

## ГИПЕРБАРИЧЕСКАЯ ОКСИГЕНАЦИЯ, АНТИГИПОКСАНТНАЯ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Г. Г. Жданов, И. М. Соколов

Саратовский государственный медицинский университет, Кафедра анестезиологии и реаниматологии, Саратов

### Hyperbaric Oxygenation, Antihypoxant and Antioxidant Therapy for Acute Myocardial Infarction

G. G. Zhdanov, I. M. Sokolov

Department of Anesthesiology and Resuscitation, Saratov State Medical University

В работе содержатся сведения о современных методах интенсивной терапии острого инфаркта миокарда (ОИМ) с применением гипербарической оксигенации (ГБО), антигипоксантов и антиоксидантов. Представленные сведения основаны на данных литературы и результатах собственных исследований, проведенных у 428 больных с острым инфарктом миокарда, у которых в динамике определяли газы крови, а также биохимические показатели, характеризующие состояние энергетического обмена и свободно-радикального перекисного окисления липидов (СР ПОЛ). В комплексной терапии острой стадии инфаркта миокарда наряду с традиционным стандартным лечением (тромболизис, ограничение зоны некроза, гемодинамическая разгрузка миокарда, смесь Лабори, антикоагулянты, дезагреганты и пр.) использовали сеансы ГБО и антиоксиданты. Проведенные исследования позволили обосновать возможность и целесообразность эффективного и безопасного использования ГБО при остром инфаркте миокарда. Приведены критерии отбора пациентов, которым следует использовать ГБО, сроки применения ГБО, выбор режимов баротерапии и характер сопутствующей терапии. Применение современных методов интенсивной терапии гипоксии при ОИМ (сочетание ГБО с антигипоксантами и антиоксидантами) позволяет уменьшить сроки пребывания больных в стационаре, в палатах реанимации и интенсивной терапии и заметно снизить летальность.

The paper contains information on the currently available methods for intensive care for acute myocardial infarction (AMI), by using hyperbaric oxygenation (HBO), antihypoxants, and antioxidants. The presented information is based on the data available in the literature and on the results of the authors' own studies made in 428 patients with AMI, in whom the time course of changes was determined in blood gas and in the biochemical parameters characterizing energy metabolism and free radical lipid peroxidation. Along with the conventional treatment (thrombolysis, restriction of a necrotic area, myocardial hemodynamic unloading, Labori mixture, anticoagulants, disaggregants, etc.), multimodality therapy for AMI used HBO sessions and antioxidants. The studies have provided evidence that it is possible and expedient to effectively and safely use HBO in AMI. Criteria for selecting the patients to undergo HBO, the time of its use, the choice of barotherapy regimes, and the nature of concomitant therapy are given. The application of the currently available methods for intensive care for hypoxia in AMI (HBO in combination with antihypoxants and antioxidants) can reduce the length of stay at hospital and in resuscitative and intensive care units and considerably decrease mortality rates.

В литературе давно сложилось определенное мнение [1], что универсальность гипоксии как типового патологического процесса определяет и универсальность использования гипербарической оксигенации (ГБО) в терапии широкого круга патологических состояний, в том числе и ишемической болезни сердца (ИБС). Ликвидируя гипоксию миокарда и последствия нарушений кислородного обеспечения тканей, обусловленных расстройствами системной гемодинамики, ГБО разрывает своего рода порочный круг, когда уже гипоксия тканей

ухудшает центральную гемодинамику, усугубляя сердечную недостаточность. В то же время механизмы влияния гипербарического кислорода на ткани и органы оказались не столь однозначными, их не следует сводить только к заместительному антигипоксическому эффекту. Широко известна инициация в условиях гипероксии свободно радикального окисления (СРО). Даже в терапевтическом режиме ГБО обладает способностью активировать образование перекисей [2, 3]. Степень активации процессов липопероксидации зависит

от нескольких факторов. Ведущим из них [1] считается исходная мощность антиоксидантной системы организма, а также ее реакция на гипероксию. В то же время эта сторона влияния гипербарического кислорода на организм рассматривается с позиций двойственного характера действия ГБО, как впрочем, и двойственного биологического значения самого кислорода. Многие положительные моменты данного метода связываются именно с активизацией кислородзависимых свободно-радикальных процессов.

Согласно адаптационно-метаболической концепции, развиваемой в работах А. Н. Леонова [4–6] и ряда других авторов [7–12], специфическое и неспецифическое действие гипербарического кислорода проявляется благодаря его фундаментальным свойствам — стимулирующему, ингибирующему и заместительному, придающим ему новую функцию адаптогенного регулятора биодинамики нормальной и патологической клетки. При этом реализуются три пусковых механизма реакций клетки на ГБО: прямое (включение кислорода в электронно-транспортные цепи митохондрий и эндоплазматического ретикулума), опосредованное (через свободные радикалы биомолекул, сопряженные метаболические пути) и рефлекторные (через нейрорецепторы).

Итак, четкую границу между антигипоксическим и гипероксическим действием ГБО провести сложно, ибо в условиях патологии эффект оксигенации складывается из их сочетания [3, 13].

К настоящему времени достаточно подробно изучены реакции здорового сердца на терапевтические режимы ГБО. К ним следует отнести снижение минутного объема сердца, в основе которого лежат брадикардия и уменьшение ударного выброса, а также ограничение сократительной функции миокарда, опосредованное нейрогуморальными механизмами. Умеренная активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), отмечаемая на фоне ГБО, не оказывает отрицательного инотропного эффекта, прямое же кардиодепрессивное действие гипероксии является следствием токсической дозы кислорода [1, 14, 15]. Некоторые авторы [3, 16–19] рассматривают снижение сократительной и насосной функций сердца в качестве приспособительной реакции на действие гипероксии. Подчеркивается адаптивный характер такой физиологической гиподисфункции сердца в условиях гипероксии, позволяющей предупредить чрезмерный рост напряжения кислорода в тканях.

В литературе уже давно обсуждается целесообразность применения ГБО в терапии коронарной болезни, в том числе и при явлениях сердечной недостаточности. Отмечен позитивный эффект ГБО [20, 21] у пациентов со стабильной стенокардией и иными хроническими формами

ИБС в плане усиления антиангинального эффекта нитратов, уменьшения частоты приступов при использовании режима ГБО 1,5 ата в течение 40 минут. Аналогичные режимы ГБО, применявшиеся в лечении застойной сердечной недостаточности [19, 22] также сопровождалось увеличением толерантности к физической нагрузке, ликвидацией приступов левожелудочковой недостаточности. Применение ГБО в терапии сердечной недостаточности при хронической ишемической болезни сердца приводит к увеличению сердечного выброса и сердечного индекса, улучшению показателей внешнего дыхания, нормализации кислотно-основного состояния [23].

