

Цитопротективные препараты

составитель:

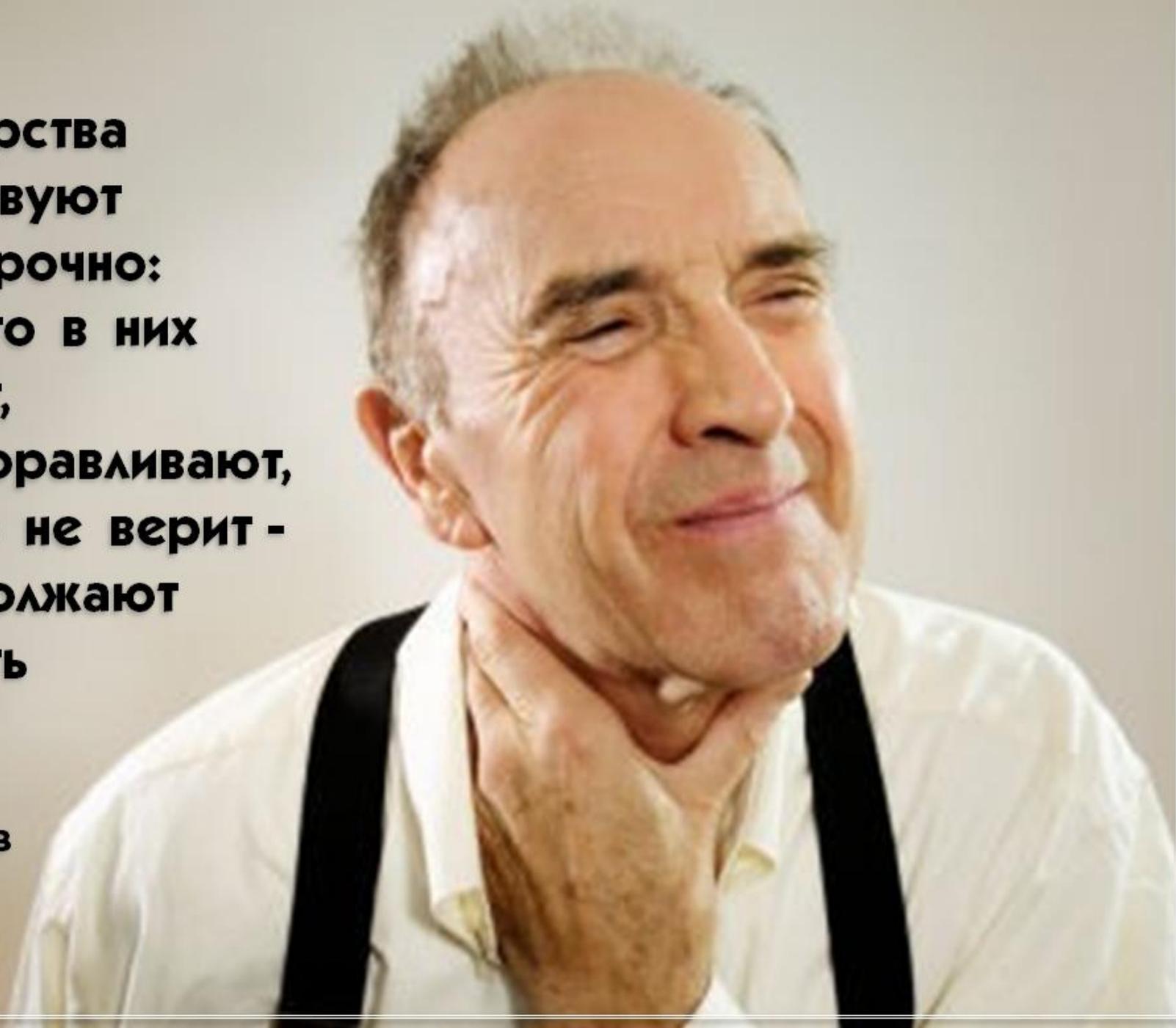
д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

