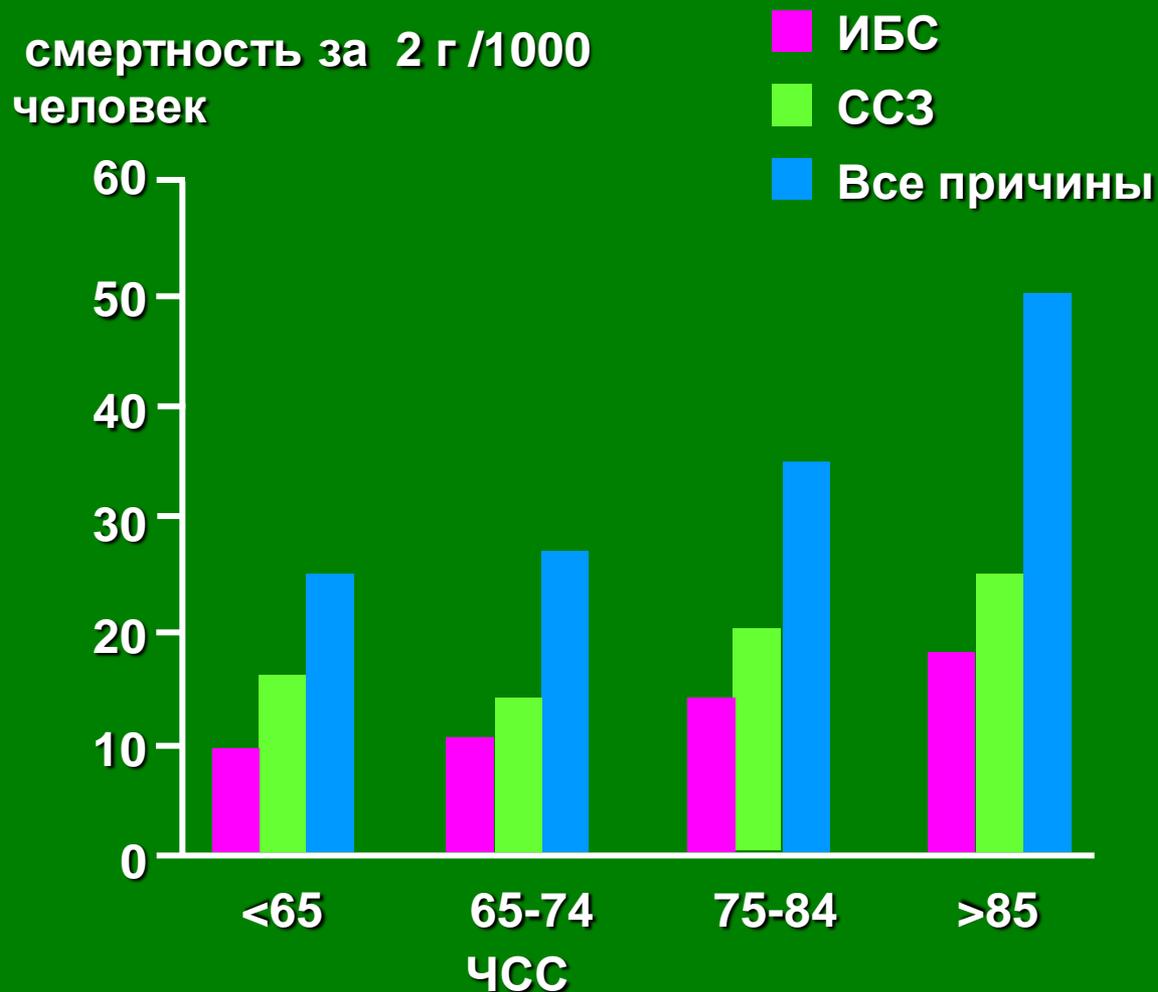


СТАНДАРТЫ ПРИМЕНЕНИЯ БЛОКАТОРОВ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Доцент кафедры кардиологии и
функциональной
диагностики ИМАПО им П.Л.Шупика,
канд.мед.наук
ДАВЫДОВА И.В.