В то же время, в других работах [24] при включении ГБО в терапию стабильной стенокардии и постинфарктного кардиосклероза, осложненного недостаточностью кровообращения, стабильного увеличения сократительной способности не выявлено. ГБО в виде монотерапии не приводит к значимым изменениям ударного и сердечного индексов, но в сочетании с препаратами инотропного действия отмечается улучшение показателей центральной гемодинамики.

К настоящему времени накопилось достаточно много свидетельств влияния ГБО на показатели функционального состояния миокарда у больных с ИБС [3, 18, 25]. Отмечено, что ГБО способствует нормализации гемодинамики при гипо- и гипердинамическом типах кровообращения, оказывая наиболее благоприятное воздействие на больных с признаками дилатации ЛЖ [26]. Эти сообщения относятся прежде всего к применению ГБО у пациентов со стабильными формами ИБС. Исследования, посвященные ОИМ, разноречивы, нередко базируются на небольшом материале, чаще экспериментального характера [27]. Вместе с тем, именно экспериментальные работы привлекли внимание к проблеме использования ГБО при ОИМ, осложненном артериальной гипоксемией. Многие авторы отмечают уменьшение как ишемии, так и зоны ишемического повреждения, увеличение  $PO_2$  при исходной артериальной гипоксемии, а также увеличение ударного выброса и минутного объема [3, 28–31].

Наряду со сторонниками активного использования ГБО при ОИМ этот метод имеет немало оппонентов. Снижение сократительной функции левого желудочка после 2-часового (!) сеанса ГБО при 2 ата, уменьшение коронарного кровотока и потребления кислорода в зоне ишемии, вазоспастическое действие ГБО, приводившее в эксперименте к увеличению зоны некроза, совпадение факта роста продукции свободных радикалов как при гипоксии и ишемии, так и при ГБО, рассматриваемое в качестве предпосылки усугубления повреждения миокарда — все это сформировало сдержанное отношение к возможности использо-

вания ГБО для коррекции коронарных расстройств [32, 33].

Разноречивыми представляются рекомендации в отношении сроков проведения первого сеанса оксигенотерапии, длительности сеанса и всего курса, нет согласованности и по вопросу о величине максимального давления во время сеансов и какой режим следует считать однозначно токсическим.

Таким образом, если патогенетическая обоснованность применения ГБО принципиальных возражений не находит, то отсутствие четкой регламентации методики проведения ГБО при ОИМ создает трудности для широкого его использования [20, 21, 26], а определенная разноречивость данных о влиянии ГБО на пропульсивную способность поврежденной сердечной мышцы ставит под сомнение, по мнению некоторых авторов, целесообразность включения ГБО в комплексную терапию ОИМ [34].

Приведенные ниже сведения о применении ГБО и других методов интенсивной терапии гипоксии при остром инфаркте миокарда основаны на данных литературы и наших многолетних исследованиях, проведенных у 428 больных ОИМ, среди которых были пациенты с осложненным и неосложненным течением заболевания, а также с летальным исходом. При дальнейшем анализе выделяли группы больных с трансмуральным инфарктом миокарда без предынфарктного синдрома и больных, у которых развитию инфаркта предшествовал период предынфарктной нестабильной стенокардии различных классов по Braunwald. В комплексной терапии острой стадии инфаркта миокарда наряду с традиционным стандартным лечением (тромболизис, ограничение зоны некроза, гемодинамическая разгрузка миокарда, смесь Лабори, антикоагулянты, дезагреганты и пр.) использовали сеансы ГБО и антиоксиданты. При поступлении и в динамике лечения исследовали газы крови, в том числе артериовенозную разницу по кислороду, а также пул адениловых нуклеотидов, активность сукцинатдегидрогеназы лимфоцитов и ряд показателей, характеризующих состояние СР ПОЛ — малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты, содержание витамина Е, перекисную резистентность эритроцитов, содержание ксантина, активность ксантиноксидазы, каталазы, супероксиддисмутаза, суммарную пероксидазную активность.

Проведенные исследования и данные литературы позволяют сделать вывод, что подход к назначению ГБО-терапии должен быть индивидуальным. При этом необходимо учитывать фон, на котором начинается оксигенация (гипоксия или нормоксия), биохимический статус пациента (состояние системы антиоксидантной защиты — АОЗ), выраженность коронарной патологии. На-

ши многолетние наблюдения показали, что опасность развития кислородной интоксикации чаще всего несколько преувеличиваются и не могут служить основанием для отказа в применении столь мощного средства антигипоксической терапии, каким является ГБО. Следует обратить внимание на выбор безопасных режимов ГБО, определение индивидуальной чувствительности к гипербарическому кислороду, контроль биохимических показателей, применение антиоксидантов [35–37].

Итак, при определении возможности и целесообразности использования данного метода интенсивной терапии для коррекции гипоксии в условиях острого коронарного синдрома приходится решать целый ряд вопросов:

1. Отбор пациентов.
2. Сроки применения ГБО.
3. Выбор режима баротерапии.
4. Характер сопутствующей терапии.

Не вызывает сомнений, что факт артериальной гипоксемии и нарушения утилизации кислорода, констатируемые у пациентов с ОИМ, являются серьезным поводом для выбора гипербаротерапии. Вместе с тем, для успешной реализации возможностей данного метода совершенно необходим определенный метаболический фон ОИМ, формирующийся в первые сутки болезни. Прежде всего, речь идет о том динамическом равновесии между системами свободно радикального окисления и антиоксидантной защиты [38, 39], которое совершенно определенно смещается в сторону преобладания липопероксидации на фоне ишемического повреждения сердечной мышцы.

Фазный характер динамики образования активных форм кислорода и мощности ферментативной антиоксидантной системы (АОС), констатированный при ОИМ в эксперименте [40, 41] и подтвержденный в клинической практике [42, 43], предполагает начало постепенного восстановления активности АОЗ практически со 2-х суток болезни, и в определенном смысле благоприятствует включению в этот период ГБО в терапию ОИМ. А показанное достоверное усиление ферментативной АО активности на фоне применения предлагаемой АО средств, либо их комбинаций, представляется залогом оптимального сочетания ГБО и АО терапии в комплексном лечении гипоксии при ОИМ.