**Лекарства
действуют
выборочно:
те, кто в них
верят,
выздорабливают,
а кто не верит -
продолжают
болеть**

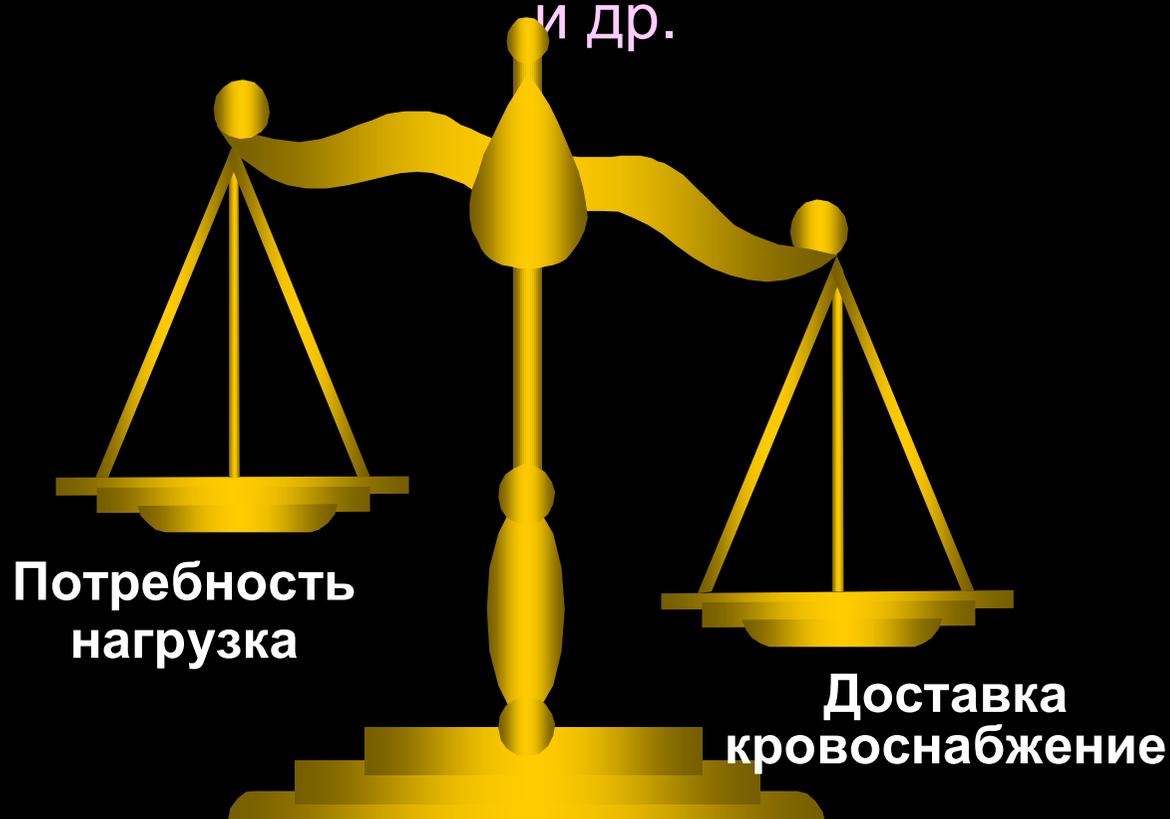
**Бульчѐв
Кир**



Цитопротективные препараты

∅ длительное время антиишемическую эффективность метаболической терапии отрицали и лечение сердечно-сосудистых нарушений рассматривали только с точки зрения улучшения гемодинамики.

β-адреноблокаторы, нитраты и антагонисты кальция, ИАПФ и др.



препараты, влияющие на гемодинамику
фактически не защищают клетку
миокарда от метаболических
нарушений и не восстанавливают
метаболическую составляющую основу
прогрессирования патологического
процесса.

«Метаболизм – потерянное дитя
кардиологии»

Н. Taegtmeyer, 2000г.

В чем цель применения метаболических препаратов???

«Метаболическая (или кардиопротекторная, или кардиоцитопротекторная) терапия – это то лечение, которое путем прямого влияния на КМЦ способствует его выживаемости в условиях ишемии (гипоксии)»

R. Ferrari - президент ЕОК (2008-2010 г.)

Цитопротективные препараты

- Ø Гипоксия — одна из основных причин нарушений метаболизма и функции клетки.
- Ø Независимо от вида гипоксии в основе всех нарушений лежит недостаточность митохондриального окислительного фосфорилирования.

Процесс энергетическое обеспечение миокарда

можно условно подразделить на три этапа.

1. Поступление кислорода и субстратов окисления (углеводов, жиров и в меньшей мере аминокислот) в миокард
2. их окисление и аккумуляция энергии в фосфатных связях АТФ посредством сопряженного фосфорилирования в митохондриях.
3. Использование энергии фосфатных связей АТФ в реакциях обеспечивающих
 - мышечное сокращение с участием миозина, актина и ионов
 - синтеза нуклеиновых кислот белка
 - деятельности калий-натриевого насоса мышечных мембран.

Энергетический гомеостаз кардиомиоцитов обеспечивается

При нормальной оксигенации

два пути образования энергии

- Ø Первый путь в условиях нормоксии, за счет бета-окисления свободных жирных кислот, с участием карнитин-пальмитинового ферментного комплекса, обеспечивает образование до 60-80% АТФ и является основным.
- Ø Второй путь за счет аэробного и анаэробного окисления глюкозы обеспечивается: аэробный до 10% и анаэробный 10-30%, в том числе молочной кислоты до 16%.

Neely J., Morgan H. (1974); Barrett E. J., Schwartz R. G., Francis C. K., Zaret B. L. (1994).
Lopaschuk G., Stanley W. (1997);

В митохондриях субстраты преобразуются в ацетил-СоА и подвергаются окислению с образованием CO_2 и H_2O .



- ⊗ Образованная энергия депонируется в макроэргических связях АТФ и расходуется в процессе сокращения кардиомиоцитов.
- ⊗ Полное обновление внутриклеточных запасов АТФ происходит каждые 10-15 сек