Связь смертности и ЧСС



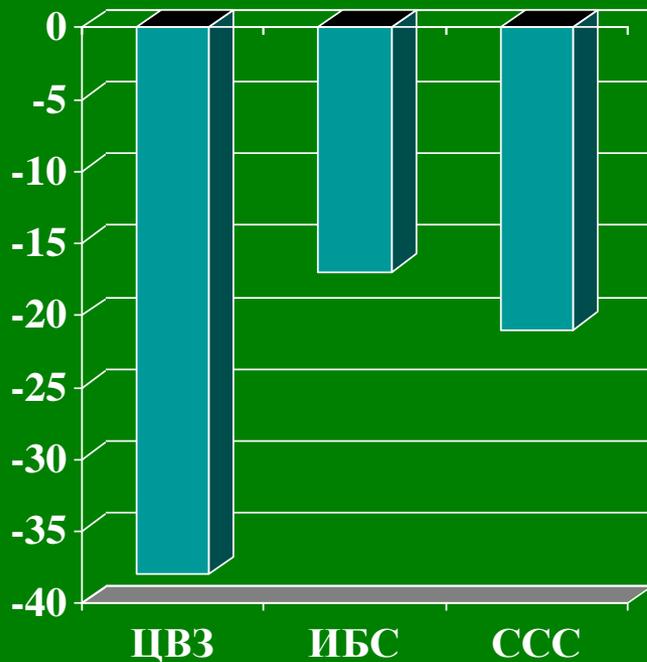
ЭТАПЫ РАЗРАБОТКИ β- АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- 1895: антигипертензивный эффект экстракта из надпочечников
- 1910: "симпатомиметики" (H. Dale)
- 1948: открытие α- и β-адренорецепторов (R. Ahlquist)
- конец 1950-х: фармакологическая блокада α- и β-адренорецепторов
- 1962: появление первых препаратов β-АБ
- 1967: открытие подтипов β₁- и β₂-рецепторов (A. Lands)
- конец 1960-х: концепция селективной β-адреноблокады
- 1988: присуждение Нобелевской премии по медицине J. Black - автору концепции β-адреноблокады

ЭВОЛЮЦИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- Начало 1960-х: лечение стенокардии и аритмий
- 1964: антигипертензивное действие β-АБ
- 1960-70: гипертрофическая КМП, пролапс МК, мигрень, глаукома, тиреотоксикоз
- С 1984: антигипертензивные средства 1-го выбора, наряду с диуретиками (JNC-III), при неосложненной АГ и АГ после ИМ (JNC-VI, 1997)
- 1980-90-е: лечение и вторичная профилактика ИМ и ВКС
- С 1993: улучшение прогноза больных с ХСН (MDC, US Carvedilol, CIBIS-II, MERIT-HF)

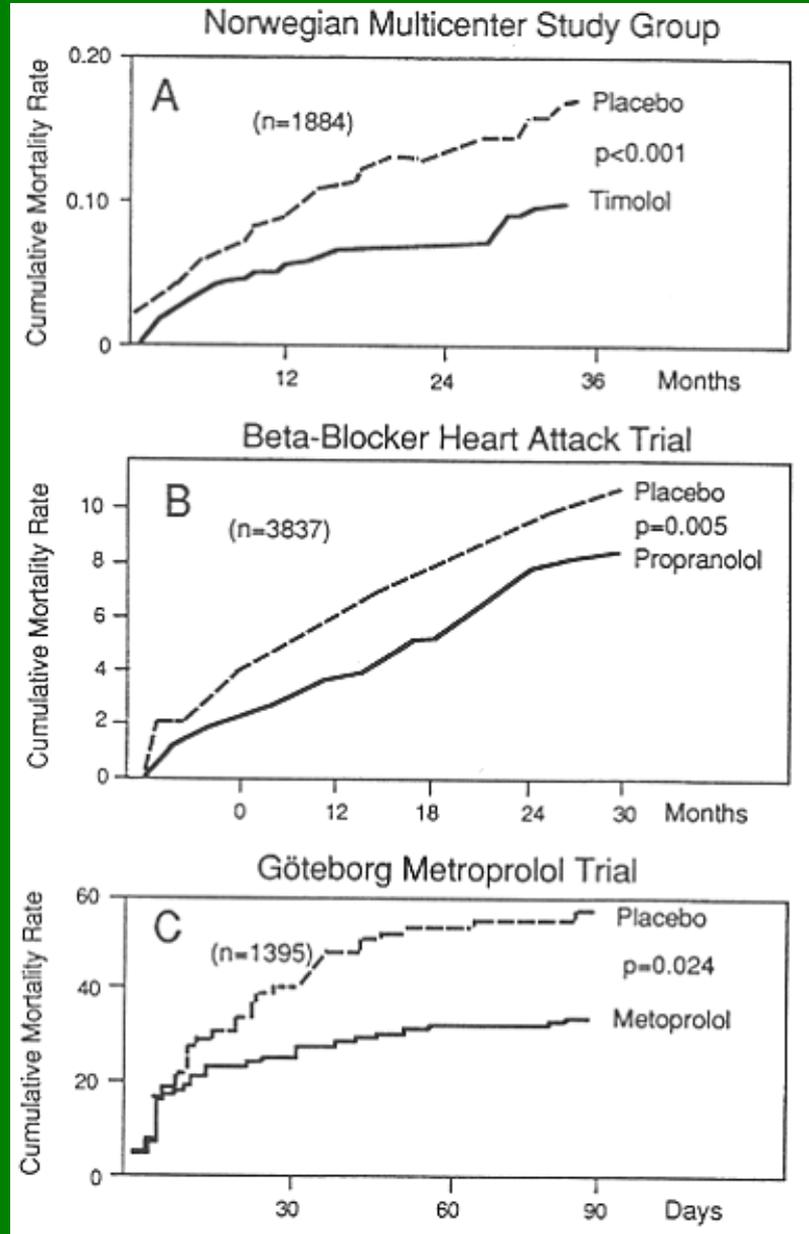
ДОКАЗАННЫЕ ЭФФЕКТЫ БЕТА-АБ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ



