

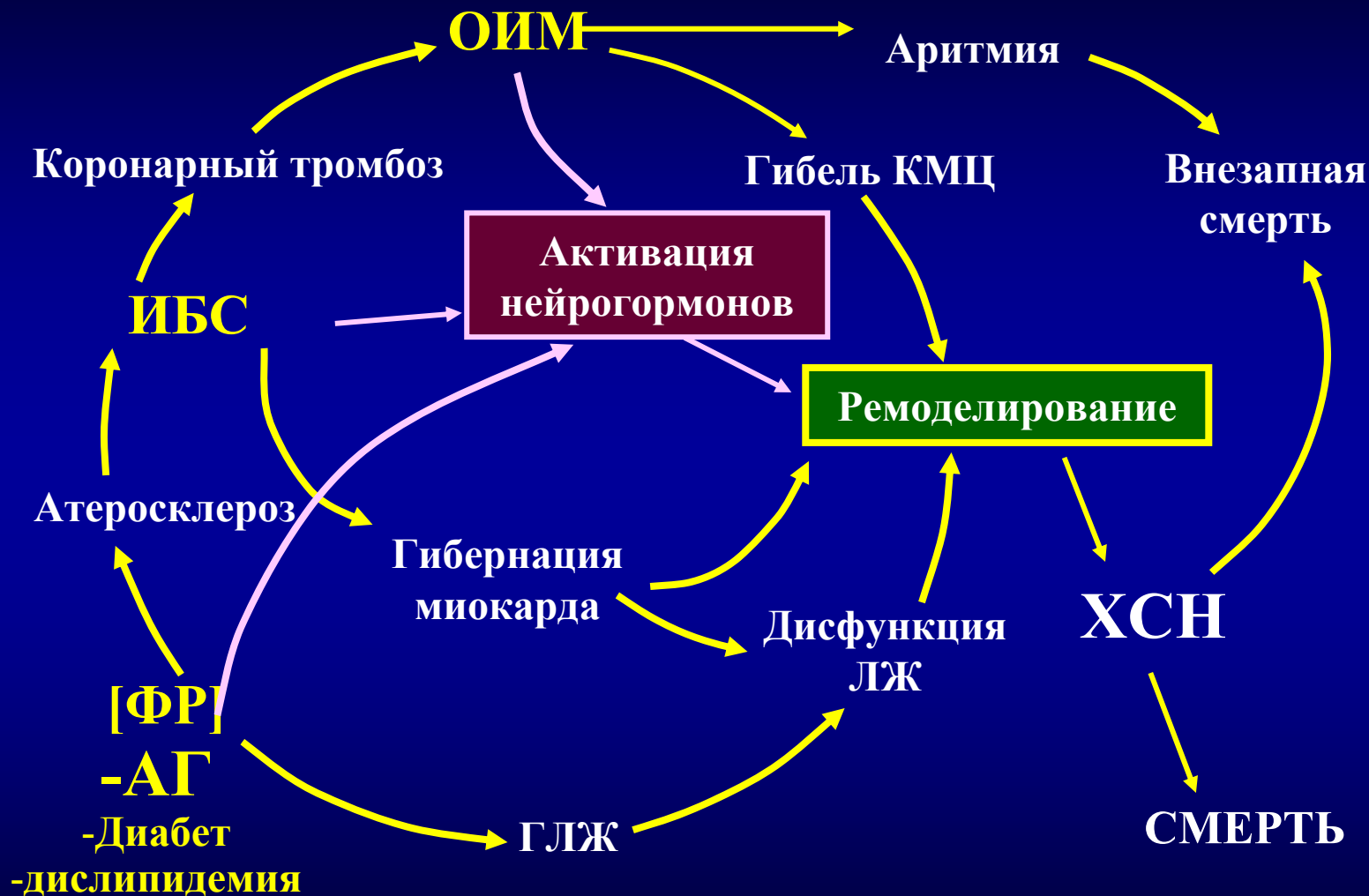
Рациональный выбор β -адреноблокатора

Член-корр. РАМН
проф. Маколкин В.И.

«Гипертоническая болезнь, атеросклероз и связанная с ними коронарная недостаточность – вот суровая триада болезней, в наибольшей мере поражающих современное человечество»

А.Л. Мясников / «Гипертоническая болезнь и атеросклероз», 1965 /

Сердечно-сосудистый континуум



Нейрогормональная регуляция при сердечно-сосудистых заболеваниях

Прессорное, анти-диуретическое, пролиферативное звено

- САС (норадреналин, адреналин)
- РААС (АП, альдостерон)
- Аргинин-вазопрессин
- Эндотелин I
- Факторы роста
- Цитокины (TNF- α)
- Ингибитор активатора плазминогена (РАI-I)

Депрессорное, диуретическое, антипролиферативное звено

- Система натрийуретических пептидов (ANP, BNP, CNP)
- Простагландины (P_gI₂, P_gE₂)
- ККС (брадикинин)
- Тканевой активатор плазминогена (тПА)
- Оксид азота (NO)
- Адреномедуллин

Роль (баланс) нейрогормонов в патогенезе ХСН



Вегетативный дисбаланс

↑ СИМПАТИЧЕСКОГО ТОНУСА / ↓ ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО ТОНУСА

Метаболические

- Инсулино-резистентность
- Дислипидемия
- Метаболическая даун-регуляция

- Диабет
- Атеросклероз
- **Дисфункция эндотелия**
- Увеличение массы

Трофические

- Увеличение концентрации катехоламинов
- Увеличение уровней ренина и АТ-II
- Гиперинсулинемия
- Напряжение сосудистой стенки и повышение АД

- Гипертрофия сосудистой стенки
- ГЛЖ
- **Дисфункция эндотелия**

Гемодинамические

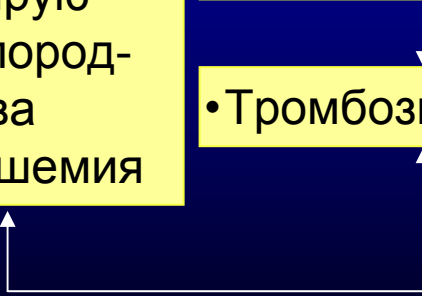
- Тахикардия
- Вазоконстрикция
- Обеднение микрососудистого русла

- Нарушение ритма
- Снижение вазодилатирующего и кислородного резерва
- Тканевая ишемия

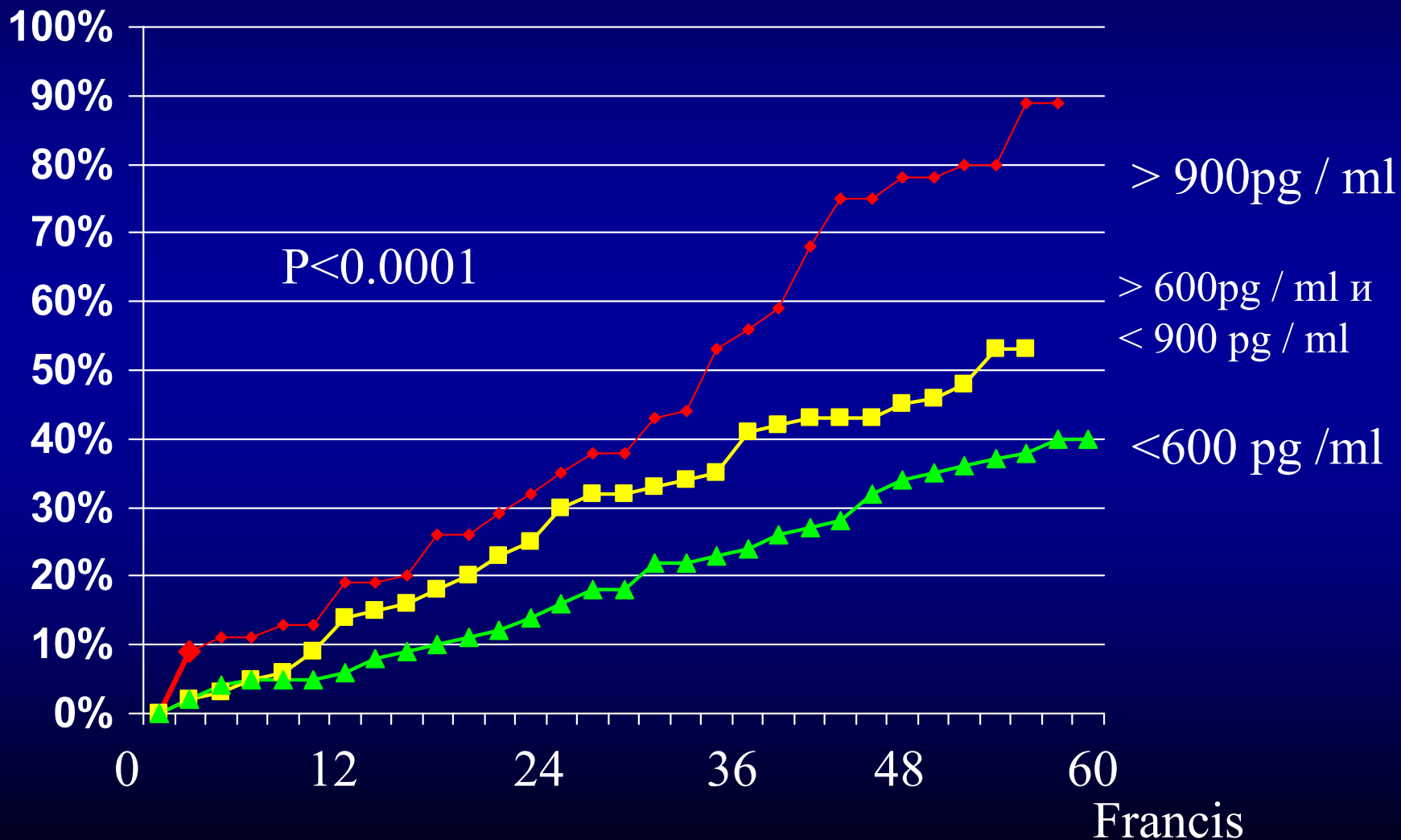
Тромботические

- Низкий объем плазмы
- Высокое гематокритное число
- Прокоагулянтный эффект
- Активация тромбоцитов