Таким образом, одним из принципиальных моментов является начало гипербаротерапии со 2-х суток болезни, на фоне активной АО-терапии в режиме «малых доз»: компрессия — 3–5 мин, изопрессия при 1,3 ата с экспозицией 30–40 мин, декомпрессия — 8–10 мин. Ежедневно проводится по одному сеансу в течение 3–5 дней.

Выбор оптимального времени начала проведения ГБО и щадящие режимы гипероксигенации

Схема применения антиоксидантов у больных с ОИМ при проведении курса ГБО

Препараты	Разовая доза	Суточная доза	Частота введения
Мультибionта, мл	10,0	20,0	через 12 часов
Унитиол 5%, мл	10,0	20,0	через 12 часов
Никотиновая кислота, г	0,06	0,12	через 12 часов
Витамин Е, мг	200	600	через 8 часов
Мафусол, мл	200,0	400,0	через 12 часов

при малых давлениях, коротких экспозициях и небольшом числе сеансов — это первый компонент оптимизации ГБО при ОИМ!

Как уже упоминалось, большинство авторов склоняются к необходимости включения в медикаментозную терапию ОИМ до начала сеансов ГБО и на протяжении всего его курса препаратов антиоксидантного действия. В качестве варианта АО терапии в условиях ГБО может быть рассмотрена предложенная нами следующая схема [44] сочетания препаратов антиоксидантного действия: перорально назначается токоферол ацетат (витамин Е) в суточной дозе 600 мг, внутривенно вводятся 1% раствор никотиновой кислоты (120 мг в сутки) и комбинированный препарат Multibionta (10,0 мл капельно внутривенно в 200,0 мл гемодеза, гелофузина или 5% раствора глюкозы), содержащий помимо комплекса других витаминов, водорастворимые формы витаминов Е и А. Допустимо также включение в указанную схему инфузионного раствора мафусол, также обладающего выраженным антиоксидантным и антигипоксическим эффектом (табл.1). Мафусол вводится капельно внутривенно по 200,0–400,0 мл в зависимости от состояния больного.

Выраженным антиоксидантным эффектом обладает также унитиол, который вводится капельно внутривенно в виде 5% раствора по 10,0 мл 2–3 раза в сутки.

При использовании указанной схемы отмечается достоверное усиление ферментативной антиоксидантной активности, что свидетельствует об эффективности и безопасности данной методики в комплексном лечении гипоксии при ОИМ. К этому следует добавить, что если есть возможность, то необходимо в динамике проводить биохимические исследования крови, которые могут выявить ранние, доклинические признаки возможной кислородной интоксикации (активность супероксиддисмутазы, перекисная резистентность эритроцитов, содержание внеэритроцитарного гемоглобина и др.), что позволит сделать ГБО практически полностью безопасной.

Выраженность проявлений гипоксии, как впрочем, и формирование того или иного варианта метаболического ответа на развивающуюся гипоксию, следует непременно связывать с клиническими особенностями коронарной болезни. Среди них центральное место занимает период неста-

бильной стенокардии (ПНС) и такие его характеристики, как продолжительность и частота ангинозных приступов. Выделены [43] предикторы наиболее результативного и обоснованного использования ГБО у больных с острым коронарным синдромом: достаточно длительное прогрессирование стенокардии напряжения и непродолжительный период частых приступов стенокардии покоя и напряжения, что соответствует типам (классам) НС 1 и 3. Отмечено также, что достоверное смещение стационарного равновесия СРО и АОЗ в сторону преобладания АО активности, а также отсутствие значимой мембраномодификации констатируются при использовании ГБО в случаях развития повреждения миокарда после достаточно длительного (до 14-и суток) прединфарктного периода на фоне частых ангинозных болей. Отметим, что указанная направленность взаимоотношений рассматриваемых процессов совпадает с основными положениями адаптационно-метаболической концепции, развиваемой в работах А.Н.Леонова [4, 5, 6].

Констатируемый у больных ОИМ дилатационный синдром коррелирует со степенью артериальной гипоксемии. Указанное положение справедливо, прежде всего, для пациентов, уже имевших признаки хронической сердечной недостаточности, явившихся базой для прогрессирования постинфарктного ремоделирования. Вместе с тем, полученные в результате применения ГБО у пациентов ОИМ рост контрактильной и насосной функций сердца при параллельном уменьшении конечных систолического и диастолического размеров левого желудочка, а также диаметра левого предсердия, в том числе и при их исходном значимом увеличении [1, 43–46], дают основание утверждать, что тенденция к увеличению размеров левого предсердия и желудочка, определяемых в раннем постинфарктном периоде при доплерэхокардиографии является еще одним показанием к гипербаротерапии при ОИМ. Однако несомненные улучшения насосной и контрактильной функций сердца в целом характерны не для всех случаев использования ГБО в интенсивной терапии ОИМ. Рост фракции выброса, полученный в ходе сеансов ГБО, проведенных больным ОИМ, сопровождавшимся периодом ПНС, отмечается на фоне достоверного сокращения размеров полостей (особенно исходно дилатированных). Напротив, гипербаротерапия больных,

ОИМ у которых развился без периода ПНС, приводит к некоторому увеличению мембраномодификации при отсутствии прироста ферментативной активности АОС. Увеличение ударного объема и поддержание фракции выброса после ГБО достигается в этой группе за счет дальнейшей дилатации левых отделов сердца.

Таким образом, назначение ГБО пациентам ОИМ с предшествующим периодом нестабильной стенокардии представляется наиболее оправданным. Имеется в виду, что достаточно часто повторяющиеся эпизоды преходящей ишемии сердечной мышцы, за которыми следует восстановление адекватного кровоснабжения миокарда, составляющими сущность предынфарктного периода прогрессирования коронарных расстройств, несомненно, создают условия для некоторой адаптации клеток к негативным последствиям реперфузионной гипероксии. Предварительная адаптация миокарда к условиям гипероксии, по всей видимости, оказывает благоприятное влияние на функционирование кислородзависимых метаболических процессов и, как следствие, приводит к стабилизации и действительному росту контрактильных свойств сердечной мышцы. Такая своеобразная «реперфузионная тренировка» тканей и, прежде всего, миокарда к воздействию кислорода, в том числе и его активных форм, определяет, по нашему мнению, возможность успешного использования ГБО у пациентов с ОИМ.

