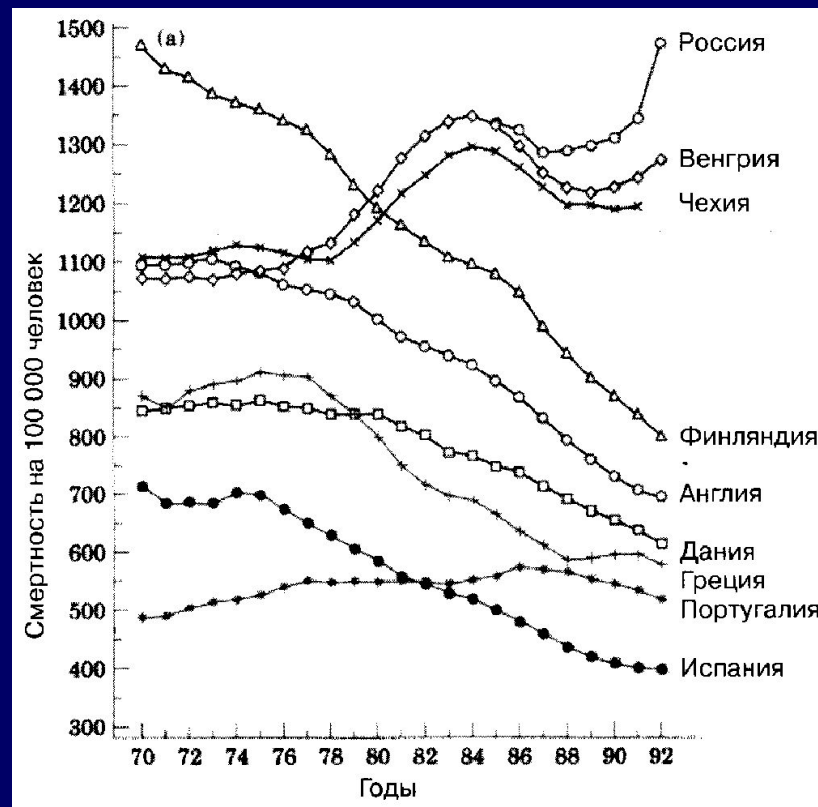
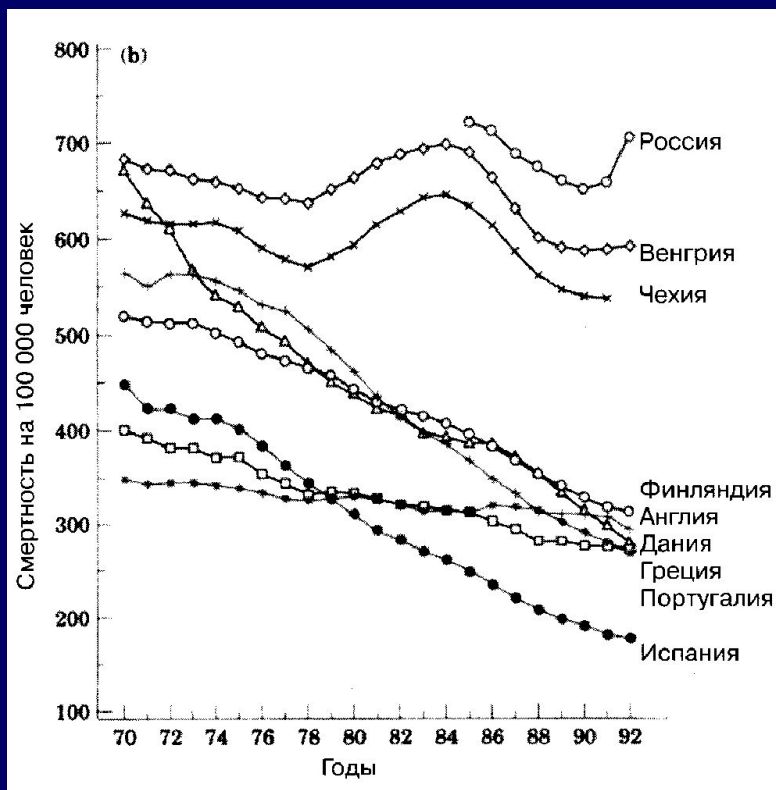


ОИМ. Что может дать  
приемственность в терапии  $\beta$ -  
блокаторами

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



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

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

# 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 $\geq 75$ 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%

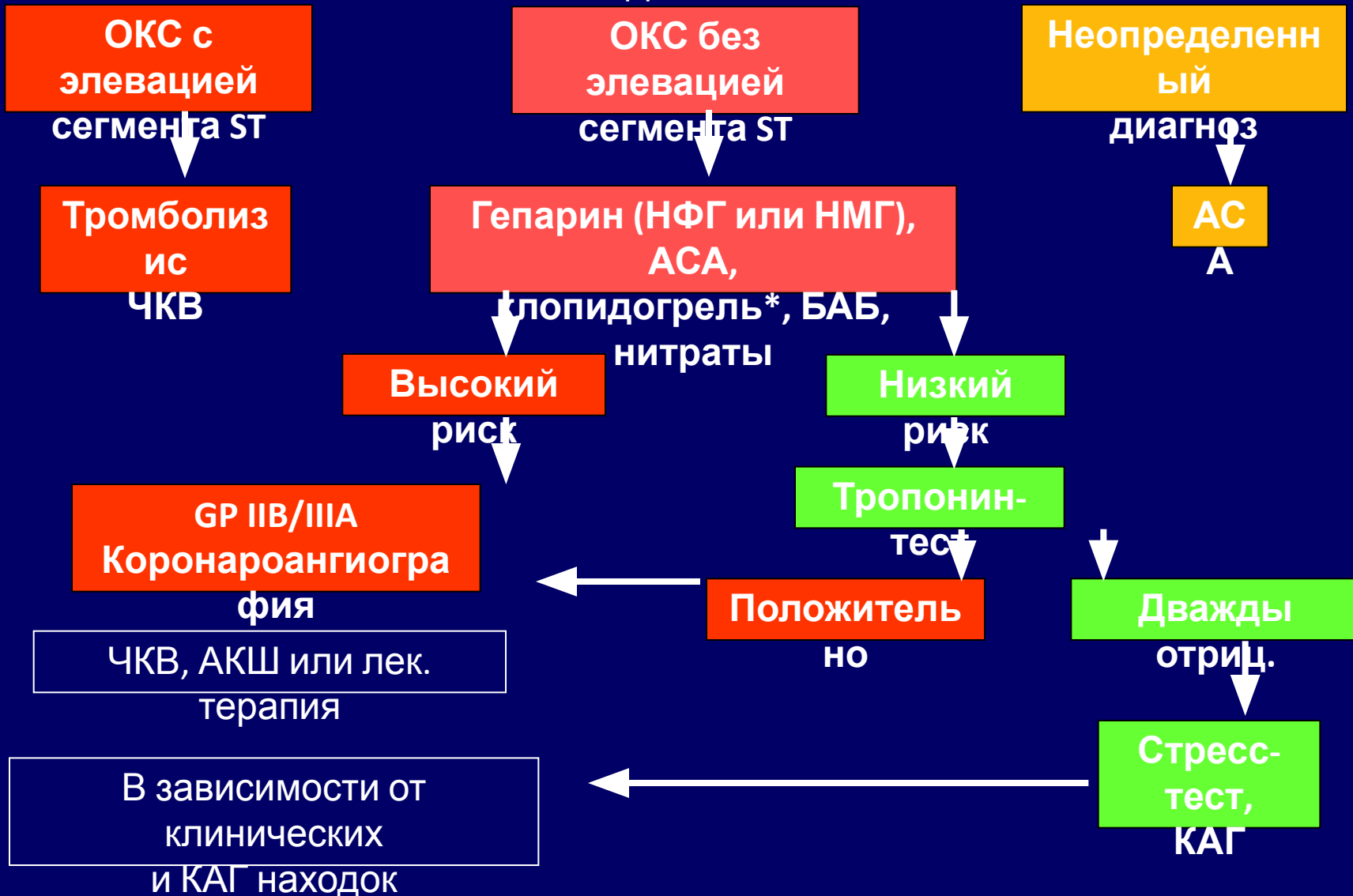
\* - при условии проведения

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
- Требуется тренированных хирургов
- Промедления практически неизбежны
- В 4-5 раз дороже тромболитика