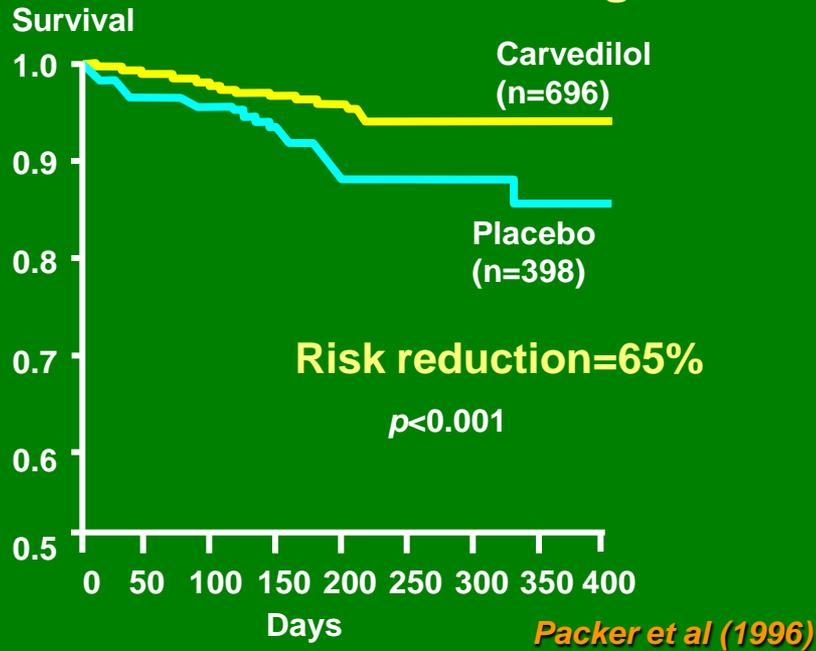
- Снижение риска общей смертности на 43%, инсульта на 25–47% (в т.ч. фатального), инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности на 27%, в том числе и у пожилых (SHEEP, STOP-Hypertension, MRC, HER)
- Столь же эффективны, как диуретики (IPPPSH, MAPHY, MRC), ингибиторы АПФ (CAPPP), антагонисты кальция (CONVINCE)
- Эффективны у больных с сахарным диабетом (UK-PDS)

ВЛИЯНИЕ БЕТА-АБ НА СМЕРТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С ИБС