Миокард, неподготовленный к явлениям гипероксии всем ходом развития коронарной болезни, не может реализовать все те возможности, которые открываются при ликвидации кислородной задолженности тканям. Адаптационные возможности системы АОЗ у больных без предынфарктного синдрома также представляются недостаточными для адекватной реакции ни на увеличение мощности антисистемы СРПОЛ в раннем реперфузионном периоде, ни на альтерирующее действие гипербарического кислорода, даже при условии параллельного медикаментозного усиления АО активности. Следует отметить, что в данном случае, по всей видимости, ГБО лишен своего стимулирующего влияния на АОЗ, столь ярко показанного в группе больных ОИМ с периодом ПНС. Ликвидация гипоксемии, являющаяся внешним показателем эффективности ГБО, не устраняет в полной мере внутренние противоречия взаимодействия систем, ответственных, в конечном счете, за обеспечение адекватного энергообмена клетки.

Гипероксигенация в этих условиях моделирует ситуацию, когда дополнительные порции кислорода не идут полностью на цели энергопродукции, а становятся определенным стимулом к запуску реакций, препятствующих этим процессам, особенно на истощение АОЗ.

Итак, еще один из определяющих критериев отбора пациентов с ОИМ для назначения ГБО — это наличие предынфарктного синдрома.

На основании вышеизложенного следует выделить ряд показаний для применения ГБО у больных с ОИМ:

1. уменьшение напряжения кислорода в артериальной крови (менее 70 мм рт. ст.);
2. снижение артерио-венозной разности по кислороду;
3. развитие ОИМ после периода нестабильной стенокардии;
4. высокая частота ангинозных приступов (более 3-х в течение суток);
5. длительный период ПНС 1-го класса по Braunwald;
6. средняя (до 14-и суток) продолжительность периода нестабильности, соответствующего 3-му классу по Braunwald;
7. констатация дилатации левых отделов сердца при проведении ДЭХОКГ в первые дни после инфаркта.

Резюмируя, еще раз выделим наиболее важные моменты, учет которых обязателен при проведении ГБО: отбор пациентов в зависимости от клинико-биохимического статуса, начало сеансов ГБО со 2-х суток ОИМ, использование режима «малых доз», включение антиоксидантов в комплексную терапию с 1-х суток болезни.

В завершении, несколько слов об отдаленных результатах использования гипербаротерапии при ОИМ.

При 5-летнем изучении [47] темпов развития сердечной недостаточности у больных ОИМ, одним из методов лечения которых являлась ГБО, были установлены следующие закономерности. Частота формирования хронической сердечной недостаточности (ХСН) высокого функционального класса (III, IV) выше (на 25%,  $R=0,59$ ;  $p=0,007$ ) в группе сравнения (сопоставимой по полу, возрасту, длительности наблюдения, сопутствующей патологии, локализации ИМ, его глубине и протяженности, характеру терапии в постинфарктном периоде с группой исследования, но не получавшей сеансы ГБО в период ОИМ), а величина фракции выброса достоверно выше (на 10%,  $R=0,72$ ;  $p=0,002$ ) у пациентов с Q-ИМ и с передней локализацией ИМ (на 9%,  $R=0,56$ ;  $p=0,03$ ), получавших гипербаротерапию. Подобная тенденция отмечена и в отношении темпов формирования и выраженности синдрома ремоделирования — размеры левых отделов сердца в группе исследования оказались значимо (на 5,83%,  $R=0,70$ ;  $p=0,007$ ) ниже, чем в группе сравнения, особенно в подгруппе с передней локализацией ИМ. Таким образом, активная заместительная гипероксигенация, проводимая пациентам с острым коронарным синдромом, по всей видимости, может оказать влияние на

отдаленные результаты лечения этой патологии, прежде всего в отношении темпов и выраженности развития синдрома ремоделирования сердца и ХСН. Упомянутая закономерность ассоциируется со следующими клиническими особенностями: развитие инфаркта после ПНС, передняя локализация, признаки Q-ИМ по данным ЭКГ, а также с высоким клиническим классом НС.

Учитывая важность применения в комплексной терапии ОИМ метаболических протекторов и проведения антигипоксической медикаментозной терапии, как в сочетании с ГБО, так и без нее, мы сочли целесообразным привести здесь основные сведения об используемых для этой цели препаратах, т.к. этот вопрос недостаточно освещен в литературе.

**Метаболические протекторы.** Это лекарственные средства, способствующие восстановлению энергодефицита в ишемизированном миокарде. Традиционно и чаще всего с этой целью используется хорошо зарекомендовавшая себя смесь «Лабори» (поляризующая смесь) — глюкозо-калиевый раствор с добавлением инсулина. Концентрация глюкозы и калия выбирается в зависимости от того, сколько жидкости может быть введено внутривенно без опасности для больного, и от уровня калия в плазме. Наиболее распространенный вариант — 4 г хлористого калия в 400,0 мл 10% раствора глюкозы и 6–8 ед. инсулина. Вводится капельно внутривенно один раз в сутки. Считается, что инсулин добавляется для лучшей утилизации глюкозы и проникновения калия в клетки. Однако есть мнение [48], что при нормально функционирующем инсулярном аппарате больного и медленном введении глюкозы (не более 0,5 г/кг в час), гипергликемии не возникает и экзогенный инсулин не нужен.

В качестве средства, улучшающего метаболизм в ишемизированном миокарде, хорошо зарекомендовал себя неотон итальянской фирмы, Альфа Вассерман, который по химической структуре аналогичен естественному метаболиту организма — креатинфосфату. Его количество быстро уменьшается при ишемии миокарда, а с исчерпанием запасов креатинфосфата мышечные клетки теряют способность сокращаться даже при достаточном содержании АТФ.

Экспериментальные и клинические исследования показали, что внутривенное введение неотона замедляет снижение сократительной способности сердечной мышцы при ишемии, ускоряет восстановление сократительной функции миокарда после реперфузии, уменьшает объем инфаркта миокарда за счет улучшения микроциркуляции в зоне ишемии, препятствует развитию гипоксической контрактуры миокарда. Клиническая эффективность неотона обусловлена, главным образом, его тормозящим влиянием на процессы деструк-

ции сарколеммы ишемизированного миокарда. У больных с ОИМ клинический эффект выражается в уменьшении частоты развития сердечной недостаточности и нарушений ритма сердца, снижении вероятности рецидивирующего течения заболевания.