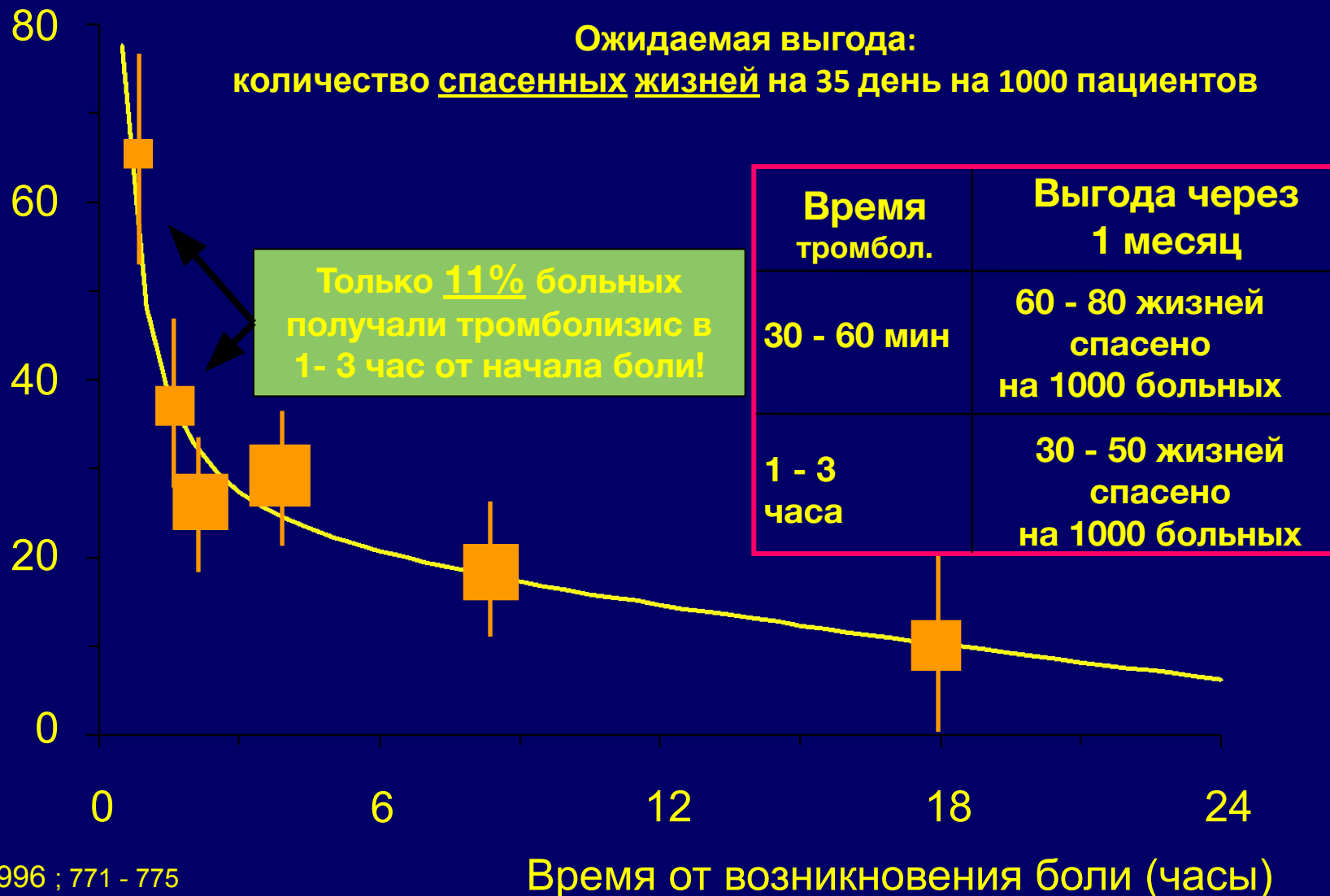
фармакологически

Тромболитик

- 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

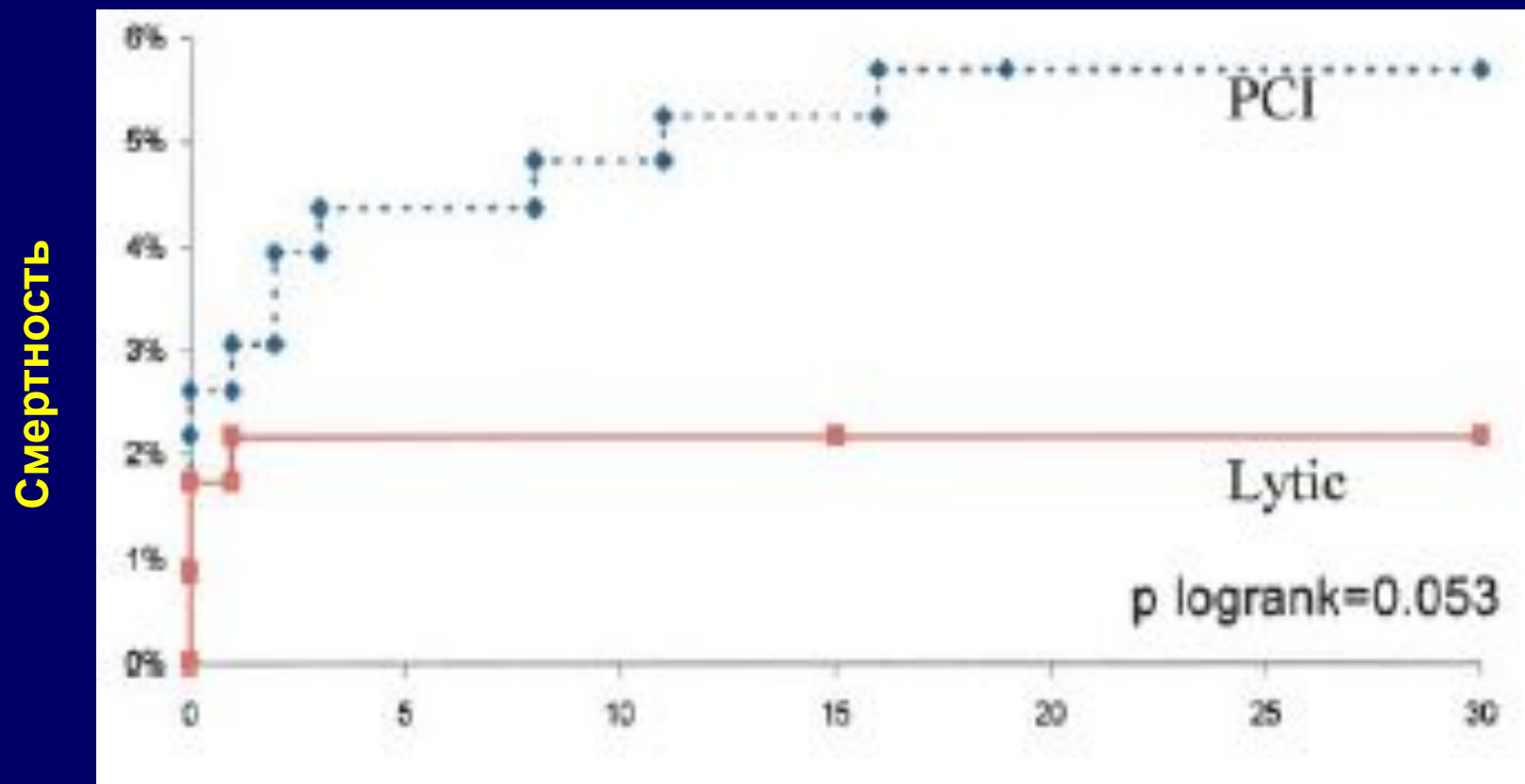
# Летальность зависит от задержки времени « Возникновение боли – начало тромбозиса »

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



# Исследование САРТИМ

Задержка менее 2 часов



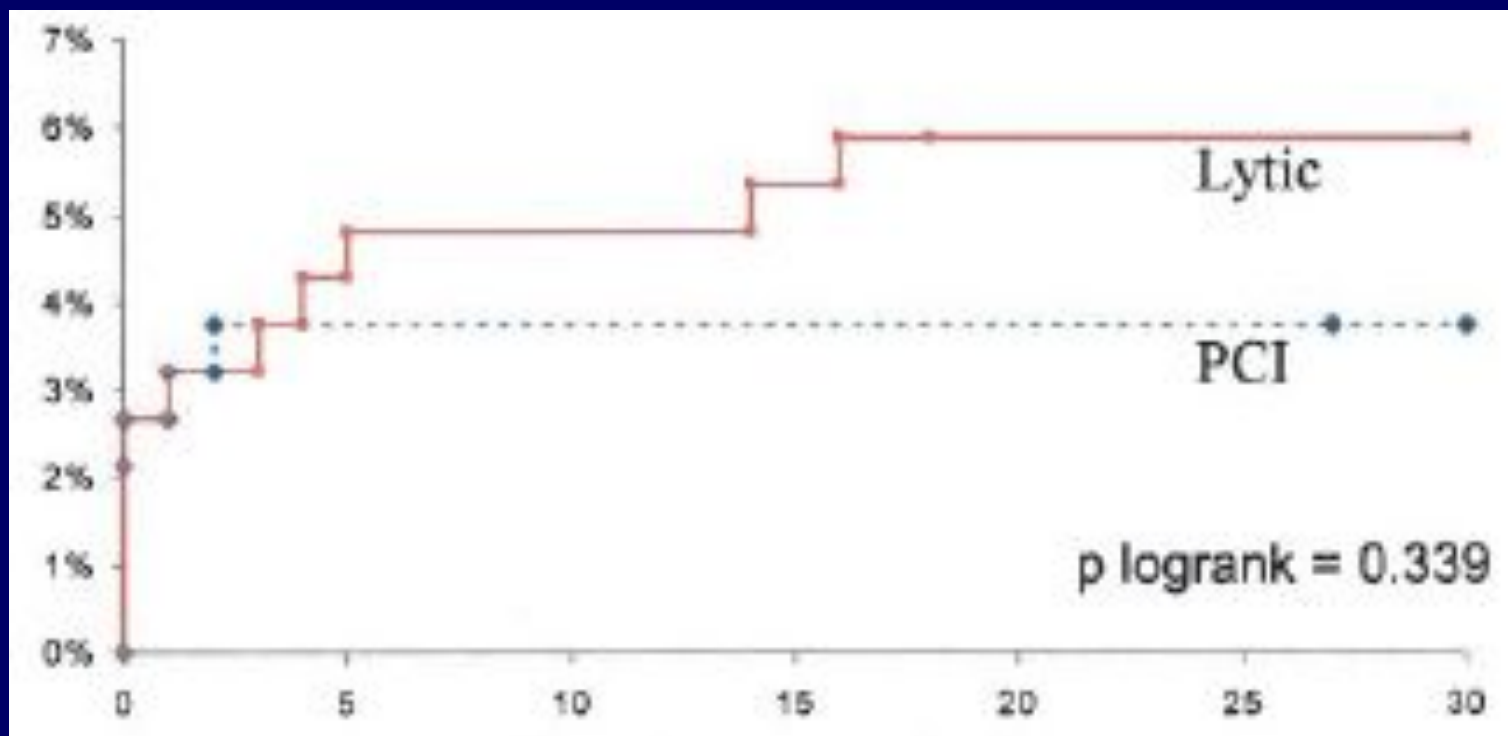
Дни с момента рандомизации  
*Circulation.*