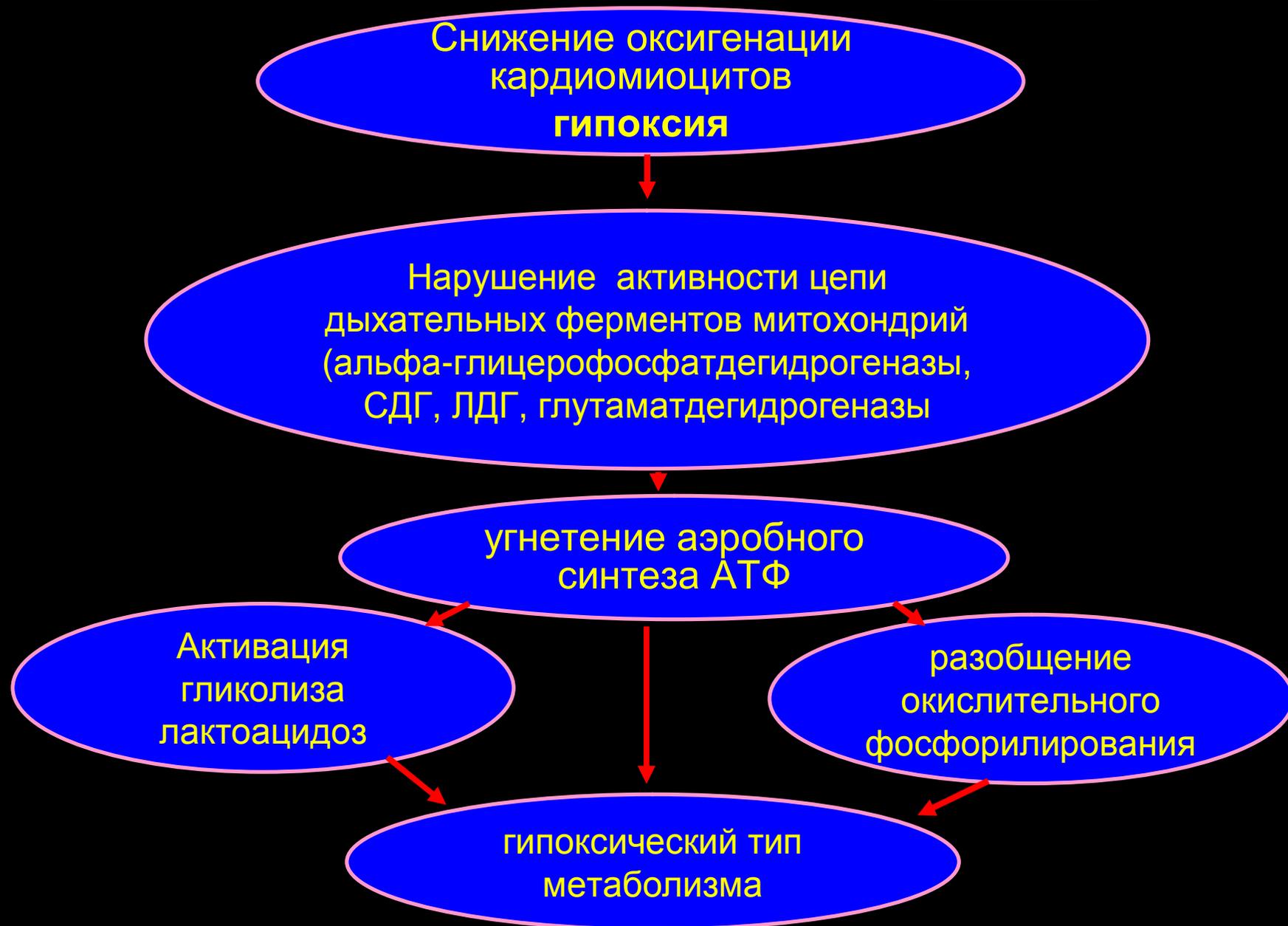
Энергетический обмен

При нагрузке возрастает утилизация жиров и лактата через ФАД-зависимый участок цикла Кребса (быстрый метаболический кластер митохондрий)

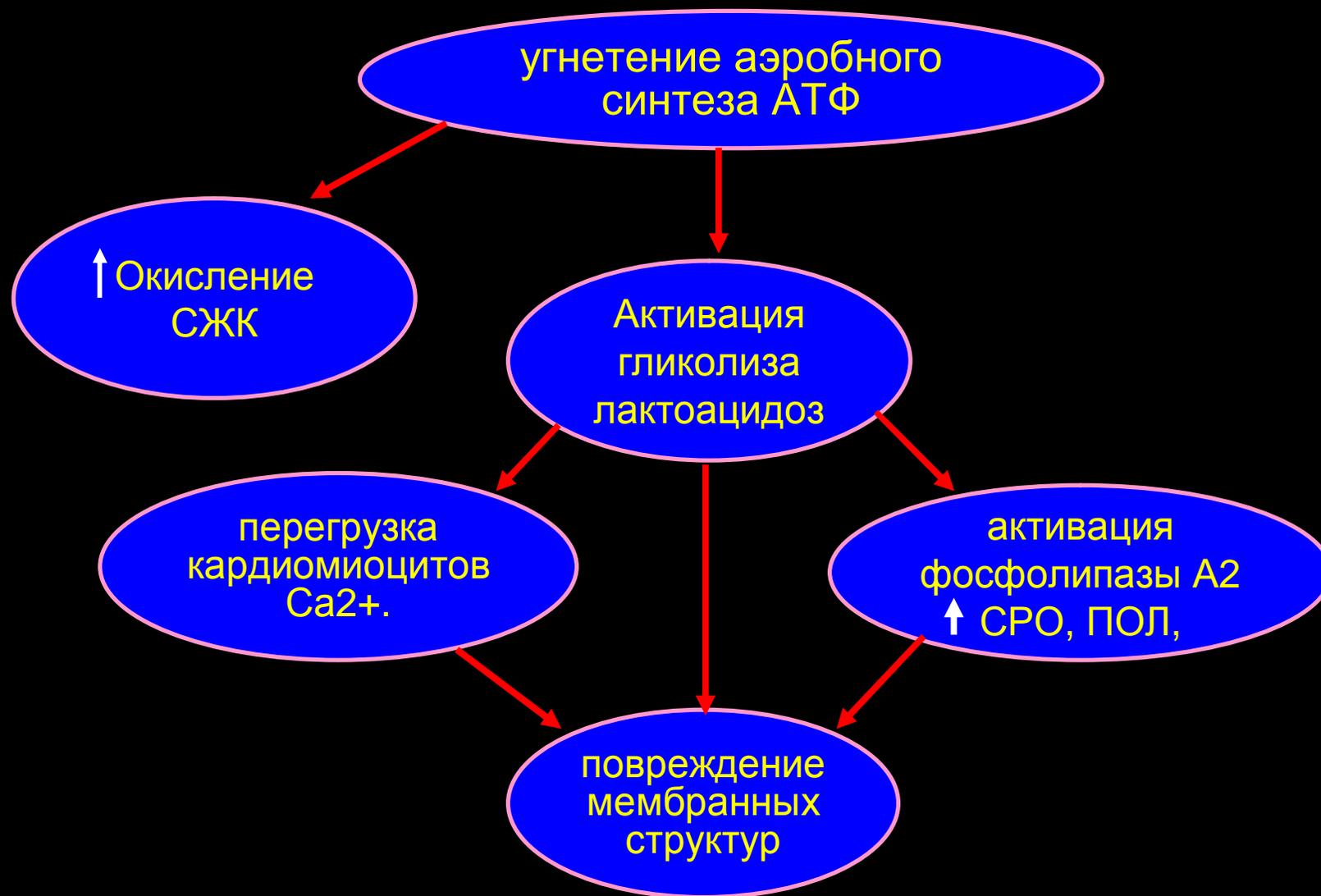
При тяжелой коронарной ишемии

- ∅ АТФ расщепляется до АДФ, затем до АМФ и аденозина. Мембрана кардиомиоцитов проницаема для аденозина, он диффундирует из клеток в циркулирующую кровь, вызывает расширение коронарных артериол во время гипоксии.
- ∅ Через 30 мин ишемии клетки теряют половину общего количества аденозина - одна из основных причин гибели сердечных клеток при ишемии миокарда.