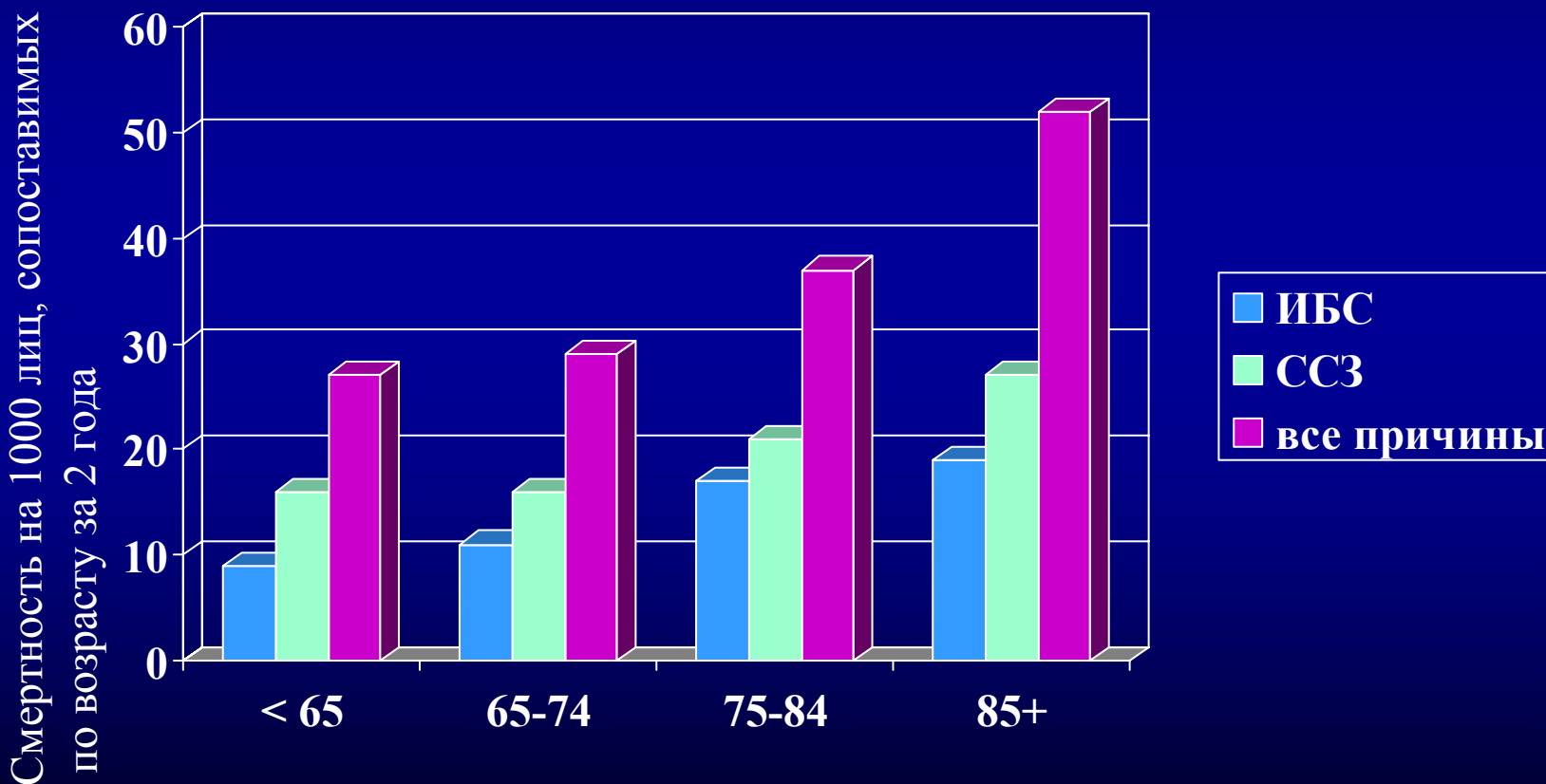
- Тромбозы



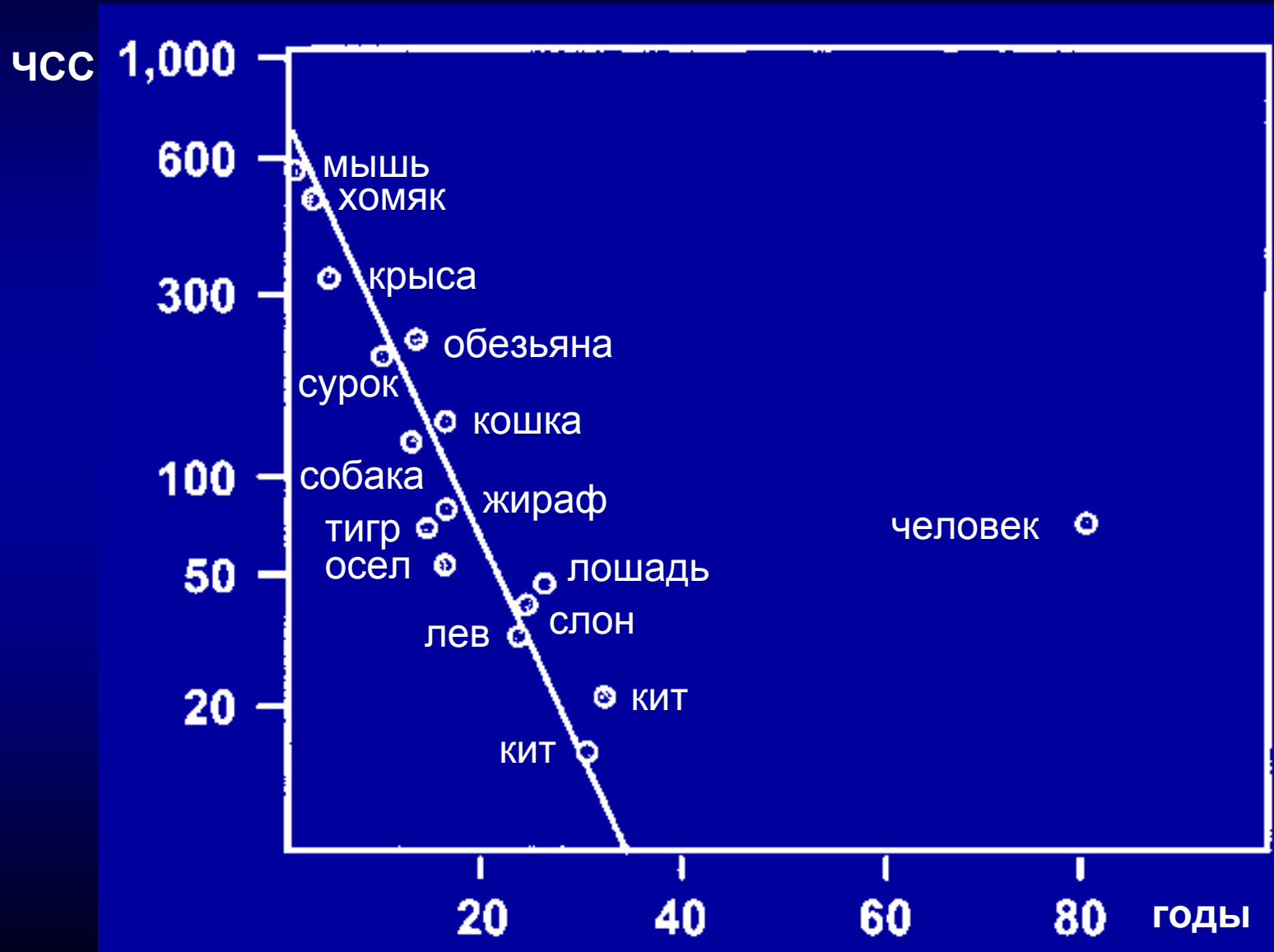
Корреляция норадреналина плазмы и смертности больных с ХСН



Частота пульса и смертность больных АГ (Фремингемское исследование)



ЧСС и длительность жизни



ЧСС > 85 в покое

- Независимый фактор риска ИБС
- Независимый предиктор плохого прогноза
- Абсолютное показание к назначению бета-блокатора

(Perticone, 2001).

Что можно ожидать от уменьшения ЧСС?

1. Удлинение диастолы.
2. Увеличение коронарного кровотока.
3. Снижение потребления кислорода миокардом.
4. Увеличение ресинтеза АТФ.

Вегетативный дисбаланс

↑ СИМПАТИЧЕСКОГО ТОНУСА / ↓ ПАРАСИМПАТИЧЕСКОГО ТОНУСА

Метаболические

- Инсулино-резистентность
- Дислипидемия
- Метаболическая даун-регуляция

- Диабет
- Атеросклероз
- **Дисфункция эндотелия**
- Увеличение массы

Трофические

- Увеличение концентрации катехоламинов
- Увеличение уровней ренина и АТ-II
- Гиперинсулинемия
- Напряжение сосудистой стенки и повышение АД

- Гипертрофия сосудистой стенки
- ГЛЖ
- **Дисфункция эндотелия**

Гемодинамические

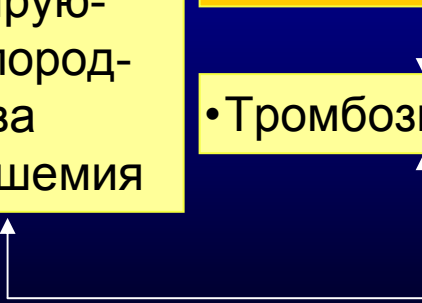
- Тахикардия
- Вазоконстрикция
- Обеднение микрососудистого русла

- Нарушение ритма
- Снижение вазодилатирующего и кислородного резерва
- Тканевая ишемия

Тромботические

- Низкий объем плазмы
- Высокое гематокритное число
- Прокоагулянтный эффект
- Активация тромбоцитов

- Тромбозы



Сосудистый эндотелий

Общие сведения:

- Монослой с общей площадью 400 м²
- Вес около 2 кг
- Протяженность 7 км

Функция:

- Полуселективный барьер между кровью и сосудистой стенкой

Основные функции эндотелия (I)

- высвобождение вазоактивных агентов: оксид азота (NO), эндотелин, ангиотензин I (II ?), простациклин, тромбоксан
- препятствие коагуляции и участие в фибринолизе:
 - тромборезистентность поверхности эндотелия
 - образование t-РА
 - экспрессия на поверхности клеток тромбомодулина (связывание тромбина)
 - образование простациклина и NO
- иммунные функции:
 - секреция интерлейкина-1
 - предоставление антигенов иммунокомпетентным клеткам

Основные функции эндотелия (II)

- ферментная активность: экспрессия на поверхности клеток АПФ
- регуляция роста гладкомышечных клеток: секреция эндотелиального фактора роста; секреция гепариноподобных ингибиторов роста
- защита гладкомышечных клеток от вазоконстрикторных влияний (важность сохранения целостности эндотелия)

Методы оценки эндотелиальной функции

определение эндотелий-зависимой вазодилатации

Метод	Сосуды	Стимулы
•Плетизмография	•Мелкие сосуды предплечья	•Ацетилхолин
•УЗИ	•Плечевая артерия	•Ацетилхолин, пережатие манжетой
•Ангиография	•Коронарные артерии, кондуитные	•Ацетилхолин
•Сцинтиграфия	•Коронарные артерии, резистивные	•Ацетилхолин

Физиологическая роль NO

- Расслабление ГМК
- Физиологический антиагрегант
- Ингибитор адгезии и инфильтрации моноцитов
- Ингибитор миграции и пролиферации ГМК
- Физиологический антиоксидант
- Вазодилатация, ОПСС
- Антитромботическая
- Антиатеросклеротическая
- Ингибирование осудистого ремоделирования

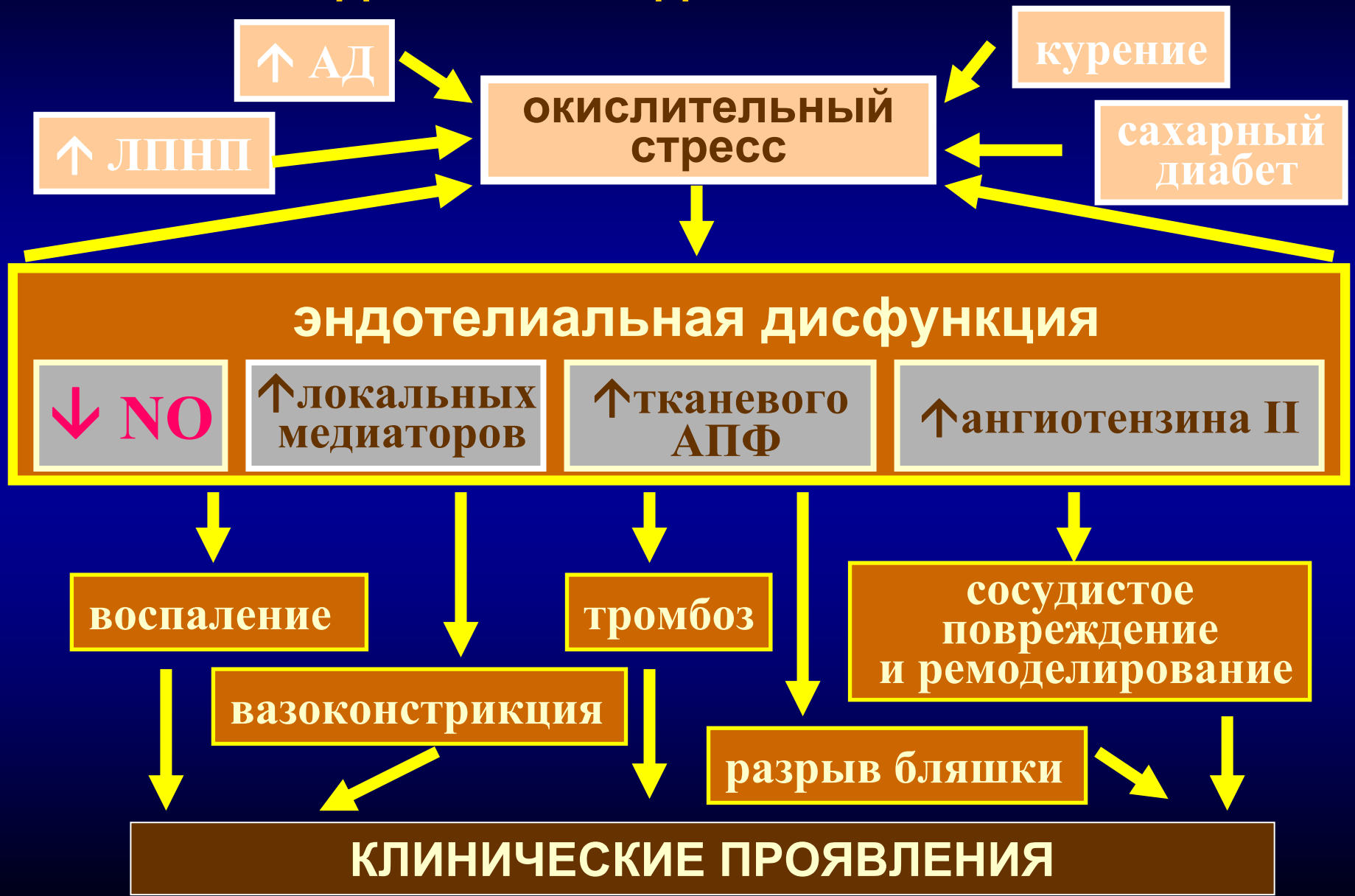
T.F.Lusher, 1998

Эндотелиальная дисфункция

- Нарушение высвобождения эндотелием продуцируемых релаксирующих факторов.
- Относится к измененной вазодилатирующей способности в покое или после назначения различных эндотелий-зависимых стимулов.
- **Дисфункция эндотелия выявлена при всех известных факторах риска сердечно-сосудистых заболеваний.**

Forstermann et al. (Circ. Res. 1988; 62: 185)
впервые показали нарушенную вазодилатацию
на АЦХ в эпикардальных коронарных
артериях, выделенных из эксплантированного
сердца больных с кардиомиопатией

МЕХАНИЗМЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ



NO и сердечно-сосудистая патология

NO и артериальная гипертония:

- Недостаток NO приводит к артериальной гипертонии
- Стимуляция продукции NO эндотелием снижает АД

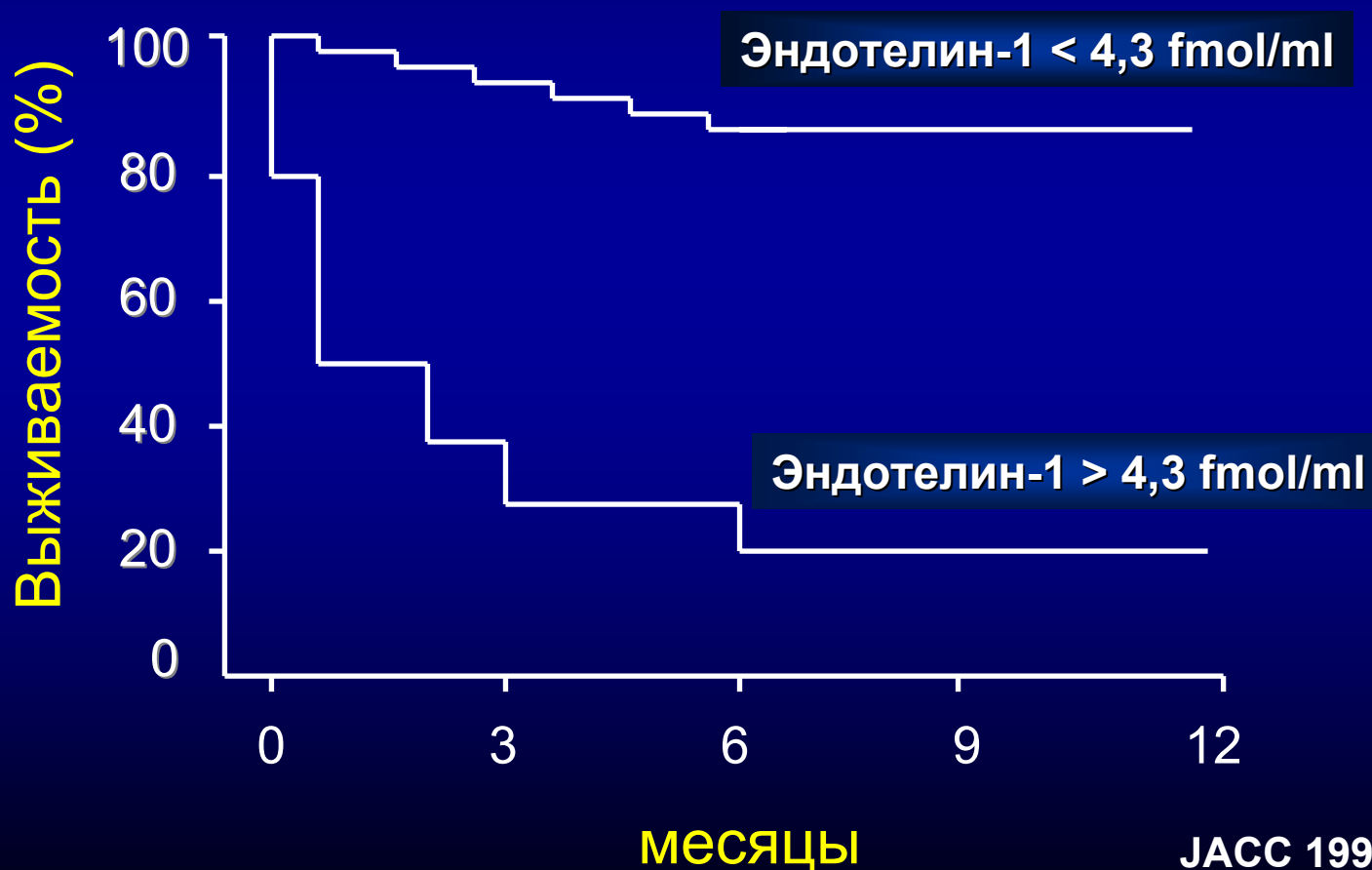
NO и сердечная недостаточность:

- Снижается продукция NO эндотелием

NO и атеросклероз:

- NO обладает антиатеросклеротической активностью благодаря снижению продукции свободных радикалов кислорода и антиагрегационному действию на тромбоциты и лейкоциты

Эндотелин-1 плазмы крови и выживаемость больных с тяжелой ХСН



Связь вегетативного дисбаланса и дисфункции эндотелия

Гиперсимпатикотония

Снижение продукции NO



Необходимы β -блокада + увеличение синтеза NO

Связь β -адреноблокады и эндотелийзависимой секреции NO

β -адреноблокаторы



Торможение липолиза в жировой ткани



Снижение концентрации СЖК плазмы крови



Повышение активности NO-синтетазы



Повышение продукции NO в эндотелии сосудистой стенки



Изменение тонуса сосудов

Возможности снижения гиперактивности СНС.

1. Воздействие на центральные механизмы (стимуляция постсинаптических α_2 -адренорецепторов и имидазолиновых I_1 -рецепторов) – клонидин, моксонидин, рилменидин.
2. Блокада на уровне ганглиев – ганглиоблокаторы.
3. Блокада на уровне окончаний постганглионарных волокон – симпатолитики истощают в них запасы медиатора (норадреналина).
4. Блокада на уровне постсинаптических α_1 -адренорецепторов - празозин, доксазозин.
5. Блокада на уровне β -адренорецепторов – β_1 -адреноблокаторы.

История изучения β - адреноблокаторов

- 1948 – первое описание альфа- и бета-адренорецепторов (Ahlquist)
- 1958 – первое описание фармакологической блокады β - адренорецепторов (Powell C.E., Slater J.H.)
- 1964 – первые сообщения о применении пропранолола и пронеталола при артериальной гипертензии (Prichard B.C., Gillam P.C.)
- 1987 – первая монография «Бета-блокаторы в клинической практике» (Cruickshank J.M., Prichard B.C.)
- 1988 – присуждение Нобелевской премии за исследования β - адреноблокаторов (James W. Black)
- 1983 – (WHO / ISH), 1985 – (JNS): β - адреноблокаторы рекомендованы в качестве антигипертензивного препарата
- 1988 – (JNC), 1989 – (WHO / ISH): β - адреноблокаторы рекомендованы как препараты «первой линии» при лечении артериальной гипертензии

Классификация β -блокаторов

Поколение	Свойства	Типичный представитель
1 поколение	неселективные: бета-1/бета-2=1	пропранолол, тимолол
2 поколение	кардиоселективные: бета-1/бета-2=10	метопролол, атенолол, бисопролол
3 поколение: β -блокаторы с вазодилатирующими свойствами	неселективные селективные	Карведилол Небиволол
4 поколение	β -блокатор для НК	нет

Проблемы при применении традиционных β -блокаторов:

- Окклюзирующие 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

Ограничения к применению β-блокаторов

- ❖ **С внутренней симпатомиметической активностью - (пиндолол, целипролол)**
 - повышают риск внезапной смерти
 - повышают риск проаритмических эффектов
 - неэффективно снижают или парадоксально повышают ЧСС
- ❖ **Гидрофильные (атенолол, целипролол)**
 - в 3 раза менее эффективная кардиопротекция, чем у липофильных
 - высокая зависимость биодоступности от всасывания в ЖКТ
 - скачки концентрации в крови и нестабильность эффектов
 - риск передозировки при нарушении функции почек
- ❖ **Неселективные и короткодействующие (пропранолол):**
 - периферический вазоспазм
 - многократность приема и скачки концентрации в крови
 - липидные нарушения

Критерии идеального β -блокатора

- Возможность применения на фоне полиорганной патологии:
 - сахарном диабете
 - ХОЗЛ
 - нарушении функции почек и печени
 - окклюзирующем атеросклерозе сосудов мозга и периферии
- Простота применения 1 таблетка 1 раз в день
- Отсутствие синдрома отмены
- Высокая кардиоселективность и отсутствие ВСА
- Мягкая вазодилатация и улучшение периферического кровотока
- Гемодинамическая разгрузка сердца
- Повышение или отсутствие снижения СВ

Небиволол – комбинированная терапия: «β-блокатор + вазодилататор»

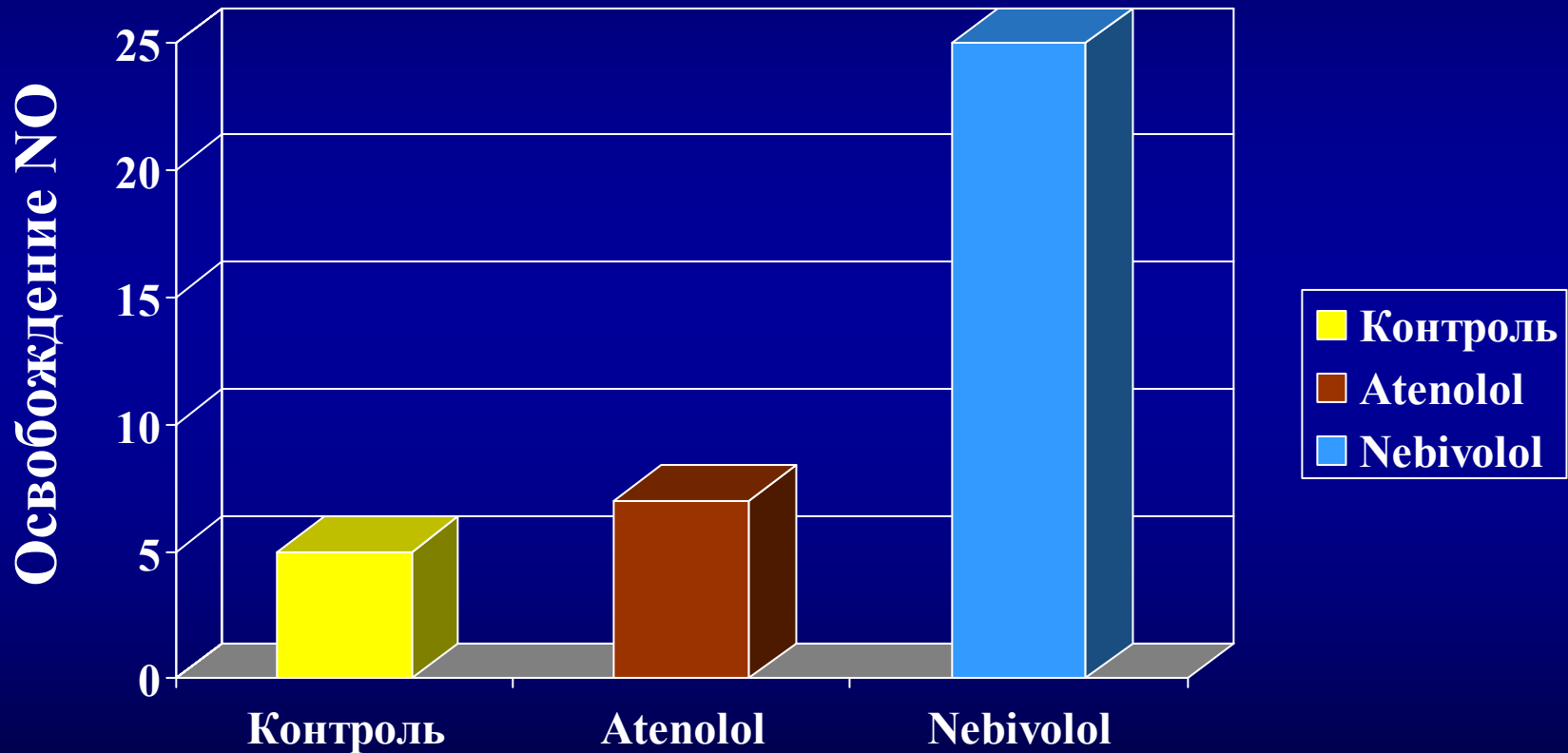
Модулятор синтеза NO

- Венодилатация
- Артериодилатация (Robertson)
- Антиоксидантный эффект
- Ангиопротективный эффект
- Антипролиферативный (Brehm)
- Антиатеросклеротический (Brehm)
- Нефропротективные свойства (Wolf)

Бета-блокатор

- ↗ Суперкардиоселективность
- ↗ Липофильность
- ↗ **Отсутствие ВСА**
- ↗ Кардиопротективные свойства

Небиволол способствует освобождению NO в культуре клеток



Нейро-гуморальные эффекты

Небиволол снижает:

- активность ренина крови на 52%
- уровень альдостерона на 29%
- уровень катехоламинов
- повышает уровень NO и его метаболитов

McNeely W., 1999

Индекс последствия (T/P ratio) современных гипотензивных препаратов

DRUG	T/P ratio
НЕБИВОЛОЛ	89%
АМЛОДИПИН	63%
ЛАЦИДИПИН	62%
НИФЕДИПИН XL	60%
ЭНАЛАПРИЛ	57%

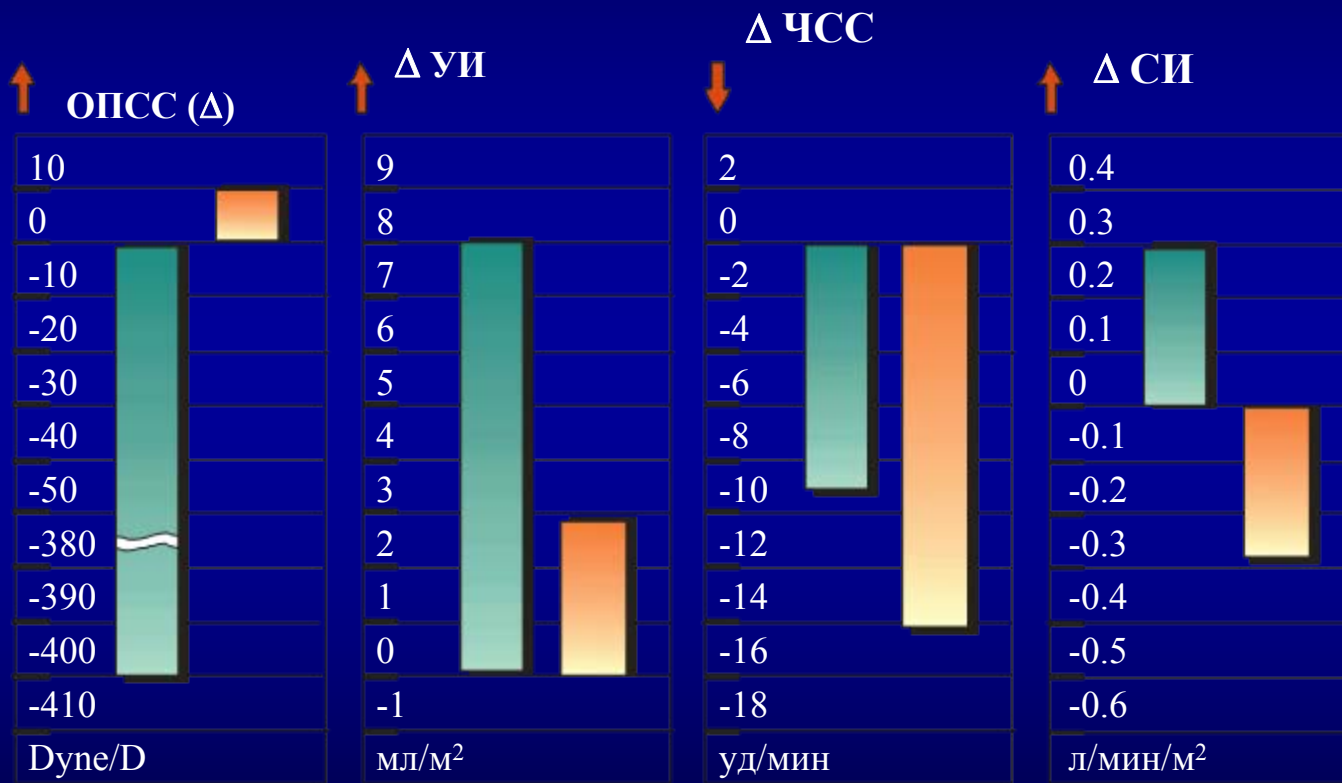
Небиволол: сбалансированная разгрузка сердца

- Снижение венозного возврата (снижение преднагрузки)
- Уменьшение ОПСС (снижение постнагрузки)
- Улучшение насосной функции сердца (повышение ФВ)
- Улучшение расслабления левого желудочка
(улучшение диастолической функции сердца)
- Улучшение растяжимости и снижение тонуса артерий
- Снижение ЧСС
- Регресс гипертрофии левого желудочка

Вывод:

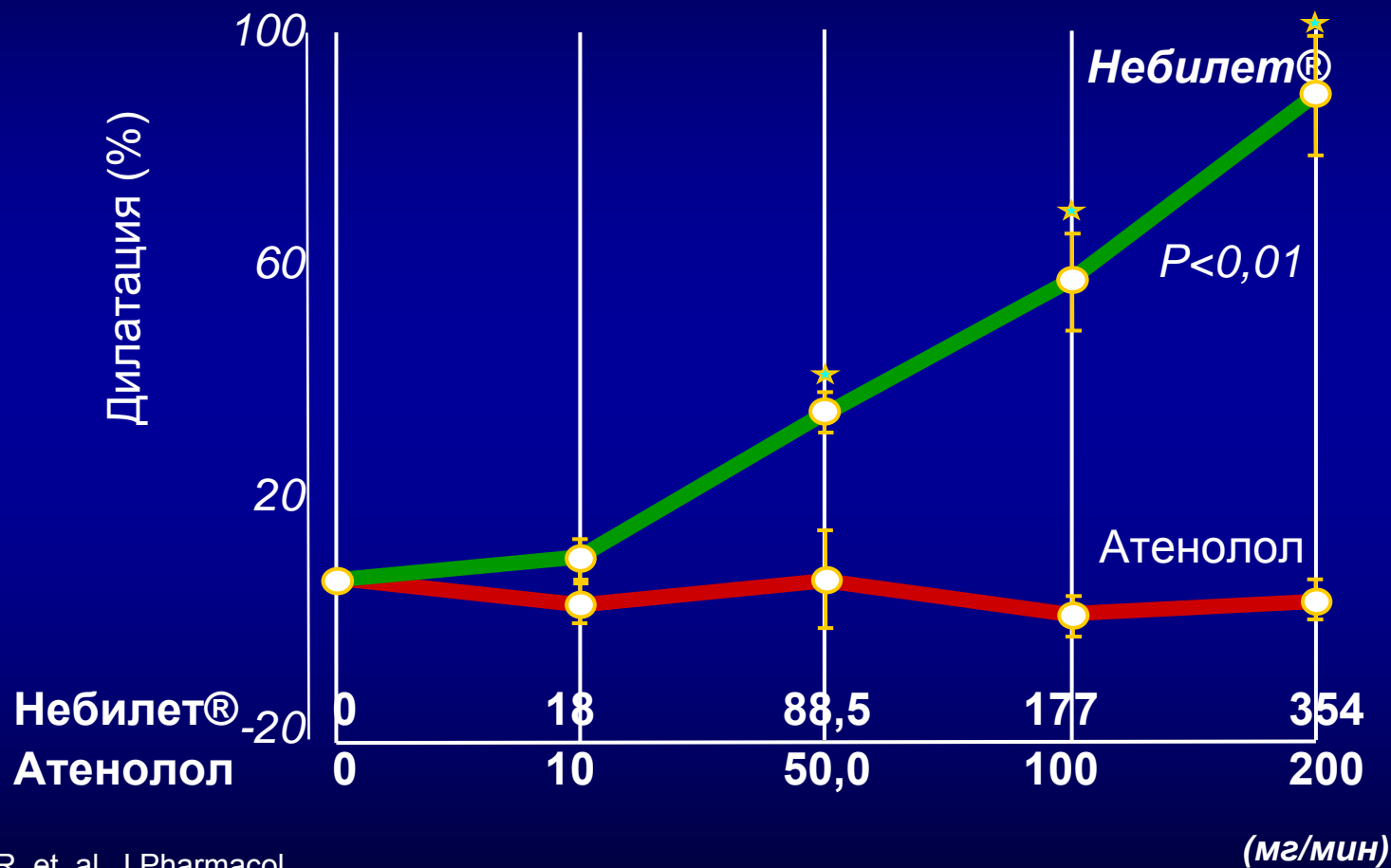
гипотензивное и антиангинальное действие

Центральная гемодинамика: эффекты *Небиволола* и *Атенолола*

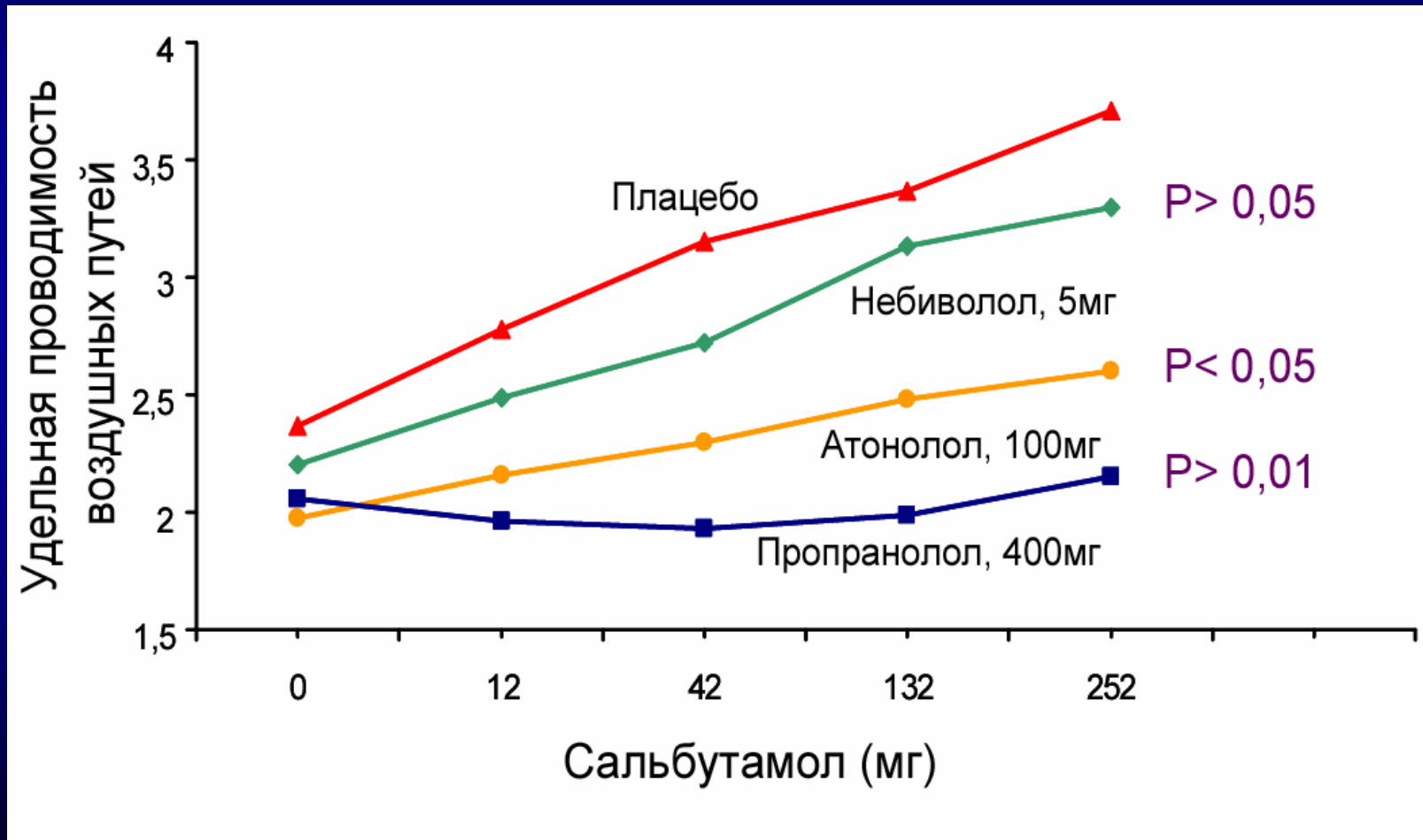


■ **Нибиволол 5 мг**
■ **Атенолол 50 мг**

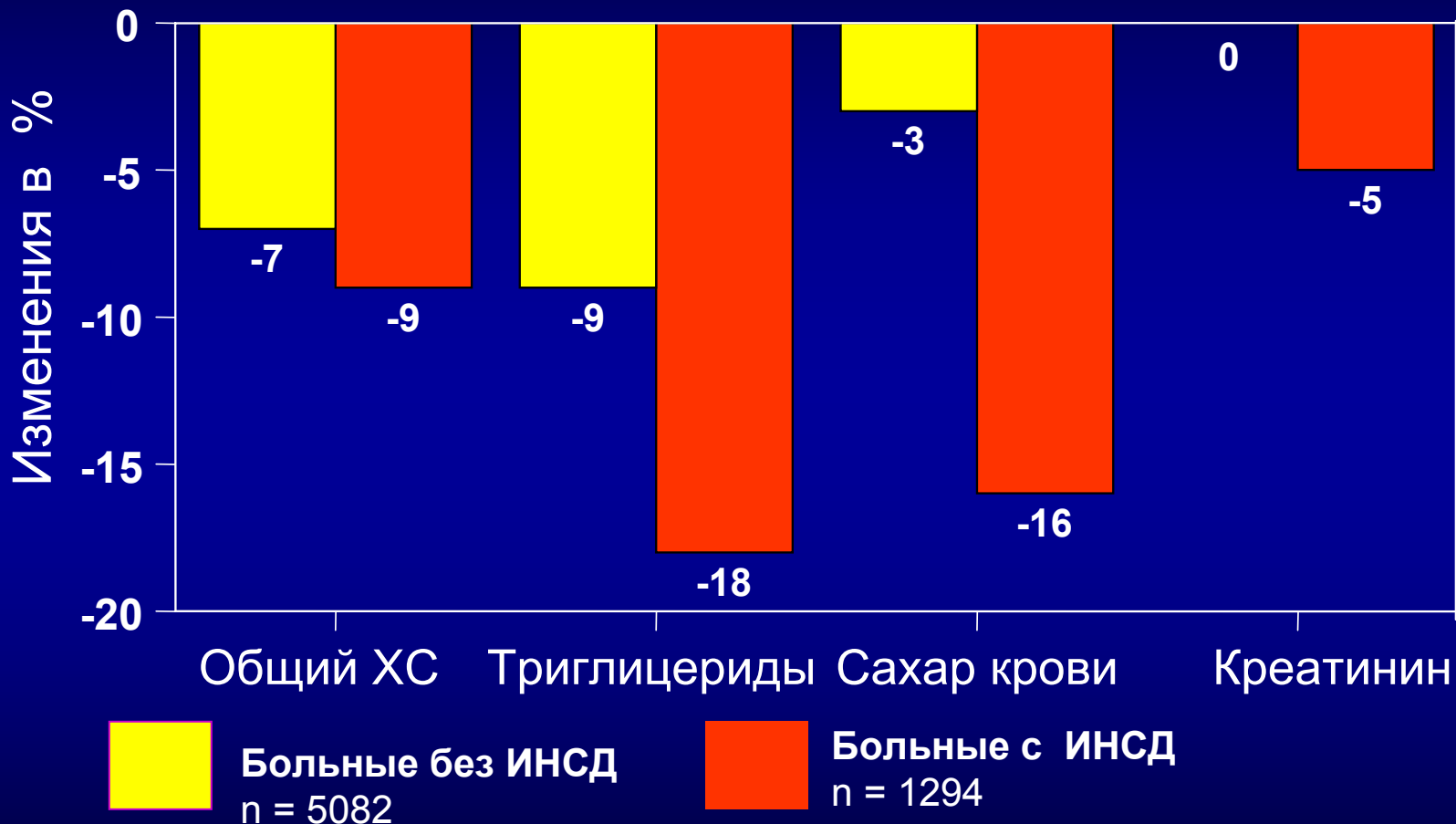
Влияние Небиволола и атенолола на периферический кровоток



Влияние β -адреноблокаторов на проходимость дыхательных путей (в сравнении с плацебо)