2003;108:2851-2856

# Исследование САРТИМ

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	<i>не проводился</i>
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	<b>29%</b> снижение риска смерти (p=0.011)

# Титрование дозы исследуемого препарата



I степень

II степень

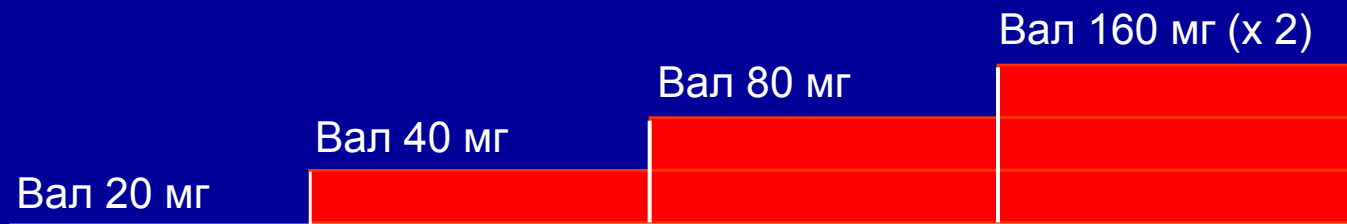
III степень

IV степень

**КАПТОПРИЛ x 3**

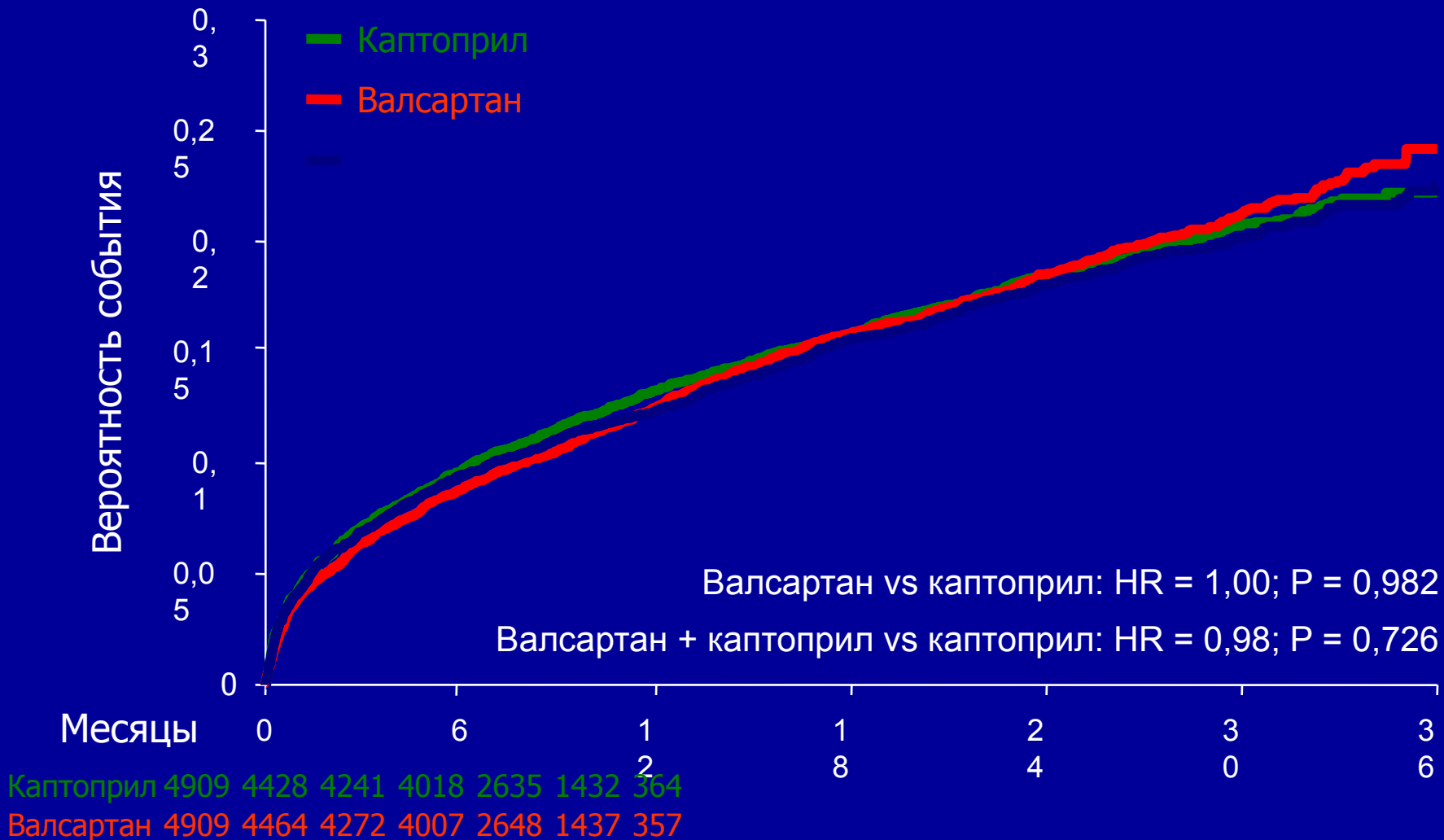


**ВАЛСАРТАН x 2**

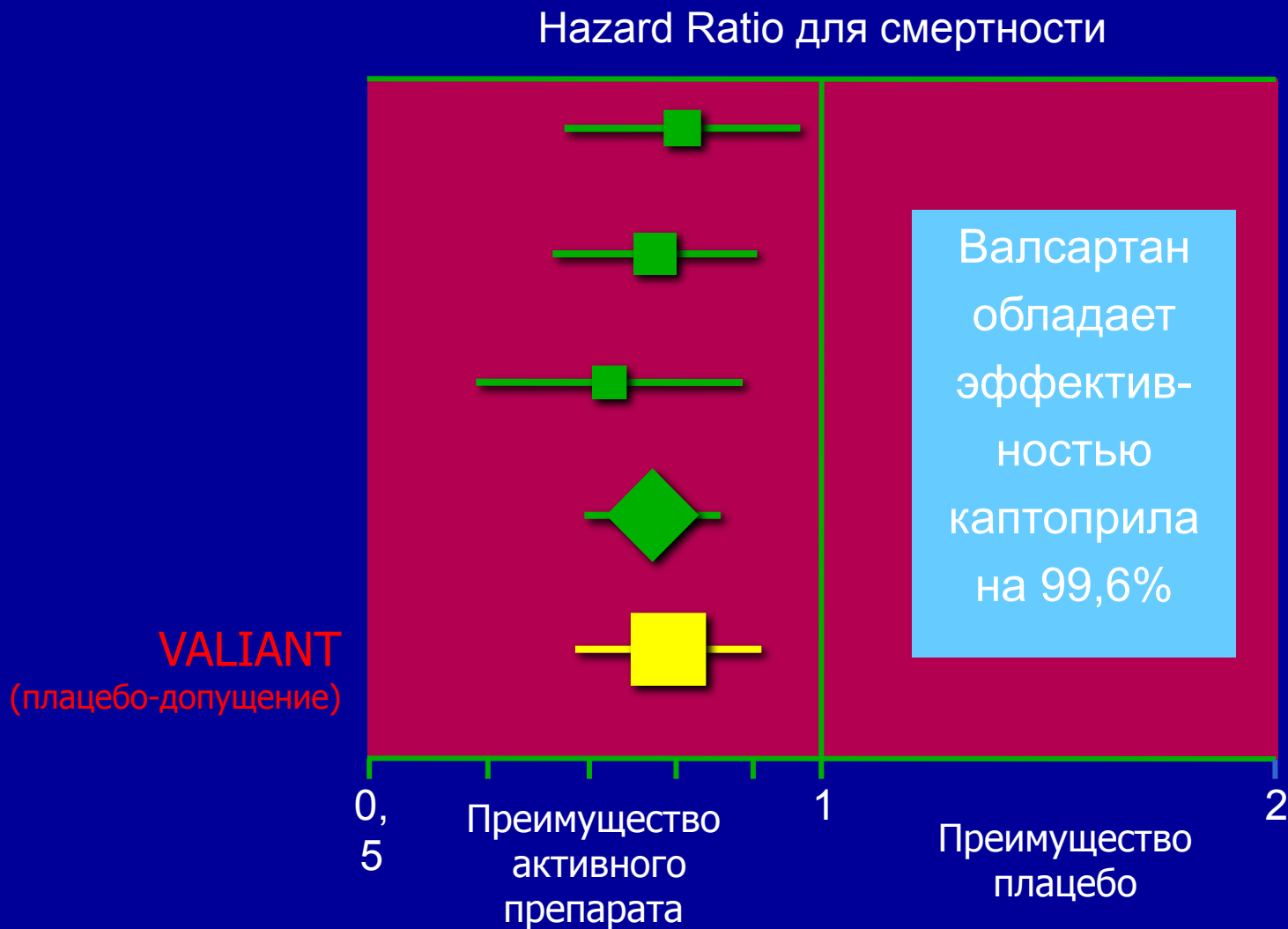


Цель к концу 3-го месяца

# Случаи смерти по любой причине

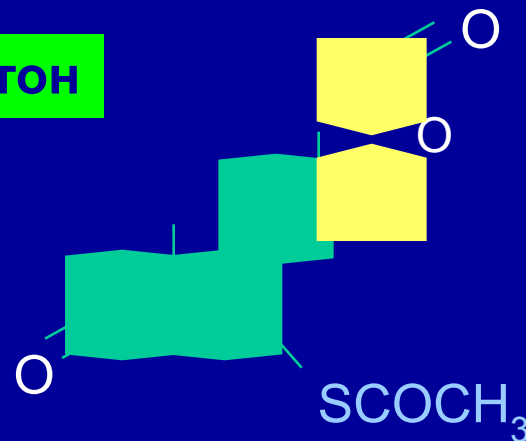


# Снижение смертности: результаты исследований SAVE, TRACE, AIRE и VALIANT

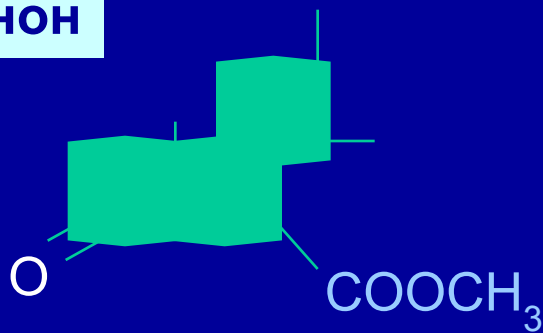