При ОИМ неотон применяется в возможно ранние сроки после появления первых симптомов заболевания. Сначала он вводится внутривенно струйно в дозе 2–4 г, а затем — капельно по 4–6 г в 200,0 мл 5% раствора глюкозы в течение 2-х часов. В последующие дни препарат вводят 1–2 раза в сутки капельно внутривенно по 2–4 г в зависимости от состояния больного в течение 5–6 дней.

Перспективным средством нормализации метаболизма в ишемизированном миокарде является янтарная кислота в сочетании с различными витаминами. В последнее время появились сведения, основанные на клинических и экспериментальных исследованиях, об успешном применении при ишемии головного мозга и миокарда нового метаболического антигипоксанта цитофлавина [49]. Этот комплексный препарат содержит в своем составе янтарную кислоту, никотиновую кислоту, рибофлавин и рибоксин. Он выпускается в виде инфузионного раствора, а также в таблетках. В остром периоде заболевания цитофлавин вводится внутривенно, а в дальнейшем, в периоде реабилитации, переходят на прием таблеток. Исследования в этом направлении продолжаются.

Здесь следует еще раз напомнить, что для эффективной нормализации метаболических процессов в миокарде целесообразно использовать также различные методы оксигенации, в том числе ГБО.

**Антигипоксическая медикаментозная терапия.** В последние годы обязательным элементом интенсивной терапии любых критических состояний является использование препаратов-антигипоксантов, так как в их патогенезе всегда значительна роль гипоксического фактора. К антигипоксантам (АГ) относятся вещества, повышающие резистентность организма, либо отдельных органов к разным формам кислородной недостаточности. При этом четко выделяются две большие группы: специфического и неспецифического действия. У первых действие направлено либо на восстановление кислородо-транспортной функции крови, либо на восстановление активности энергосинтезирующих процессов (или предупреждающих ее потерю), либо на то и другое одновременно. Вторые — предупреждают нарушения различных немитохондриальных процессов и метаболических систем, вторично приводящих к нарушениям энергообмена.

К антигипоксантам специфического действия, как правило, относят:

1. Препараты, улучшающие транспортную функцию крови при гипоксии: а) увеличивающие кислородную емкость крови; б) увеличивающие сродство гемоглобина к кислороду.

2. Препараты, восстанавливающие нарушения функции энергообмена при гипоксии или предупреждающие их: а) антиацидотические средства, снижающие редокс-потенциал клетки при гипоксии; б) вещества с окислительно-восстановительными свойствами, восстанавливающие электрон-транспортную функцию дыхательной цепи при гипоксии; в) активаторы ферментов биологического окисления; г) субстраты компенсаторных метаболических путей энергообмена при гипоксии.

К антигипоксантам неспецифического действия относят: а) вещества, обладающие вазодилаторными свойствами; б) АО с антигипоксическими свойствами; в) ингибиторы каскада превращений арахидоновой кислоты; г) антагонисты кальция; д) вещества преимущественно центрального действия, снижающие интенсивность обменных процессов; е) активаторы простаглицлинового синтеза, действующие через рецепторы клетки.

Строго говоря, это деление достаточно условно, так как средства, преимущественно улучшающие процессы энергообмена клеток, обладают выраженными мембраностабилизирующими и АО свойствами, равно как и препараты второй группы, оказывающие «многоцелевое» действие и влияющие на разные звенья патологического процесса.

Таким образом, само понятие антигипоксической терапии трактуется весьма широко, во многом пересекаясь с сущностью противоишемической защиты, поскольку механизмы повреждающего эффекта гипоксии и ишемии однотипны.

Упоминаний об использовании разнообразных АГ в последние 15–20 лет накопилось значительное количество. В одном из последних исследований [34] приводится сравнительный анализ эффективности различных антигипоксантов, примененных в первые дни ОИМ. Значительный материал, включенный в исследование, дал основание авторам выделить наиболее действенные препараты, к которым отнесены амтизол, оксibuтират лития, пирacetам и рибоксин. Наименее эффективны — цитохром С, солкосерил и аспизол, промежуточное положение заняли олифен и милдронат.

Столь же емким представляется и определение антиоксидантных средств. Действительно, к ингибиторам перекисных процессов принято относить не только истинные АО, взаимодействующие собственно со свободными радикалами, но и иные соединения, ингибирующие реакции перекисидации путем влияния на одно из их звеньев. На-

конец, влияние на процессы ПОЛ может быть результатом косвенного действия, опосредованного воздействием на ферментативные системы радикалообразования, процессы гидролиза липидов, синтеза простаглицлинов и др.

На основании данных литературы [50] и наших исследований, основные группы антиоксидантов, ингибирующих процессы СР ПОЛ могут быть представлены следующим образом.

1. Антирадикальные препараты (истинные АО): а) фенольные соединения природного и синтетического происхождения (токоферолы, убихиноны, полифенольные растительные комплексы, 3,6-оксипиридины, фенозаны, ионол, витамины К, РР, А); б) 1,4-дигидропиридины и их производные; в) алифатические и серосодержащие соединения унитиол, гипосульфит и др.; г) некоторые органические кислоты (аскорбиновая, лимонная, никотиновая, янтарная и пр.);

2. Антиоксиданты ферменты и тушители активных форм кислорода — СОД, каталаза, церулоплазмин, маннитол, диметилсульфоксид, этанол, аминокислоты, L-метионин, альбумин, гистидин.

3. Ингибиторы систем образования активных форм кислорода — аллопуринол, ингибитор трипсина и др.

4. Блокаторы циклооксигеназного и липоксигеназного путей метаболизма арахидоновой кислоты — индометацин, ацетилсалициловая кислота и др.

5. Ингибиторы фосфолипаз — хлорпромазин, местные анестетики, антагонисты кальция.

6. Стабилизаторы мембран — стероиды, токоферолы, пипольфен, насыщенные жирные кислоты, ингибиторы протеолиза — гордокс, контрикал.

7. Хелаторы и восстановители металлов переменной валентности — тиолы, ЭДТА, АДФ, АМФ, десферриоксамин.

И все же в литературе чаще всего придерживаются следующего принципа деления препаратов на антигипоксанты и антиоксиданты. К первым относят соединения, улучшающие энергопродукцию, доставку энергетического субстрата и создающие условия для более экономного использования энергии. За антиоксидантами остается защита мембранных структур клетки от токсического действия активных форм кислорода. Здесь мы приведем некоторые сведения об антиоксидантах.

Свидетельств положительного антигипоксического (противоишемического) действия различных средств с АО действием к настоящему времени накопилось немало. Остановимся на некоторых из них.