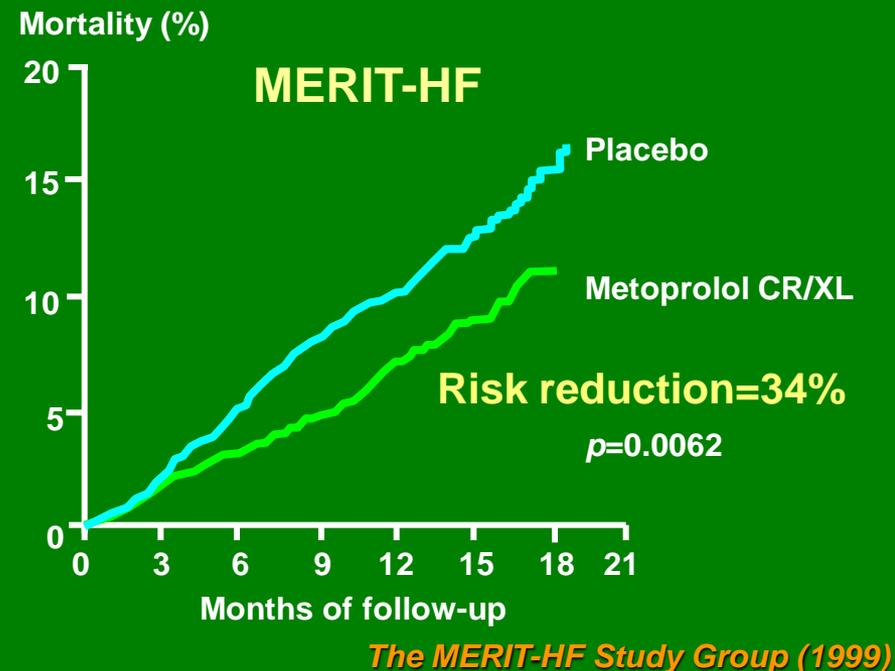
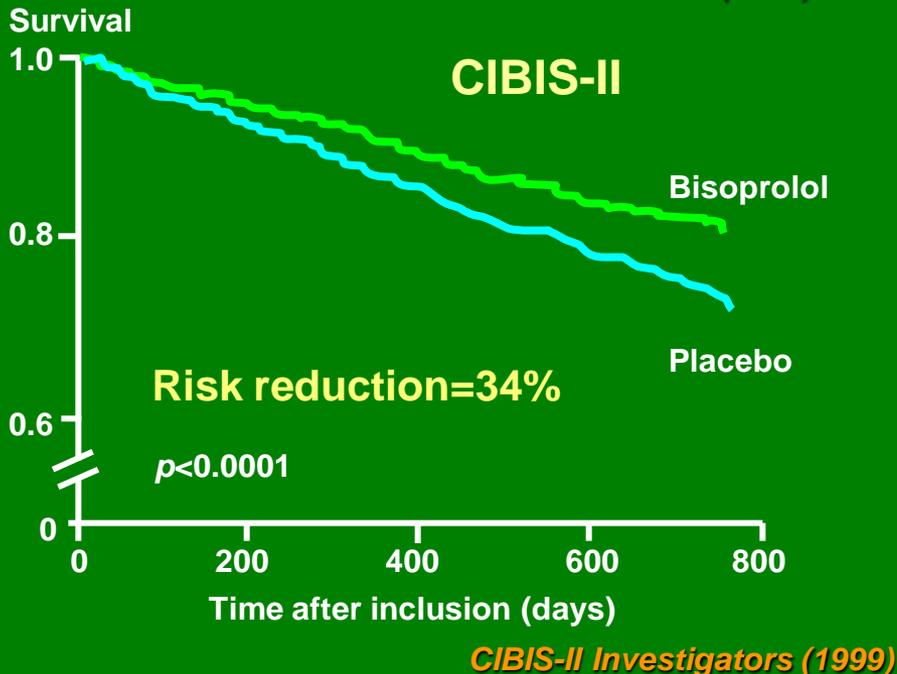
В трех крупномасштабных рандомизированных исследованиях у больных, перенесших ИМ, было продемонстрировано достоверное снижение смертности на фоне приема бета-АБ по сравнению с плацебо.



US Carvedilol Programme



**БЕТА-БЛОКАТОРЫ
ПРИ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ:
ВЛИЯНИЕ НА
СМЕРТНОСТЬ**



Механизмы антигипертензивного действия β -блокаторов

- уменьшение сердечного выброса
- торможение секреции ренина
- перестройка барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса

НО!

Вазоконстрикция

+ β_1 блокада – сужение коронарных
сосудов

Классификация β - адреноблокаторов

I. Неселективные:

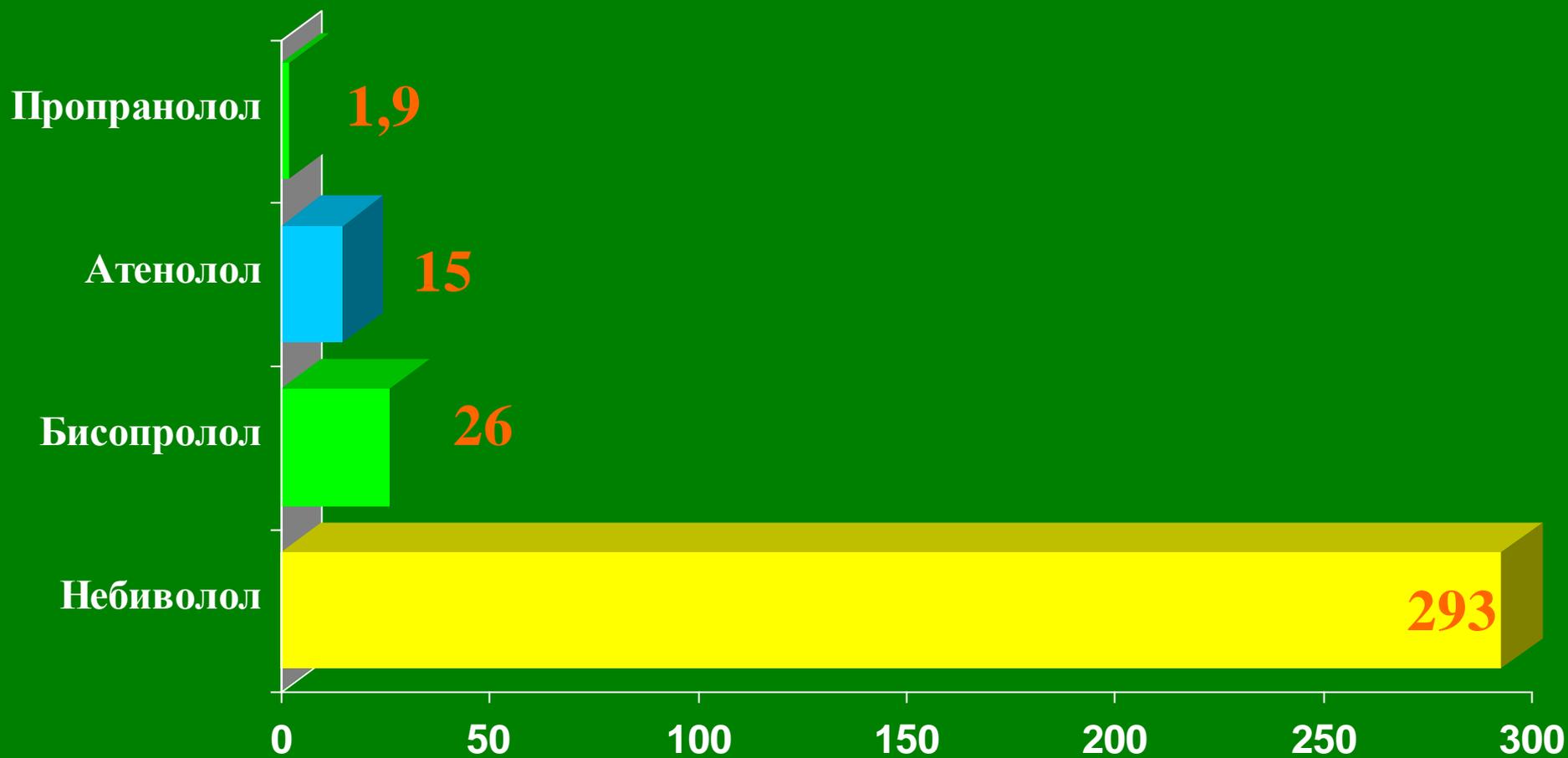
- ВСА (-): надолол, пропранолол, соталол, тимолол
- ВСА (+): окспренолол, пиндолол, пенбутолол