Метаболизм при ишемии



Метаболизм при ишемии



Метаболизм при ишемии



**Основной задачей медикаментозной
терапии ИБС сегодня является
уменьшение процессов некроза и
апоптоза клеток сердца, а также
выведение из «спячки»
гибернирующих кардиомиоцитов**

Диагностика

Ранняя диагностика нарушений процессов клеточной энергетики

1. определения уровня молочной и пировиноградной кислот на фоне стандартного глюкозотолерантного теста. Гиперлактатемия (66,7%) и гиперпировуватемия (76,7%). отражают смещение процессов энергообразования в сторону анаэробного гликолиза,
2. активности митохондриальных ферментов в лимфоцитах периферической крови: СДГ, ЛДГ, ГДГ, альфа-глицерофосфатдегидрогеназы (ГФДГ), позволяет оценить процессы окислительного фосфорилирования (цикл Кребса), осуществляемого в митохондриях, что отражает степень дистрофических изменений и определяет прогноз течения патологии, а также необходимый объем терапии.

Снижение активности СДГ и повышение активности ГФДГ является маркером декомпенсированной стадии миокардиодистрофии вследствие нарушения энергообмена.

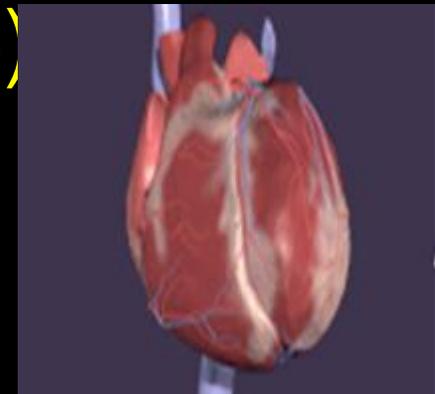
Проблема применения метаболических лекарственных препаратов

- ∅ Слабая доказательная база или ее отсутствие (результатов многоцентровых рандомизированных клинических исследований), отсутствие в клинических рекомендациях.
- ∅ Отсутствие «быстрых» (гемодинамических) критериев оценки эффективности: ЧСС, АД ... - проигрывают в схеме «время – эффект» основным рекомендованным препаратам.
- ∅ Показания к назначению общие, нет индивидуализации назначения (согласно клинической ситуации и по группам препаратов).

Пути коррекции

два основных пути метаболической
терапии

- Ø оптимизация процессов образования и расхода энергии
- Ø нормализация баланса между интенсивностью свободно-радикального окисления (СРО) и антиоксидантной защитой (АОЗ)



Пути коррекции

- ∅ Уменьшение потребления миокардом СЖК (ингибиторы бета окисления СЖК – триметазидин, ранолазин)
- ∅ Уменьшение интенсивности окисления СЖК (ингибиторы функционирования карнитин-пальмитинового комплекса – мельдоний)
- ∅ Стимуляция синтеза макроэргов (фосфокреатин, янтарная кислота, убидекаринон)
- ∅ Замещение макроэргов (неотон, АТФ, рибоксин)
- ∅ Нормализация СРО и АОЗ (Антиоксидантные средства – витамины С, Е; уменьшающие образование СР – мельдоний, триметазидин; инактивирующие СРО – мексикор)

Бойцов С.А. 2003

На что направлено действие метаболических препаратов?

Метаболические средства – это препараты различных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а направлено на метаболические нарушения в клетке



улучшение кислородтранспортной функции крови



коррекция функции дыхательной цепи



коррекция метаболических нарушений клеток тканей и органов



поддержание энергетического баланса клеток



нормализация баланса между интенсивностью процессов СРО и АО защитой



препятствие формированию «метаболического ремоделирования миокарда» (термин предложен M. van Bilsen и соавт. 2004)

Классификация кардиоцитопротекторов по локализации фармакологического эффекта

1. Энергетические субстраты и их переносчики в митохондриях

1.1. субстрат (фосфокреатин, глюкозо-инсулиновая смесь).

1.2. переносчики субстратов (L-карнитин))

2. Внутримитохондриальные цитопротекторы.

2.1. Торможение окисления ЖК:

2.1.1 подавление β -окисления ЖК (триметазидин, ранолазин);

2.1.2 подавление транспорта ЖК в митохондриях (мельдоний).

2.2. Прямая стимуляция окисления глюкозы (сукцинат 2-этил-6-метил-3-оксипиридина).

2.3. Стимуляция цитохромной цепи (коэнзим Q10, убидекаринон).

3. Стимуляция анаэробного гликолиза (тиотриазолин).

4. Коферменты реакций энергетического метаболизма (витамины).

5. Мембраностабилизаторы кардиомиоцитов – таурин, омега-3 ПНЖК

Михина В.П., 2011г.

Кардиопротекторные препараты

Наиболее изучены:

- ∅ триметазидин (Предуктал)
- ∅ мельдоний (Милдронат)
- ∅ препараты янтарной кислоты (Реамберин)
- ∅ препараты Mg (Магнерот)
- ∅ неотон и др.

входят в стандарты и рекомендации

Менее изучены:

- ∅ Препараты убидекаринона (Коэнзим Q10, Убихинон, Кудевита, Валеокор-Q10)
- ∅ Карнитин (Левокарнитин, Элькар)
- ∅ Таурин (Дибикор)

Метаболические цитопротекторы

ТРИМЕТАЗИДИН
(предуктал)



МИЛДРОНАТ
(триметилгидразиния пропионат)



Øповышают энергосберегающую или энергосинтезирующую функцию клеток без изменения коронарной и системной гемодинамики.

Øзащита кардио- и эндотелиоцитов от повреждающего воздействия свободных радикалов.

