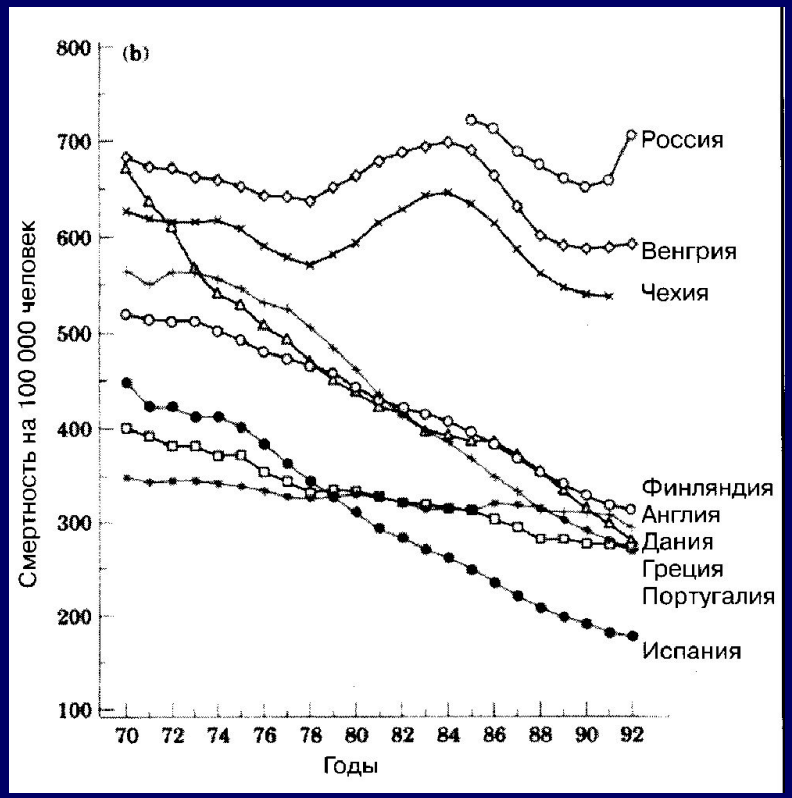
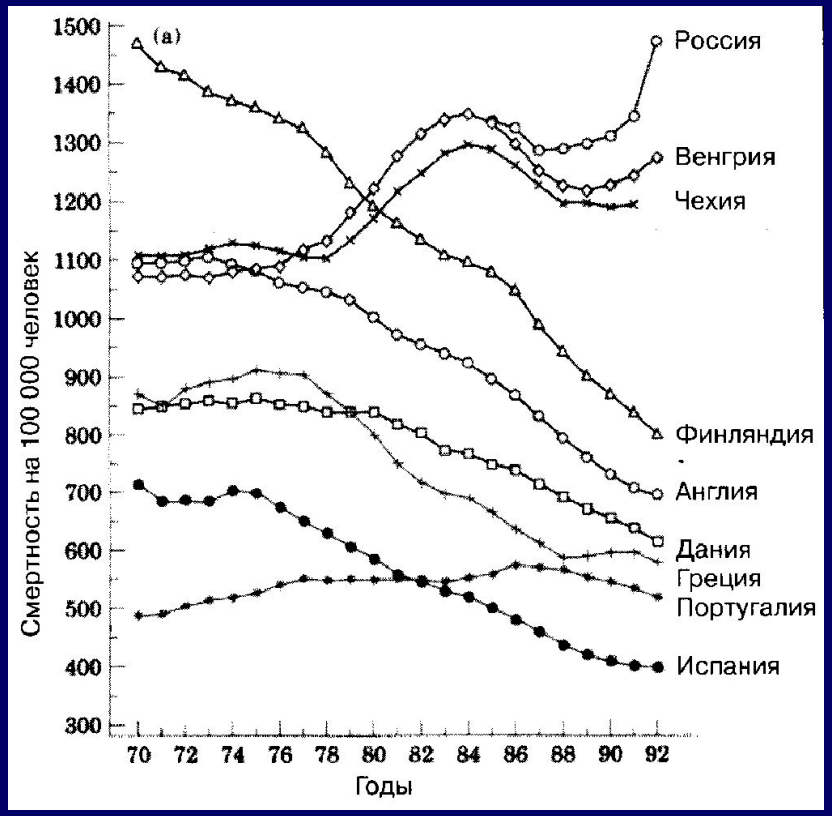
ОИМ. Что может дать приемственность в терапии β-блокаторами

Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин в возрасте 45-74 года.





EHJ, 1997;18:1231

Динамика сердечно-сосудистой смерти и нарушений мозгового кровообращения 2005-2006 гг

	2005	2006	
Сердечно-сосудистые смерти	$625.5x10^3$ +11.7	$602.3x10^3$ -23.2	= - 3.7%
Нарушения мозгового кровообращения	$465.2x10^3$ $-3.8x10^3$	$433.62x10^3$ $-31x10^3$	= - 6.8%

Е. И. Чазов, 2007

Критерии ОИМ

- **Один из перечисленных ниже критериев достаточен для диагноза ОИМ:**
- Типичное повышение и постепенное снижение (сердечные тропонины) или более быстрое повышение и снижение (МВ КФК) биохимических маркеров некроза миокарда в сочетании с одним из следующих признаков:

  а) клиническая картина ОКС;

  б) появление патологических зубцов Q на ЭКГ;

  в) изменения ЭКГ, указывающие на появление ишемии миокарда: возникновение подъема или депрессии сегмента ST, блокады ЛНПГ;

  г) появление признаков потери жизнеспособного миокарда или нарушений локальной сократимости при использовании методик, позволяющих визуализировать сердце.
- Признаки ОИМ, выявленные при патологоанатомическом исследовании

Периодика инфаркта миокарда

- развивающийся ИМ – от 0 до 6 часов;
- ОИМ – от 6 часов до 7 суток;
- заживающий (рубцующийся) ИМ – от 7 до 28 суток;
- ***заживший ИМ – начиная с 29 суток.***

Оценка риска смерти в стационаре по критериям группы TIMI

Фактор риска	Число баллов
Возраст ≥75 лет	3
Возраст 65-74 года	2
САД <100 мм рт.ст.	3
ЧСС >100 уд/мин	2
Класс по Killip II-IV	2
Подъемы сегмента ST передней локализации или блокада ЛНПГ	1
СД, АГ или стенокардия в анамнезе	1
Вес < 67 кг	1
Время начала лечения > 4 часов от появления симптомов	1

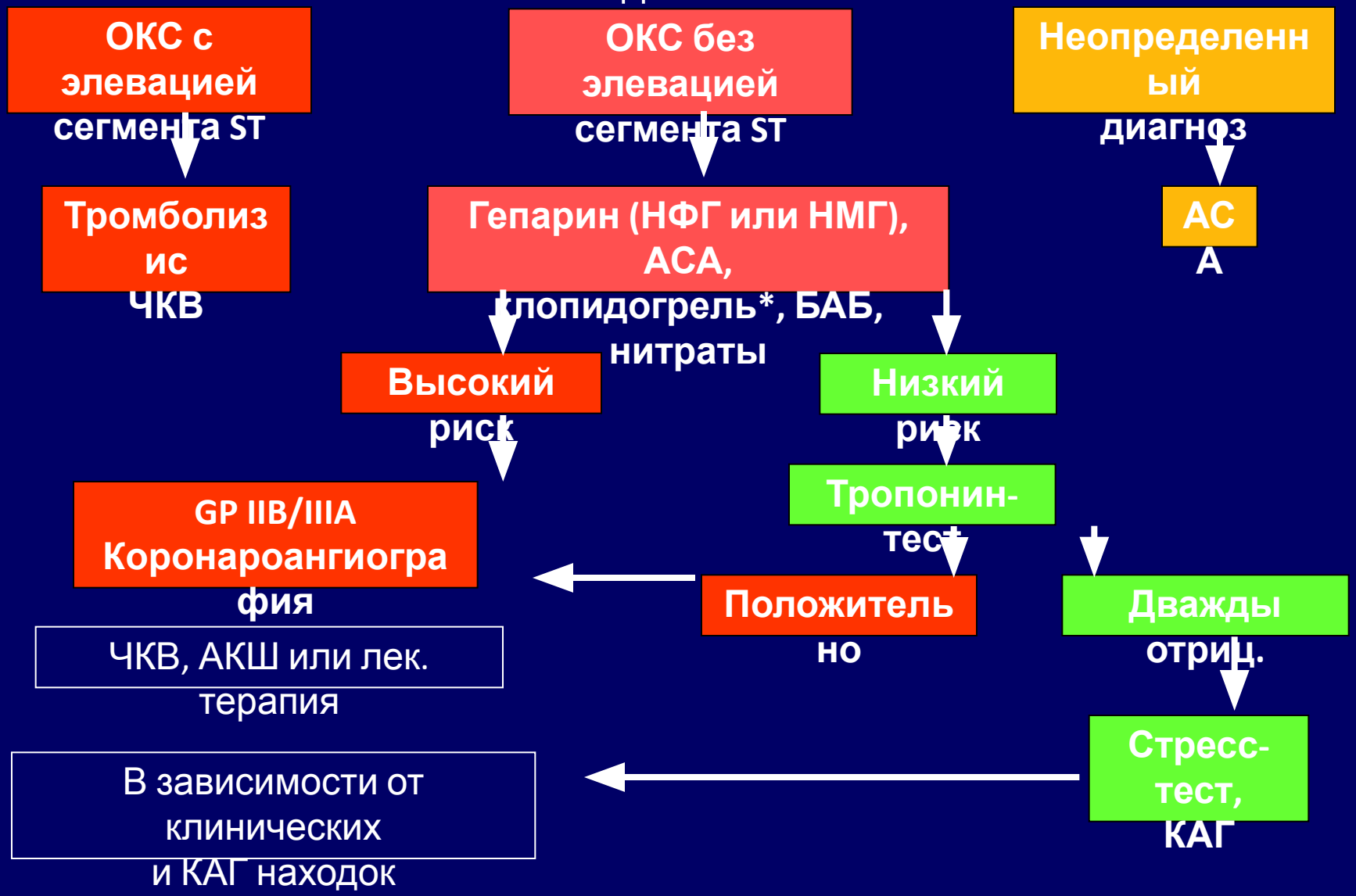
Оценка риска смерти в стационаре по критериям группы TIMI

Сумма баллов	Риск наступления летального исхода в ближайшие 30 суток*
0	0,8%
1	1,6%
2	2,2%
3	4,4%
4	7,3%
5	12,4%
6	16,1%
7	23,4%
8	26,8%
>8	35,9%

* - при условии проведения ТЛТ.

Подозрение на ОКС

Осмотр, анализы крови, ЭКГ в 12 отведениях



Стартовая терапия

- Морфина гидрохлорид 1% - 1,0
- Кислородотерапия 2-8 л/мин
- *Нитраты*
  - 0,4 мг п/я (таблетки или ингаляция каждые 5 минут)
  - Инфузия 10 мкг/мин с последующим увеличением на 10-15 мкг/мин каждые 5-10 минут
- **Аспирин 162-325 мг**

ОКС с элевацией сегмента ST

Время = миокард

Стратегия: Восстановить перфузию миокарда до возникновения необратимых изменений:

механически

Чрескожная коронарная интервенция (PCI)

- **Чаще открывает артерии и спасает жизнь**
- **Недоступна широкому кругу больных**
- **Специально оснащенные центры**
- **Требует тренированных хирургов**
- **Промедления практически неизбежны**
- **В 4-5 раз дороже тромболизиса**

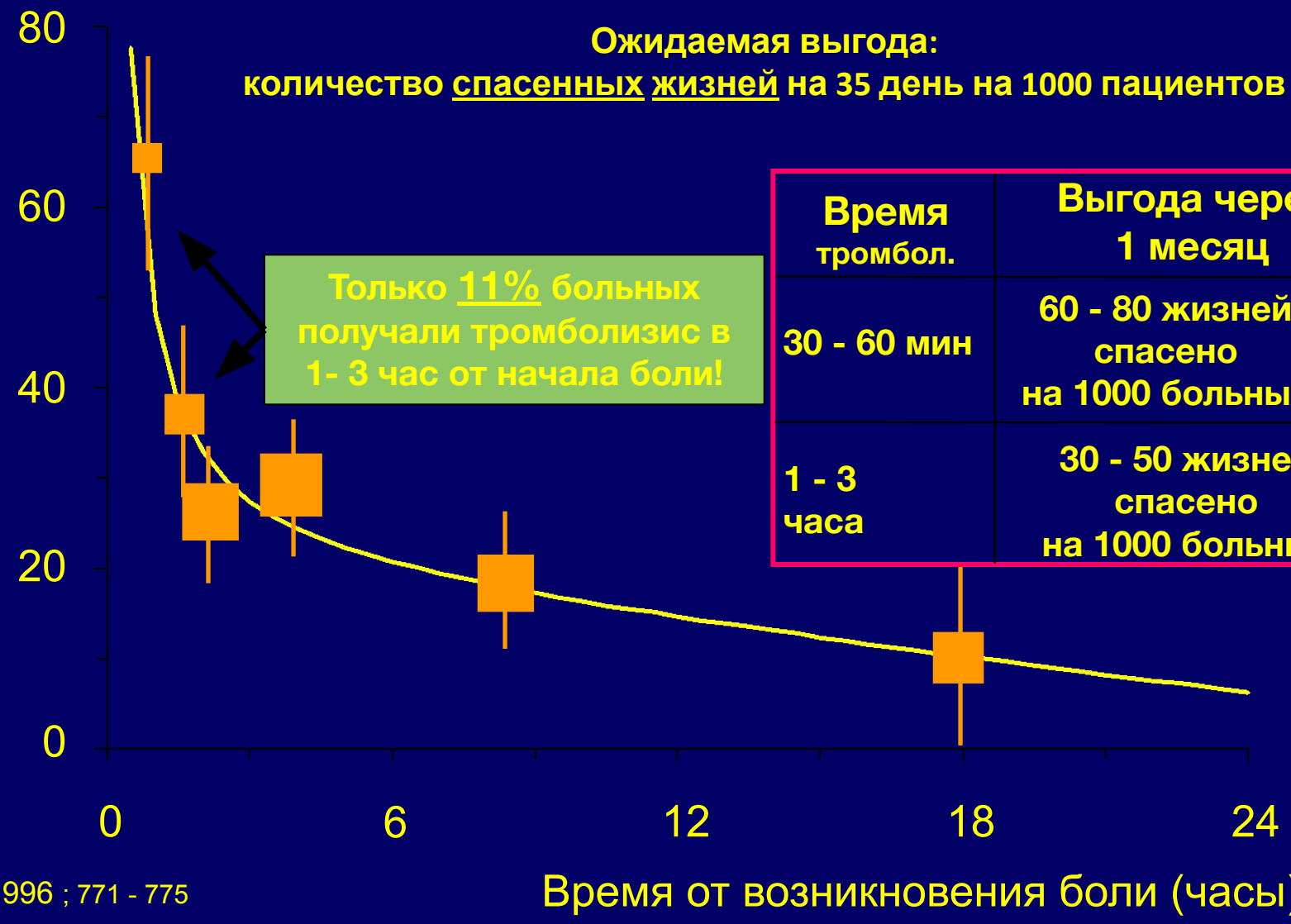
фармакологически

Тромболизис

- **Открывает артерии и спасает жизнь**
- **Широко распространен и доступен**
- **В любом месте**
- **Любой медицинский работник**
- **Может быть введен уже через несколько минут после первого контакта с пациентом**

Летальность зависит от задержки времени « Возникновение боли – начало тромболизиса »

ERIC BOERSMA'S META-ANALYSIS (22 испытания с 1983 по 1993 г. – 50.246 больных)