II. Селективные:

- ВСА (-): атенолол, бисопролол, метопролол, эсмолол
- ВСА (+): ацебутолол, целипролол
- Стимуляция синтеза NO: небиволол

III. С α -блокирующей активностью: лабеталол, буциндолол, карведилол

Кардиоселективность (b_1/b_2)



Проблемы при применении традиционных β -блокаторов:

- Оклюзирующие заболевания артерий нижних конечностей, синдром Рейно
- Обструктивный бронхит, бронхит курильщика
- Сахарный диабет
- Дислипидемии
- Сердечная недостаточность
- Беременность (тонус матки)
- Портальная гипертензия
- Импотенция
- Снижение мозгового кровотока у пожилых
- Снижение качества жизни (эффекты на Ц.Н.С.)

Вывод: предпочтение следует отдавать кардиоселективным бета-блокаторам

ПРЕИМУЩЕСТВА СЕЛЕКТИВНЫХ β_1 -АБ

- Важность сохранения незаблокированными β_2 -рецепторов, являющихся медиаторами дилатации бронхов и сосудов (БА, ХОЗЛ, ПА)
-
- Менее ухудшают периферическое кровоснабжение, а блокада β_2 -АР может приводить к вазоконстрикции вследствие действия катехоламинов на незаблокированные α -АР
- В меньшей степени нарушают метаболизм углеводов и липидов, увеличивают инсулинорезистентность. Нет "скрытой гипогликемии"
- Менее нарушают метаболизм в скелетных мышцах, не влияют на Na^+/K^+ насос, существенно не ухудшают толерантность к нагрузке
- Реже вызывают побочные эффекты со стороны ЦНС
- Улучшают прогноз после ИМ (J. Soriano et al., 1997).

КОГДА ПРЕДПОЧИТАЮТ СЕЛЕКТИВНЫЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ?

- Вторичная профилактика после ИМ
- Артериальная гипертензия
- Сердечная недостаточность
- Перемежающаяся хромота
- Бронхоспазм
- Нарушения сна
- Утомляемость
- Сахарный диабет

НЕСЕЛЕКТИВНЫЕ β -АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Блокаторы β_1 - и β_2 -адренорецепторов дополнительно обладают рядом экстракардиальных эффектов:

- Бронхо-и-вазодилатация, гликогенолиз и глюконеогенез
- Сокращение скелетных мышц. Высвобождение норадреналина
- Данные эффекты используются при лечении глаукомы, мигрени, тиреотоксикозе.
- Повышение ОПСС приводит к снижению антигипертензивного эффекта

Альфа-адреноблокирующая активность -

- Снижается ОПСС

ОГРАНИЧЕНИЯ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОСТИ

- Ни один β -АБ не является полностью кардиоселективным, особенно в высоких дозах
- Нет тканей, содержащих лишь один тип рецепторов. Можно говорить лишь о доминировании того или иного типа рецепторов
- При приступе БА даже малейшая блокада $\beta 2$ -АР селективными $\beta 1$ -АБ может быть опасной
- Побочные эффекты могут быть обусловлены не только угнетением периферической вазодилатации на фоне блокады $\beta 2$ -АР, но и уменьшением сердечного выброса при использовании $\beta 1$ -АБ