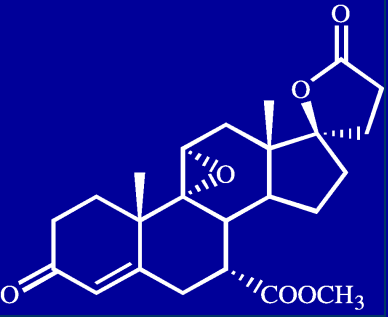
# Антагонисты альдостерона

Спиронолактон



Эплеренон



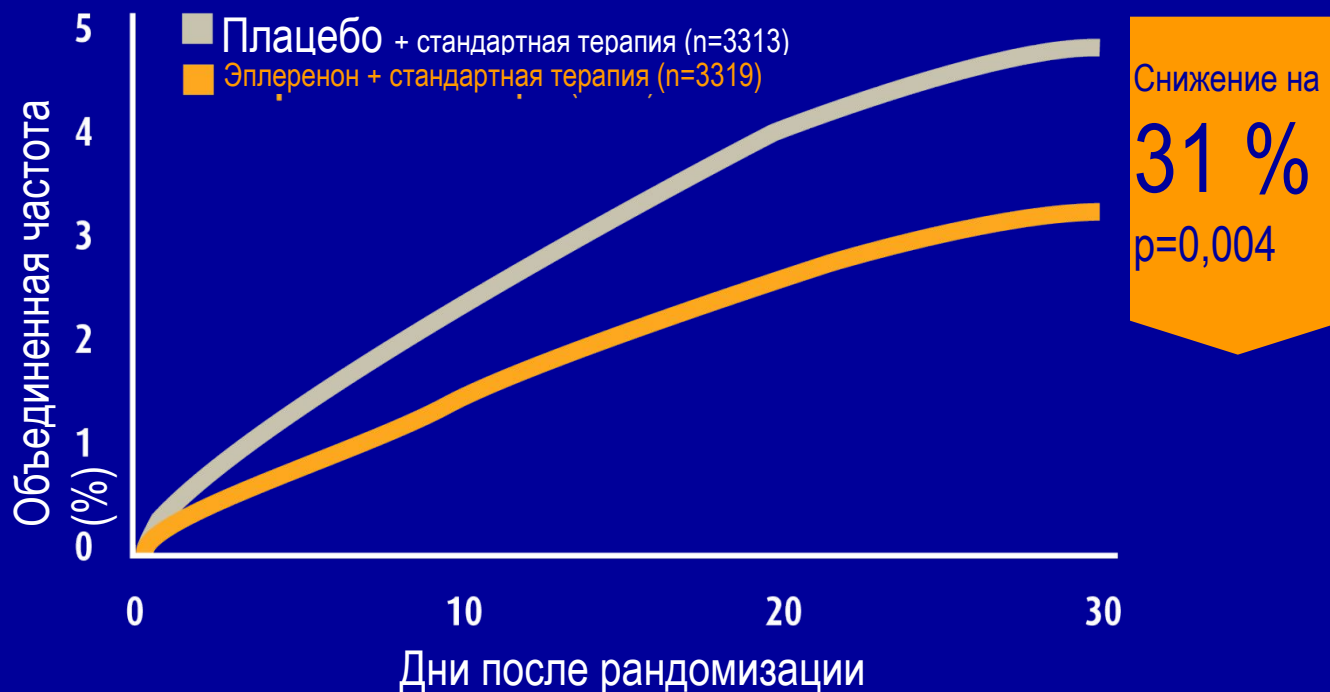


# Эплеренон

- **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<sup>1</sup>
- Метаболизируется преимущественно в печени до неактивных метаболитов
- $t_{1/2} = 3-5$  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**

# Противопоказания к применению бета-блокаторов

Абсолютные:

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

Относительные:

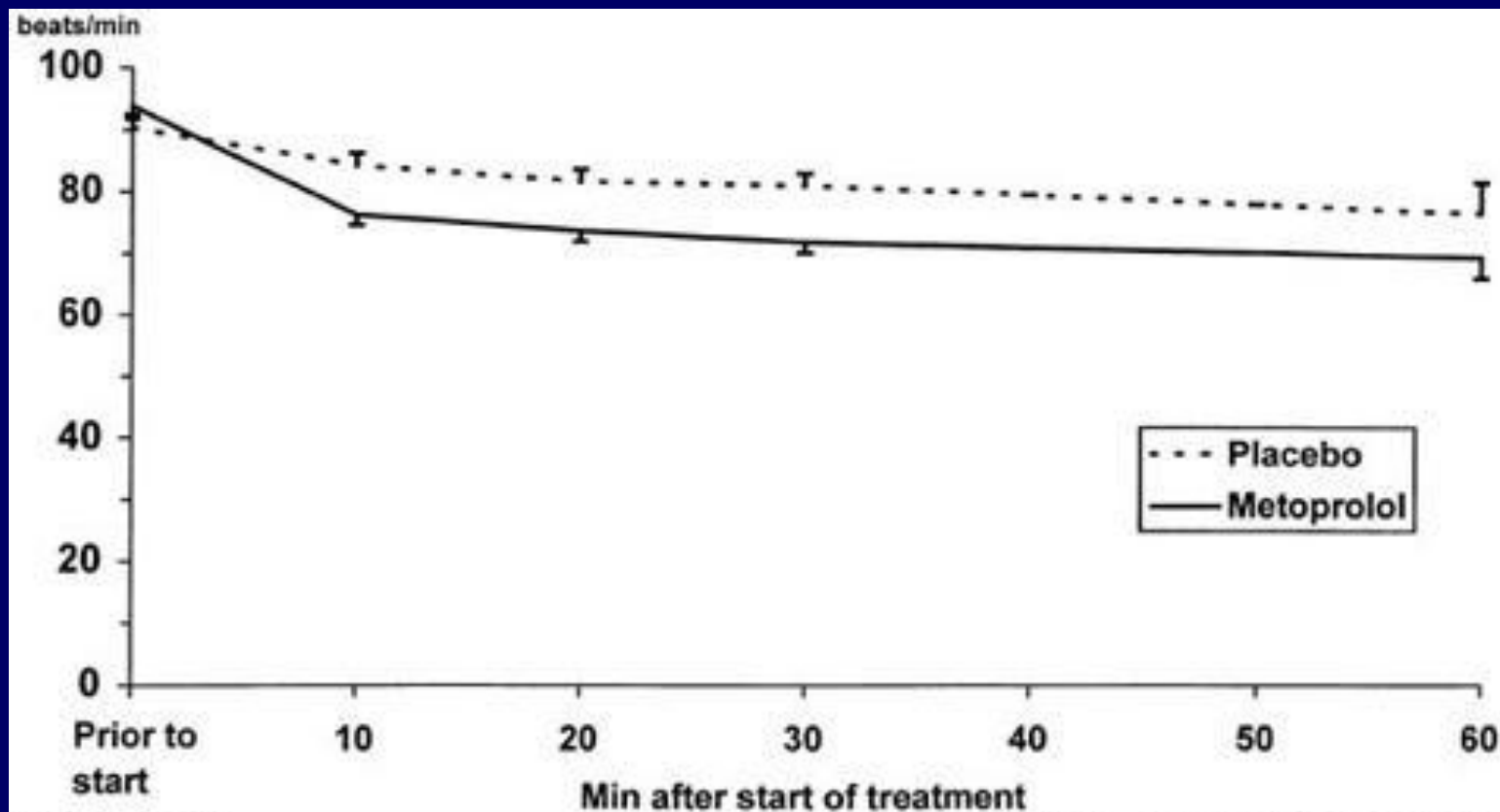
6. Брадикардия менее 60 ударов в минуту.
7. Систolicеское АД менее 100 mmHg.