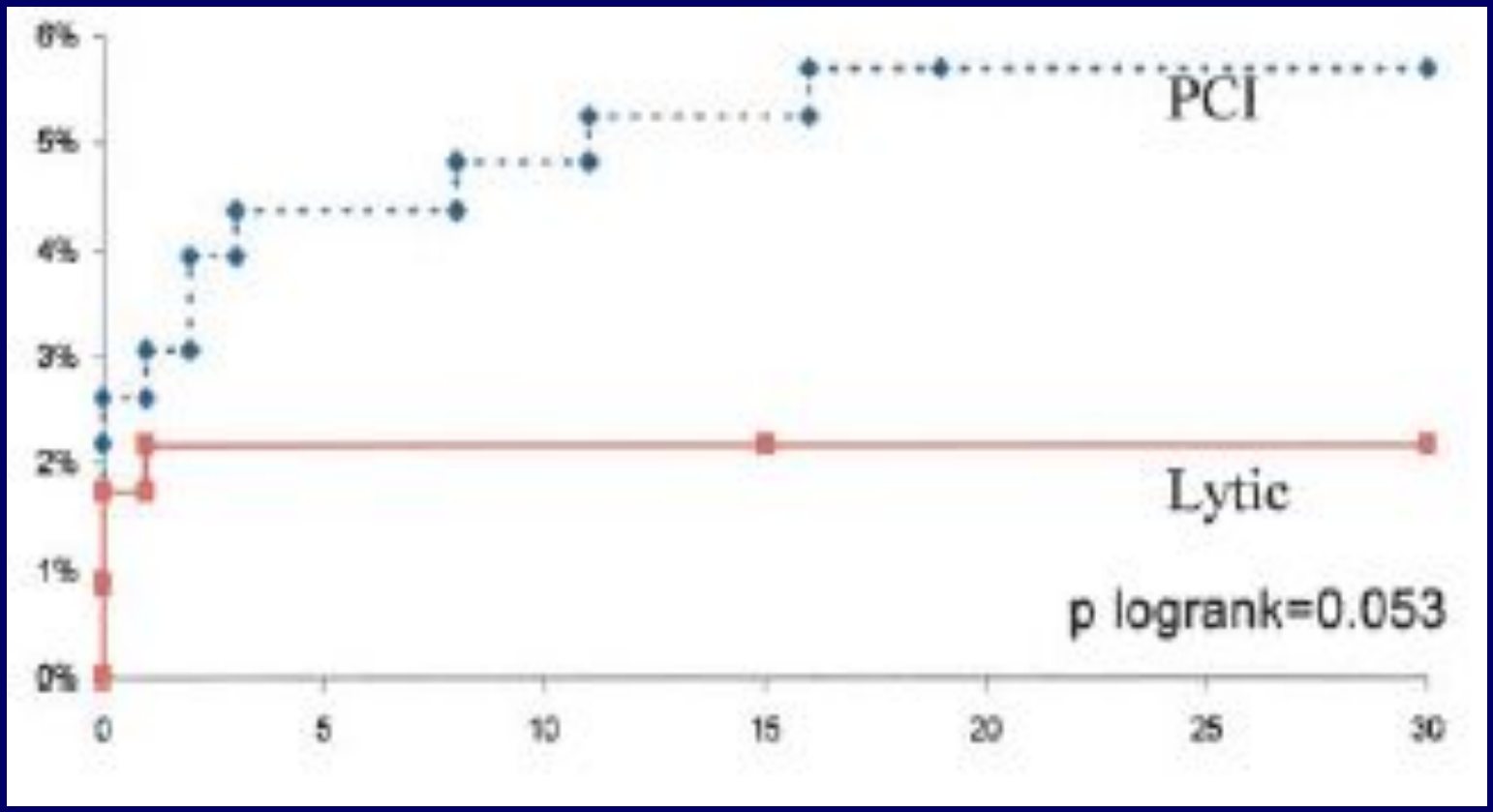
Только 11% больных получали тромболизис в 1- 3 час от начала боли!

Время тромбол.	Выгода через 1 месяц
30 - 60 мин	60 - 80 жизней спасено на 1000 больных
1 - 3 часа	30 - 50 жизней спасено на 1000 больных

Lancet 1996 ; 771 - 775

Исследование CAPTIM

Задержка менее 2 часов

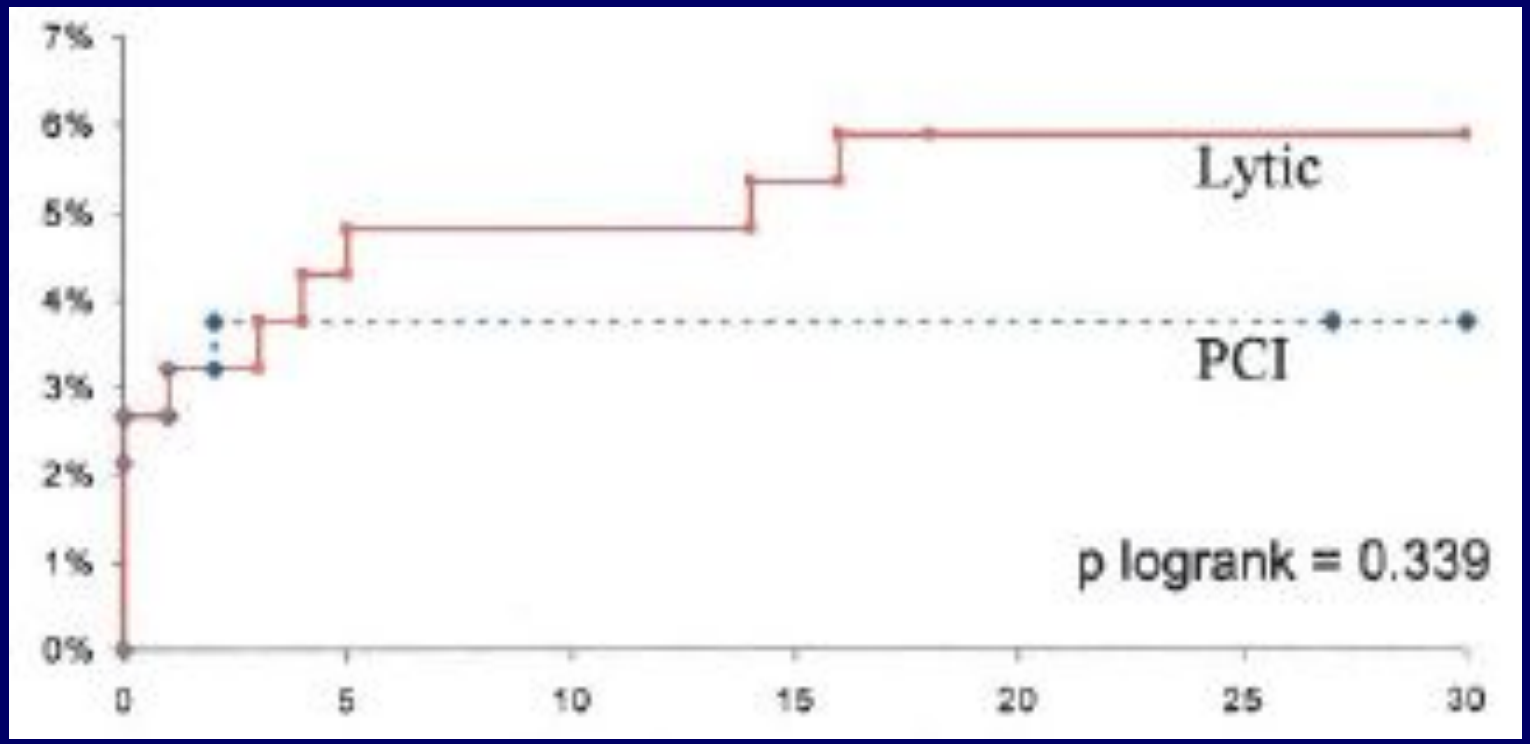


Дни с момента рандомизации

***Circulation*. 2003;108:2851-2856**

Исследование CAPTIM

Задержка более 2 часов



Смертность

Дни с момента рандомизации

***Circulation*.**
2003;108:2851-2856

Профилактика ретромбоза

- НФГ болюс 60 МЕ/кг (max: 4.000 МЕ)
- НФГ инфузия 12 МЕ/кг (max: 1.000 МЕ / час)
- на протяжении 24 - 48 часов
- Целевое АЧТВ = 50-75 сек

Клопидогрель

- Назначается максимально рано, параллельно с аспирином
- Нагрузочная доза – 300 мг
- При планируемом коронарном вмешательстве – 600 мг
- Поддерживающая доза – 75 мг/сутки
- Длительность терапии
  - ТЛТ или отсутствие реперфузионной терапии – 4 недели
  - Коронарное вмешательство – до 1 года

Сопутствующая терапия

- Продолжить
  - Аспирин 75-162 мг в сутки
  - Нитраты – при болях
- Бета-блокаторы – всем с первых суток перорально при отсутствии противопоказаний. Возможно в/в введение в острой фазе
- иАПФ с первых суток особенно у пациентов с передним ИМ и сниженной ФВ
- Статины с первых суток

Сопутствующая терапия

- Введение «поляризующих смесей», содержащих в высокой концентрации глюкозу, калий и большие дозы инсулина, не оправдало себя так же, как и применение антиоксидантов

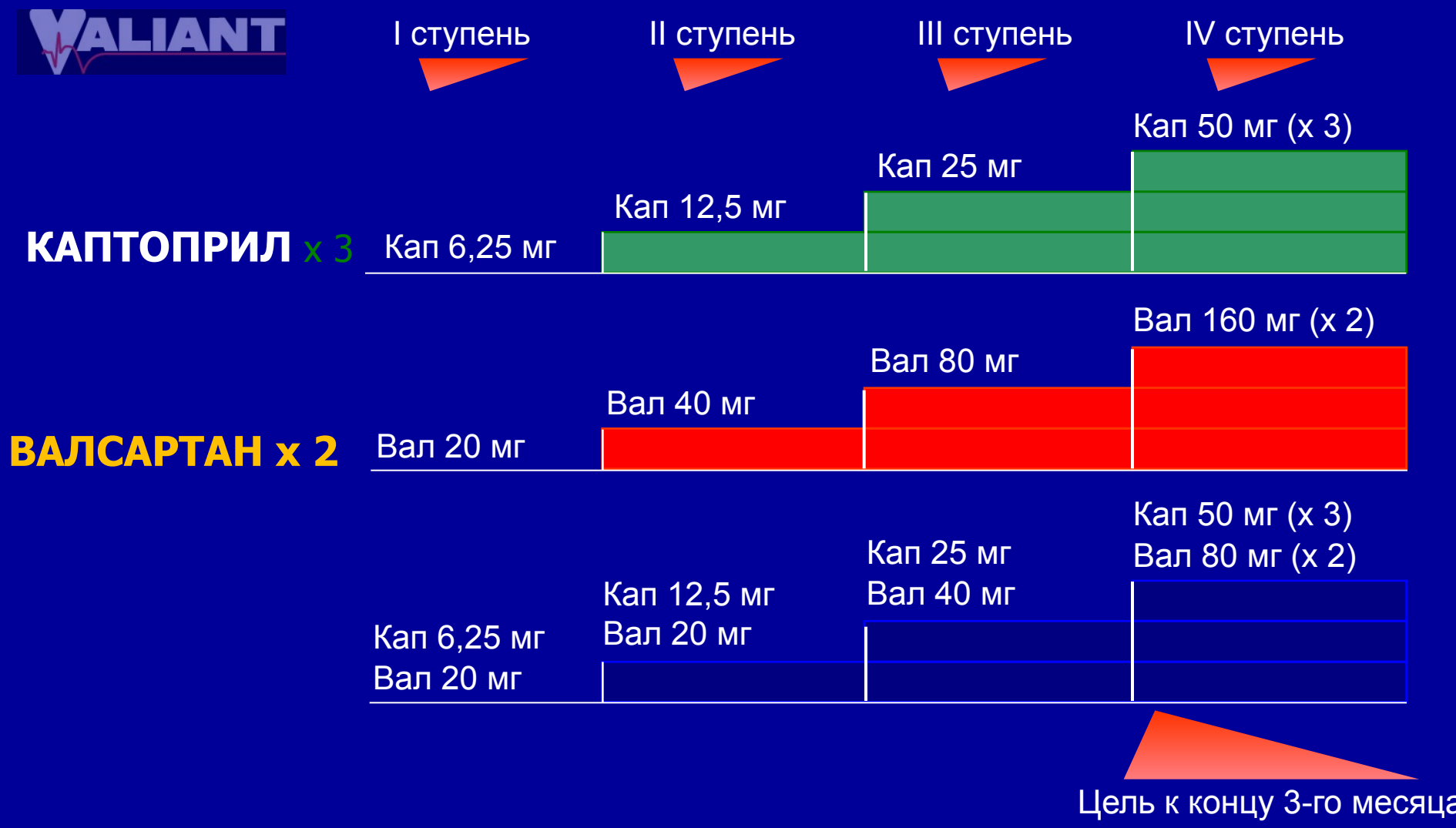
Сопутствующая терапия

- Применение солей магния у больных без снижения его содержания в крови и пароксизмов ЖТ типа «пируэт» не оправдано

Раннее назначение иАПФ

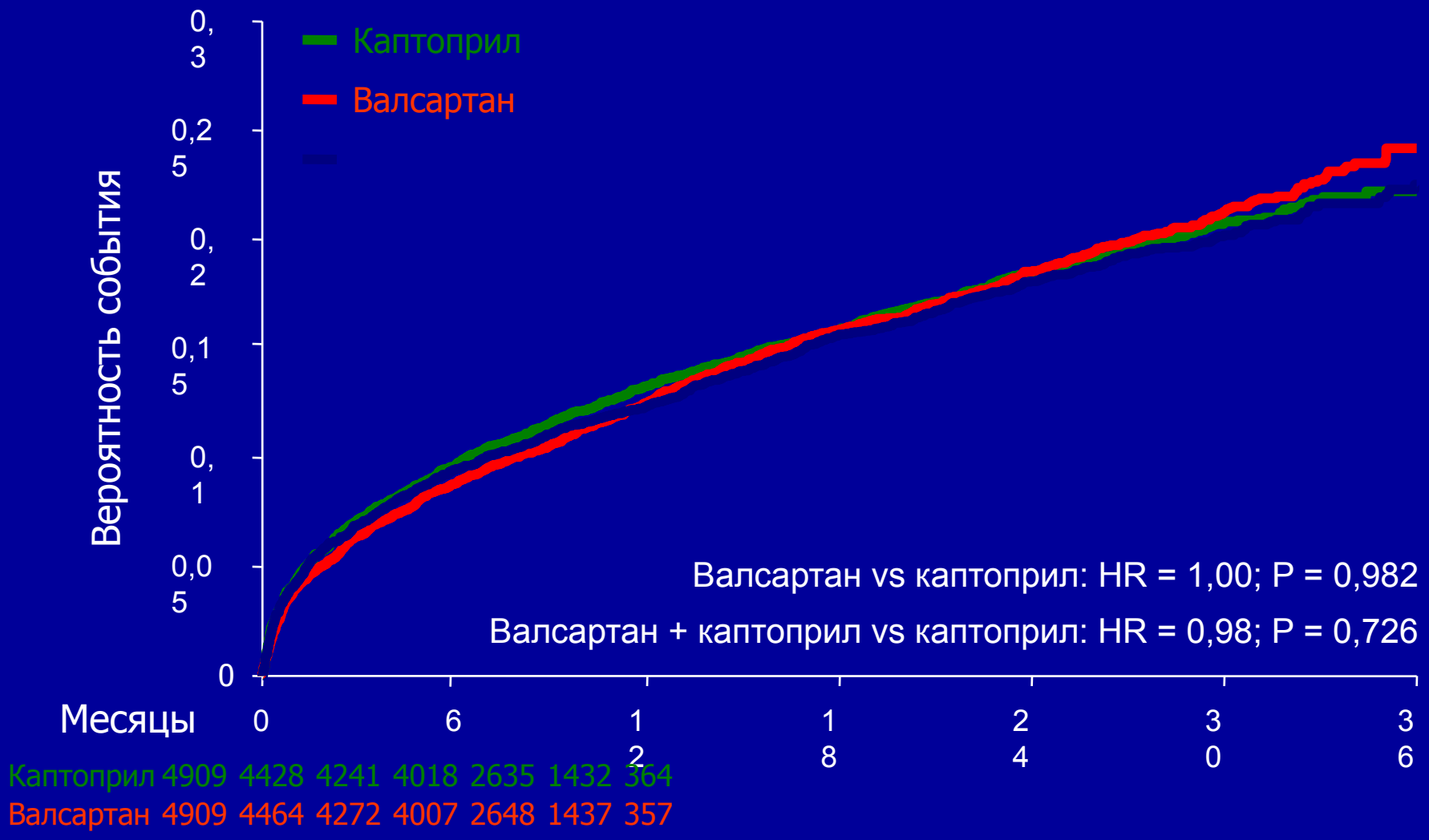
	CONSENSUS-II	ISIS-4	GISSI-3	SMILE
Кол-во пациентов в группе активного лечения	3044	27422	9435	1556
Препарат, суточная доза	Эналаприлат в/в 1 мг за 2 часа; затем эналаприл с повышением дозы до 20 мг 2 раза в день	Каптоприл первая доза 6,25 мг с повышением дозы до 50 мг 2 раза в день	Лизиноприл первая доза 2,5-5 мг с повышением дозы до 10 мг 1 раз в день	Зофеноприл первая доза 7,5 мг, повтор через 12 часов, затем удвоение дозы до целевой 30 мг 2 раза в день
Длительность исследования	41–180 дней	28 дней	42 дня	42 дня
Пациенты	ОИМ	ОИМ(8 часов)	ОИМ	ОИМ, передняя локализация
Тромболизис	у 56% больных	у 68% больных	у 70% больных	*не проводился*
Возраст, годы	в среднем 66	72% ниже 70	70 или ниже у 73%	в среднем 64
Мужской пол	73%	74%	78%	73%
Гипотония НЯ	25% (в контроле 10%)	21% (в контроле 10%)	21% (в контроле 10%)	17% (в контроле 9%)
Изменения риска смерти	10% повышение риска смерти	9% снижение риска смерти (p=0.04) ПИМ+ХСН+Пов ИМ	12% снижение риска смерти через 6 недель (p=0.03) Преим при СД	29% снижение риска смерти (p=0.011)