ЛИПОФИЛЬНОСТЬ

определяет длительность действия и способность β -адреноблокаторов проникать через гематоэнцефалический барьер

- низкая биодоступность
- метаболизируются в печени
- непосредственно воздействуют на центры n.vagus
- мощное влияние на ВНС
- могут вызывать депрессию

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ



вторичная профилактика
ИМ

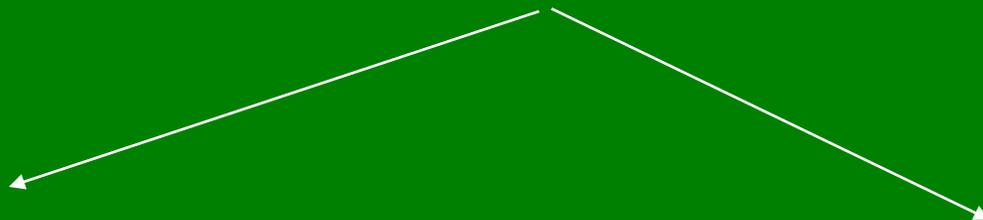


профилактика ВКС

ГИДРОФИЛЬНЫЕ β-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

- Отсутствует печеночный метаболизм
- Преимущественно выделяются почками
- Стабильная концентрация в плазме
- Постепенное начало и длительное сохранение фармакологического эффекта

Классификация В - адреноблокаторов



Липофильные:

Метопролол,
Пропранолол,
Оксспренолон,
Бисопролол,
Карведилол

Гидрофильные:

Тимолол, Соталол,
Атенолол



ВНУТРЕННЯЯ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ β-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

ЭТО СПОСОБНОСТЬ ВЫЗЫВАТЬ АКТИВАЦИЮ СИМПАТИЧЕСКОГО
ОТДЕЛА ВНС

ПРЕИМУЩЕСТВА β-АБ с ВСА (+) :

- менее выражена брадикардия
- не снижается толерантность к физической нагрузке
- не развивается инсулинорезистентность
- не обладают атерогенной активностью
- реже развивается синдром отмены

НЕДОСТАТКИ β-АБ с ВСА (+) :

Не улучшают выживаемость

Не уменьшают вероятность возникновения ОКС, ОИМ,

Не уменьшают вероятность развития ВКС

ПРЕИМУЩЕСТВА β -АДРЕНОБЛОКАТОРОВ БЕЗ ВНУТРЕННЕЙ СИМПТОМИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЙ ЭФФЕКТ

- Улучшается выживаемость
- Уменьшаются вероятность возникновения ОКС, ОИМ
- Уменьшается вероятность развития ВКС

При каких заболеваниях применяются β -адреноблокаторы?

- Q-и-поп Q инфаркте миокарда, ОКС, ИБС
- Артериальной гипертензии
- Хронической сердечной недостаточности
- Аритмиях сердца, профилактика ВКС
- Гипертрофической кардиомиопатии
- Проплапсе митрального клапана
- Нейроциркуляторной дистонии
- Мигрени
- Глаукоме
- Тиреотоксикозе

Показания к применению β - адреноблокаторов:

β - АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

Известные показания:

- Артериальная гипертензия
- ИБС
- Нарушения сердечного ритма

Новые показания:

- Застойная СН
- Диастолическая дисфункция ЛЖ
- Синдром удлиненного интервала QT

Относительно новые показания:

- Вегетативные кризы
- Проплапс митрального клапана
- Абстинентный синдром
- Гипертрофия миокарда

РЕКОМЕНДАЦИИ АМЕРИКАНСКОЙ АССОЦИАЦИИ СЕРДЦА

« Эффективной считается доза β -адреноблокаторов, под влиянием которой ЧСС в покое уменьшается до 55-60 уд/мин. При более тяжелой стенокардии ЧСС можно снижать до 50 уд/мин и менее при условии, что при этом не наблюдается других побочных эффектов»

ОСОБЕННОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, КОТОРЫЕ ТРЕБУЮТ НАЗНАЧЕНИЯ БЕТА- АДРЕНОБЛОКАТОРОВ

- МОЛОДОЙ И СРЕДНИЙ ВОЗРАСТ
- ПРИЗНАКИ ГИПЕРСИМППАТИКОТОНИИ (ТАХИКАРДИЯ, ВЫСОКОЕ ПУЛЬСОВОЕ ДАВЛЕНИЕ, ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИЙ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ)
- СОПУТСТВУЮЩАЯ ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА (СТЕНОКАРДИЯ И ИНФАРКТ МИОКАРДА)
- СОПУТСТВУЮЩАЯ ПРЕДСЕРДНАЯ И ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ЭКСТРАСИСТОЛИЯ И ТАХИКАРДИЯ
- ГИПЕРТИРЕОЗ
- МИГРЕНЬ
- ГИПЕРТЕНЗИЯ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ ИЛИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