# 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

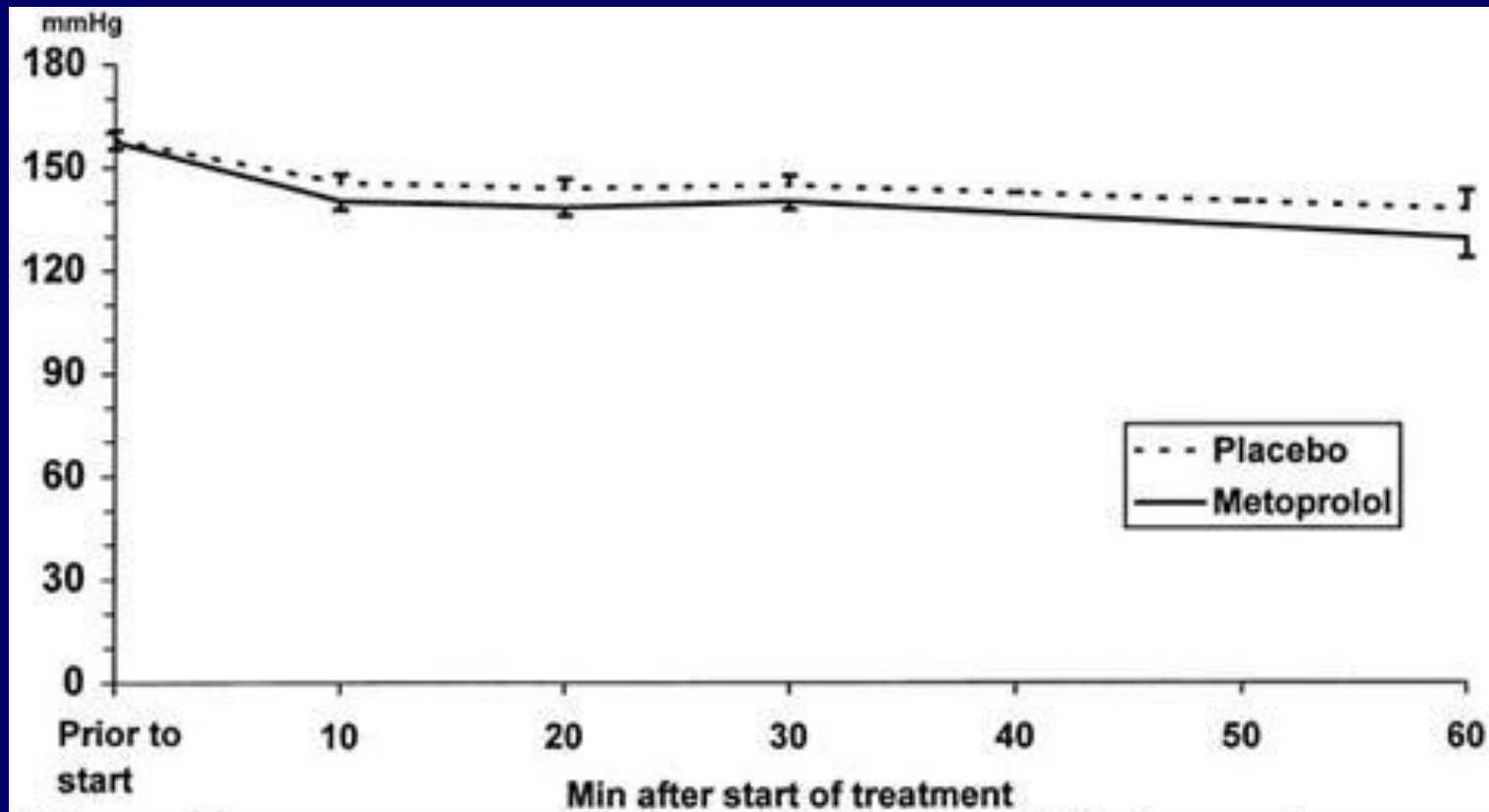
# Действие вв метопролола на частоту сердечных сокращений при остром инфаркте миокарда



Medscape ®

<http://www.medscape.com>

# Действие вв метопролола на систолическое артериальное давление при остром инфаркте миокарда



Medscape ®

<http://www.medscape.com>

# Предпосылки для назначения $\beta$ -адреноблокаторов в остром периоде инфаркта миокарда

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

# Предпосылки для назначения $\beta$ -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)

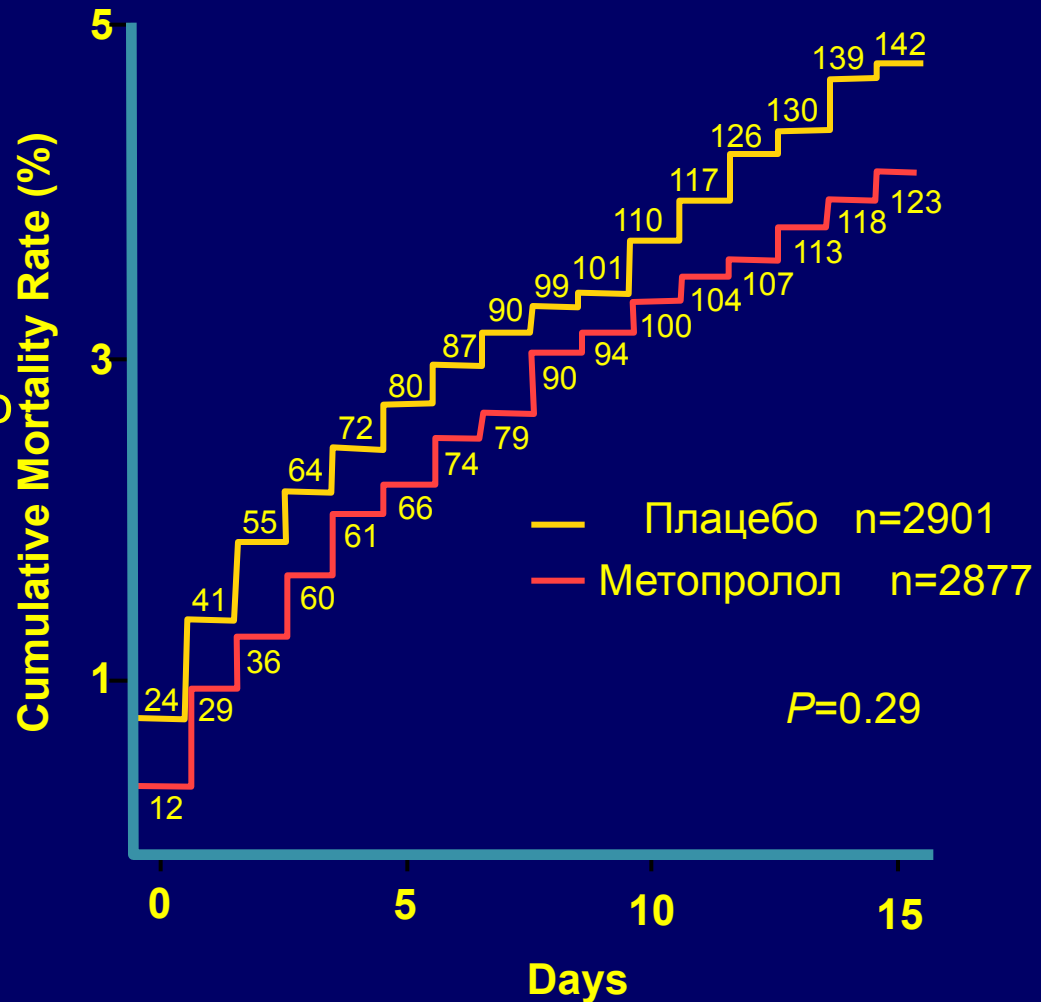
- Рандомизированное двойное-слепое плацебо-контролируемое исследование 5778 б-ных с подозрением на ИМ
- Исследовали: Действие метопролола на общую смертность в течение 15 дней после развития возможного ИМ
- ВВ метопролол против плацебо Таблетированный метопролол (100 mg x 2 рд) до 15 дня
- Критерии исключения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

# Исследование MIAMI

## (Metoprolol In Acute Myocardial Infarction)

- 13% снижение смертности,  $P=0.29$  (NS)