Титрование дозы исследуемого препарата



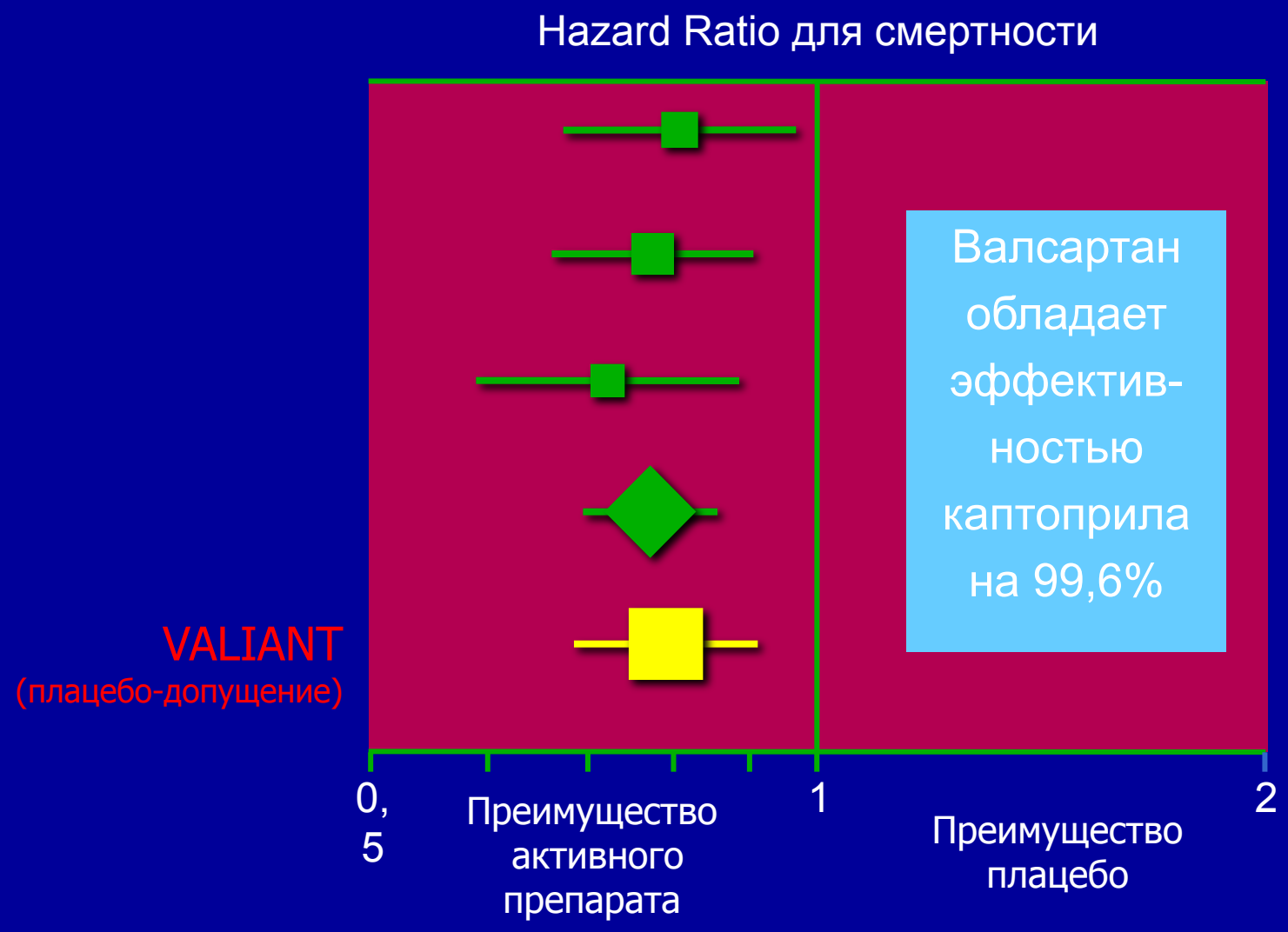
Pfeffer et al. Am Heart J 2000;140:727-34.

Случаи смерти по любой причине



Pfeffer et al. N Engl J Med 2003;349:1893-906

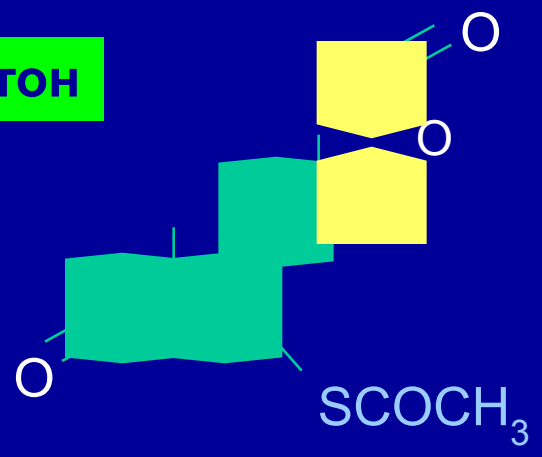
Снижение смертности: результаты исследований SAVE, TRACE, AIRE и VALIANT



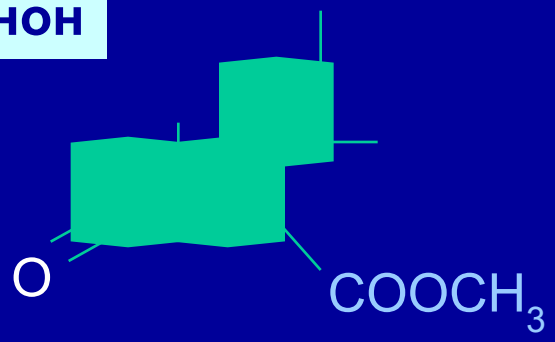
Pfeffer et al. N Engl J Med 2003;349:1893-906

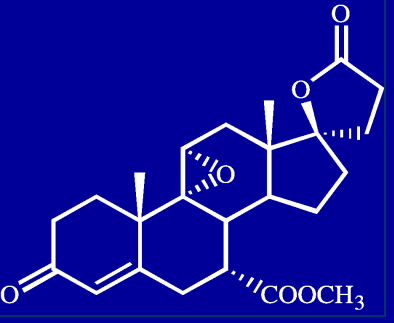
Антагонисты альдостерона

Спиронолактон



Эплеренон

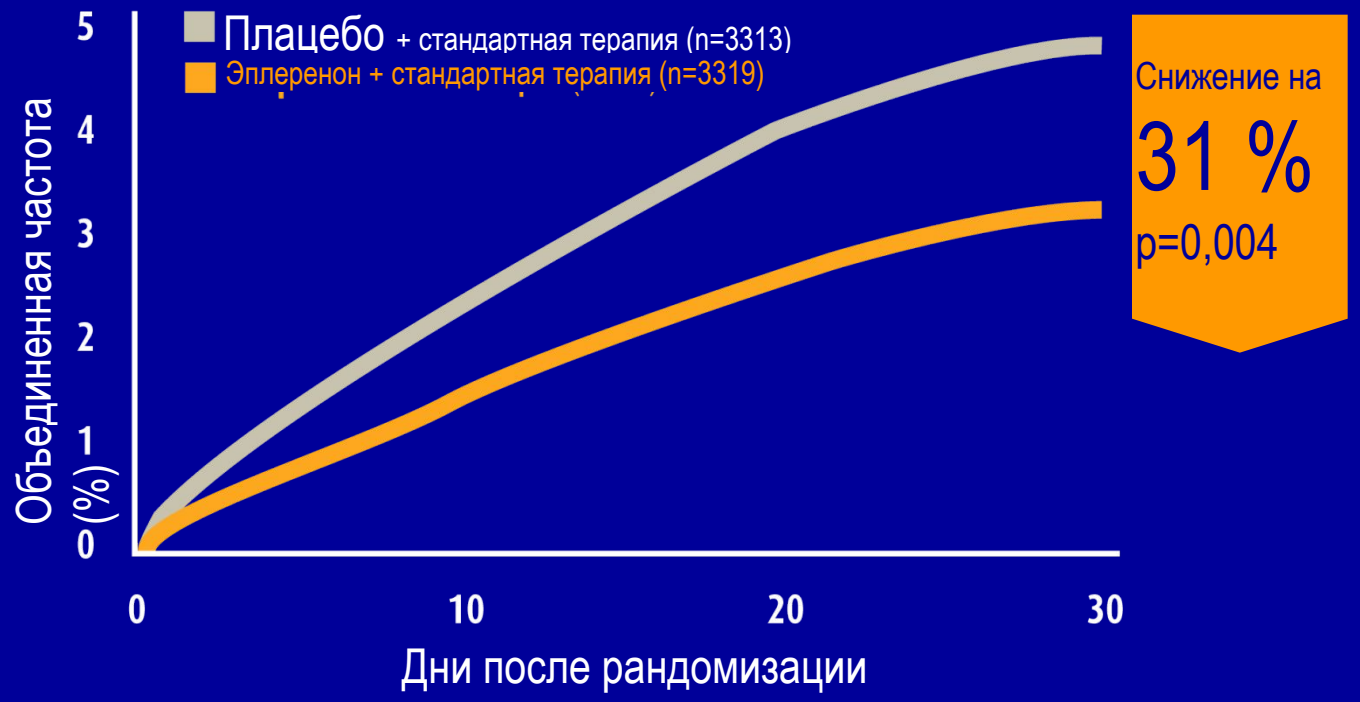




Эплеренон

- **селективный антагонист рецепторов альдостерона**
- Минимальная аффинность к прогестероновым и андрогенным рецепторам
- Предотвращают активацию минералокортикоидных рецепторов нормальным уровнем кортизола, действующего через нарушение межклеточных окислительно-восстановительных реакций,поражение тканей и генерацию активных радикалов кислорода[1]
- Метаболизируется преимущественно в печени до неактивных метаболитов
- t ½ = 3-5 h
- 67% выводится с мочой

Дополнительный анализ в исследовании EPHESUS™ через 30 дней: Достоверное снижение общей смертности



ДОЗА эплеренона ПЕРВЫЕ 4 НЕДЕЛИ – 25 мг/сут

Pitt et al. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:425-431.

Противопоказания к применению бета-блокаторов

Абсолютные:

1. Синдром слабости синусового узла
2. A-V блокада II-III степени
3. Кардиогенный шок
4. Killip IV
5. Выраженные обструктивные заболевания легких

Относительные:

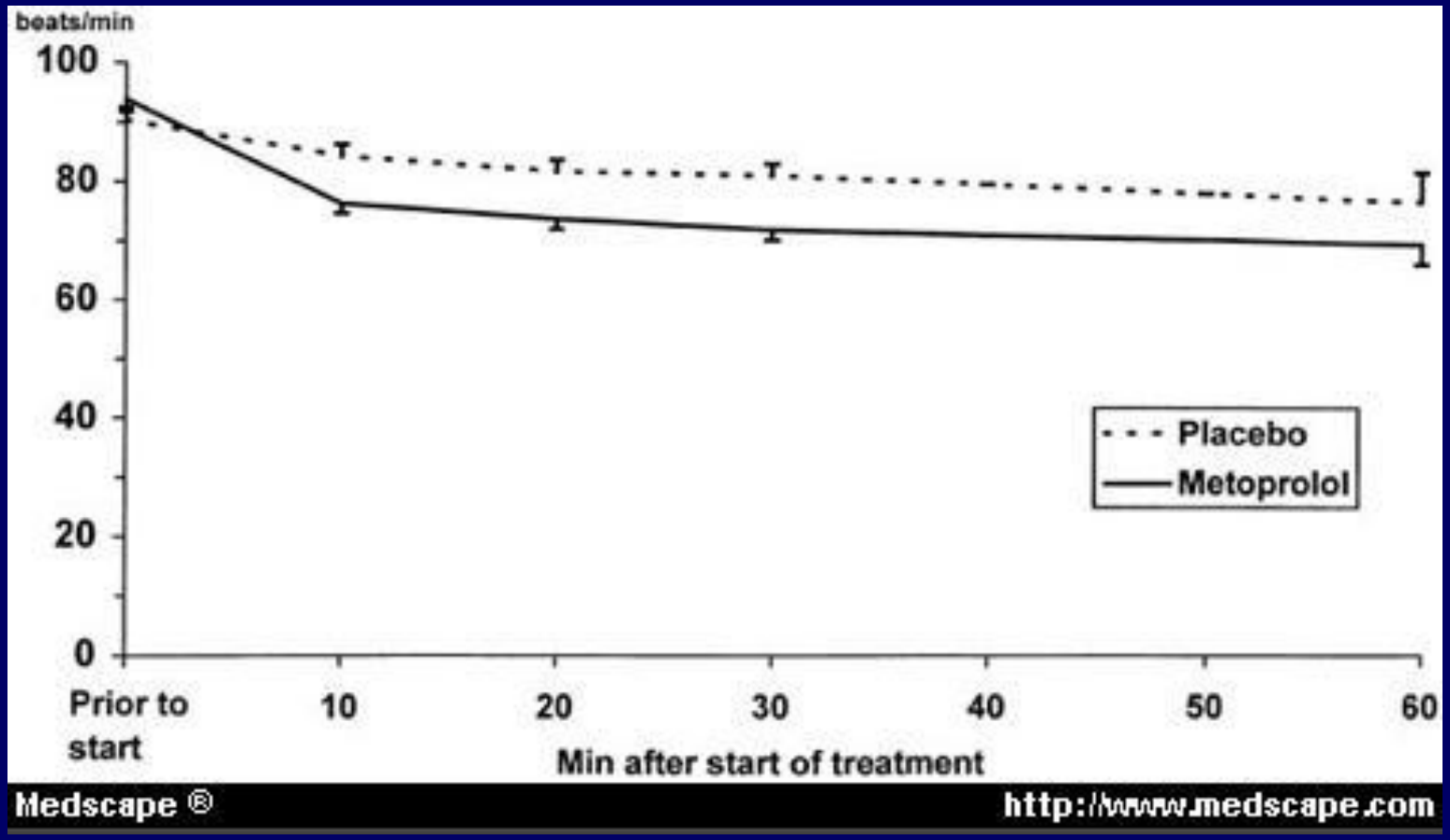
6. Брадикардия менее 60 ударов в минуту.
7. Систолическое АД менее 100 mmHg.