ТРИМЕТАЗИДИН

- ∅ Подавляет бета-окисление свободных жирных кислот (СЖК) и усиливает окисление пирувата (ингибирование 3-кето-ацетилКоА тиолазы) в условиях ишемии, что помогает сохранить в кардиомиоцитах необходимый уровень АТФ, снизить внутриклеточный ацидоз и избыточное накопление ионов кальция.
- ∅ защита кардио- и эндотелиоцитов от повреждающего воздействия свободных радикалов.
- ∅ нормализует энергетический обмен миокарда в области ишемии
- ∅ повышает устойчивость миокарда к ишемии
- ∅ на общую гемодинамику не влияет

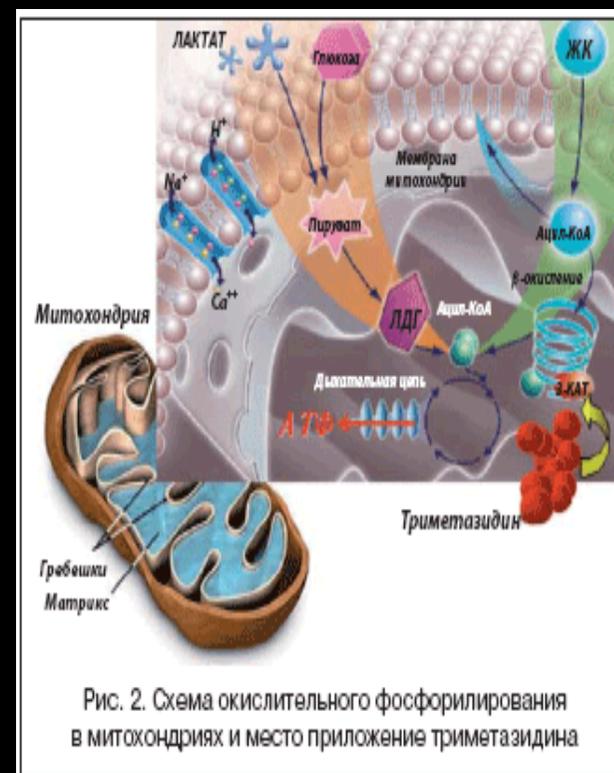
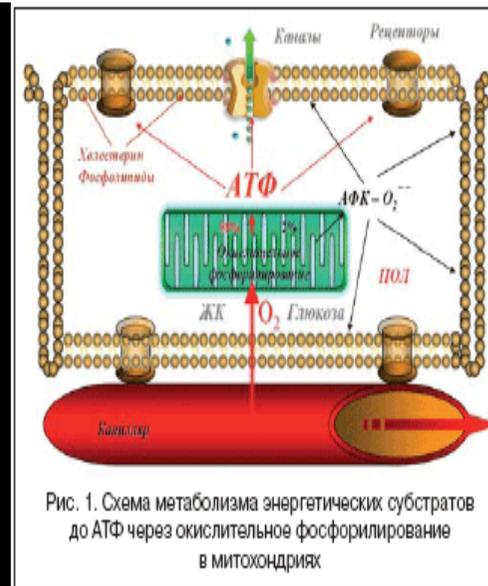


Рис. 2. Схема окислительного фосфорилирования в митохондриях и место приложения триметазидина

ТРИМЕТАЗИДИН

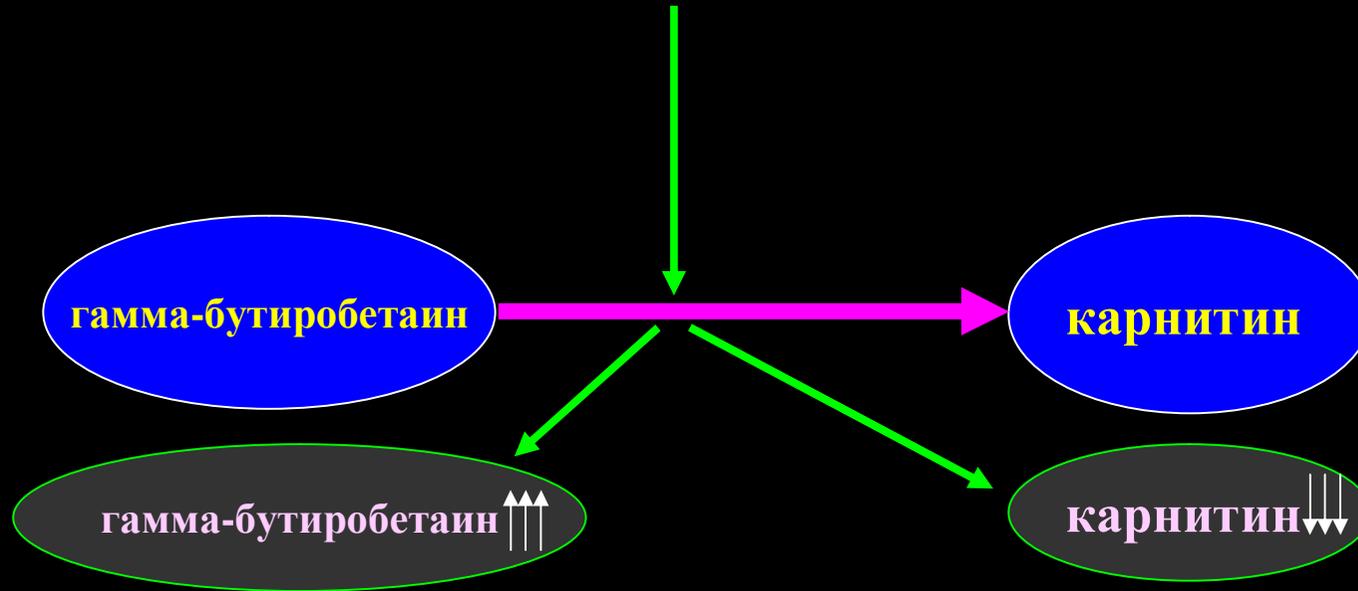
- ∅ Триметазидин модифицированного высвобождения (триметазидин МВ) может быть назначен в дозе 35 мг 2 раза в день на любом этапе терапии стабильной стенокардии для усиления антиангинальной эффективности β-адреноблокаторов, БМКК и нитратов.
- ∅ Наиболее изученный препарат с доказанными антиангинальными и антиишемическими свойствами.