- 142 смерти в гр плацебо
- 123 смерти в гр метопролола



# Исследование MIAMI

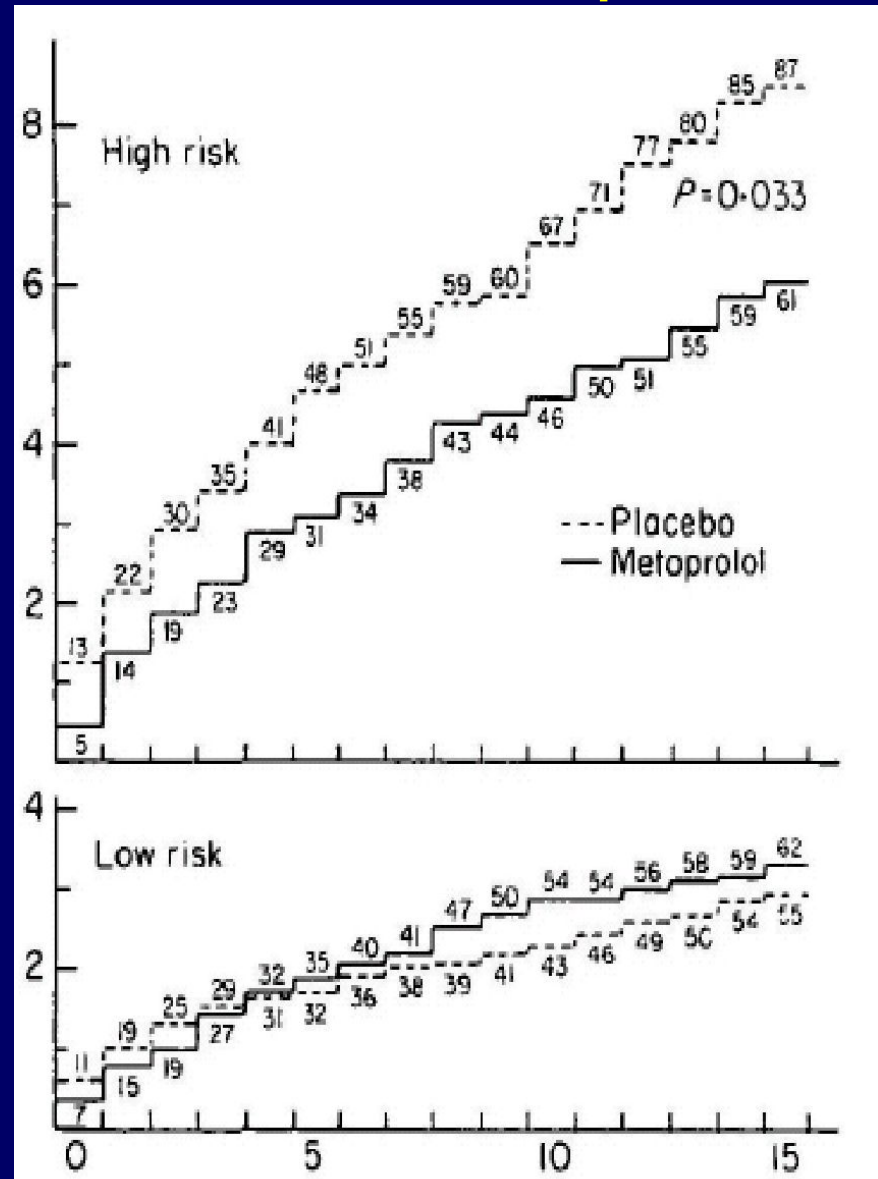
## Общая смертность в зависимости от риска

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

$p=0,033$

Низкий риск (0-2 фр)