Фармакокинетика внутривенного метопролола*

- При инфузии в течение 10 мин максимальное действие отмечается на 20-й минуте
- Эквивалентные дозы при пероральном приеме и внутривенном введении составляют 2,5:1
- Почечная недостаточность не требует коррекции дозы

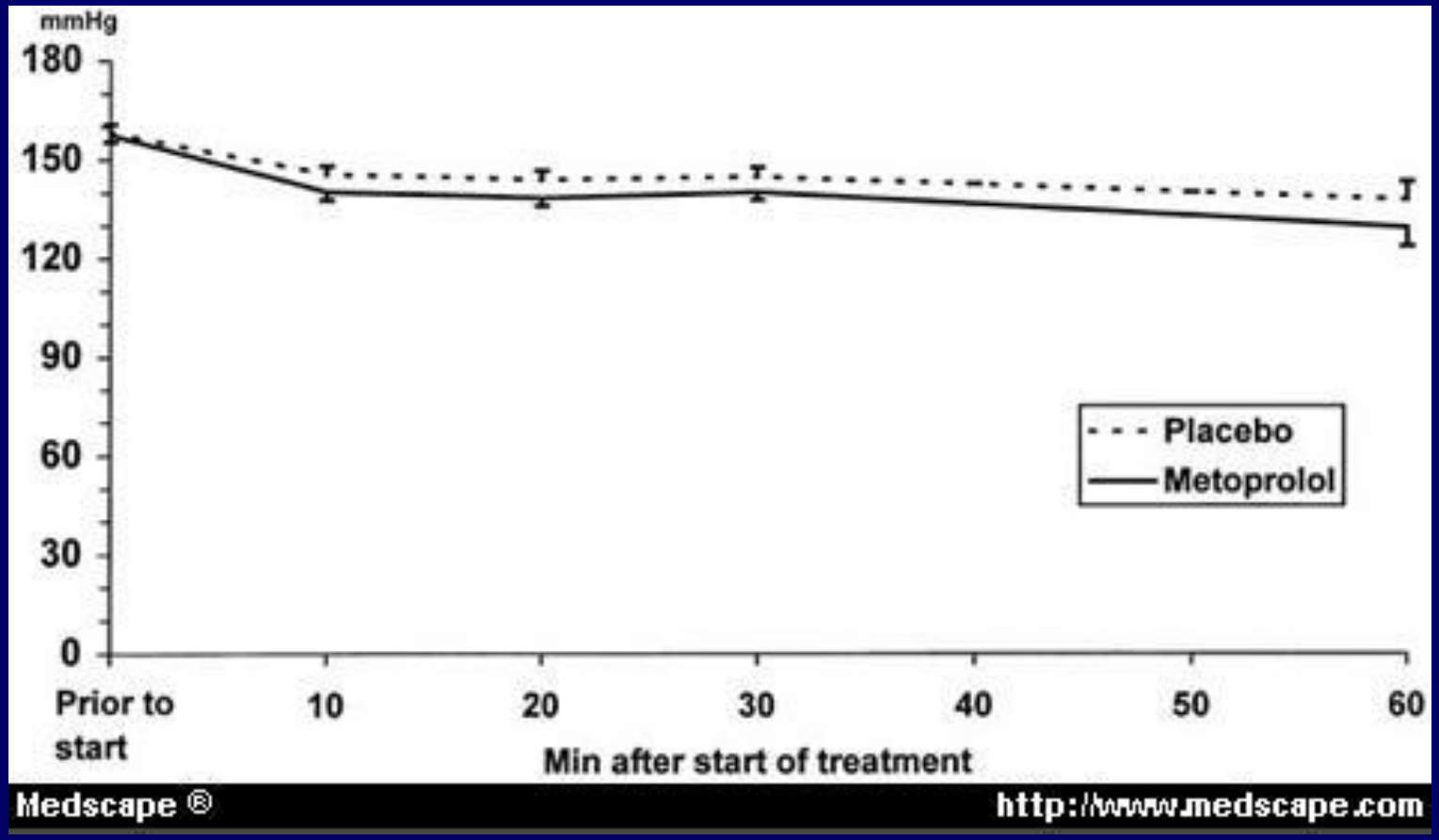
* - Инструкция по применению препарата

Действие вв метопролола на частоту сердечных сокращений при остром инфаркте миокарда



Gardtman,Am Heart J 1999;137:821-9

Действие вв метопролола на систолическое артериальное давление при остром инфаркте миокарда



Gardtman,Am Heart J 1999;137:821-9

Предпосылки для назначения ß-адреноблокаторов в остром периоде инфаркта миокарда

- Уменьшают потребность миокарда в кислороде
- Защищают миокард от избытка катехоламинов
- Перераспределяют кровоток от эпикардиальных к субэндокардиальным отделам

Предпосылки для назначения ß-адреноблокаторов в остром периоде инфаркта миокарда

- Снижают частоту развития желудочковых аритмий, возможно повышают порог фибрилляции
- Снижают частоту возникновения разрывов миокарда
- Снижают частоту развития повторной ишемии и распространение зоны некроза

Основные доказательства пользы применения внутривенного введения бета-адреноблокаторов

Преимущества ранней (<24 ч) бета-блокады при остром инфаркте миокарда

До тромболитиков

- Göteborg trial (метопролол)
- MIAMI trial (метопролол)
- ISIS-1 trial (атенолол)

После тромболитиков

- TIMI IIB trial (метопролол)

Исследование MIAMI
(Metoprolol In Acute Myocardial Infarction)

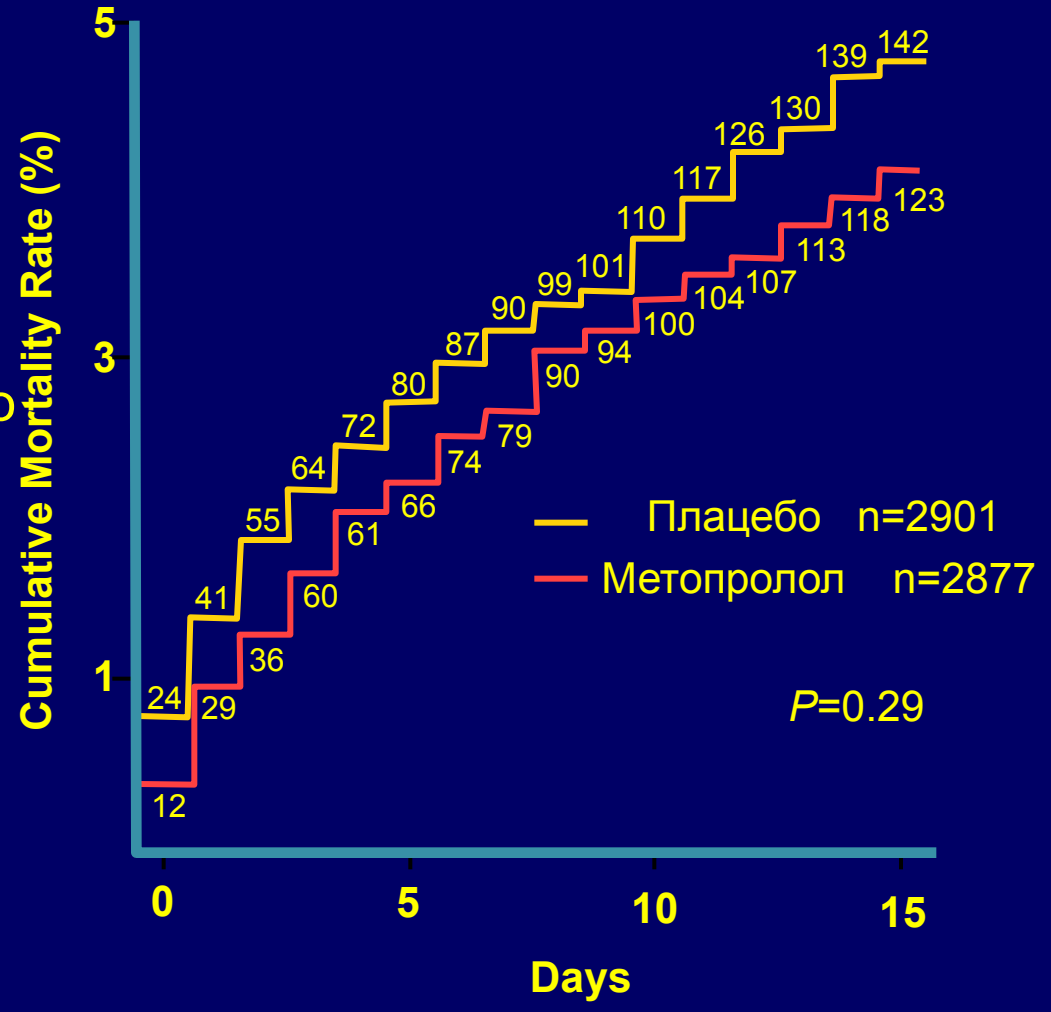
- Рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование 5778 б-ных с подозрением на ИМ
- Исследовали: Действие метопролола на общую смертность в течение 15 дней после развития возможного ИМ
- <u>ВВ метопролол против плацебо Таблетированный метопролол (100 mg x 2 рд) до 15 дня</u>
- Критерии исключения
  - Левожелудочковая недостаточность
  - ЧСС ≤65 уд в мин
  - Сист АД ≤105 mm Hg
  - Текущая терапия бетаблокаторами или антагонистами кальция

The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J*. 1985;6:199-226.

Исследование MIAMI

(Metoprolol In Acute Myocardial Infarction)

- 13% снижение смертности, *P*=0.29 (NS)
  - 142 смерти в гр плацебо
  - 123 смерти в гр метопролола



The MIAMI Trial Research Group. *Am J Cardiol*. 1985;56:15G-22G.

Исследование MIAMI

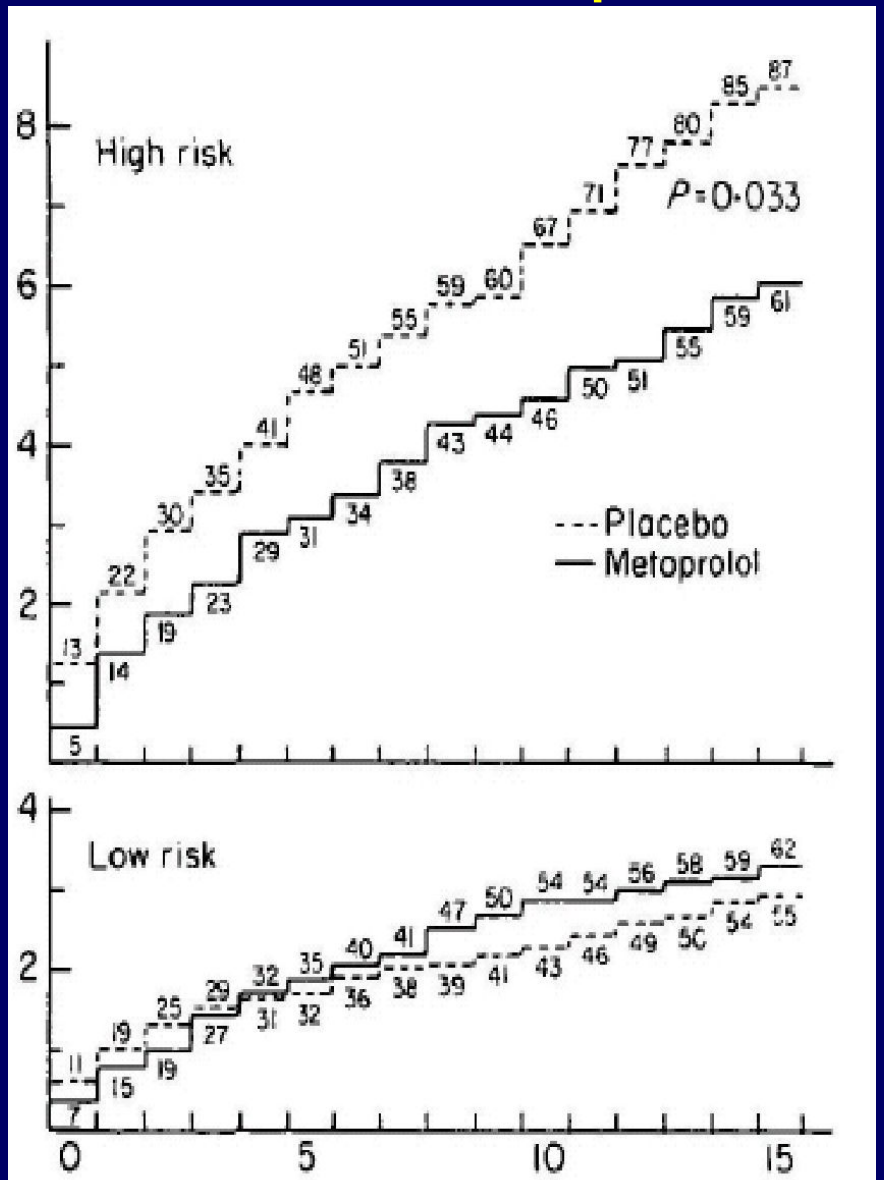
Общая смертность в зависимости от риска

<u>Высокий риск (>2 фр)</u>
возраст > 60, изм ЭКГ, инфаркт в анамнезе, диабет, СН, АГ

p=0,033

Низкий риск (0-2 фр)

НД



Гётеборгское исследование метопролола

- 1395 пациента с подозрением на острый Инфаркт Миокарда
  - 697 пациентов – принимали плацебо
  - 698 пациентов – принимали метопролол

быстрой инъекцией 5 мг интравенозно с 2-минутным интервалом (итого 15 мг)

+ через 15 мин 50 мг per os

+ 50 мг per os через каждые 6 часов в течение 48 часов

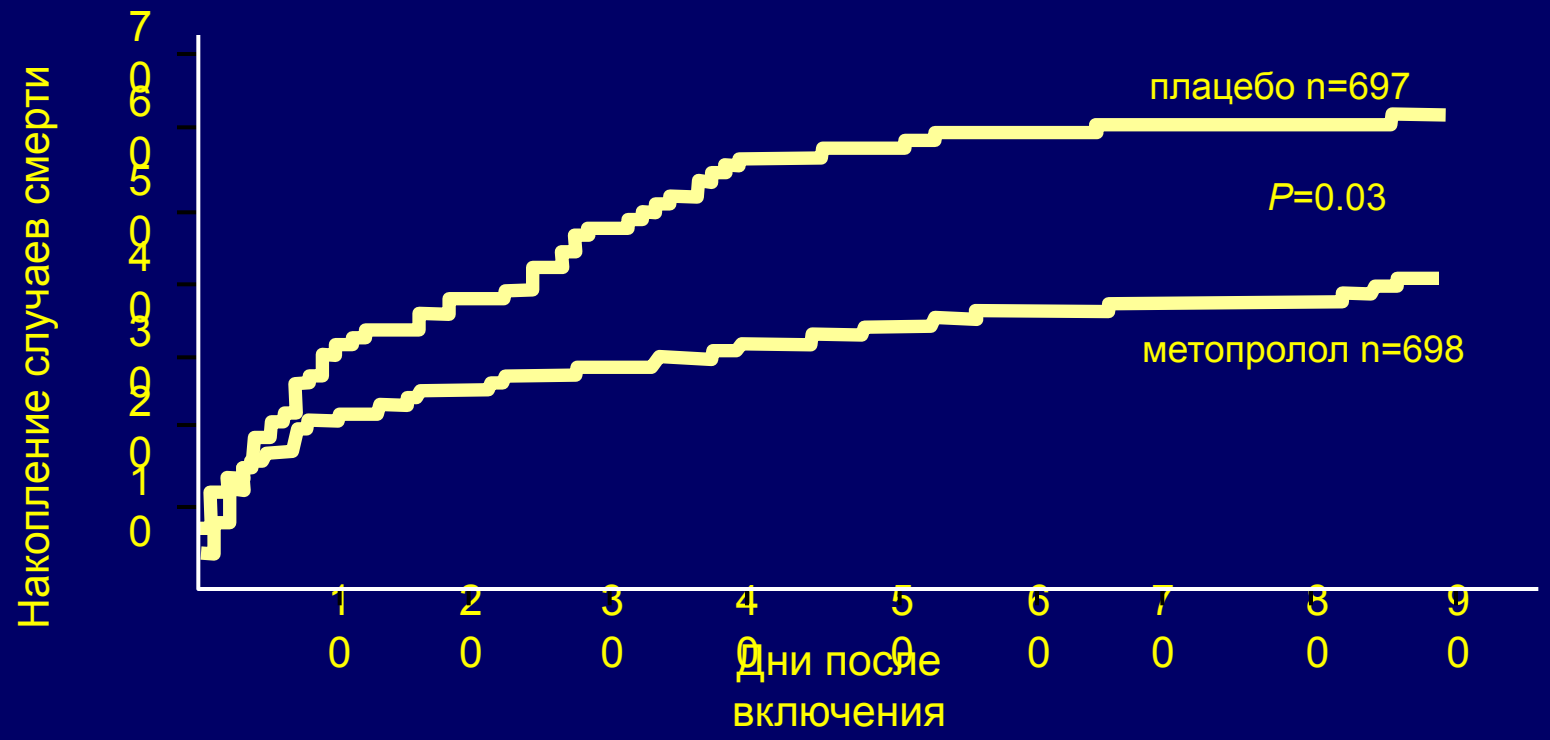
+ далее 100 мг per os каждые 12 часов

- 90 дней
- Двойное слепое исследование

Hjalmarson Å et al. Circulation 1983;67 (Suppl 1):1-26-32.