Мельдоний (милдронат)

- ∅ Является структурным синтетическим аналогом гамма-бутиробетаина — предшественника карнитина.
- ∅ Ингибирует фермент гамма-бутиробетаин-гидроксилазу, снижает синтез карнитина и транспорт длинноцепочечных жирных кислот через клеточные мембраны, препятствует накоплению в клетках активированных форм неокисленных жирных кислот (в т.ч. ацилкарнитина, блокирующего доставку АТФ к органеллам клетки).
- ∅ Улучшает метаболические процессы.

Мельдоний (милдронат)



Повышается биосинтез NO

- Ø нормализуется тонус кровеносных сосудов
- Ø уменьшается агрегация тромбоцитов
- Ø уменьшается периферическое сопротивление сосудов

Ограничивается транспорт активированных форм жирных кислот в клетке

- предупреждаются повреждения клеточных мембран
- Ø восстанавливается транспорт АТФ в клетке
- Ø активируется гликолиз
- Ø увеличивается использование химически связанного кислорода

Мельдоний (милдронат)

Применение.

- ∅ **Пониженная работоспособность;**
- ∅ **Физическое перенапряжение, в т.ч. у спортсменов;**
- ∅ **Послеоперационный период для ускорения реабилитации.**
- ∅ **В составе комплексной терапии — ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), хроническая сердечная недостаточность, кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения (инсульт, цереброваскулярная недостаточность).**
- ∅ **Абстинентный синдром при хроническом алкоголизме (в сочетании со специфической терапией).**
- ∅ **В офтальмологии — гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая) — только для парабульбарного введения.**

Мельдоний (милдронат)

Способ применения и дозы.

∅ *Внутрь, в/в и в/м, парабульбарно.*

∅ Способ введения, дозы и продолжительность курса лечения устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, тяжести состояния и др.

Средние дозы для взрослых:

∅ при приеме внутрь — по 250 мг 2–4 раза в сутки,

∅ парентерально — 500 мг/сут,

∅ парабульбарно — 50 мг/сут.

Карнитин (левокарнитин, элькар)



Øэндогенное соединение, образуется из лизина и метионина в печени и почках (витамин группы В).

Øиграет важную роль в переносе длинноцепочечных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий.

Карнитин (левокарнитин, элькар)



- ∅ **L-карнитин** стимулирует образование ацетилкарнитина, усиливает окисление глюкозы и снижает β -окисление ЖК
- ∅ **Осуществляет контроль и модуляцию внутриклеточного пула CoA-SH, тем самым нормализует энергетический метаболизм, предотвращает лактат-ацидоз и нарушение структуры мембран**
- ∅ **Предотвращает индукцию апоптоза - способствует сохранности уровня кардиолипина, ингибирует синтез церамидов и активность каспаз - ключевых медиаторов апоптоза**
- ∅ **Повышает: синтез антипролиферативных, противовоспалительных антиоксидантных молекул (гемоксигеназы, NO-синтазы), активность глутатион-пероксидазы, глутатион-редуктазы и каталазы;**
- ∅ **Снижает образование супероксида и пероксинитрита**

Карнитин (левокарнитин, элькар)

- ∅ L-карнитин уменьшает количество эпизодов желудочковой тахикардии и ранних экстрасистол у пациентов в острый период инфаркта миокарда

Rizzon P et al // Eur Heart J.

1989 Jun;10(6):502-8

- ∅ L-карнитин эффективен для профилактики аневризмы левого желудочка после инфаркта миокарда:

- Уменьшается конечный диастолический объем (EDV)
- конечный систолический объема (ESV)

Iliceto S., et al. // J Am Coll

Cardiol.1995.August.Vol.26. №2. P.380–7

- ∅ L-карнитин снижает на 39% риск летального исхода в первые 5 дней при инфаркте миокарда

- ∅ L-карнитин снижает на 37,5% риск наступления смерти и развитие сердечной недостаточности в течение года у пациентов после ИМ

Tarantini G, et al. //

Cardiology.2006;106(4): 215-23

- ∅ L-карнитин снижает внутрибольничную летальность пациентов с кардиогенным шоком

Corbucci GG, et al // Int J Clin Pharmacol Res. 1993;13(2):87-91

Vahanian A., et al. Eur Heart Fail 2008; 10 (10): 933-89

Руководство Европейского общества кардиологов

по ведению больных с сердечной недостаточностью, 2008

// Dickstein K., et al. Eur Heart J 2008; 29 (19): 2388-442;

Карнитин (левокарнитин, элькар)

L-карнитин раствор для инъекций 100 мг/мл

Острый инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность	3-5 г/сут в/в, разделенных на 2-3 введения в первые 2-3 суток с последующим снижением дозы в 2 раза в/в или в/м на время нахождения пациента в кардиологическом отделении
Кардиогенный шок	3-5 г/сут в/в, разделенных на 2-3 введения до выхода пациента из шока

L-карнитин раствор для приема внутрь 300 мг/мл

Заболевания, сопровождающиеся недостатком карнитина или его повышенной потерей (кардиомиопатии и др.)	50 – 100 мг/кг/сут перорально, разделенных на 2-3 приема, в течение 3 - 4 месяцев
--	---