Главные из этих соединений — токоферолы. Из них наиболее эффективным является ( $\alpha$ -токоферол (витамин Е), который хорошо изучен в качестве противоишемического средства как в эксперименте, так и в клинике. Он хорошо зарекомендовал

себя в качестве профилактического средства, снижающего риск коронарной недостаточности и темпы развития атеросклероза [51].

Столь же широко известен защитный эффект токоферола как мембраностабилизатора при индукции СР ПОЛ. Особенно эффективно применение витамина Е в комбинации с другими АО, например, в сочетании с селенитом натрия и другими витаминами.

Заслуживают внимания сообщения [39, 52] об успешном применении токоферола при экспериментальном инфаркте миокарда. Авторы отмечают быстрое снижение интенсивности ПОЛ с параллельным уменьшением процессов повреждения и ускорением репарации миокарда, что предполагает открытие новых путей лечения ОИМ с помощью антиоксидантов, сохраняющих мембранные клеточные структуры и создающие условия для оптимальной деятельности кардиомиоцитов. Аналогичные результаты при ОИМ были получены и в клинических условиях [41].

С другой стороны, обращают на себя внимание результаты некоторых завершенных эпидемиологически рандомизированных контролируемых исследований, посвященных влиянию витамин-антиоксидантов на риск сердечно-сосудистых заболеваний. По некоторым данным [53], ни в одной из обследованных популяций, где в качестве профилактического средства использовались токоферол, либо его комбинация с селеном и каротином, снижения смертности по сравнению с контролем установлено не было. Сходные тенденции выявлены и в аналогичном исследовании, касавшемся витамина С. Авторы подчеркивают необходимость продолжения широких рандомизированных контролируемых исследований.

Определенный интерес представляет сведения о применении синтетического АО дибунола и его аналога пробукола (липомала) в терапии различных (как правило, все же стабильных) форм ИБС. Наряду с гипохолестеринемическим эффектом констатируется увеличение активности СОД и глутатионпероксидазы [6, 54].

Возлагавшиеся большие надежды на АО препарат для инфузионного введения триметазидин и его пероральный аналог предуктал, до настоящего времени не нашли убедительных клинических подтверждений. В частности, завершившийся в 1995 г. международный проект EMIP, включавший в себя несколько популяционных рандомизированных исследований в ряде стран Европы, не показал действенного влияния предуктала на прогноз ОИМ. Вероятно, этот препарат, являющийся новым цитопротектором, наиболее эффективен при лечении стабильных форм стенокардии [55].

Среди других препаратов с АО эффектом имеются сведения о позитивном влиянии на процессы ПОЛ при экспериментальном ишемическом

повреждении сердечной мышцы актовегина и эссенциале, а при клиническом инфаркте миокарда — ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента каптоприла и рамиприла. В терапии нестабильной стенокардии и аритмических вариантов ИБС находили свое применение милдронат, препараты аскорбиновой и никотиновой кислот.

Наконец, имеется относительно новый класс гипохолестеринемических средств — статины, которые привлекают также своим антигипоксическим действием. В частности, ловастатин (мевакор) уменьшает гипоксию миокарда за счет нормализации липидного состава крови и улучшения тканевой диффузии кислорода [56].

В заключение следует отметить следующее:

- механизм действия большинства АО средств сложен и не ограничивается только антирадикальным;

- наибольшую эффективность препараты с АО действием показали в комбинации и на этапе, предшествующем ишемическому повреждению;

- к настоящему времени наиболее изучены токоферолы, а преимущественное применение в клинике нашли средства для перорального приема.

По нашим данным, при использовании АО при ОИМ прежде всего следует выделить круг пациентов, назначение которым этих препаратов является предпочтительным. Вновь отметим важность учета особенностей клинического развития заболевания. Установленные отличия состояния активности системы антиоксидантной защиты в первые сутки ОИМ у пациентов с различным течением коронарной болезни могут ориентировать врача в плане объема и характера терапии. Имеются в виду наличие ПНС и ее класс.

Нами констатируется, что у пациентов с ОИМ можно выделить два варианта развития предынфарктного синдрома, приводящего к формированию адекватной реакции АОЗ на индукцию свободно-радикального перекисного окисления липидов в первые сутки после инфаркта: а) постепенно нарастающий достаточно длительный период стенокардии напряжения (14–30 суток); б) короткий период (до 7 суток) тяжелых спонтанных стенокардитических приступов, завершающихся развитием ОИМ.

Длительный волнообразный период нестабильности у пациентов со 2-м и 3-м классом ПНС, особенно с редкими, но преимущественно спонтанными ангинозными приступами, приводит к очевидному истощению регуляторных механизмов, поддерживающих структурно-функциональную состоятельность мембранных образований. Такая клиническая форма ОИМ, как впрочем, и вариант развития ишемического повреждения без предынфарктного синдрома, являются поводом для попыток преимущественного медикаментозного усиления мощности сис-

Схема применения антиоксидантов в первые сутки ОИМ

Препараты	Разовая доза	Суточная доза	Частота введения
Натрия оксibuтират, г	2,0	4,0	Через 12 часов
Аскорбиновая кислота, г	0,5	2,0	Через 6 часов
Мультибионта, мл	10,0	20,0	Через 12 часов
Никотиновая кислота, г	0,06	0,12	Через 12 часов
Маннитол, г	20,0–40,0	120,0–150,0	Через 8 часов
Мафусол, мл	200,0	400,0	Через 12 часов

темы АОЗ. Этот компонент интенсивной терапии становится первоочередным и преобладающим при выборе метода коррекции гипоксии при данном варианте ОИМ.

Для достижения наиболее полного антирадикального эффекта целесообразно использовать комбинацию различных лекарственных средств, обладающих АО свойствами и различающихся по механизму действия. Нами рекомендуется следующая комбинация препаратов, которая оказалась наиболее эффективной — внутривенно аскорбиновая и никотиновая кислоты, мультибионта, 20% раствор натрия оксibuтирата в составе глюкозокалиевой смеси, маннитол (табл. 2):

Такая терапия проводится в течение 24 часов. Затем частота введения аскорбиновой кислоты уменьшается до 2 раз в сутки, введение маннитола прекращается, оксibuтират натрия вводится первые 48 часов, никотиновая кислота — первые 7–10 суток.