НД

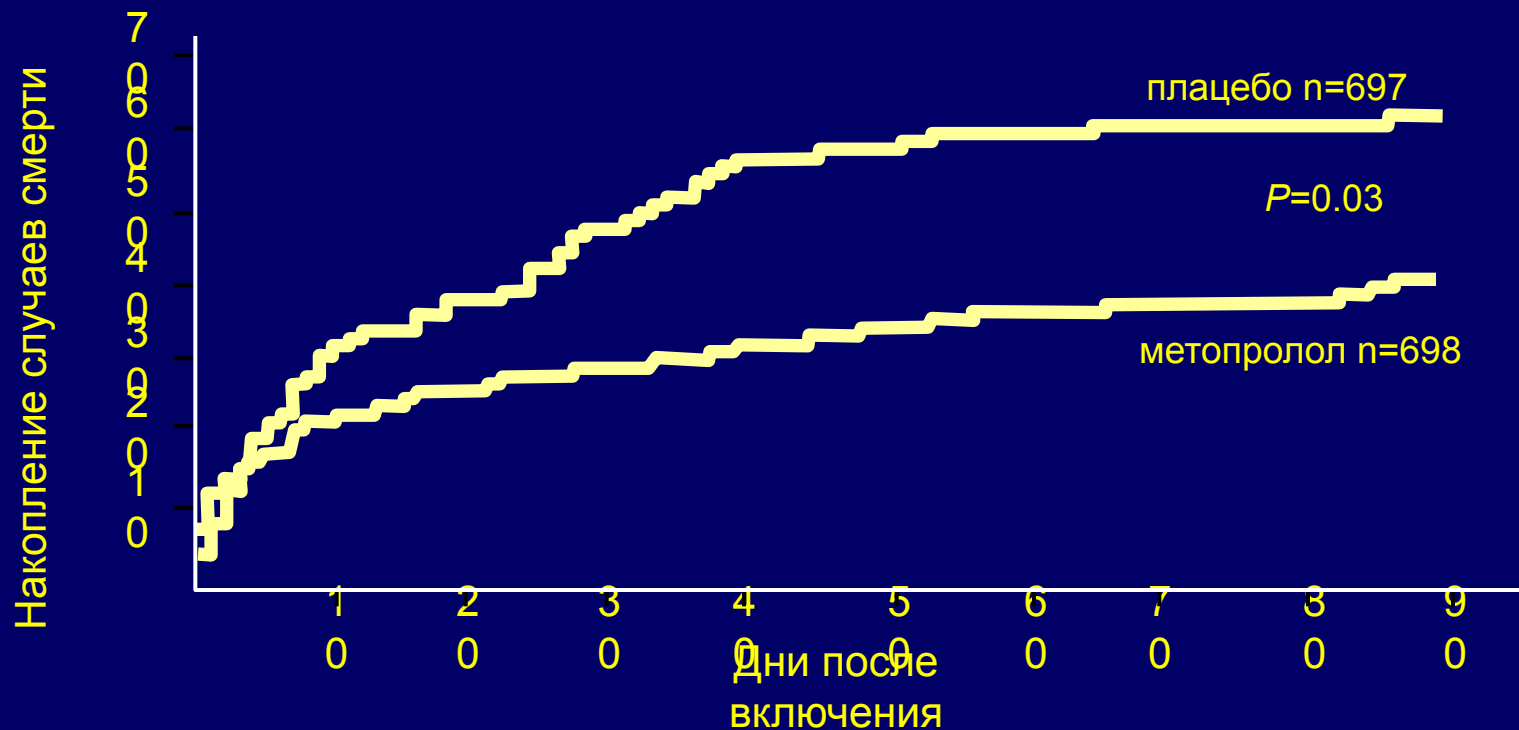


# Гётеборгское исследование метопролола

- 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

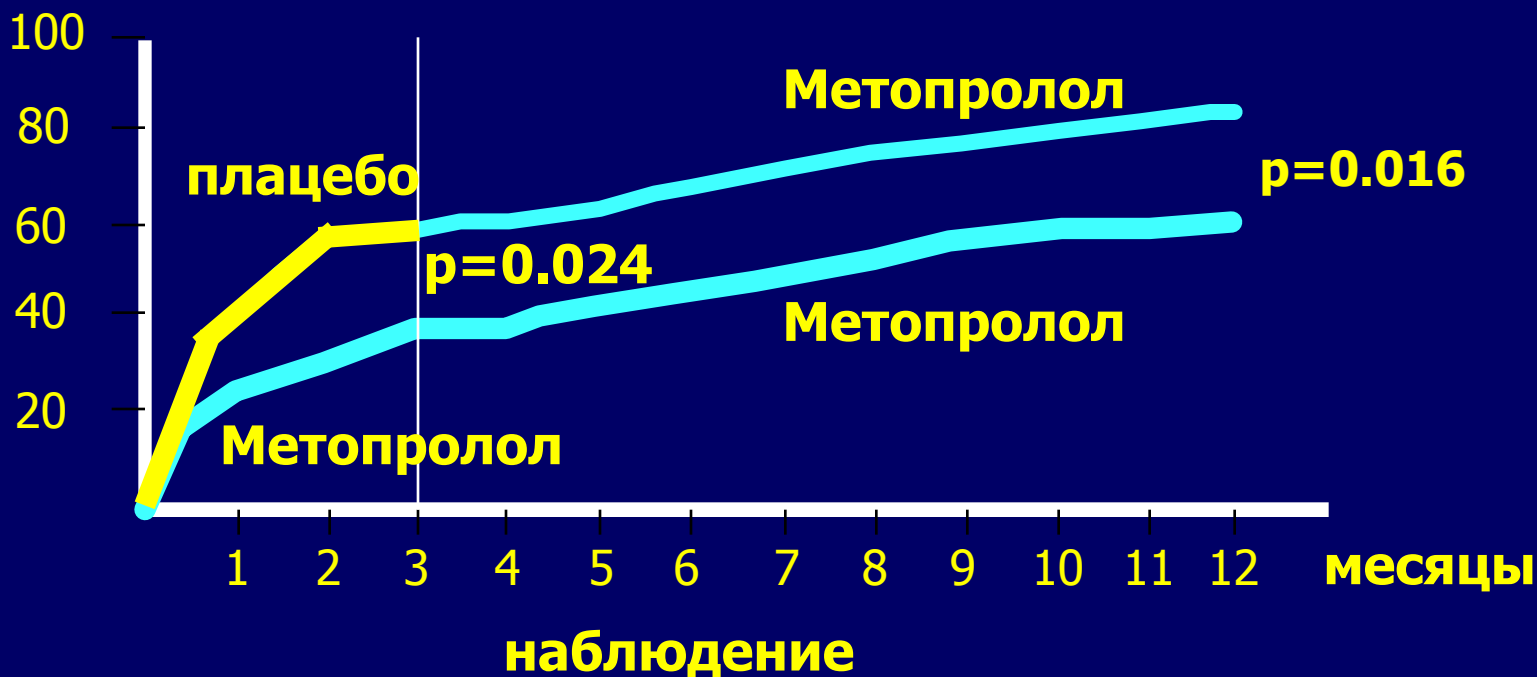
# Göteborg Metoprolol Trial

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



# Göteborg Metoprolol Trial: различия в выживаемости сохраняются 12 мес

Суммарное количество  
смертельных исходов



Применение  
бета-адреноблокаторов при  
ОИМ у больных после  
тромболизиса



# Исследование TIMI-IIb

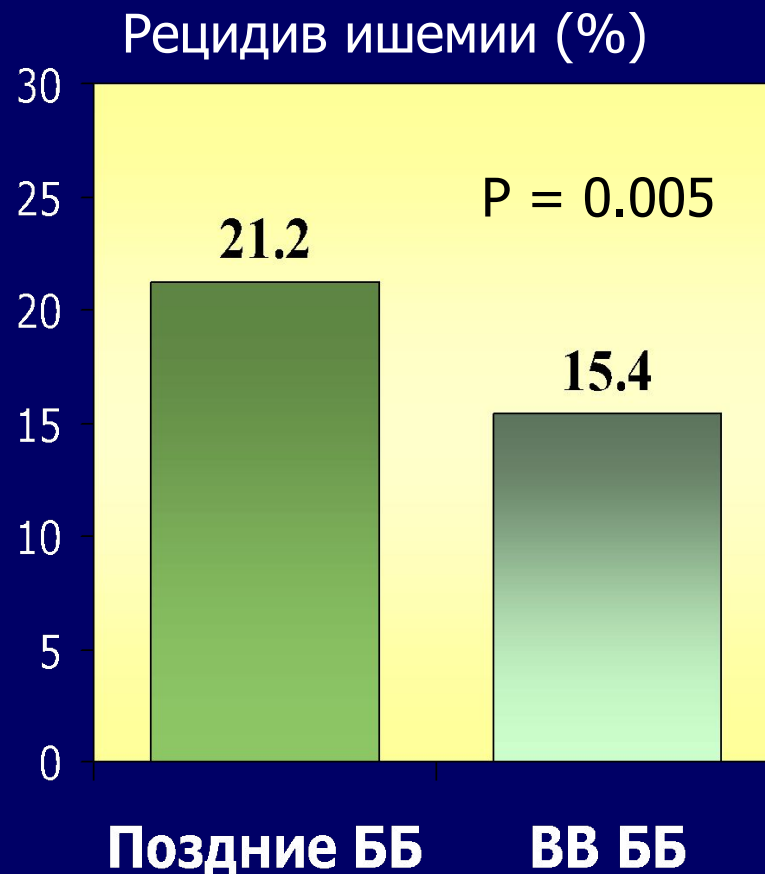
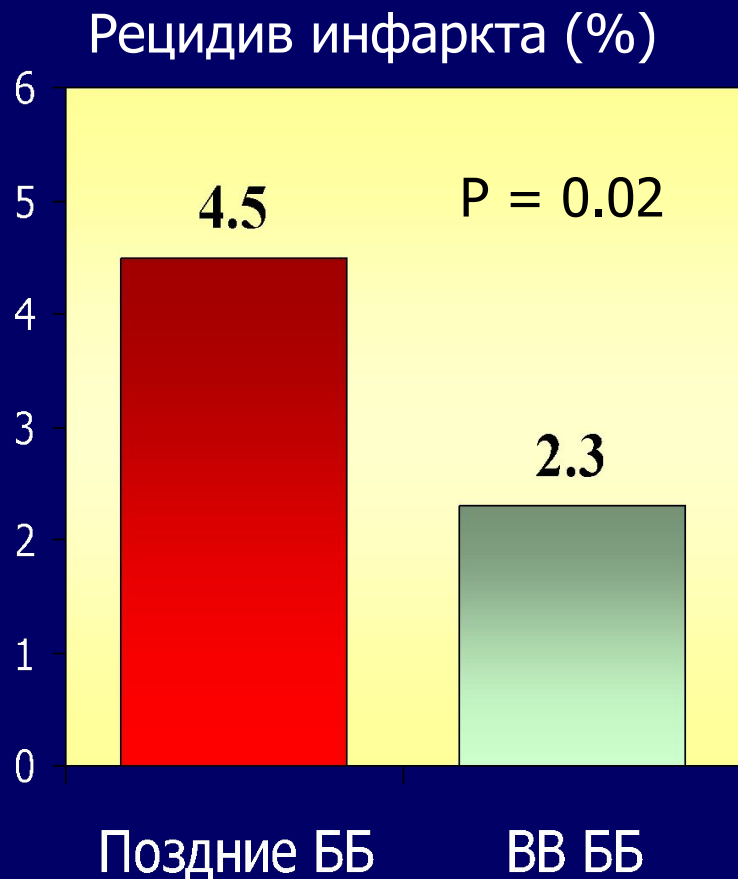
(Thrombolysis In Myocardial Infarction)

- 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

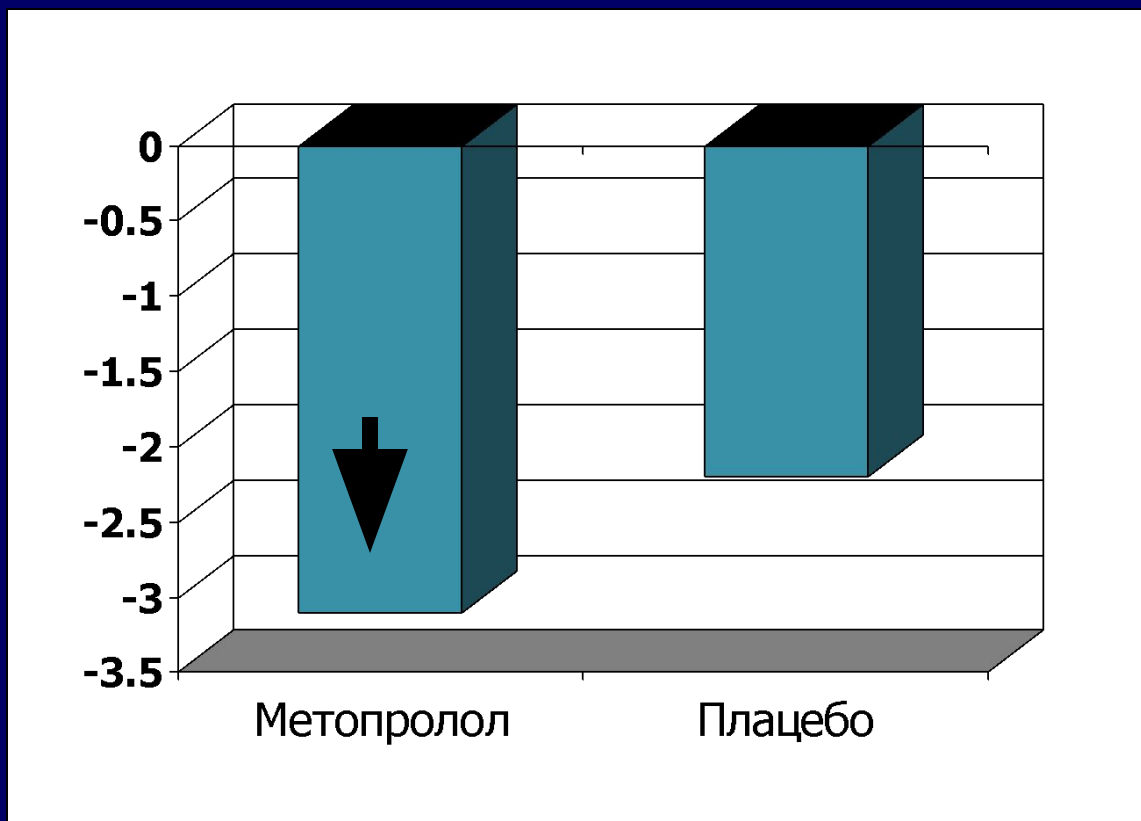
Внутривенная бета-блокада после тромболизиса



