацидоз. Кроме того, у 16 больных была обнаружена НК II А стадии, а у 12 младенцев – частые респираторные заболевания.

Плановое обследование больных было проведено через 30 месяцев после хирургической коррекции порока. У всех был отмечен положительный гемодинамический эффект операции: существенное уменьшение артериальной гипоксемии с исчезновением сердечной недостаточности. После обследования проведена монотерапия Деринатом: в/м из расчета 1 мл/год жизни 5 инъекций по одной с интервалом каждые 48 часов. Забор крови проводили перед первой инъекцией и спустя 2 недели после окончания курса. У детей отмечены достоверное увеличение уровня гемоглобина; нормализация реологических свойств крови и содержания метаболически активных нейтрофилов с восстановлением иммунного статуса и отчетливым повышением резистентности к респираторным заболеваниям. Вместе с тем отсутствовала динамика размеров ПЖ и ЛЖ, ФВ, САД, а также его градиента на выходном отделе ПЖ.

На основании полученных данных А. С. Шарыкин делает вывод о положительном цитопротективном, иммуномодулирующем и же-

лезосберегающем действии Дерината у пациентов, прооперированных по поводу тетрады Фалло.

Следовательно, целесообразность применения Дерината у кардиохирургических больных не вызывает сомнений.

Противопоказания

Только индивидуальная непереносимость препарата.

Заключение

Сейчас Деринат достаточно широко используют в кардиологической практике. Его применение позволило добиться значительных терапевтических результатов у целого ряда труднокурабельных больных. Однако это только начало. Есть основания полагать, что целенаправленное изучение уникальных фармакодинамических свойств и клинических особенностей этого препарата с публикацией полученных данных в открытой печати расширит перспективы дальнейшего его использования не только в кардиологии, но и в других областях практической медицины.

ЛИТЕРАТУРА

- Бажанов Н. О. Избранные лекции по фармакотерапии (кардиология). Посobie для врачей и провизоров. – Ярославль: «Ремдер», 2005.
- Балахонова Н. П., Бурмакин Ю. А., Драпкина О. М., Кузнецов Н. Е. Опыт применения отечественного иммуномодулятора Деринат в кардиологической практике (*отчет*). – М., 2002.
- Балашов В. П., Балькова Л. А., Святкина О. И. Кардиопротекторный эффект Дерината при нарушениях сердечного ритма у детей (*отчет*). – Саранск, 2002.
- Зубеева Г. Н., Копейкина И. А., Горохова З. А., Мотылев И. М. Эхокардиоскопические параметры сократимости миокарда у больных с фибрилляцией предсердий в процессе иммуномодулирующей терапии. – Вестник аритмологии № 39. Приложение А от 22.04.05, стр. 37–81.
- Каплина Э. Н., Вайнберг Ю. П. Деринат – природный иммуномодулятор для детей и взрослых. – М.: «Научная книга», 2004.

- Караськов А. М., Ломиворотов В. Н.* Аннотация на использование. Клиническая кардиология: / Руководство для врачей: Пер. с англ. / Под ред. Р. В. Александера и др. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.; СПб.: «БИНОМ»; «Невский Диалект», 2002.
- Крыжановский В. А.* Диагностика и лечение инфаркта миокарда. – Киев: «Феникс», 2001.
- Кушаковский М. С.* Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). – СПб.: ИКФ «Фолиант», 1999.
- Малая Л. Т.* Неотложная помощь в кардиологии. – Киев: «Здоров'я», 1999.
- Метелица В. И.* Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – М.: Изд-во «Медпрактика», 1996.
- Моисеев В. С., Сумароков А. В.* Болезни сердца: / Руководство для врачей. – М.: «Универсум пабблишинг», 2001.
- Новиков В. П.* Инфаркт миокарда: патогенез, фармакотерапия, профилактика. Серия «Мир медицины». – СПб.: Изд-во «Лань», 2000. – Новосибирск, 2003.
- Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В.* Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. – М., «БИНОМ», 2003.
- Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: Информационно-издательское агентство «Ремедиум», Типография ИПК «Бионт», 2000.
- Сумароков А. В., Моисеев В. С.* Клиническая кардиология / Руководство для врачей. Изд. 2-е, исправленное и дополненное. – М.: «Универсум пабблишинг», 1996.
- Филоненко С. Б., Липатов В. Я.* Отчет по применению препарата Деринат в комплексном лечении острого инфаркта миокарда без зубца Q (*отчет*). – Нижний Новгород, 2001.
- Шарыкин А. С.* Первый опыт использования препарата Деринат у детей раннего возраста после коррекции врожденных пороков сердца синего типа (*отчет*). – М., 2000..
- Шитова Л. Г., Бабаш Г. В.* Нарушения ритма сердца у детей. – Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2002.
- Экспериментальное изучение противоритмической активности Дерината (*отчет*). – Саранск, 2002.

Применение Дерината в кардиологии

Пособие для практикующих врачей

Под редакцией

Э. Н. Каплиной и Н. О. Бажанова

Корректор-редактор

В. П. Литвинова

Компьютерные верстка и дизайн

Н. Н. Попов

ООО «Издательство «Триада»

ИД №06059 от 16 октября 2001 г.

170034, г. Тверь, пр. Чайковского, д. 9, оф. 504,

тел./факс (4822) 42-90-22, 35-41-30.

E-mail: triada@stels.tver.ru

<http://www.triada.tver.ru>

Подписано в печать 08.10.2008. Формат 60×90¹/₁₆.

Объем 3,0 п. л. Тираж 3000 экз. Заказ