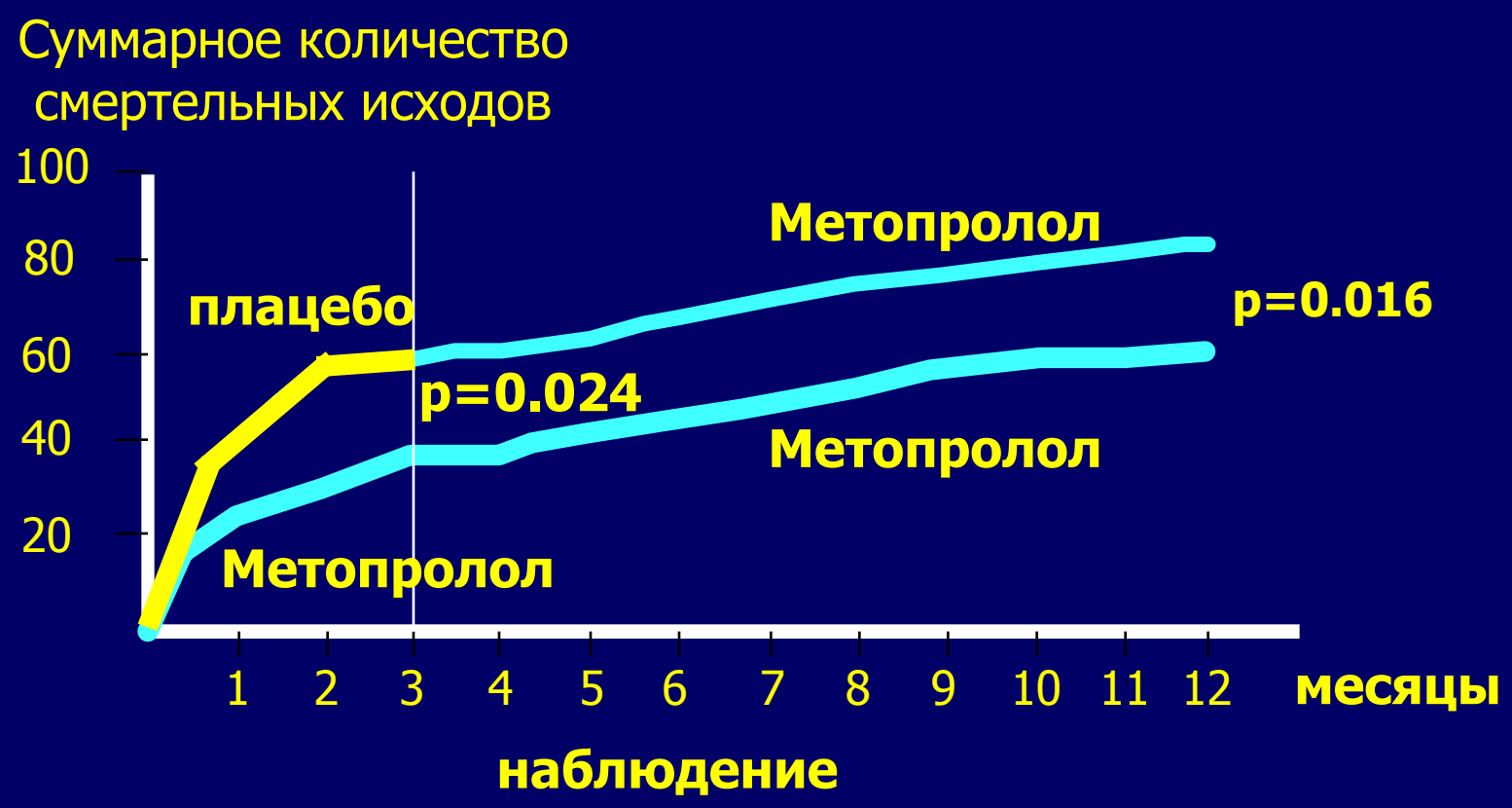
Göteborg Metoprolol Trial

- 36% снижение смертности за 3 мес
- 62 смерти в группе плацебо
- 40 смертей в группе метопролола



Hjalmarson A et al. *Lancet.* 1981;2:823-827.

Göteborg Metoprolol Trial: различия в выживаемости сохраняются 12 мес



Hjalmarson Å et al. Circulation 1983;67 (Suppl 1):1-26-32.

Применение бета-адреноблокаторов при ОИМ у больных после тромболизиса

Исследование TIMI-IIв

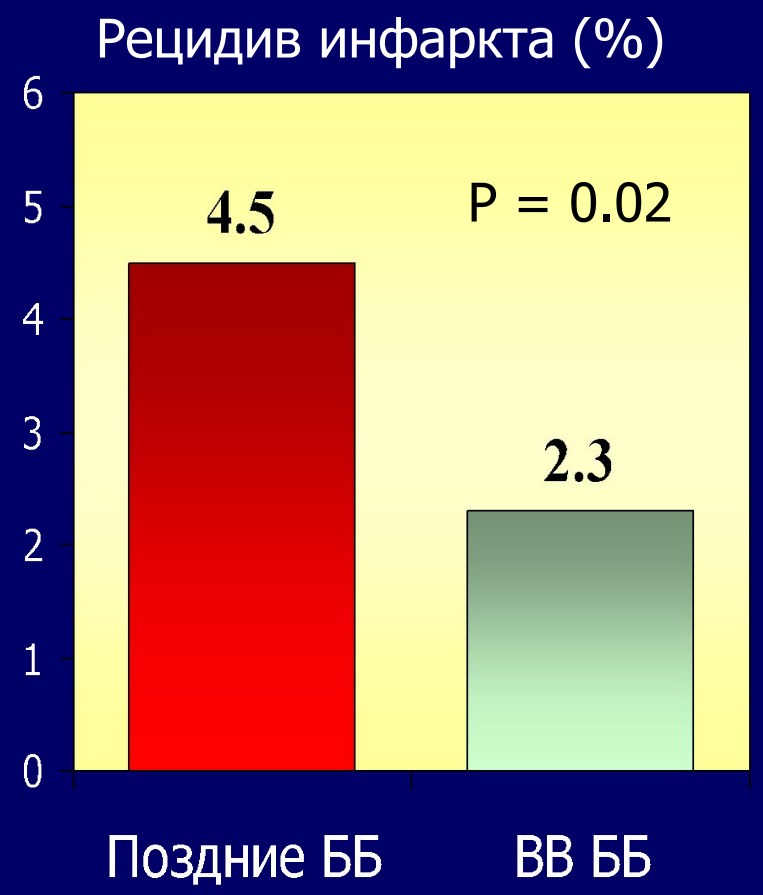
(Thrombolysis In Myocardial Infarction)

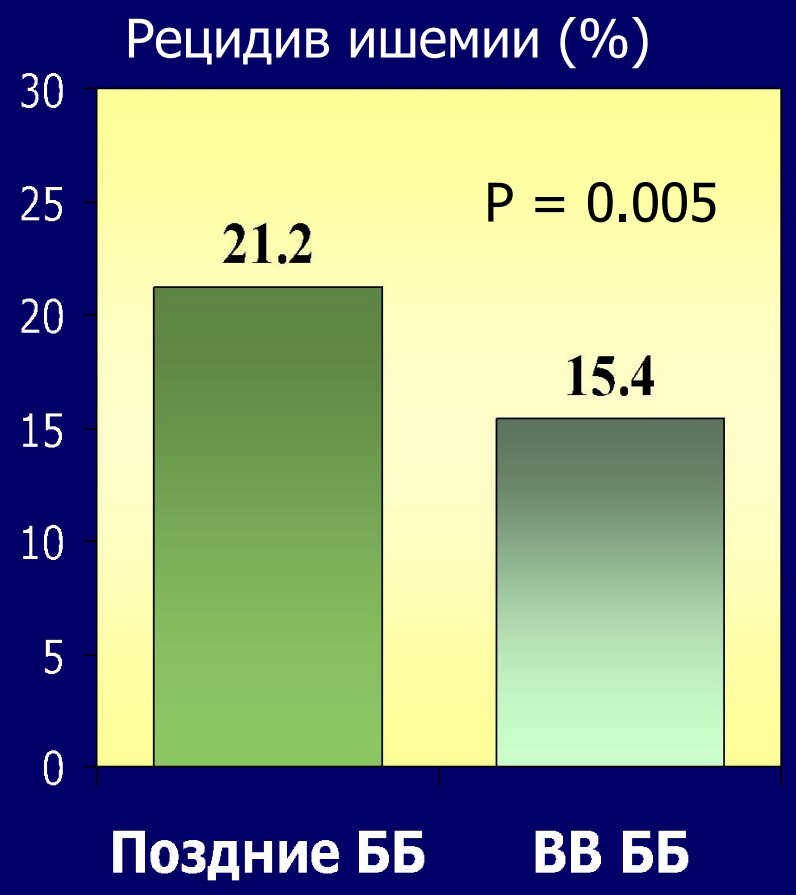
- Рандомизированное двойное слепое с использованием плацебо исследование rt-PA n= 1390
- Рандомизация **в группу метопролола- 15 mg вв, затем пероральный метопролол против позднего назначения метопролола per os на 6-й день**
- Исследовали:
  - Действие метопролола на ФВ ЛЖ
  - Смертность на 42 день
  - Рецидив ишемии и повторный инфаркт

The TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1989;320:618-27.

Исследование TIMI IIB

Внутривенная бета-блокада после тромболизиса

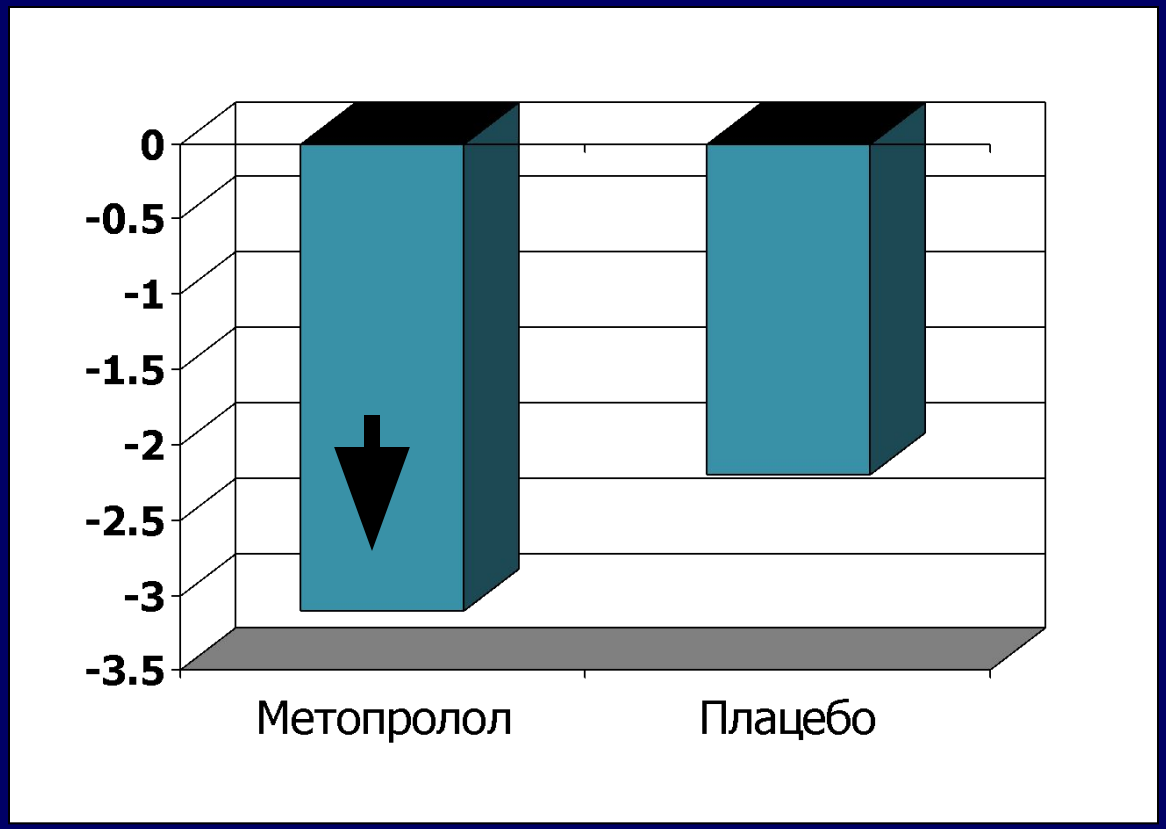




n=1390

Roberts et al. Circulation 1991;83:422-37.