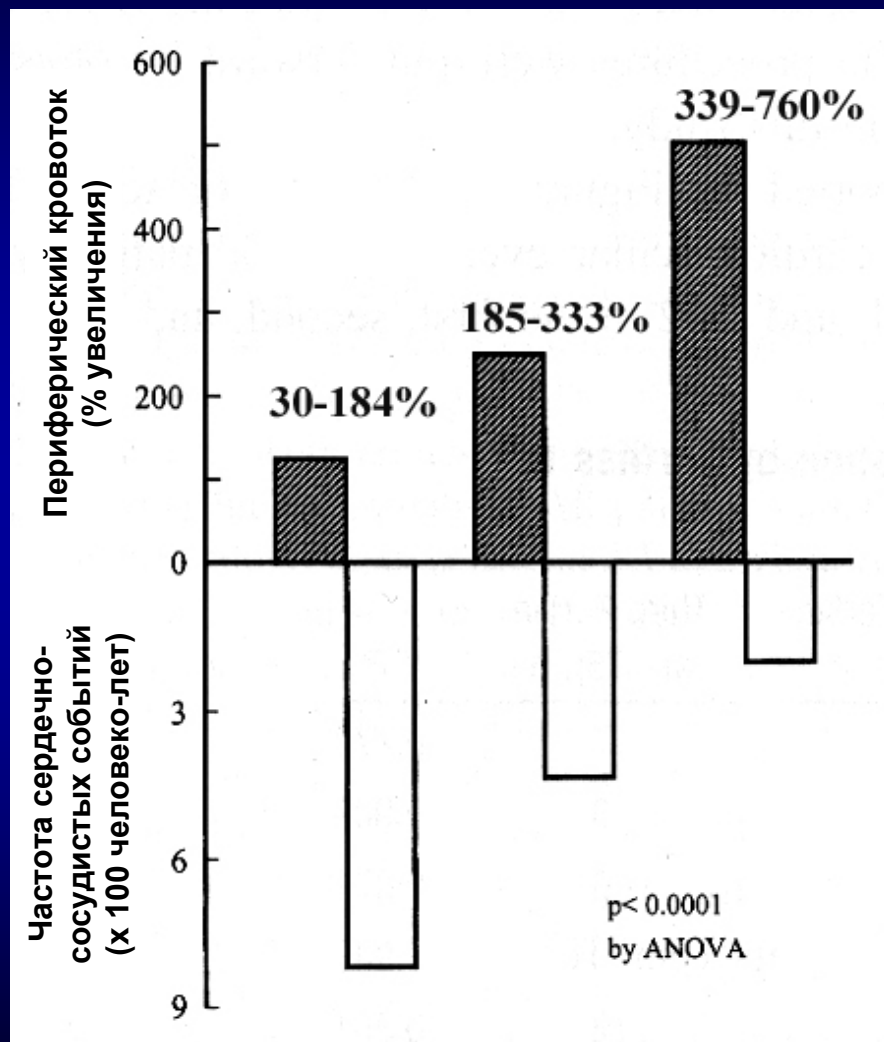


Положительное влияние Небиволола на липидный и углеводный обмен



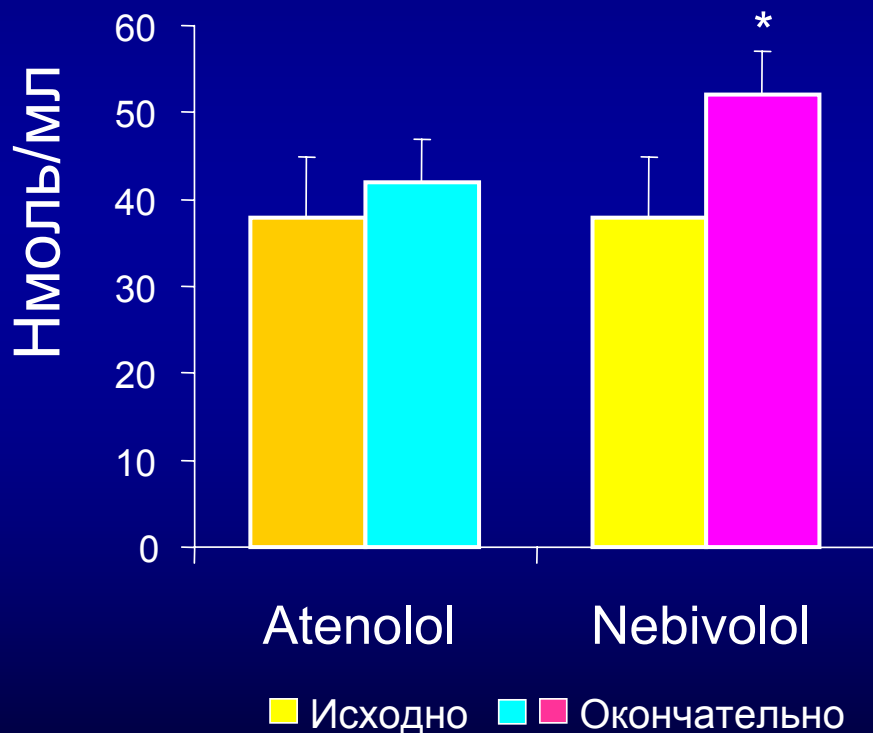
Многоцентровое международное исследование Небиволола; 1999.

Прогностическое значение эндотелиальной дисфункции при АГ

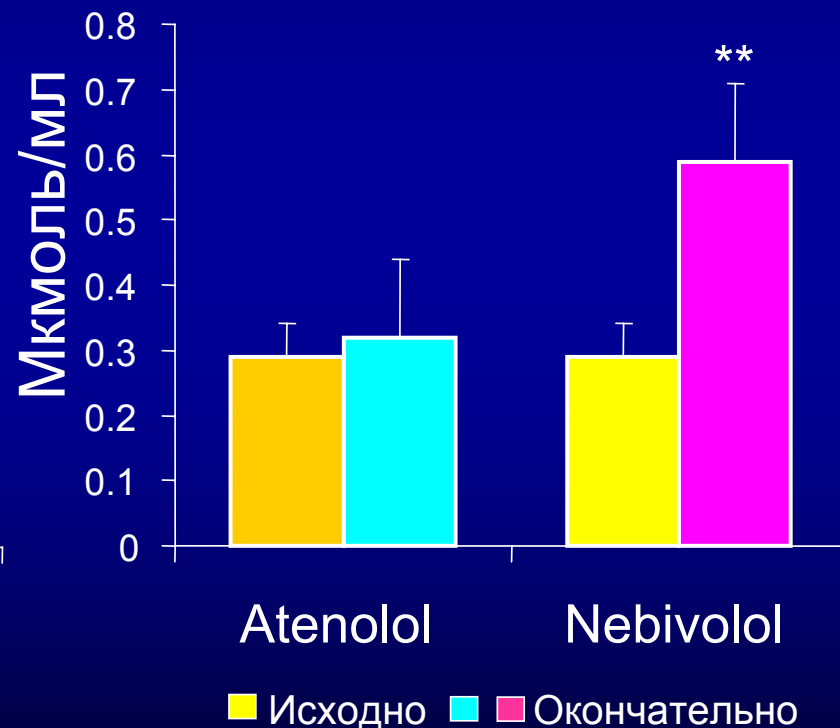


Положительное действие Небиволола на NO при АГ

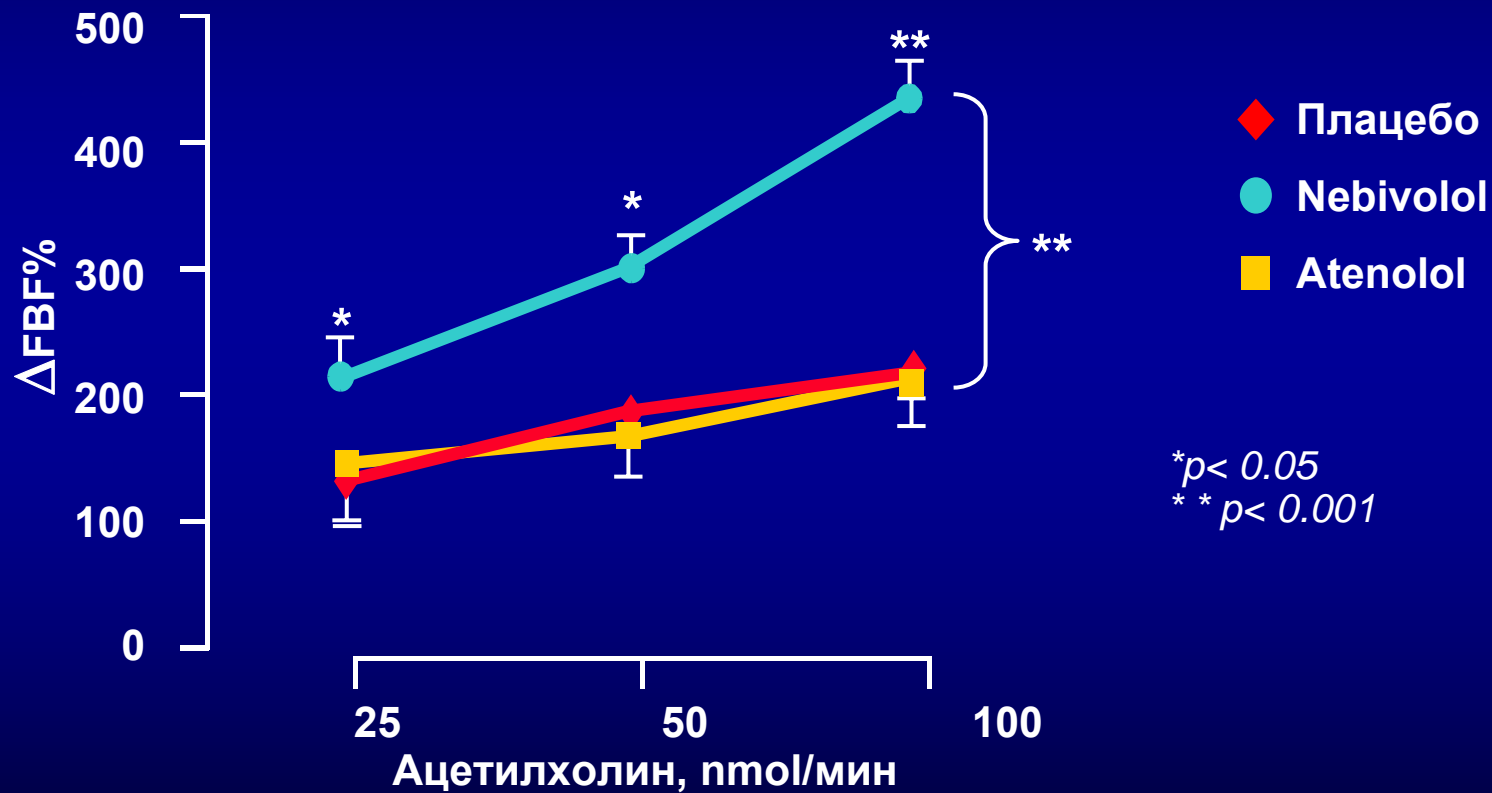
Нитраты плазмы



Нитраты мочи



Небиволол улучшает функцию эндотелия у пациентов с АГ



Небиволол: особенности антигипертензивного эффекта

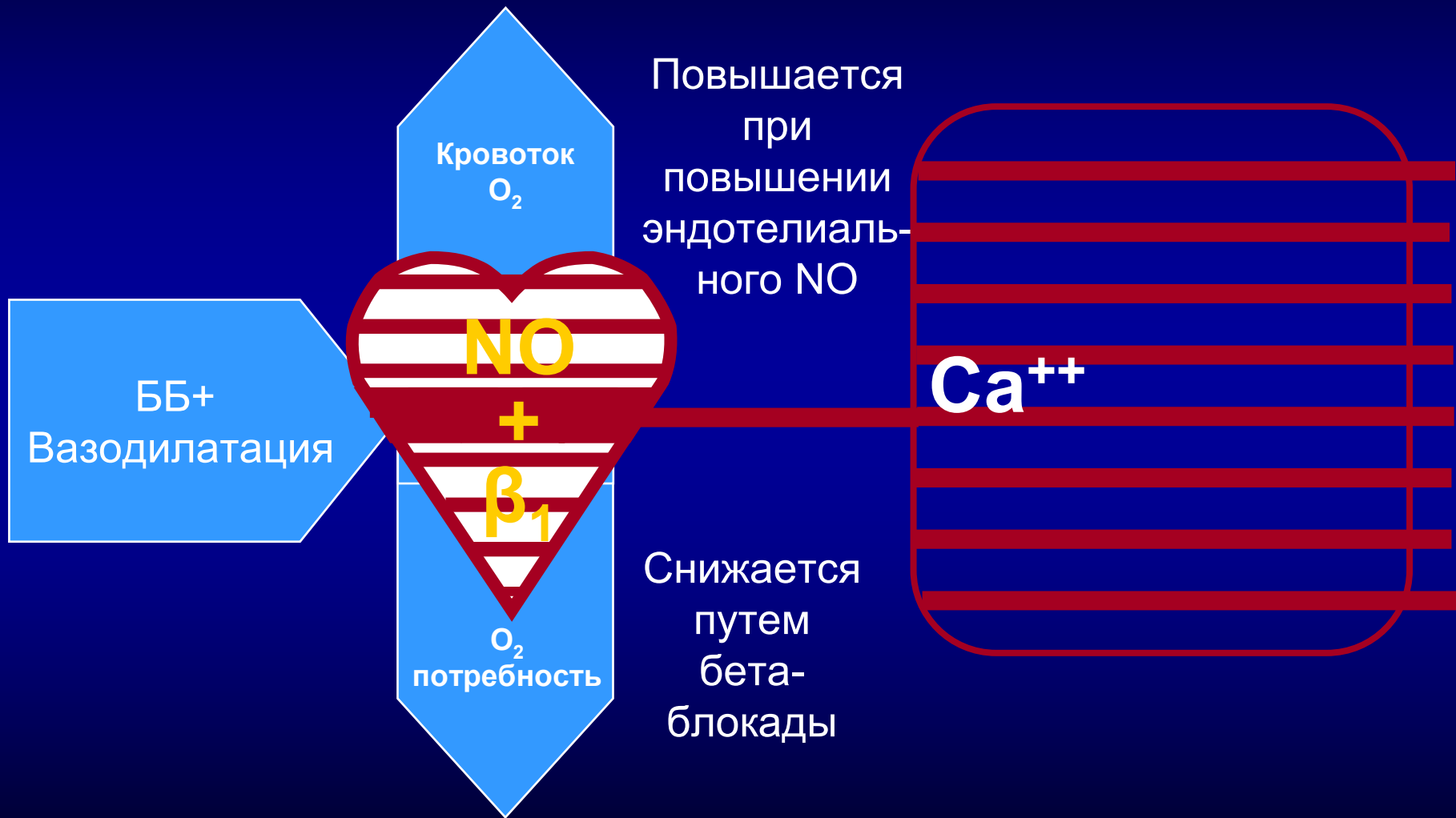
- **Гипотензивное действие:**
 - развивается на 1 неделе лечения (% респондеров через 3 недели - 70%)
 - усиливается с продолжением лечения (% респондеров до 89%)
- **Эффективность:**
 - монотерапии 70-75 %
 - комбинации с гипотиазидом до 90-100 %
 - нормализация АД нормализует суточный ритм АД
 - контроль АД 24 часа в сутки
 - снижение нагрузки давлением на > 50%
 - доказанные ангиопротективные свойства
- **Безопасность:**
 - передозировка затруднительна
 - периферический кровоток улучшает