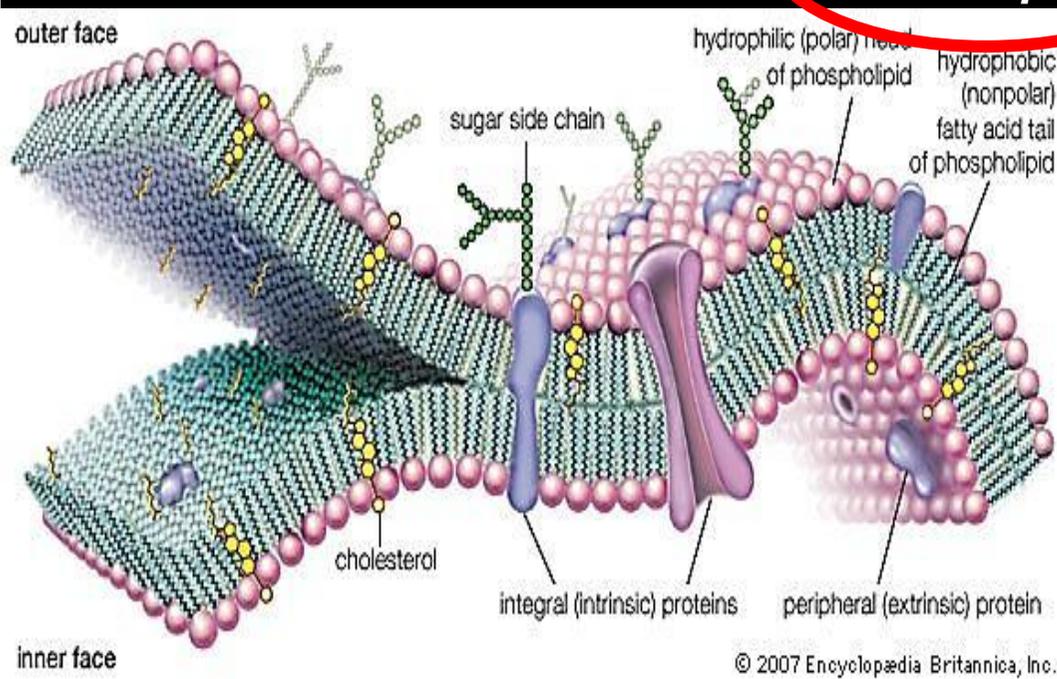
Мексикор

(этилметилгидроксипиридина сукцинат),

- Ø **Отличие от триметазидина** - прямое повышение энергосинтезирующей функции митохондрий, (увеличение доставки сукцината к ишемизированным клеткам, активация дыхательной цепи, - быстрый ресинтез АТФ)
- Ø **Выраженная антиоксидантная активность** - существенное уменьшение клинических проявлений окислительного стресса, одного из важнейших патогенетических факторов ИБС.

Как действуют омега-3 ПНЖК?

Жирные кислоты в мембране



При ишемии мембрана
теряет защитные
кислоты ЭПК и ДГК

Омакор встраивает кислоты
ЭПК и ДГК в поврежденную
мембрану клеток сердца и
восстанавливает их работу, а
также работу специальных
ионных каналов, которые
отвечают за нормальное
сокращение клетки сердца.

- Ø блокирует местные электрофизиологические эффекты ангиотензина II
- Ø предупреждает фиброз,
- Ø ремоделирование,
- Ø а так же апоптоз, вызванный ангиотензином

(Сазонтова Т.Г., Архипенко Ю.В. Механизмы кардиопротекторного действия полиненасыщенных жирных кислот класса n-3 // Патолог. физиология и эксперимент. терапия. - 1997. - № 2. - С. 41-46)

Многофакторное действие омега-3 ПНЖК



Омега-3 ПНЖК

Показания.

∅ В составе комбинированной терапии –
ишемической болезни сердца

Убидекаринон (Коэнзим Q10, убихинон, кудевита, Валеокор-Q10)

Фармакодинамика.

- ❌ Убидекаринон является эндогенным субстратом, принимает участие в переносе электронов в транспортной цепочке окислительно-восстановительных процессов, процессе обмена энергии, реакции окислительного фосфорилирования в дыхательной цепи митохондрий клеток.
- ❌ Участвует в процессах клеточного дыхания за счет увеличения синтеза аденозинтрифосфорной кислоты.
- ❌ Оказывает клинически значимое антиоксидантное действие.
- ❌ Предохраняет липиды клеточных мембран от перекисного окисления.
- ❌ Сокращает зону повреждения миокарда в условиях ишемии и реперфузии.



Убидекаринон (Коэнзим Q10, убихинон, кудевита, Валеокор-Q10)

Показания.

- ∅ В составе комбинированной терапии:
- ÿ ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- ÿ хроническая сердечная недостаточность II–III функционального класса по классификации NYHA.

Противопоказания.

- ∅ повышенная чувствительность к компонентам препарата;
- ∅ острый гломерулонефрит;
- ∅ язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии обострения);
- ∅ выраженная брадикардия (ЧСС <50 уд./мин);
- ∅ беременность и период лактации;
- ∅ возраст до 18 лет;
- ∅ непереносимость фруктозы и синдром нарушения всасывания глюкозы/галактозы или дефицит сахаразы/изомальтазы.



Убидекаринон

(Коэнзим Q10, убихинон, кудевита, Валеокор-Q10)

- ∅ **Мета-Анализ 8 РКИ по оценке терапевтического эффекта КоQ10 в кардиологии (при ИБС, Сн и др.)**
- ∅ **Мета-анализ 8 РКИ по применению КоQ10 при операциях на клапанах аорты и АКШ**