Внутривенное применение метопролола ***уменьшает интенсивность боли*** при инфаркте миокарда

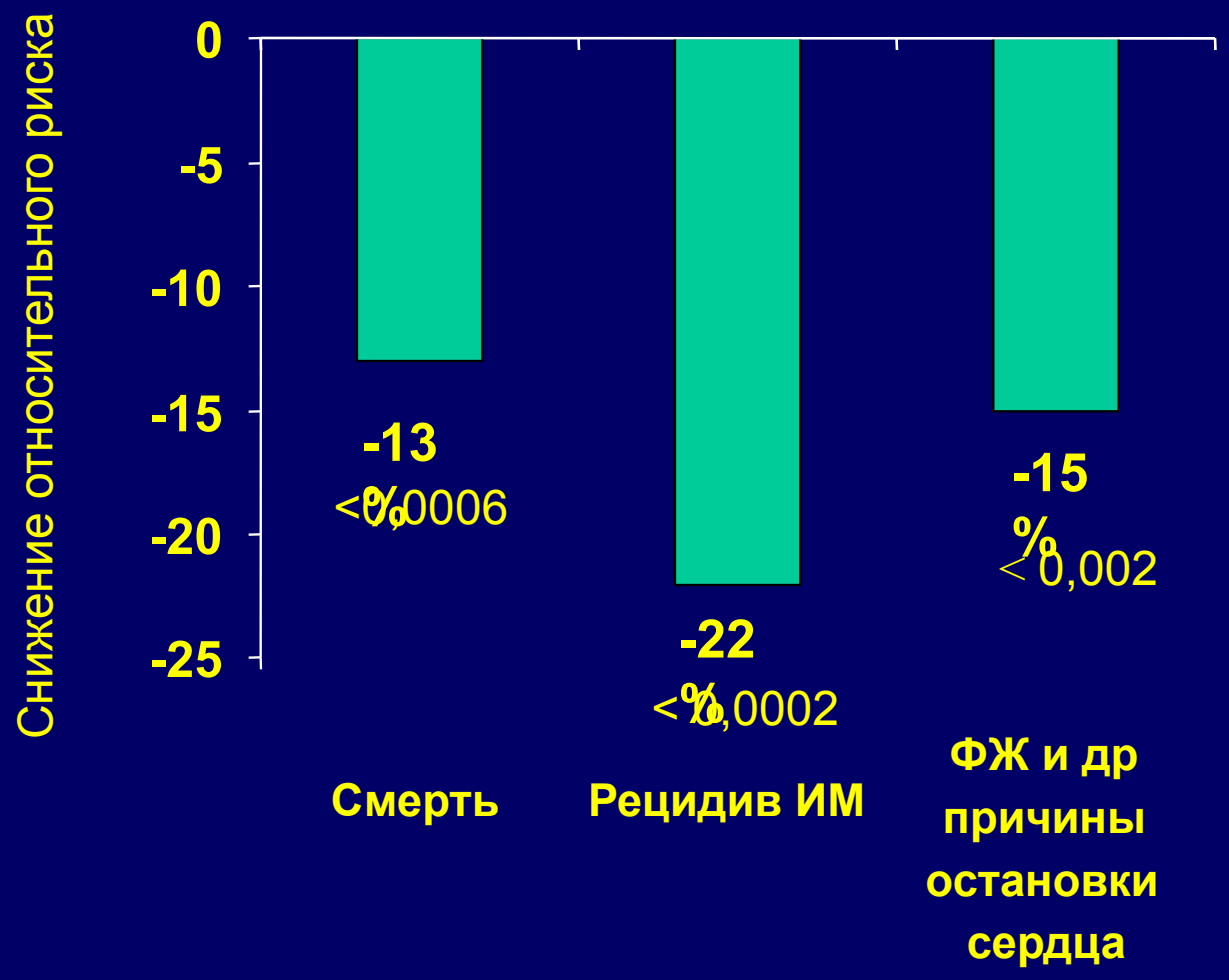


P=0,02

Подтвержденный инфаркт миокарда

Gardtman,Am Heart J 1999;137:821-9

Мета-анализ исследований с ранним в/в введением бета-адреноблокаторов при ИМ (n=52 411)



Lancet 2005; 366:

Исследование COMMIT: действие метопролола на госпитальную летальность*

Плацебо:
1797 смертей
(7.8%)

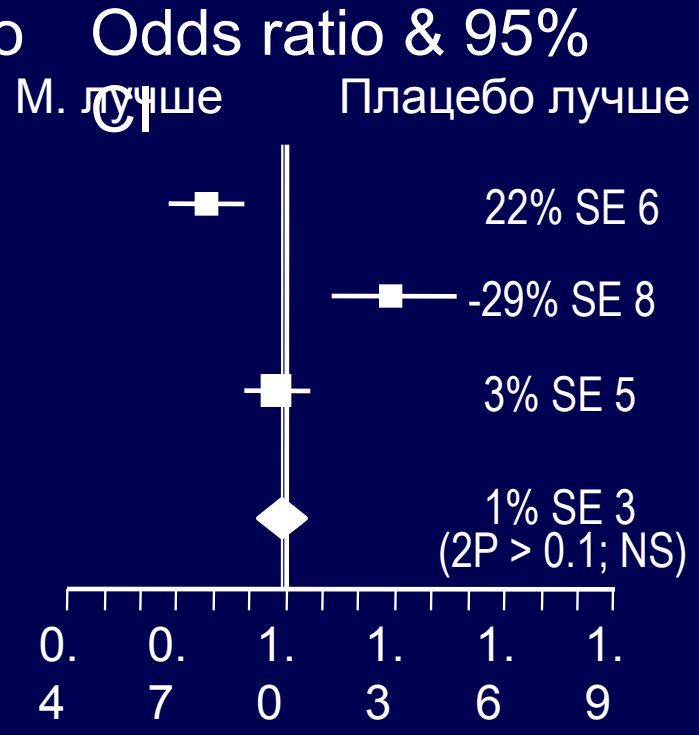
Метопролол:
1774 смертей (7.7%)

1% (SE 3) снижение риска (2P=0.7)

*COMMIT (ClOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Lancet, 2005; 366: 1622-32

Исследование COMMIT: действие метопролола на госпитальную летальность (по причинам)*

Причины	Метопролол (22,927)	Плацебо (22,922)
Аритмия	388 (1.7%)	498 (2.2%)
Шок	496 (2.2%)	384 (1.7%)
Другие причины	890 (3.9%)	915 (4.0%)
Все смерти	1776(7.7%)	1798(7.8%)



Исследование COMMIT-CCS2: ограничение для вв бета-адреноблокаторов

- Внутривенные бетаблокаторы не должны назначаться
  - Больным, с классом СН по Killip большем 1
  - Больным старше 70 лет
  - Систолическим АД менее 120 мм рт ст
  - ЧСС больше 110 в мин
- Больным с синусовой тахикардией и МА до назначения вв бетаблокаторов следует измерить функцию левого желудочка

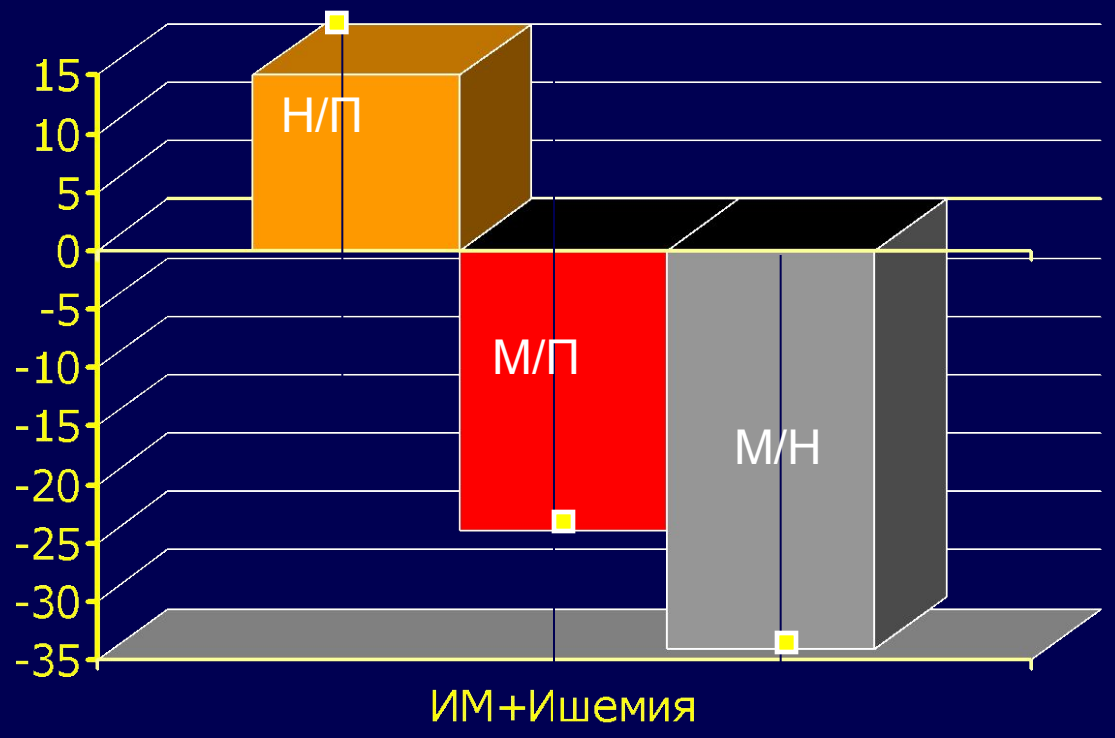
Метопролол при нестабильной стенокардии Исследование HINT*

(Holland Interuniversity Nifedipine/Metoprolol Trial)

- 515 больных с нестабильной стенокардией
- Двойное слепое исследование метопролола, нифедипина и комбинации против плацебо
- Основной результат – развитие инфаркта миокарда и повторной ишемии в течение 48 часов

**Heart* 1986;56;400-413

Исследование HINT*: Снижение риска развития инфаркта и повторной ишемии при лечении метопрололом



*Heart 1986;56;400-413

Рекомендуемый режим введения метопролола при ОКС

ДОЗИРОВКА: 5 мг в/в в течение 1-2 мин, затем с 5-минутными интервалами по 5 мг в/в до суммарной дозы 15 мг
через 15 мин после последней инъекции - 50 мг каждые 6 часов per os, через 48 часов – перевод на метопролол CR|XL – 100-200 мг в сутки

В СЛУЧАЕ, КОГДА НЕОБХОДИМО БОЛЕЕ ОСТОРОЖНОЕ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТА, ВОЗМОЖНО СНИЖЕНИЕ НАСЫЩАЮЩЕЙ ДОЗЫ С 5 ДО 1-2 МГ

Если исходно принято решение не вводить бета-адреноблокаторы внутривенно:

- Ежедневно оценивать возможность назначения бета-адреноблокаторов
- При необходимости использовать меньшие дозы, постепенно их увеличивая
- Использовать вначале препараты с более коротким периодом полувыведения

Бета-адреноблоктаоры при ИМпST

Лечение бета-адреноблокаторами, начатое в первые сутки заболевания, при отсутствии противопоказаний должно продолжаться неопределенно долго

Российские рекомендации. Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ. 2007 г. ВНОК

Стандарты выбора пациента для назначения БАБ:

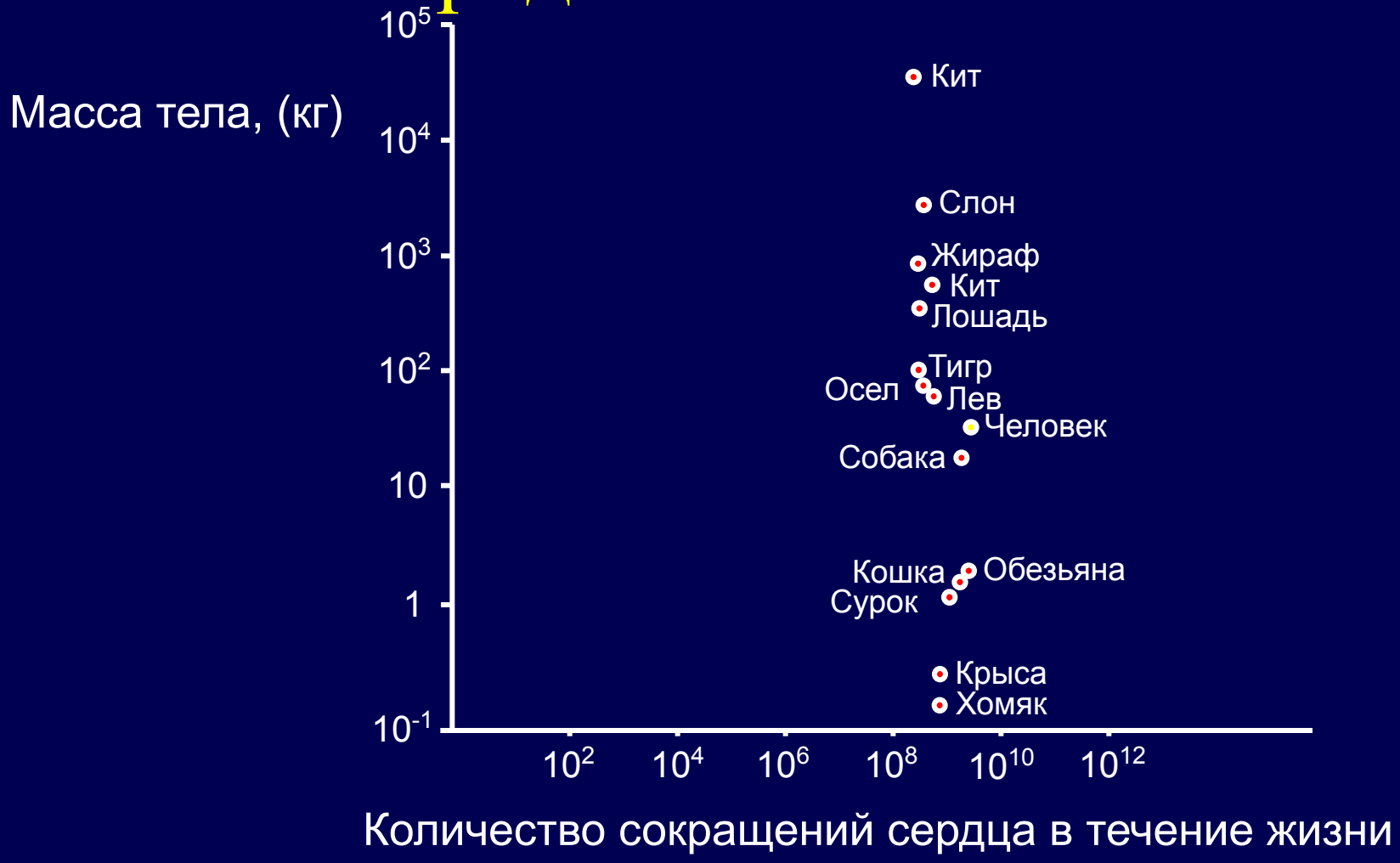
Класс 1. Вмешательство эффективно. «Пациенты, не имеющиеся противопоказаний к терапии БАБ, у кого терапия может быть начата в течение 12 часов от начала ОИМ, не зависимо от проведения ТЛТ или первичной ангиопластики».

Класс 2Б. Вмешательство, эффективность которого не установлена.

- Пациенты с умеренной ЛЖН (снижение ФВ, застойные хрипы в легких)
- Другие состояния, требующие мониторинга при наличии противопоказаний.

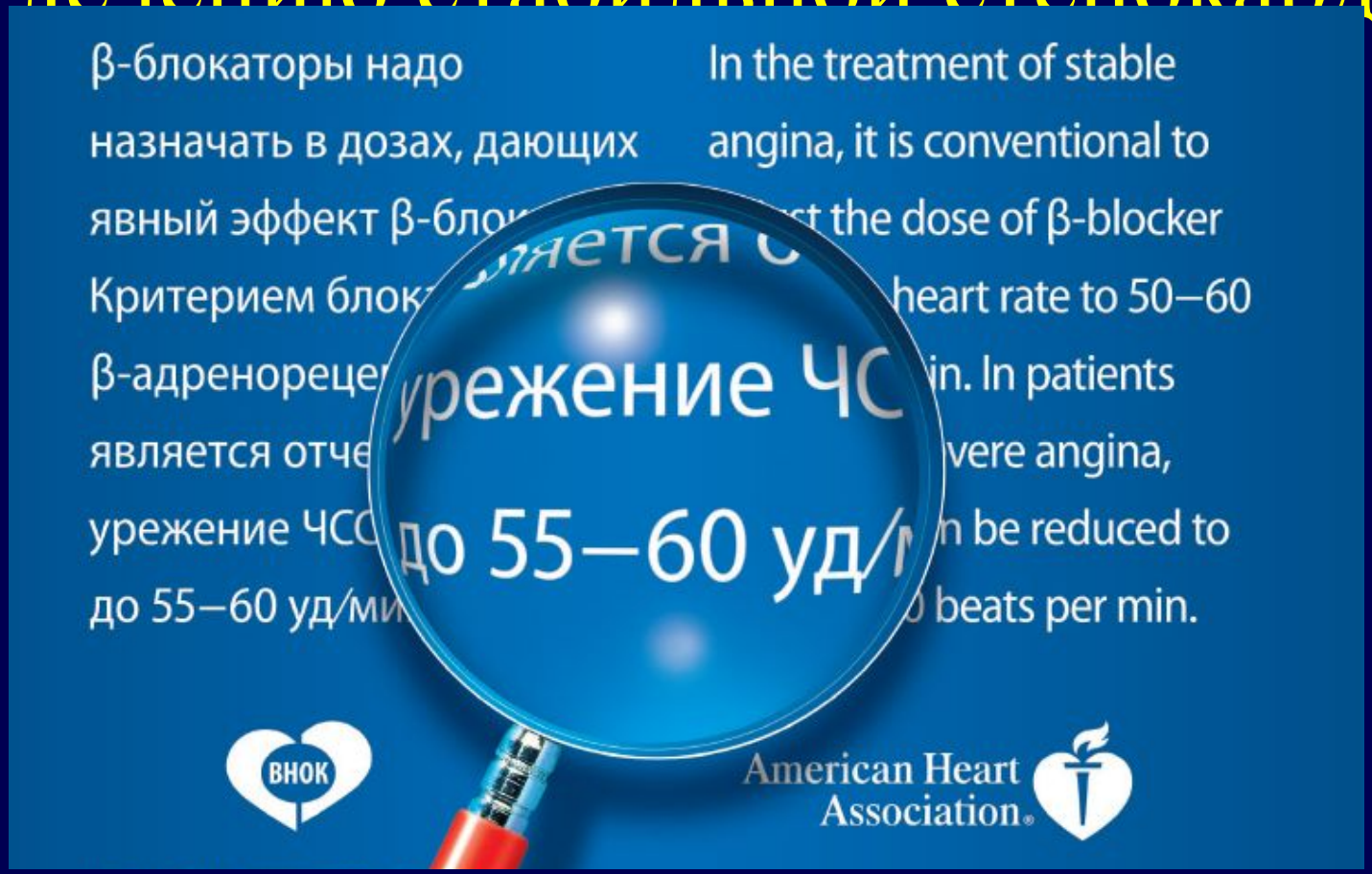
Класс III. Вмешательство в ряде случаев может принести вред. Пациенты с тяжелой ЛЖН.