■ Van Nueten L., 1997, De Cree J., 1992

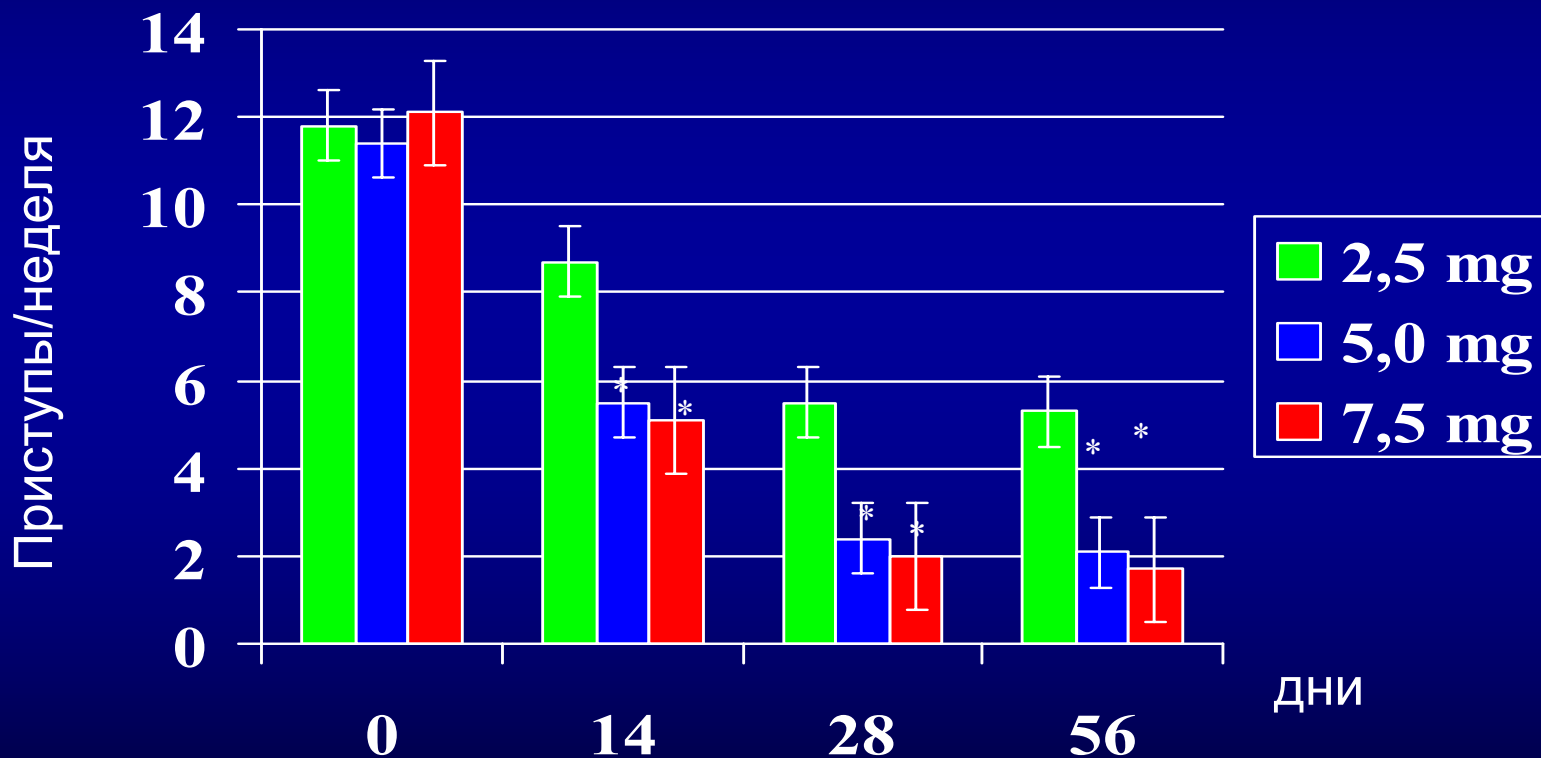
■ Lacourciere Y., 1991

■ McNeely W., 1999

Два пути борьбы с ишемией миокарда

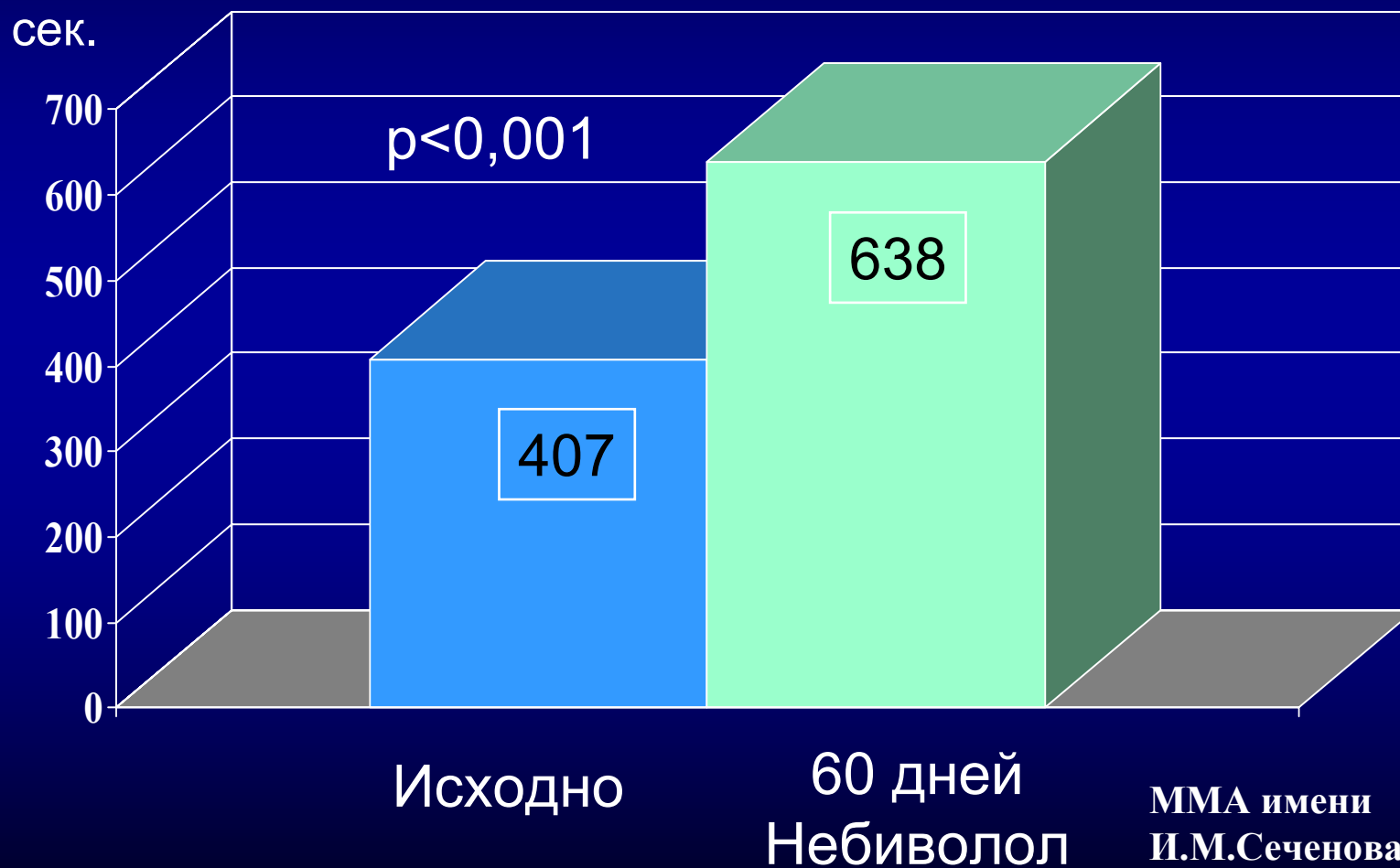


Снижение количества приступов стенокардии при терапии Небивололом



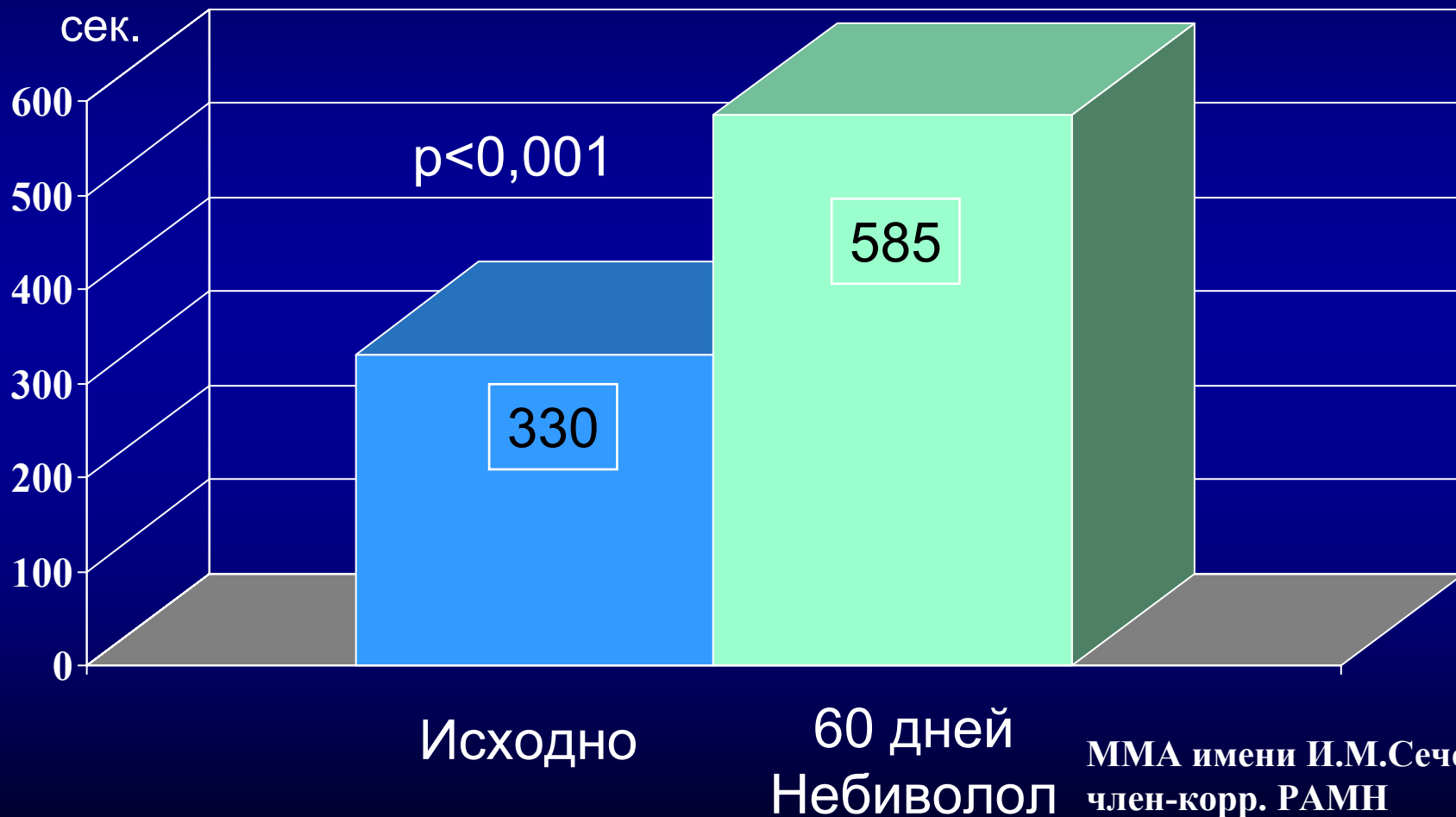
* - p < 0,05

Антиангинальная активность Небилета: продолжительность нагрузки до появления депрессии сегмента ST > 0,1 mV



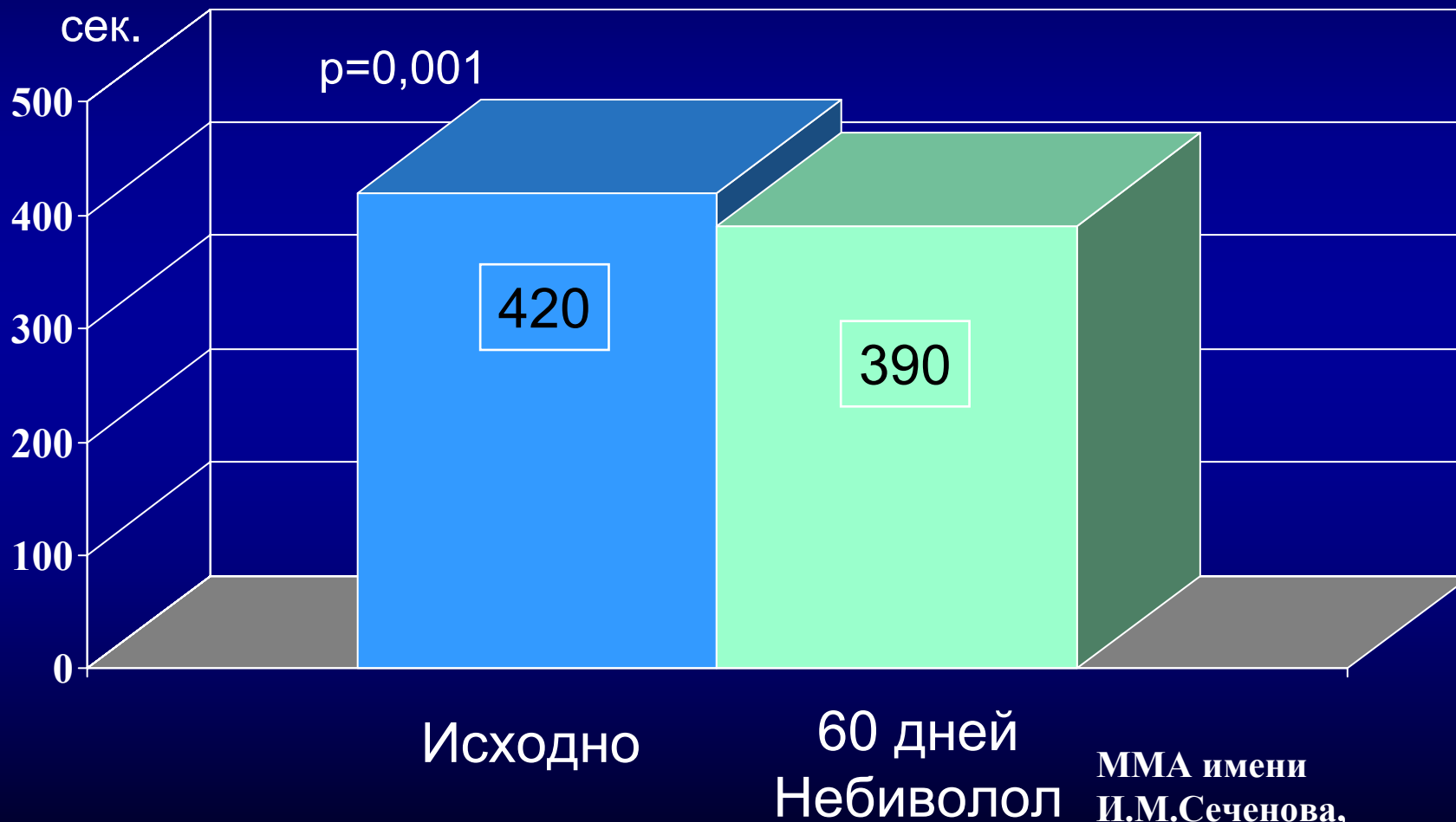
ММА имени
И.М.Сеченова,
член-корр. РАМН
В.И.Маколкин, 2001

Антиангинальная активность Небилета: продолжительность нагрузки до появления загрудинных болей