Суммарный эффект приведенной комбинации препаратов обусловлен воздействием по четырем направлениям:

- 1) антирадикальное действие истинных АО — аскорбиновая и никотиновая кислоты;
- 2) взаимодействие активных форм кислорода с «ловушками» свободных радикалов — маннитол;
- 3) действие антигипоксантов, улучшающих кислородоснабжение тканей — оксibuтират натрия;
- 4) снятие ингибирующего влияния свободных радикалов и продуктов ПОЛ на ферменты АОЗ.

Итак, выраженное угнетение АОЗ, констатируемое, как правило, у пациентов с осложненным ОИМ, развивающимся без предынфарктного синдрома, либо после затянувшегося периода нестабильности 2-го и 3-го классов, является поводом для активной медикаментозной регуляции мощности АОС на базе применения комбинации лекарственных средств, обладающих АО свойствами и различающихся по механизму действия.

#### Литература

1. Петровский Б. В., Ефуди С. Н., Демуров Е. А., Родионов В. В. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система. М.: Наука; 1987.
2. Коломейцева С. П., Карданова Н. К., Томашевич Н. Г. и др. Гипербарическая оксигенация в комплексной терапии ишемической болезни сердца. В кн.: Материалы 7 Междунар. конгр. Гипербарическая медицина. М.; 1983. 47–54.
3. Ефуди С. Н., Демуров Е. А., Проскоряков В. В. и др. Использование гипербарической оксигенации при остром инфаркте миокарда. В кн.: Материалы 7 Междунар. конгр. Гипербарическая медицина. М.; 1983. 40–43.
4. Леонов А. Н. Биоэнергетические, дезинтоксикационные и биосинтетические механизмы гипербарической кислородной терапии. В кн.: Тез. 3 симпозиум. Гипербарическая оксигенация (в хирургии и реаниматологии). М.; 1985. 153–155.
5. Леонов А. Н. Гипероксия. Адаптационно-метаболическая концепция саногенеза. I. Общая характеристика механизмов гипербарической кислородной терапии. Бюл. гипербарич. биологии и медицины. (Воронеж) 1993; 1(1–4): 69.
6. Леонов А. Н. Гипербарическая оксигенация как метод интенсивной терапии. Анестезиология и реаниматология 1996; 5: 17–20.