ЧСС и продолжительность жизни



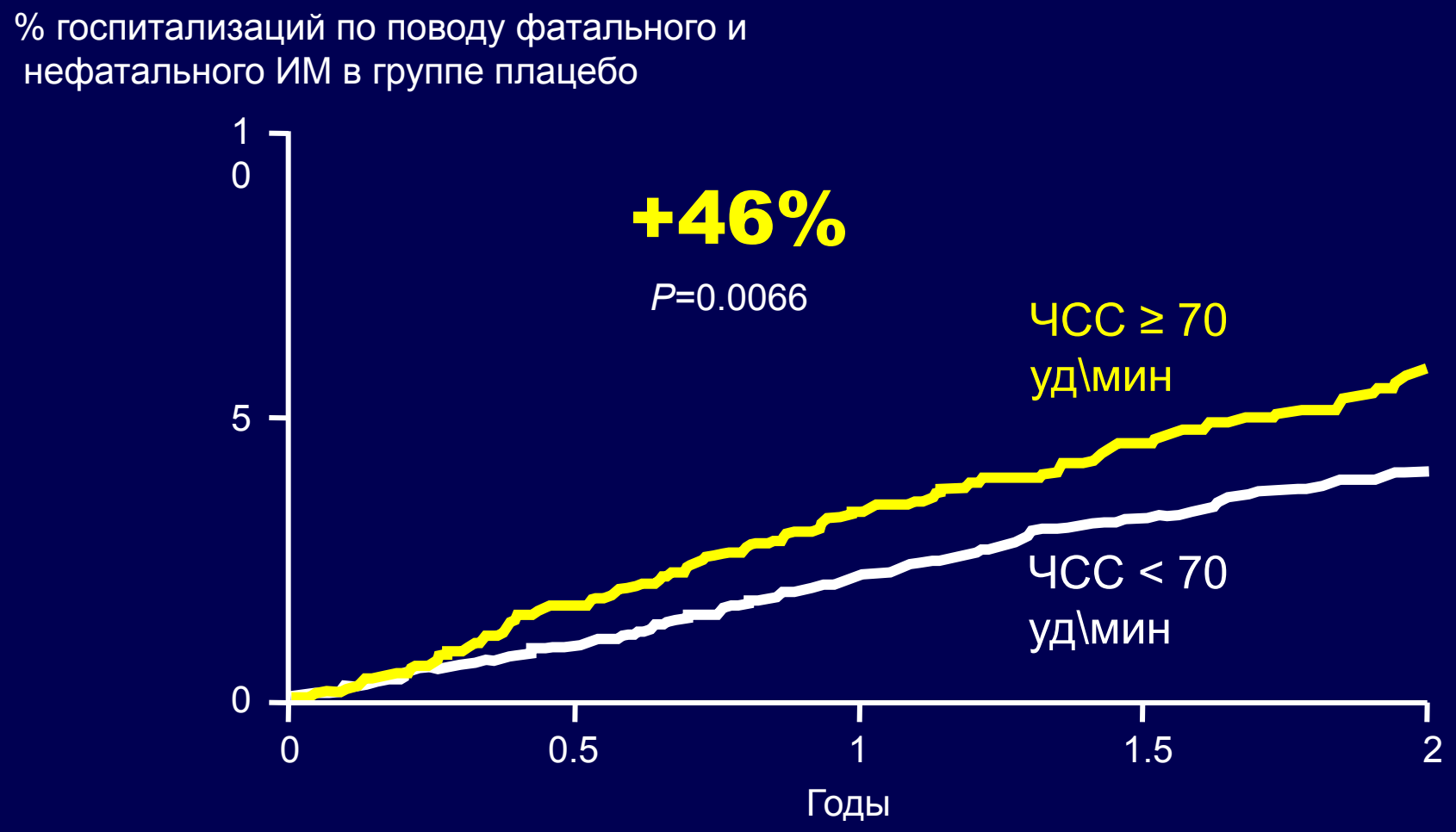
Levine HJ. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:1104-1106.

Национальные и международные рекомендации по лечению стабильной стенокардии



ACC/AHA guidelines. 2002.
Рекомендации ВНОК по лечению пациентов со стебильной стенокардией,2004 г

ЧСС ≥ 70 уд\мин увеличивает риск инфаркта миокарда на 46 %

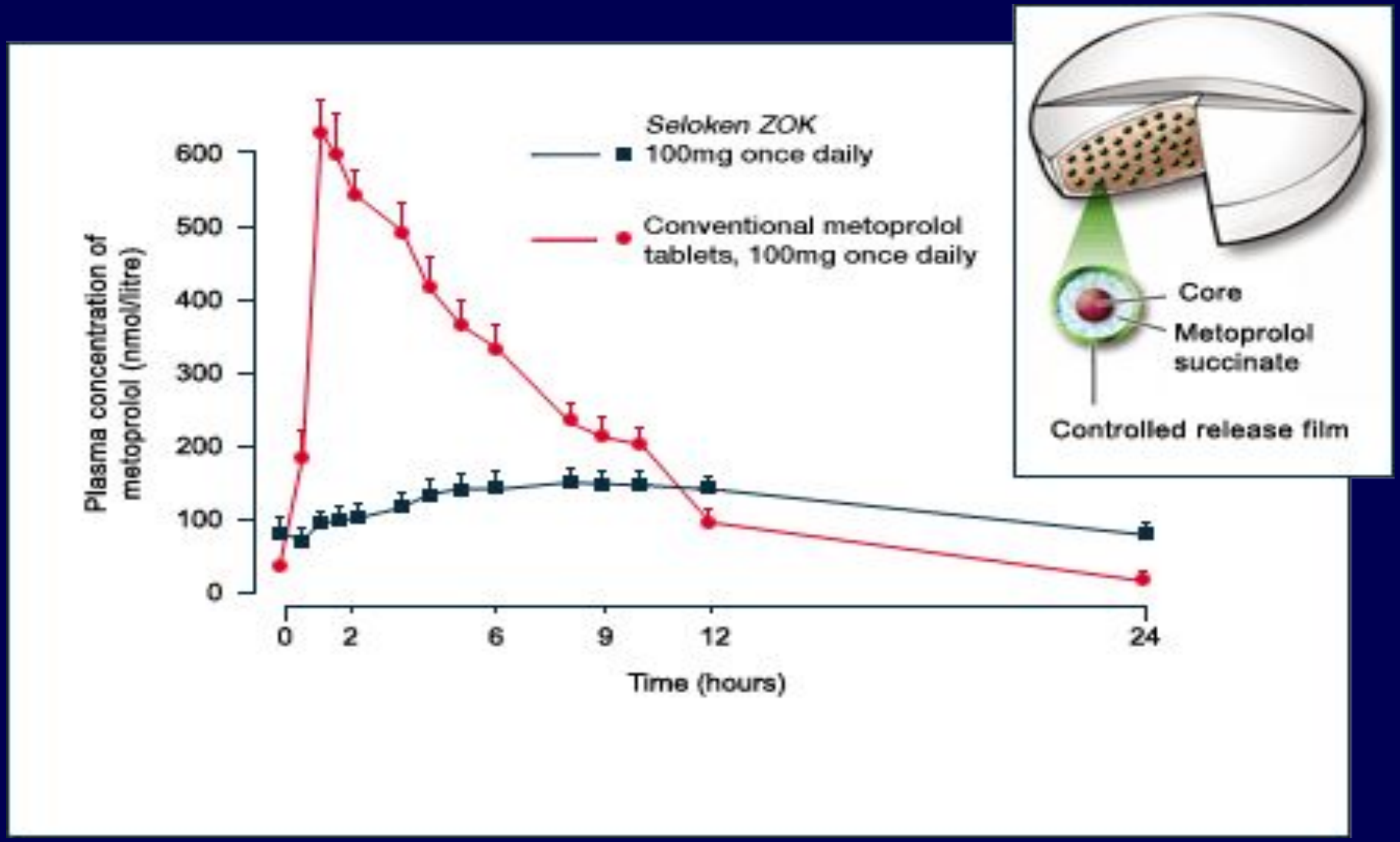


* госпитализации по поводу фатального и нефатального ИМ и реваскуляризации

Fox K, et al. *Lancet on line 31.08.08*.

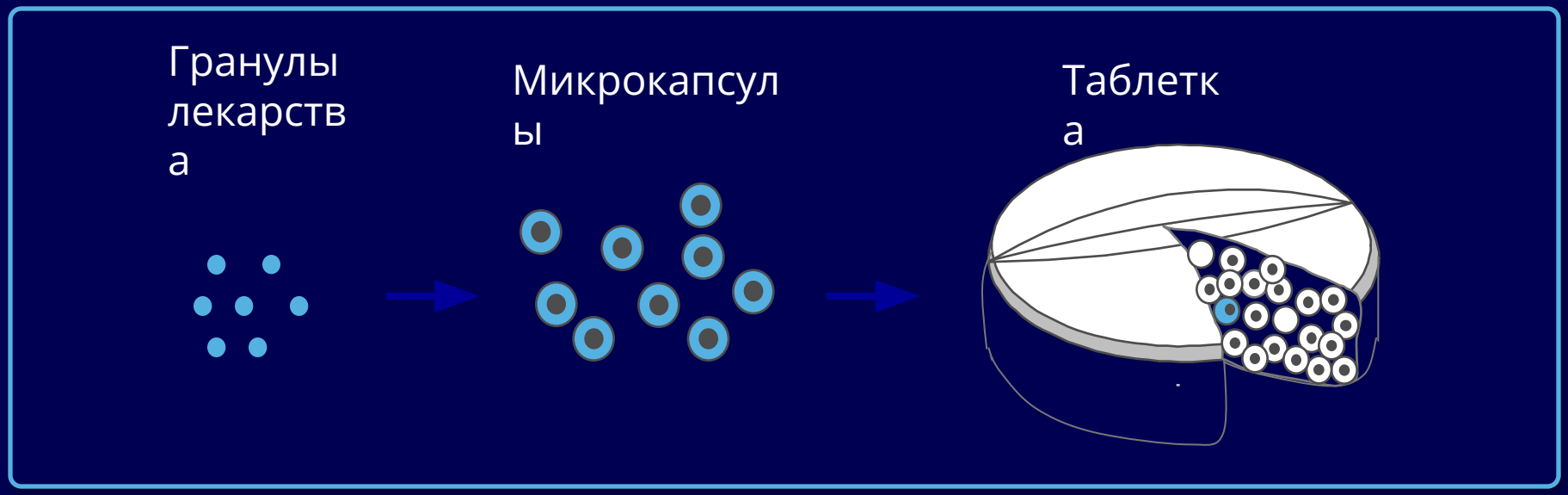
- Мечтой оставалось добиться минимального колебания концентрации препарата, что было бы залогом стабильного уровня нейрогормонов

1975 - Беталок ZOK – метопролол сукцинат замедленного высвобождения



Беталок ЗОК (метопролола сукцинат)

Селективный бета1 – блокатор без симпатомиметической активности в форме с контролируемым высвобождением

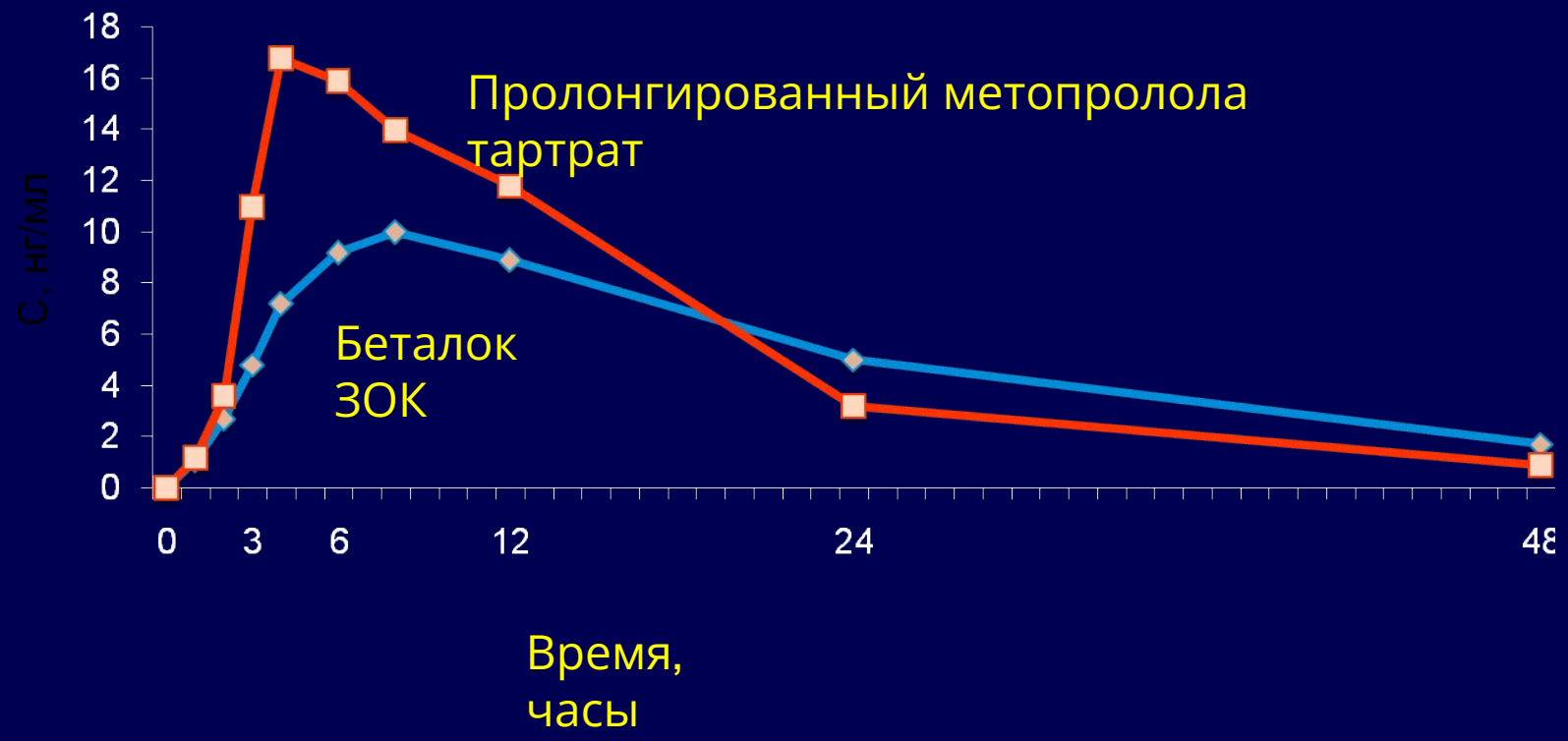


Уникальная лекарственная форма Беталок ЗОК с контролируемым высвобождением действующего вещества обеспечивает постоянные терапевтические концентрации метопролола в течение суток