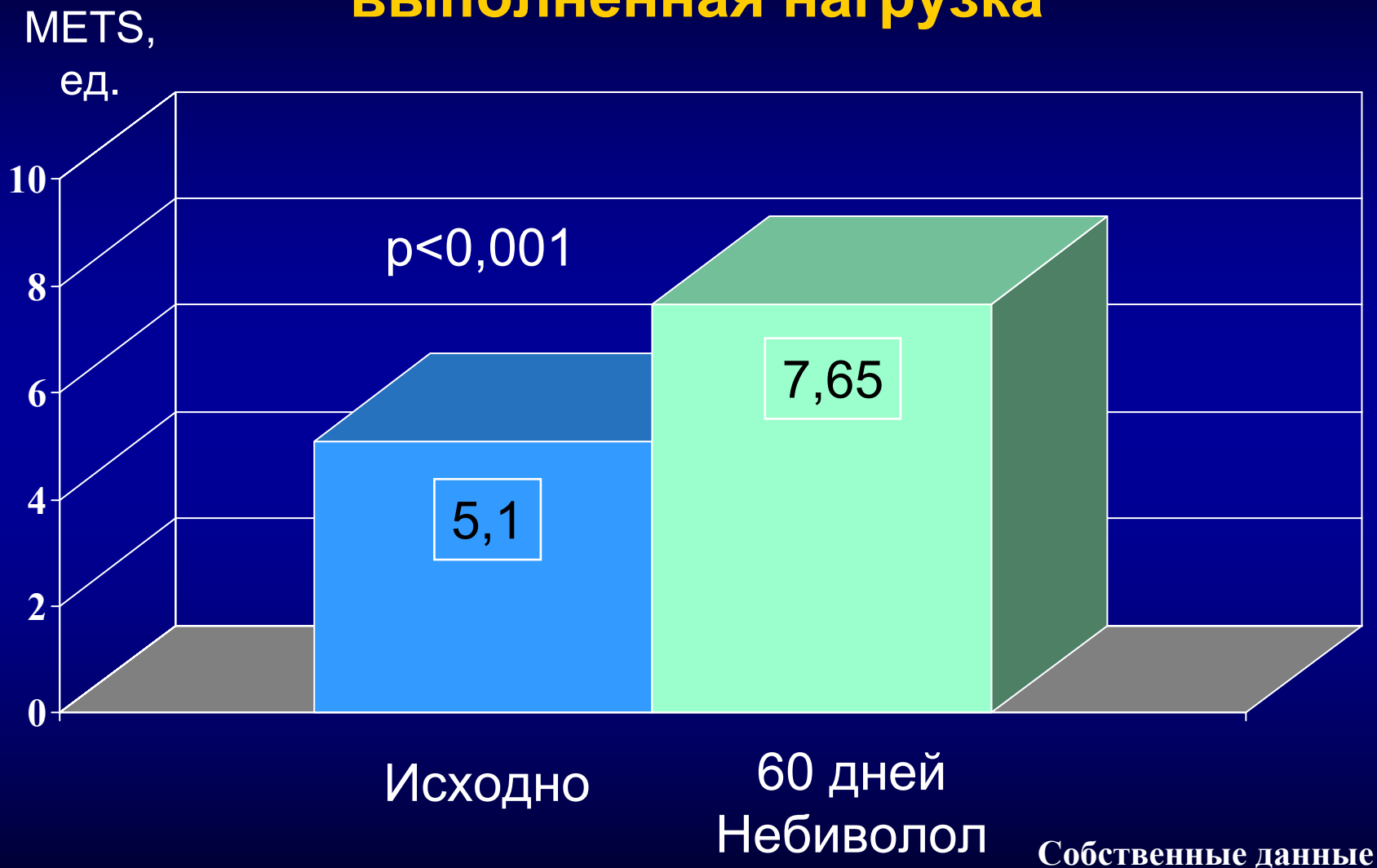
ММА имени И.М.Сеченова,
член-корр. РАМН
В.И.Маколкин, 2001

Антиангинальная активность Небилета: продолжительность восстановительного периода

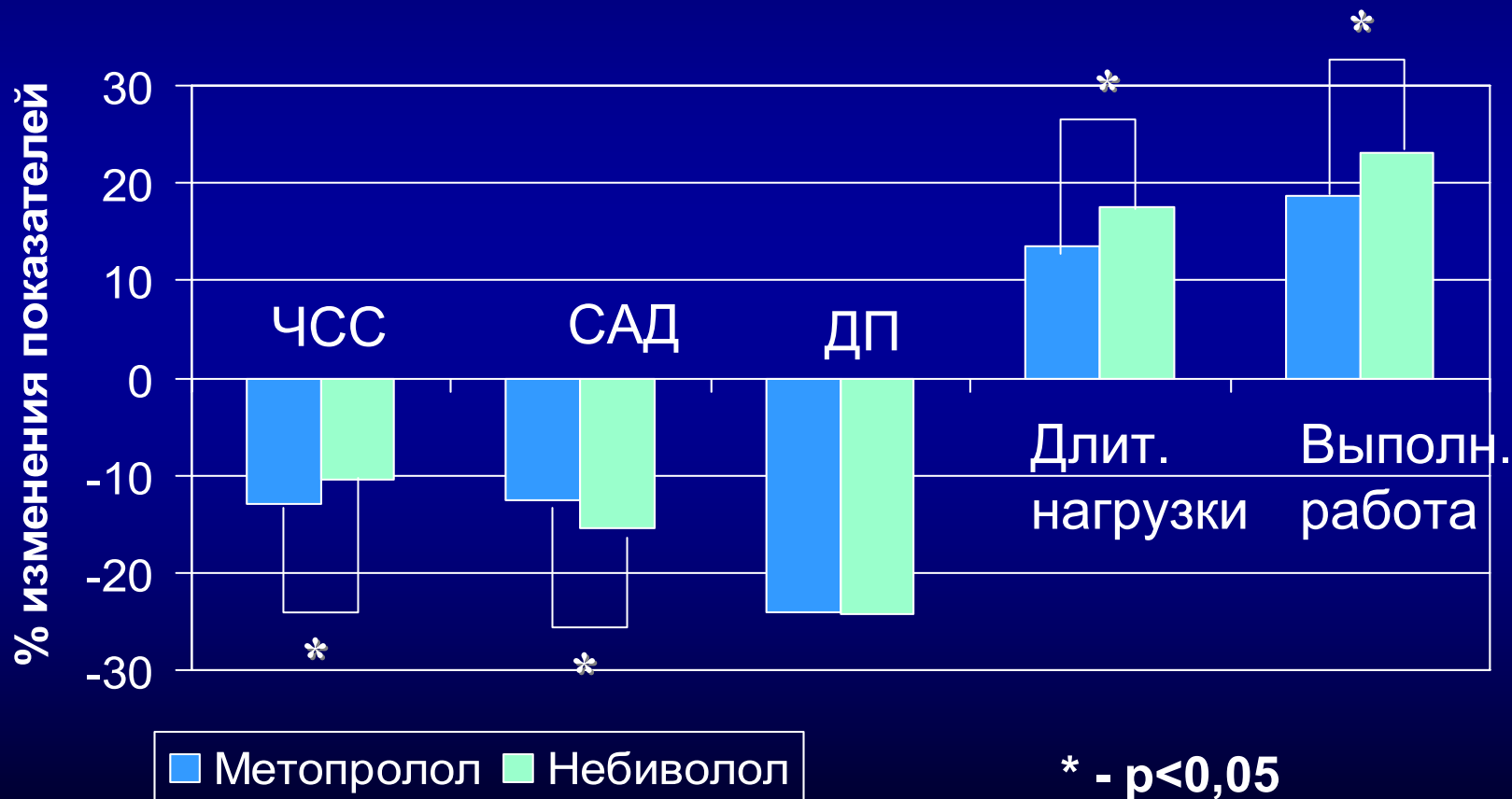


ММА имени
И.М.Сеченова,
член-корр. РАМН
В.И.Маколкин, 2001

Антиангинальная активность Небилета: выполненная нагрузка



Динамика показателей ВЭМ-пробы на фоне терапии β -адреноблокаторами через 14 недель



Собственные данные

Дисфункция эндотелия при сахарном диабете



UKPDS/HDS

Изучение эффективности атенолола и каптоприла в отношении снижения риска макро- и микрососудистых осложнений у больных сахарным диабетом II типа

- 758 больных, 5-летнее наблюдение
- каптоприл (25-50 мг), атенолол (50-100 мг)
- «жесткий» контроль АД < 150/85 мм рт.ст. (758 б-ных)
- «мягкий» контроль АД < 180/105 мм рт.ст. (390 б-ных)

Результаты: каптоприл и атенолол равно эффективны в отношении снижения АД (и гипогликемических эпизодов), микроваскулярных конечных точек.

Увеличение массы тела - 2,3 кг (атенолол), 0,5 кг (каптоприл).

Атенолол: небольшое увеличение ТГ, снижение ЛПВП и ЛПНП.

«Жесткий» контроль АД снизил на 32% частоту смертей, зависящих от диабета, на 44% - мозговой инсульт, ОИМ - на 21%, СН - на 56%. Комбинированный риск всех микрососудистых осложнений снизился на 34%.

β -адреноблокатор у больных с сахарным диабетом должен:

- **Обладать вазодилатирующими вазопротективными свойствами**
- **Быть метаболически нейтральным**
- **Не иметь ВСА**
- **Обладать длительным действием (возможность однократного приема)**

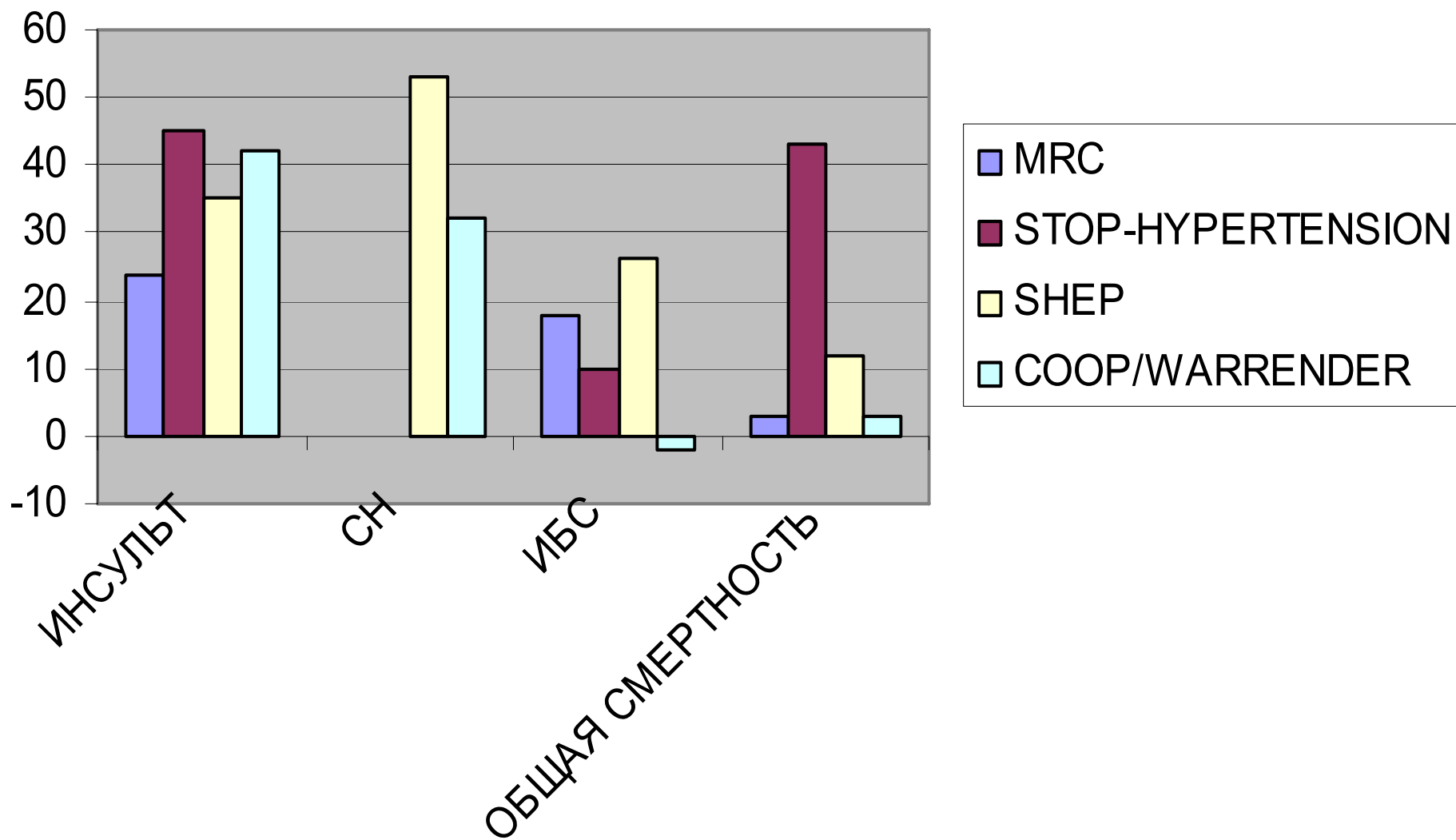
Преимущества Небилета® у больных сахарным диабетом

- ◆ Дозирование 5 мг 1 раз в день
- ◆ Плавный и устойчивый эффект
- ◆ Ангиопротективность
- ◆ Нефропротективность
- ◆ Не ухудшает липидный и углеводный обмен