7. *Исаков Ю. В., Романенко М. В., Юфит И. С. и др.* Гипербарическая оксигенация при неотложных состояниях. М.;1988.
8. *Елисеев В. В., Крылова И. Б., Овчинникова А. Г.* Гемодинамические и метаболические эффекты аденозина при экспериментальном инфаркте миокарда. Кардиология 1988; 11: 103–106.
9. *Кимбарская Е. М., Лауриненко В. С., Кирьякулов Г. Р. и др.* Реактивные изменения сосудистого русла и нервного аппарата ряда органов под влиянием гипербарической оксигенации в эксперименте и при патологии. Морфология (Киев) 1986; 10: 3–6.
10. *Казанцева Н. В.* Клиническая эффективность различных режимов гипербарической оксигенации при лечении мозгового инсульта. Гипербарическая физиология и медицина 1996; 1: 8–13.
11. *Петров А. В., Быков Э. Г., Антонова Е. И. и др.* Морфологические критерии физиологической и метаболической адаптации в условиях гипербарической кислородной терапии. В кн.: Тез. докл. 3 симпозиум. Гипербарическая оксигенация (в хирургии и реаниматологии). М.; 1985. (2) 88–89.
12. *Рафиков А. М.* Гипербарическая оксигенация как метод лечения и изучения мозга. В кн.: Вопросы патологии мозгового кровообращения в нейрохирургической клинике: Сб. науч. тр. Л.; 1987: 47–51.
13. *Аксельрод А. Ю., Харитонов С. А.* Показания к ГБО в отечественной и мировой клинической практике. Анестезиология и реаниматология 1989; 6: 71.
14. *Гусев Е. И., Казанцева Н. В.* Гипербарическая оксигенация при лечении больных мозговым инсультом. М.; 1992.
15. *Воробьев К. П.* Изменение реактивности к гипоксии на этапах сеанса ГБО. В кн.: Гипербарическая физиология и медицина. Тез. докл. 2 Всерос. науч.-практ. конф. Клинические проблемы гипербарической медицины. Гипербарическая физиология и медицина. 1996; 4.
16. *Анджелов Г. О.* Гипербарооксигенотерапия при ишемической болезни сердца. В кн.: Гипербарическая оксигенация. М.; 1975.
17. *Алмазов В. А., Ермилов Л. П., Кулешова Э. В.* Нестабильная стенокардия: вопросы диагностики, патогенеза и лечебной тактики. Кардиология 1984; 10: 5–11.
18. *Демуров Е. А., Высоцкий М. В., Шпектор В. А. и др.* Механизмы последствий гипербарической оксигенации на сердце. В кн.: Тез. докл. 1 Рос. конгр. по патофизиологии. Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы. М.;1996.
19. *Ефрун С. Н., Кун И. С., Топчиашвили Г. С. и др.* Использование ГБО для лечения застойной сердечной недостаточности кровообращения 2А стадии у больных с приобретенными пороками сердца. В кн.: Гипербарическая оксигенация: Сб. науч. тр. М.; 1980.
20. *Серяков В. В., Бокарев Н. В., Бурчакова Г. И. и др.* Влияние ГБО на частоту синдрома отмены антиангинальных препаратов у больных со стенокардией. Кардиология 1991; 10: 32–33.
21. *Серяков В. В., Коновалова Г. Г., Сидоренко Б. А., Ланкин В. З.* Гипербарическая оксигенация и антиангинальные препараты: влияние на содержание малонового диальдегида и активность антиоксидантных ферментов крови у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1992; 6: 25–27.
22. *Карданова Н. К., Андрюкова Е. И., Коломейцева С. П. и др.* К оценке эффективности ГБО в комплексной терапии ишемической болезни сердца. Гипербарическая оксигенация: Сб. науч. тр. М.; 1980. 26–27.
23. *Ашурова Л. Д., Родионов В. В.* Гипербарическая оксигенация в терапии сердечной недостаточности при хронической ишемической болезни сердца. Гипербарическая оксигенация: Сб. науч. труд. М.; 1980: 15–16.
24. *Архипенко Ю. В., Биленко М. В., Добрин С. К. и др.* Повреждение саркоплазматического ретикулула скелетных мышц при ишемии: роль перекисного окисления липидов. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1977; 6: 683–686.
25. *Ефрун С. Н., Демуров Е. А.* О природе положительного эффекта ГБО. Анестезиология и реаниматология 1989; 6: 69.
26. *Ерошина В. А., Гасилин В. С., Голяков В. Н., Вахлаков А. Н.* Влияние ГБО на показатели функционального состояния миокарда у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология 1986; 10: 61–65.
27. *Шляпников В. Н., Удлова М. В., Махова А. В. и др.* Гипербарическая оксигенация при экспериментальном инфаркте миокарда и атеросклерозе. В кн.: Гипербарическая оксигенация. М.; 1975. (2) 145–146.
28. *Белов Ю. В.* Гипероксигенация как метод защиты миокарда от последующего ишемического повреждения. В кн.: Гипербарическая оксигенация. Куйбышев, 1979: 28–33.
29. *Киреева Л. А., Леонов А. Н., Поляков П. В.* Элементы адаптационно-иммунных механизмов гипербарической оксигенации при острой сердечной недостаточности. Тез. докл. 2 Всерос. науч.-практ. конф. Клинические проблемы гипербарической медицины. Гипербарическая физиология и медицина 1996; 4: 27–28.
30. *Mangano D. T.* Perioperative cardiac morbidity. Jn: 9th ASEAN Congress of Anaesthesiologists. 23-26 November, 1995: 91.
31. *Lake C. L.* Perioperative Myocardial Ischemia: Management and Prevention. 9th ASEAN Congress of Anaesthesiologists. 23–26 November, 1995: 90.
32. *Hammond B., Kontos H., Hess M.* Oxygen radicals in the adult respiratory distress syndrome, in myocardial ischemia and reperfusion injury, and cerebral vascular damage. Canad. J. Physiol. Pharmacol. 1985; 63: 173–187.
33. *Меерсон Ф. З.* Стресс-лимитирующие системы и проблема защиты от аритмий. Кардиология 1987; 7: 5.
34. *Семиголовский Н. Ю., Оболенский С. В., Рыбкин М. П. и др.* Сравнительная оценка эффективности 10 антигипоксических средств в остром периоде инфаркта миокарда. Международные медицинские обзоры 1994; 5: 334–339.
35. *Жданов Г. Г.* Диагностика и профилактика кислородной интоксикации при ГБО. В кн.: Тез. докл. 2 Всерос. науч.-практ. конф. Клинические проблемы гипербарической медицины. Гипербарическая физиология и медицина. 1996; 4: 30.
36. *Жданов Г. Г., Соколов И. М.* Новые пути использования ГБО при остром инфаркте миокарда. Гипербарическая физиология и медицина 1998; 1: 13–20.
37. *Симонова М. И.* Критерии эффективности и выявление ранних признаков кислородной интоксикации при лечебном применении гипербарической оксигенации: дис... канд. мед. наук. Саратов; 1991.
38. *Крыжановский Г. Н.* Патология регуляторных механизмов. Патол. физиология и эксперим. терапия 1990; 2: 3–8.
39. *Крыжановский Г. Н.* Патология регуляции как патофизиологическая проблема. В кн.: Тез. докл. 1 Рос. конгр. по патофизиологии Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы. М.; 1996. 19.
40. *Кудрин А. Н., Смоленский В. С., Козан А. Х.* Антиоксиданты в терапии экспериментальной ишемии миокарда и ИБС. Кардиология 1988; 7: 115–121.
41. *Кудрин А. Н., Козан А. Х., Николаев С. М.* Ингибирование свободнорадикальных процессов антиоксидантами — облигатный принцип профилактики ишемии и инфаркта миокарда. В кн.: Тез. докл. 1 Рос. конгр. по патофизиологии Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы. М., 1996. 198.
42. *Рубин В. И., Соколов И. М.* Клеточный метаболизм, его регуляция и нарушения при остром инфаркте миокарда. Саратов: Изд-во Саратовского мед. у-та; 1995.
43. *Жданов Г. Г., Соколов И. М.* Метаболический ответ на ишемическое повреждение. Вестн. интенс. тер. 1996; 4: 25–28.
44. *Жданов Г. Г., Соколов И. М.* Острый инфаркт миокарда (принципы реанимации и интенсивной терапии). Саратов: Изд-во Саратовского мед. у-та; 1999.
45. *Соколов И. М.* Антиоксидантная терапия и гипербарическая оксигенация при остром инфаркте миокарда. В кн.: Сб. тр. СГМУ Клиническая фармакология практическому здравоохранению, Саратов; 1998. 51–25.
46. *Жданов Г. Г., Соколов И. М.* Интенсивная терапия острого инфаркта миокарда — традиционные и новые подходы. В кн.: 7 Всерос. съезд анестезиологов и реаниматологов. Лекции и программные доклады. СПб.; 2000. 34–37.
47. *Соколов И. М., Карабалиева С. К.* Темпы развития хронической сердечной недостаточности у больных с острыми формами ИБС. В кн.: Тез. докл. 5 ежегодной конф. общ-ва специалистов по сердечной недостаточности. М.; 2004. 113.
48. *Кассиль В. Л.* О «принципе Мерилин Монро» в интенсивной терапии. Вестн. интенс. тер. 1995; 1: 57–58.
49. *Бульон В. В., Хныченко Л. К., Сапронов Н. С. и др.* Использование цитофлавина для коррекции последствий ишемического повреждения миокарда. Эксперимент. и клинич. фармакология 2002; 65 (1): 27–29.
50. *Биленко М. В.* Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина; 1989.
51. *Enstrom J. E., Kavin L. E., Klein M. A.* Vitavin C intake and mortality among a sample of the United Stated population. Epidemiology 1993; 3: 194–202.
52. *Матвеев П. Ш., Сисакян С. А.* Об успешном применении токоферола при экспериментальном инфаркте миокарда; 1996.
53. *Jha P., Flether M., Lonn E.* The antioxidant vitamins and cardiovascular disease. A critical review of epidemiologic and clinical data. Ann. Intern. Med. 1995; 123: 860–872.
54. *Михин В. П.* Комплексное применение антигипоксических и антиангинальных средств у больных ИБС с целью вторичной профилактики атеросклероза. В кн.: Тез. докл. 5 Всерос. съезда кардиологов. Челябинск; 1998. 124.
55. *Fox K. M., Milcahy D., Purcell H.* Unstable and stable angina. Eur. Heart. J. 1993; 14 (Sup. F): 16–17.
56. *Липовицкий Б. М., Константинов В. О., Васильева Л. Е. и др.* Результаты длительного лечения ловастином больных с первичной гиперлипидемией 2 типа. Кардиология 1995; 7: 32–37.

Поступила 20. 04. 05