Sandberg A. et al, J Clin Pharmacol 1990;30:S2–S16

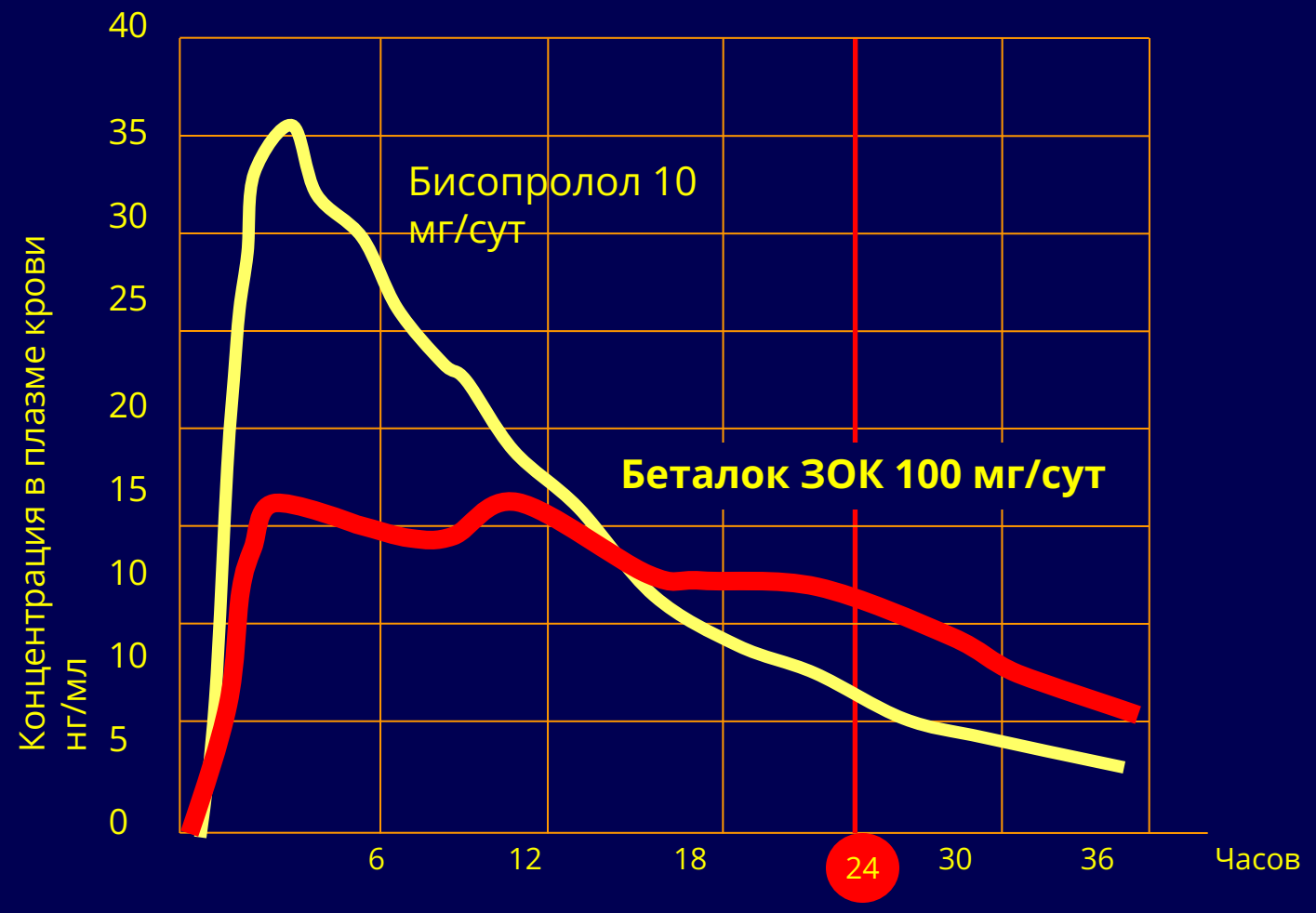
Пролонгированные непатентованные формы метопролола тартрата не биоэквивалентны Беталоку ЗОК

Динамика концентраций Беталока ЗОК и пролонгированного метопролола тартрата в сыворотке крови



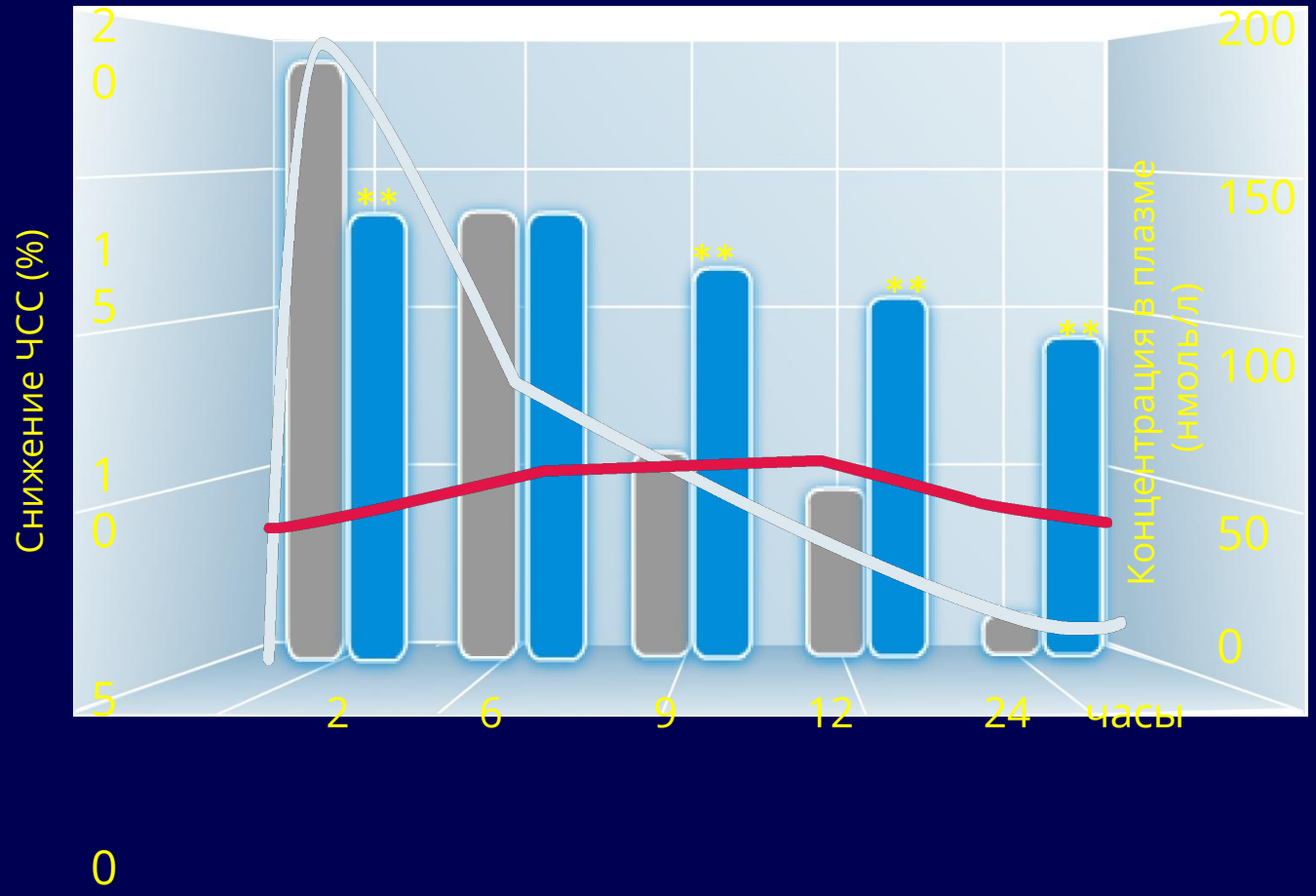
Белоусов Ю.Б. Фарматека, № 2 2004

Через 24 часа после приема препарата концентрация в плазме крови составляла 54% от максимальной у Беталока ЗОК, 23% от максимальной для бисопролола



Deroubaix X Int J Clin Pharmacol and Therapeutics, 1996; 34: 61-70

Метопролол CR/ZOK по сравнению с метопрололом тартратом



Снижение ЧСС

Метопролола тартрат мг

Беталок ЗОК 50 мг

Концентрация в плазме

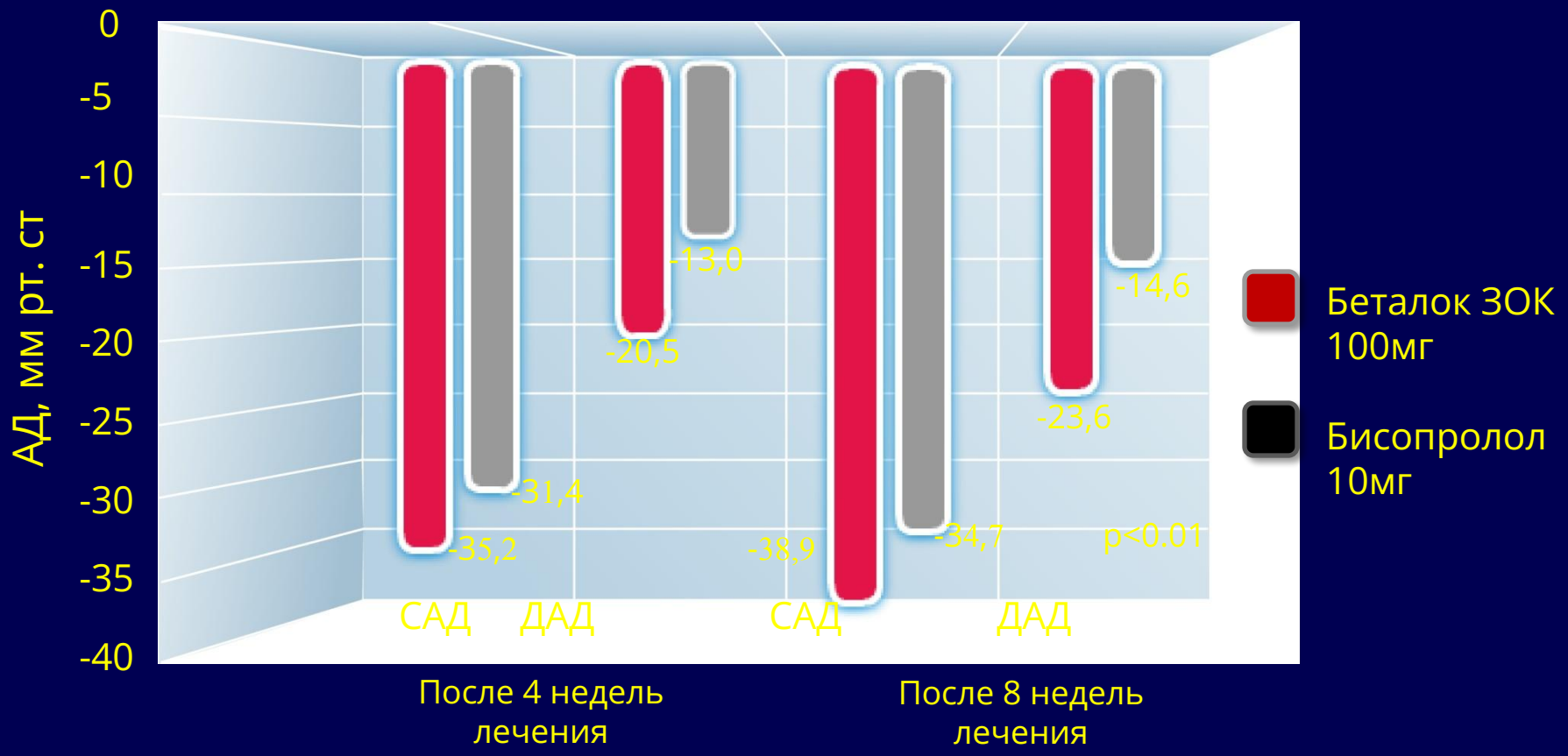
Метопролола тартрат 50мг

Беталок ЗОК 50 мг

** p<0,05

Адаптировано из Wieselgren I, J Clin Pharmacol 1990; 30: S28-S32

В результате 8 недельной терапии Беталоком ЗОК 100 мг/сут 97% пациентов достигли ДАД в покое 90 мм. рт. ст. через 24 часа после приема, в группе бисопролола только 57%



Kronig B.Hertz Kreislauf 1990; 22:

Angina Prognosis Study in Stockholm *(APSIS)*

Сравнение эффективности метопролола и верапамила у пациентов со стенокардией наряжения

- Цель исследования: изучение прогноза пациентов со стенокардией напряжения (в зависимости от истории заболевания и клинической картины) и сравнение эффективности метопролола против верапамила в отношении конечных точек – атеросклероза и психологические показателей

- **Лечение в группах:**
  - Метопролол CR в дозе 200 мг/сут или
  - Верапамил SR, в дозе 240 мг 2 раза в сутки.
- При развитии побочных эффектов дозировки уменьшались в 2 раза
- **Конечные точки:** смерть, нефатальные сердечно-сосудистые события, включая острый инфаркт миокарда, прогрессирующая или нестабильная стенокардия, цереброваскулярные события или поражение периферических событий. Психологичесеик показатели отражали качество жизни, например, психосоматические симптомы, нарушения сна и оценку общей удовлетворенности от жизни.

- В течение периода наблюдения в группе метопролола умерло 22 пациента (5.4%), в группе верапамила - 25 (6.2%). Смертность от сердечно-сосудистых событий составила 4,7% в обеих группах.
- Общее число нефатальных сердечно-сосудистых событий составило 204. Не выявлено различий между группами метопролола и верапамила по сердечно-сосудистым и атеросклеротическим событиям (30.8% и 29.3% соответственно).
- У мужчин наблюдался худший прогноз, чем у женщин, по обоим событиям..
-

- ***K. Egstrup и соавт. (1988):*** пациенты (n=104) со стабильной стенокардией в течение 3 недель **получали метопролола сукцинат *CR/XL* в дозе 200 мг 1 раз в сутки** либо метопролол в традиционной лекарственной форме в дозе 100 мг 2 раза в сутки.

Было показано, что, несмотря на сопоставимую частоту приступов стенокардии и потребность в нитроглицерине, при проведении теста с физической нагрузкой группа ***метопролола* сукцината *CR/XL*** значительно выиграла по времени до появления ишемических изменений сегмента *ST* (6,1 мин против 5,5 мин при использовании традиционной лекарственной формы метопролола; $p<0,05$) и боли в груди (5,3 мин против 5,1 мин соответственно; $p<0,05$)

Лечение стабильной стенокардии
Рекомендации Европейского общества кардиологов 2006 года

Уровень доказанности

		Прогноз	Симптомы
Немедленное устранение симптомов	Короткодействующий сублингвальный или буккальный нитрат		B
Лечение для улучшения прогноза	Аспирин 75 – 100 мг	A	
	Противопоказания → Клопидогрель 75 мг	B	
	Статин ± титровать дозу до целевого уровня холестерина	A	
	Непереносимость или п/показания → Заменить статин или эзетимиб с меньшей дозой статина или другим ЛСП	B/C	
	Бета-блокаторы после ИМ	A/B	
	Бета-блокаторы без ИМ	A	A
	ИАПФ при доказанном ССЗ	B	A
Лечение для уменьшения симптомов	Симптомы сохраняются после оптимизации доз		
	Непереносимость (напр. слабость) или противопоказания		
	АК или нитраты или ОКК или ингибитор If	A/B	
	Добавить АК или нитраты		
	Симптомы сохраняются после оптимизации доз		
	Обсудить проведение реваскуляризации		
	Непереносимость → Либо заменить другой группой АК, либо длительными нитратами		
	Симптомы сохраняются после оптимизации доз		
	Комбинация нитратов и АК или ОКК	B/C	
	Симптомы сохраняются на двух препаратах после оптимизации доз		

Медикаментозное лечение