UKPDS / HDS
(U.K. Prospective Diabetes
Study / Hypertension in Diabetes Study)

Больные с АГ и СД II типа

Каптоприл 50 мг 2 раза в сутки vs Атенолол от
50 до 100 мг/сут

Длительность - 11,1 г (UKPDS) и 8,4 года (HDS)

Вывод: β -блокаторы существенно улучшают
прогноз жизни больных, не уступая ИАПФ

Br. Med. J. 1998; 317: 713-720

COPERNICUS

(Carvedilol Prospective Randomised Cumulative Survival Trial)

Рандомизированное двойное слепое плацебо - контролируемое исследование

Стандартная терапия + карведилол от 3,125 до 25 мг
2 раза в сутки или плацебо

Длительность наблюдения - 10 мес

Результаты:

снижение риска смерти на 25%

Исследование прекращено досрочно!

CIBIS - II

(Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II)

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо -
контролируемое исследование

Больные с СН III-IV ФК (НУНА)

Бисопролол от 1,25 мг/сут до 10 мг/сут или плацебо

Снижение:

общей смертности (11,8% против 17,3% плацебо)

частоты внезапной смерти ($p < 0,0049$)

У женщин, получавших бисопролол, результаты были
значительно лучше, чем у мужчин

Исследование прекращено досрочно!

"Lancet" 1999; 353: 9-13

MERIT - HF

(Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Heart Failure)

Метопролола сукцинат пролонгированного действия
200 мг/сут

Больные с СН II-III ФК (НУНА), ФВ \leq 40%

Длительность наблюдения 1 год.

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо -
контролируемое исследование

Снижение:

общей смертности на 38%

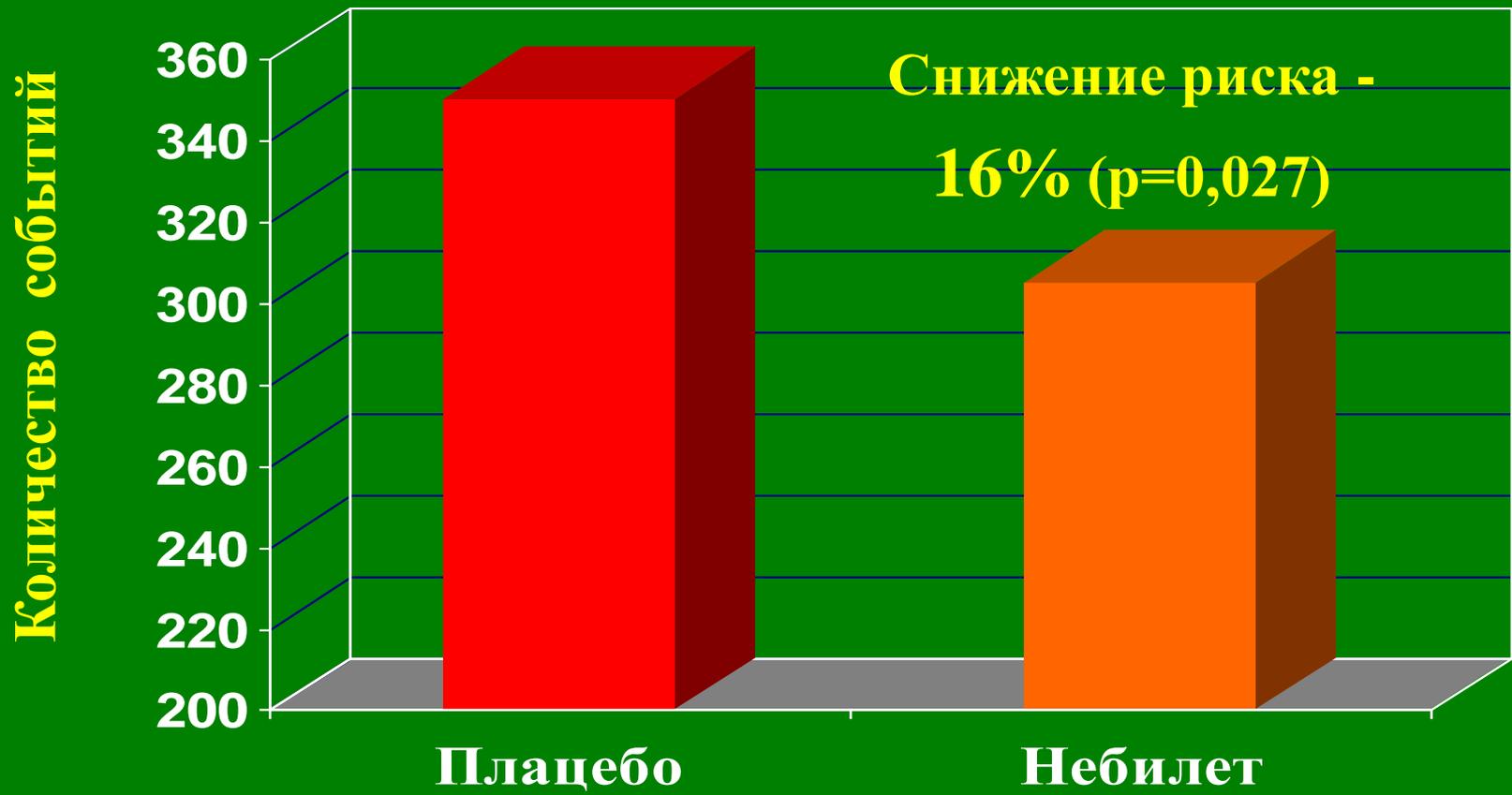
частоты внезапной смерти на 41%

смерти из-за прогрессирования СН - на 49%



Снижение риска сердечно-сосудистой смертности и кардиоваскулярных госпитализаций

N = 2128



Снижение риска внезапной смерти в исследовании SENIORS

N = 2128

Количество умерших
(внезапная сердечная смерть)



Клиническое использование

- **Пожилой возраст не должен рассматриваться как противопоказание к бета-блокаде при ХСН**
- **Результаты исследования SENIORS указывают, что бета-блокада при ХСН целесообразна независимо от величины ФВ**
- **Небиволол – эффективное средство лечения пожилых больных с СН**

Противопоказания к назначению β -адреноблокаторов (Рекомендации Американской ассоциации сердца, 1999 И Европейского общества кардиологов, 2004)

I. Абсолютные

- Бронхиальная астма
- Выраженная брадикардия (ЧСС менее 48-50 уд/мин)
- А-В блокада высокой степени (водитель ритма) !!!
- Синдром слабости синусового узла
- Тяжелая декомпенсированная сердечная недостаточность
- Симптоматическая гипотензия

II. Относительные

Заболевания без бронхоспастического синдрома

Депрессия

Заболевания периферических сосудов

СИНДРОМ ОТМЕМЫ

Увеличение плотности β -адренорецепторов (феномен апрегуляции)

Способность влиять на обмен тиреоидных гормонов с накоплением ТЗ в плазме

Повышается реактивность сердца на стимулы симпатoadреналовой системы:

появление беспокойства, дрожи в теле, внезапного повышения давления, учащения ЧСС и приступов стенокардии, отрицательная динамика ЭКГ

Наиболее тяжелые последствия синдрома отмены - ОИМ и ВКС

Для его предотвращения препарат отменяется постепенно в течение 10 - 14 дней.

Побочные действия β -адреноблокаторов

Сердечно-сосудистые:

Снижение ЧСС

А-В блокада

Брадикардия

Похолодание

конечностей

Феномен Рейно

Метаболические

Признаки гипогликемии

Тремор

Тахикардия

Потливость

Легочные

Обструкция дыхательных путей

Противопоказания при БА и ХОЗЛ

только с бронхоспазмом

Центральные эффекты

Утомляемость

Головная боль

Бессоница

Депрессия

Сексуальная дисфункция

При лечении гипертонии в первую очередь следует выбирать β -блокаторы потому, что...

- при применении β 1-селективных без ВСА β -блокаторов смертность после острого инфаркта миокарда в течение первого года снижается на 30% ¹
- среди больных с гипертонией, прошедших лечение β -блокаторами частота инфарктов (фатального, не фатального) и инсультов достоверно ниже, чем у больных, принимавших другие антигипертензивные препараты (за исключением диуретиков) ^{3,4}
- доказано, что β -блокаторы снижают смертность среди больных с гипертонией ²
- β -блокаторы в той же степени, что и АПФ-ингибиторы уменьшают осложнения сахарного диабета ⁵

1. Cmickshank, JM. Beta-blockers: primary and secondary prevention J Cardiovasc Pharmacol 1992;20(suppl1):S55-S69

2. Djian, J: Clinical evaluation of betaxolol (Kerlone®) as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients Br J Clm Pract 1985;39(5):188-191

3. Beevers, DG; Johnston, JH; Larkin, H; Davies, P. Clinical evidence that beta-adrenoceptor blockers prevent more cardiovascular complications than other antihypertensive drugs. Drugs 1983;25:326-30

4. Psaty, BM; Koepsell, TD; LoGerfo, JP; et al. Beta blockers and primary prevention of coronary heart disease in patients with high blood pressure. JAMA 1989;261:2087-94

5. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in tpe 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group BMJ 1998;317(7160):713-20