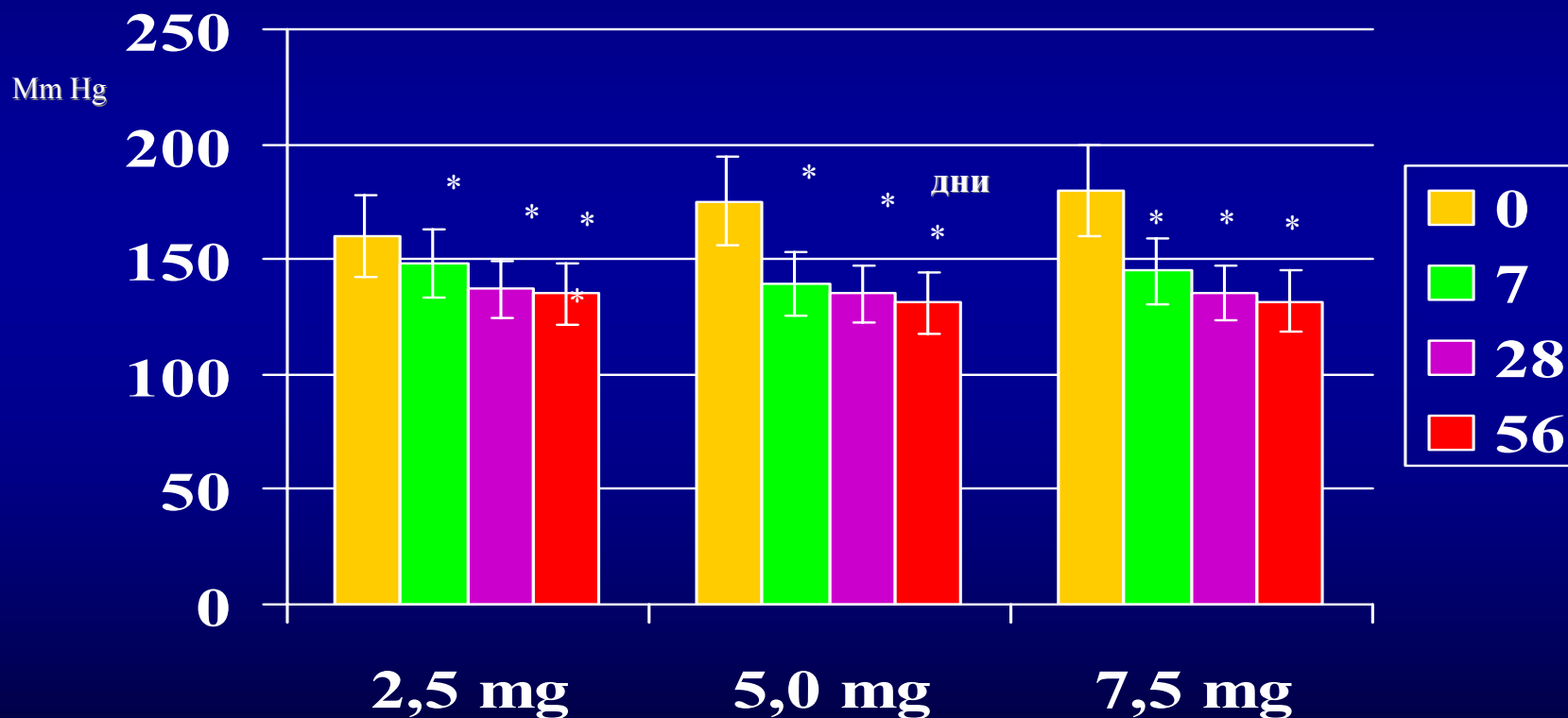
Плацебо контролируемые исследования при АГ у лиц пожилого возраста.

MRC	1992	4396	5.8 лет	ГХТЗ - атенолол
STOP - hypertension	1993	1627	1 - 4 года	ГХТЗ - атенолол, метопролол, пиндолол
SHER	1991	4736	4.5 года	Хлорталидон - атенлол
Coop & Warrender	1986	884		Атенлол - метилдопа

Снижение риска осложнений с помощью β -адреноблокаторов у больных с АГ пожилого возраста

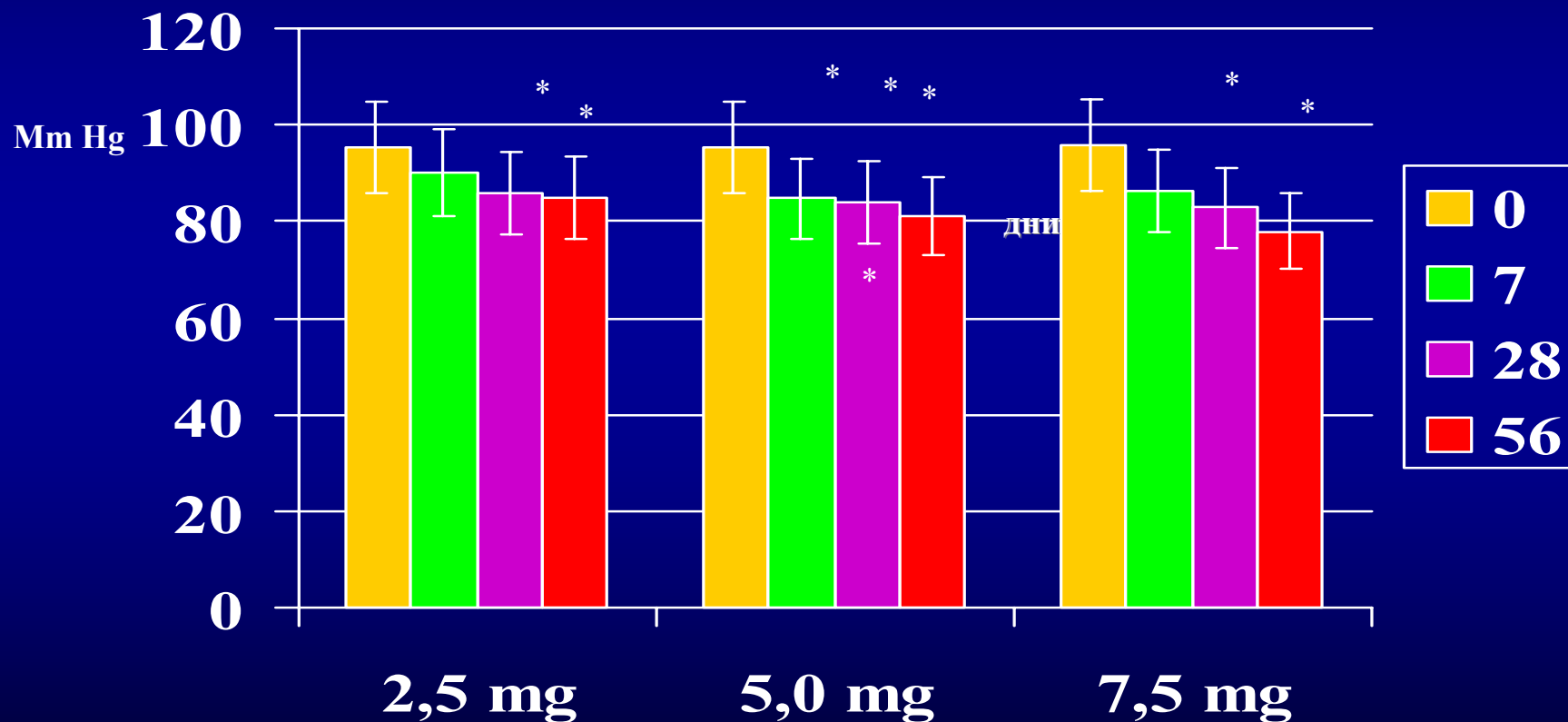


Снижение САД у лиц пожилого возраста (казуальное измерение)



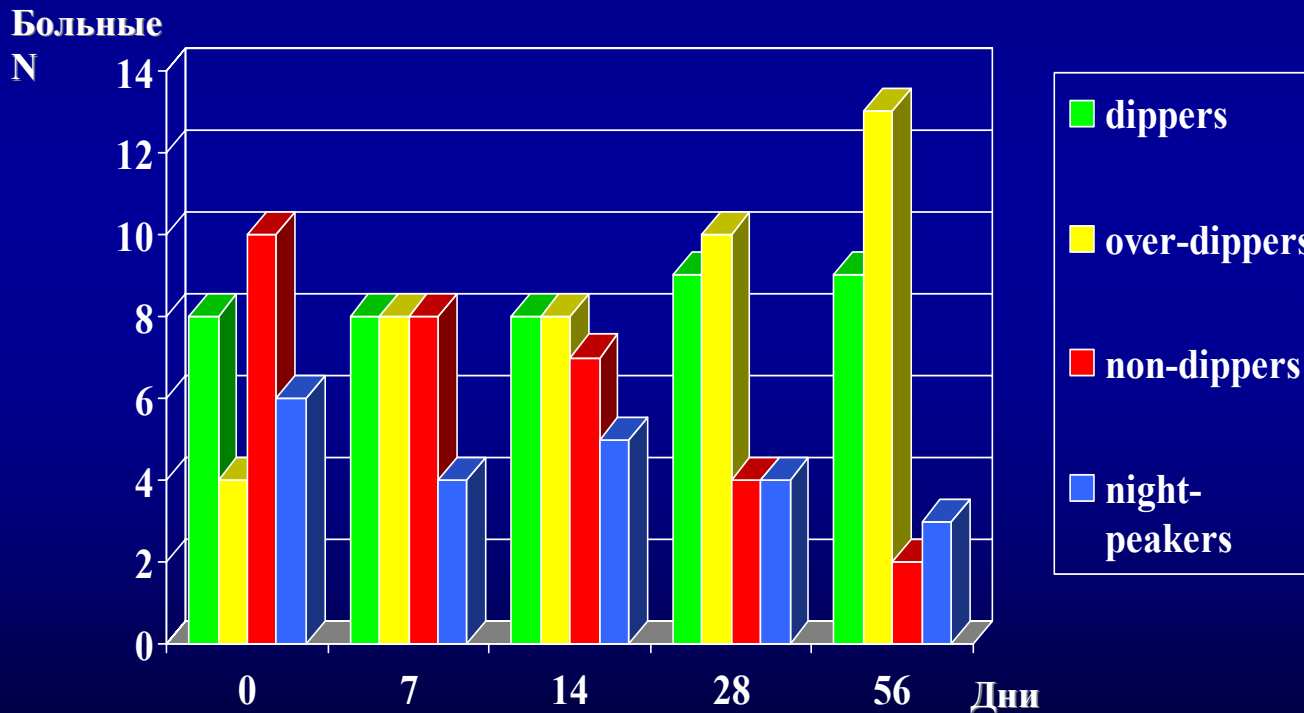
* - $p < 0,05$

Снижение ДАД у лиц пожилого возраста (казуальное измерение)



* - $p < 0,05$

Небиволол нормализует суточный профиль АД



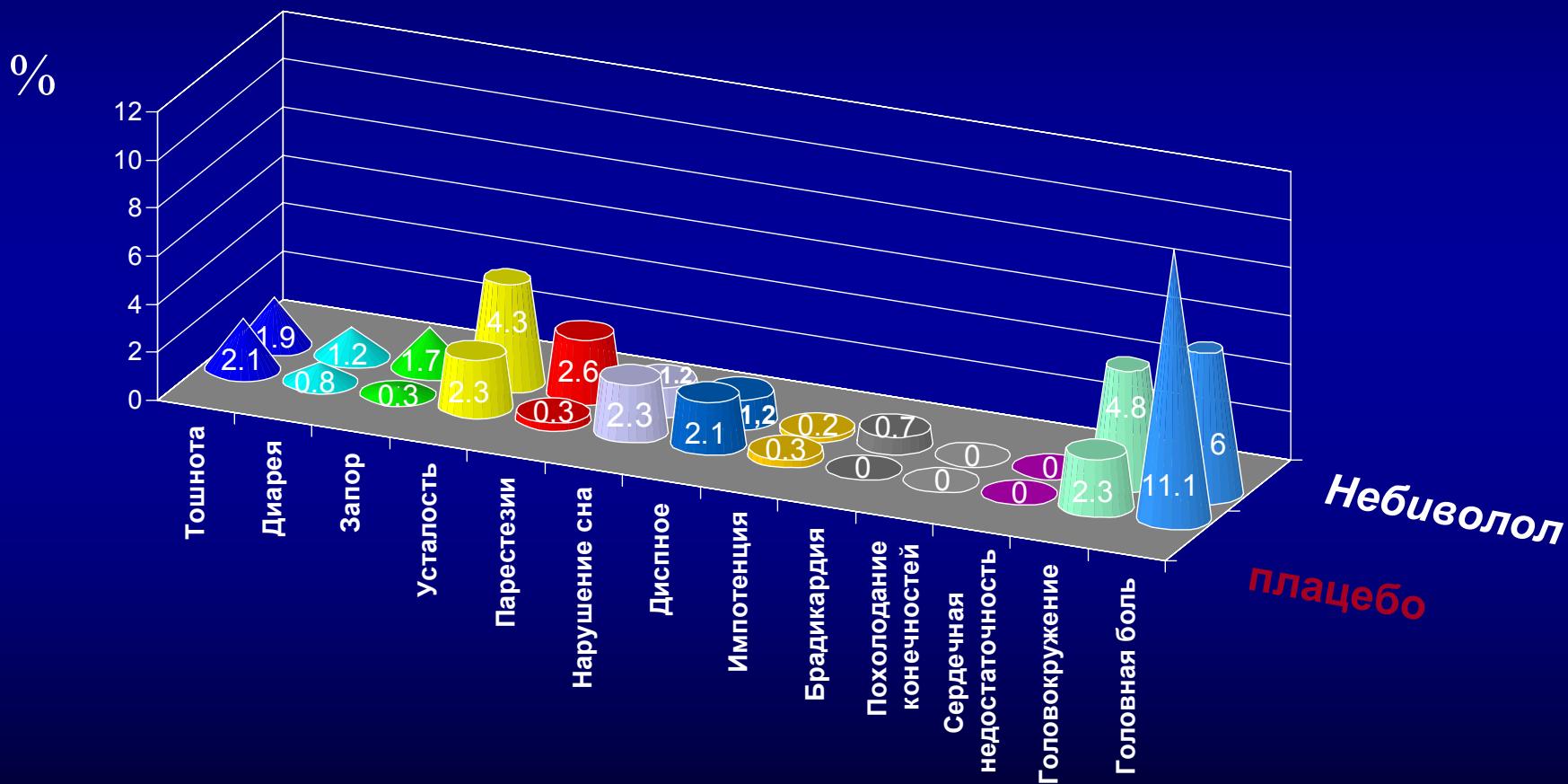
Небиволол: новые возможности уникальной терапии

Важные «НЕ» со знаком ПЛЮС:

- 1. Не повышает ДАД в начале лечения**
- 2. Не ухудшает периферический кровоток**
- 3. Не влияет на углеводный и липидный обмен**
- 4. Минимальное влияние на бронхиальную проходимость при ХОЗЛ**
- 5. Не требует титрования дозы**
- 6. Не взаимодействует с пищей**
- 7. Не ухудшает потенцию у мужчин**
- 8. Не вызывает синдром отмены при АГ !!**
- 9. Не влияет на сократимость матки**
- 10. Эффективность не зависит от возраста и пола**

Небиволол

Побочные эффекты (> 2800 больных)



Небилет: улучшение качества жизни



Суммарный показатель качества жизни улучшился на **23%**

■ до терапии ■ после 3х месяцев терапии