Клинические исследования в кардиологии

- ∅ **Оценка влияния КоQ10 и физической тренировки на функциональность миокарда и эндотелиальную функцию у больных ИБС с ХСН II-III ФК**
Lancisi Heart Institute, Via Conca, 71 Torrette di Ancona, Italy Belardinelli R et al//Eur Heart J. 2006 Nov;27(22):2675-81
- ∅ **Оценка влияния коэнзима Q10 на симптомы миопатии у больных принимающих статины**
Department of Surgery, Division of Cardiology, Stony Brook University, Stony Brook, NY, USA Caso G, et al// Am J Cardiol. 2007 May 15;99(10):1409-12
- ∅ **Оценка влияния КоQ10 на эндотелиальную функцию у больных СД II с эндотелиальной дисфункцией и принимающих статины**
School of Medicine and Pharmacology, Royal Perth Hospital Unit, University of Western Australia, Perth, Australia. Hamilton SJ, Watts GF et al // Diabetes Care. 2009 May;32(5):810-2
- ∅ **Оценка влияния КоQ10 на эндотелиальную функцию и активность супероксиддисмутазы у больных ИБС после ОИМ и АКШ / ЧКВ**
Institute of Biochemistry, Polytechnic University of the Marche, Via Ranieri, 60100 Ancona, Italy
- ∅ **Оценка влияния КоQ10 на эндотелиальную функцию больных СД II с дислипидемией**
Department of Medicine, University of Western Australia, Royal Perth Hospital, Perth, Australia
- ∅ **Оценка клинической эффективности и безопасности применения препарата Кудевита у больных ИБС с ХСН II-III ФК**
Научно-практический центр интервенционной кардиологии, Москва
Аронов Д.М., Иоселиани Д.Г. // CONSILIUM MEDICUM 2012; 14(1): 55-60
- ∅ **«Мультимаркерная оценка риска неблагоприятных исходов и влияние убидекаринона и омега-3 ПНЖК на прогноз при инфаркте миокарда с подъемом ST.**
СЗГМУ им Мечникова Санкт-Петербург. Кухарчик Г.А., Сечинава Л.Б., Бурбелло А.Т. 2013
- ∅ **Экспериментальные исследования**
- ∅ **В эксперименте изучены противоишемическая, кардиопротективная, антигипертензивная, антиоксидантная активность.**
Селезнева А.И., Макаров В.Г., Дьячук Г.И., Макарова М.Н., Забозлаев А.А., Ходько С.В., Ковалева М.А. Противоишемические свойства нового антиоксидантного препарата Валеокор-Q10 (экспериментальное исследование)//Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. Том 10. Вып. 2. 2012., С. 96
СЗГМУ им Мечникова Санкт-Петербург

Убидекаринон (Коэнзим Q10, убихинон, кудевита, Валеокор-Q10)

Побочные действия.

- ⊘ Возможны аллергические реакции (кожная сыпь, зуд), тошнота, диарея, изжога, боль в эпигастрии.

Взаимодействие.

- ⊘ Одновременное применение гиполипидемических препаратов (статины, фибраты), варфарина, бета-адреноблокаторов (атенолол, метопролол, пропранолол), трициклических антидепрессантов может приводить к снижению концентрации убидекаринона в плазме крови.
- ⊘ Убидекаринон может усиливать действие дилтиазема, метопролола, эналаприла и нитратов.



Убидекаринон (Коэнзим Q10, убихинон, кудевита, Валеокор-Q10)

Способ применения и дозы.

- ∅ *Внутрь*, после еды, по 150 мг (5 капс.), разделенных на 3–5 приемов в сутки. Длительность курса лечения — 1–3 мес.
- ∅ Увеличение продолжительности курса терапии и повторные курсы — по рекомендации врача.



Пробукол

- ❌ Антиоксидантными свойствами обладает пробукол, который также несколько снижает уровень ЛПНП, однако, еще в большей степени снижает уровень ЛПВП в плазме крови.
- ❌ Противоатеросклеротическое действие пробукола связывают в основном с его способностью предупреждать окисление атерогенных липопротеинов.
- ❌ Препарат оказывает некоторый терапевтический эффект при атеросклерозе, связанном с недостаточностью рецепторов ЛПНП.
- ❌ Однако, побочные эффекты, в частности, аритмогенное действие, ограничивают применение пробукола.

Препараты, препятствующие повреждению интимы сосудов

- Ø Блокируя действие брадикинина, он снижает проницаемость эндотелия для атерогенных ЛП.
- Ø Препятствует повреждению эндотелия сосудов.
- Ø Кроме того, пармидин способствует регенерации поврежденных эластичных и мышечных волокон стенки сосудов.

Препараты, препятствующие повреждению интимы сосудов

∅ Пармидин применяют в комплексной терапии атеросклероза, а также при ангиопатиях различного генеза.

∅ Назначают внутрь по 0,25—0,5 г 3-4 раза в день. Курс лечения 2—6 мес.

Пармидин основные побочные эффекты:

- ∅ Тошнота;
- ∅ Головная боль;
- ∅ Кожный зуд;
- ∅ Кожные аллергические реакции;
- ∅ Нарушения функции печени.

Клинико-фармакологические подходы к лечению стенокардии (АСС/АНА, 1999)

<i>Доказательность рекомендаций</i>	<i>ЛП</i>	<i>Примечание</i>
Класс I. Рекомендации с хорошо доказанной эффективностью	АСК (Аспирин)	При отсутствии противопоказаний
	β-Адреноблокаторы	У больных, ранее перенесших острый инфаркт миокарда, и у всех больных стенокардией при отсутствии противопоказаний
	БМКК и пролонгированные нитраты	При противопоказаниях к терапии β-адреноблокаторами
	БМКК и пролонгированные нитраты + β-адреноблокаторы	В случае неэффективности терапии одними β-адреноблокаторами
		В комбинации с более низкими дозами β-адреноблокаторов, если средне терапевтические дозы β-адреноблокаторов плохо переносятся
	Нитроглицерин	Сублингвально или в виде спрея для купирования приступов
Гиполипидемические препараты	У больных с уровнем холестерина выше 130 мг/дл (для достижения уровня холестерина ниже 130 мг/дл)	

Клинико-фармакологические подходы к лечению стенокардии (АСС/АНА, 1999)

<i>Доказательность рекомендаций</i>	<i>ЛП</i>	<i>Примечание</i>
Класс II. Рекомендации с менее доказанной эффективностью	Клопидогрел	При противопоказаниях к назначению аспирина
	Блокаторы медленных кальциевых каналов длительного действия	Вместо β-адреноблокаторов для начальной терапии стенокардии
	Непрямые антикоагулянты	В дополнение к лечению аспирином

Новые методики лечения ИБС

- ∅ Введение фактора роста гранулоцитов непосредственно в коронарную артерию (обнадеживающие результаты получены в исследовании FIRST – исследование эффективности FGF -2).
- ∅ Применение антикомплементарного препарата **пекселизумаба** (снижает летальность у больных с ИМ -COMPLY и SOMMA).
- ∅ Применение ингибиторов MMP.
- ∅ Увеличение экспрессии NO –синтетазы и простаглицлинсинтетазы.