n=1390

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

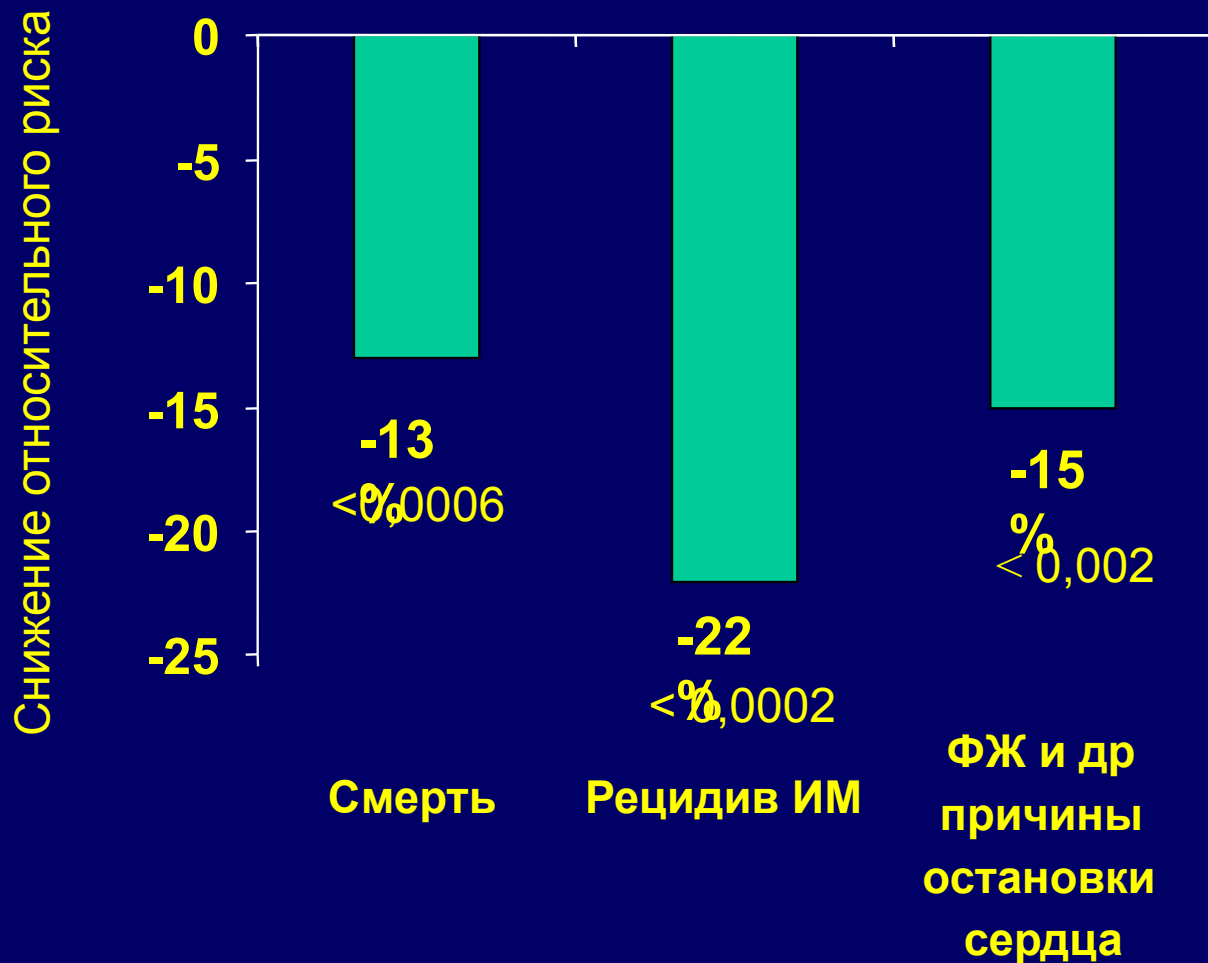
# Внутривенное применение метопролола *уменьшает интенсивность боли* при инфаркте миокарда



$P=0,02$

Подтвержденный инфаркт миокарда

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

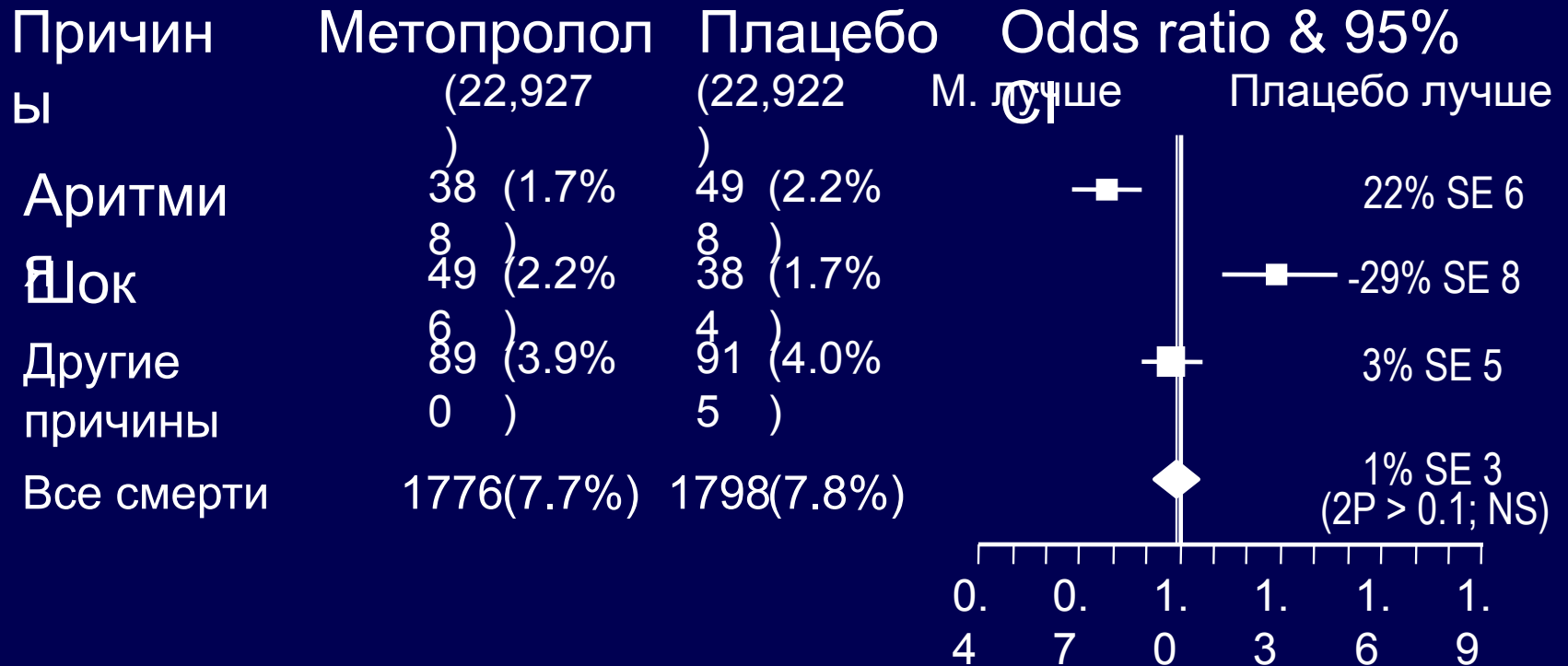


# Исследование COMMIT: действие метопролола на госпитальную

## летальность\*



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



# 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

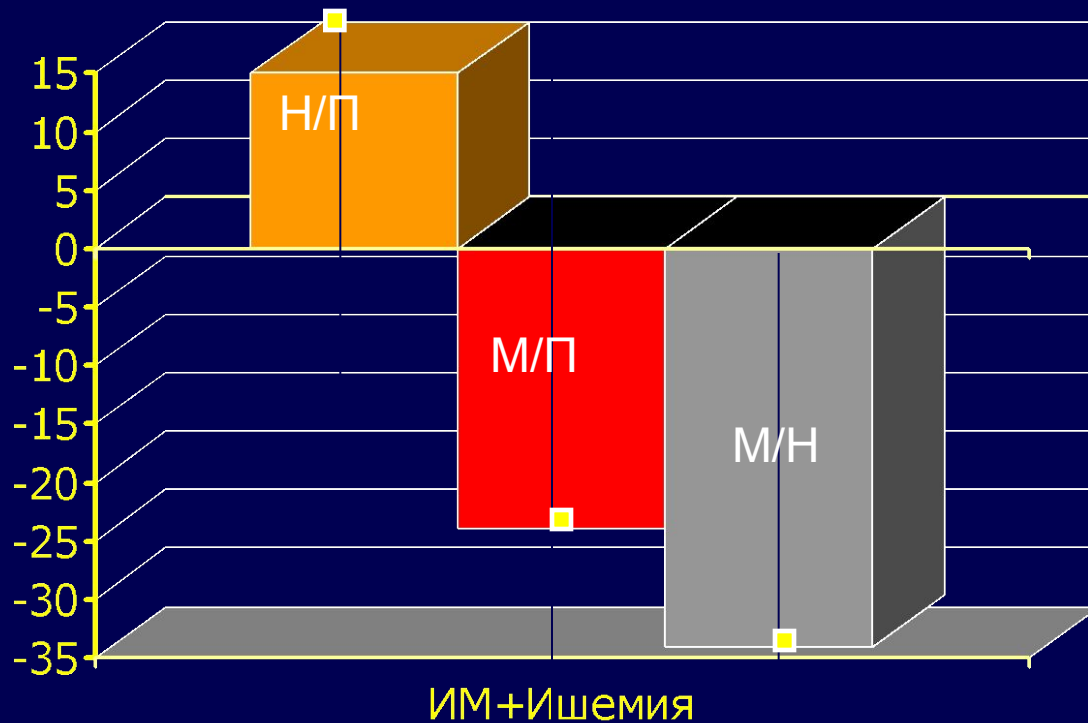
## Исследование HINT\*

(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



# 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-адреноблокаторы при ИМпST

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

# Стандарты выбора пациента для назначения

**БАБ:**

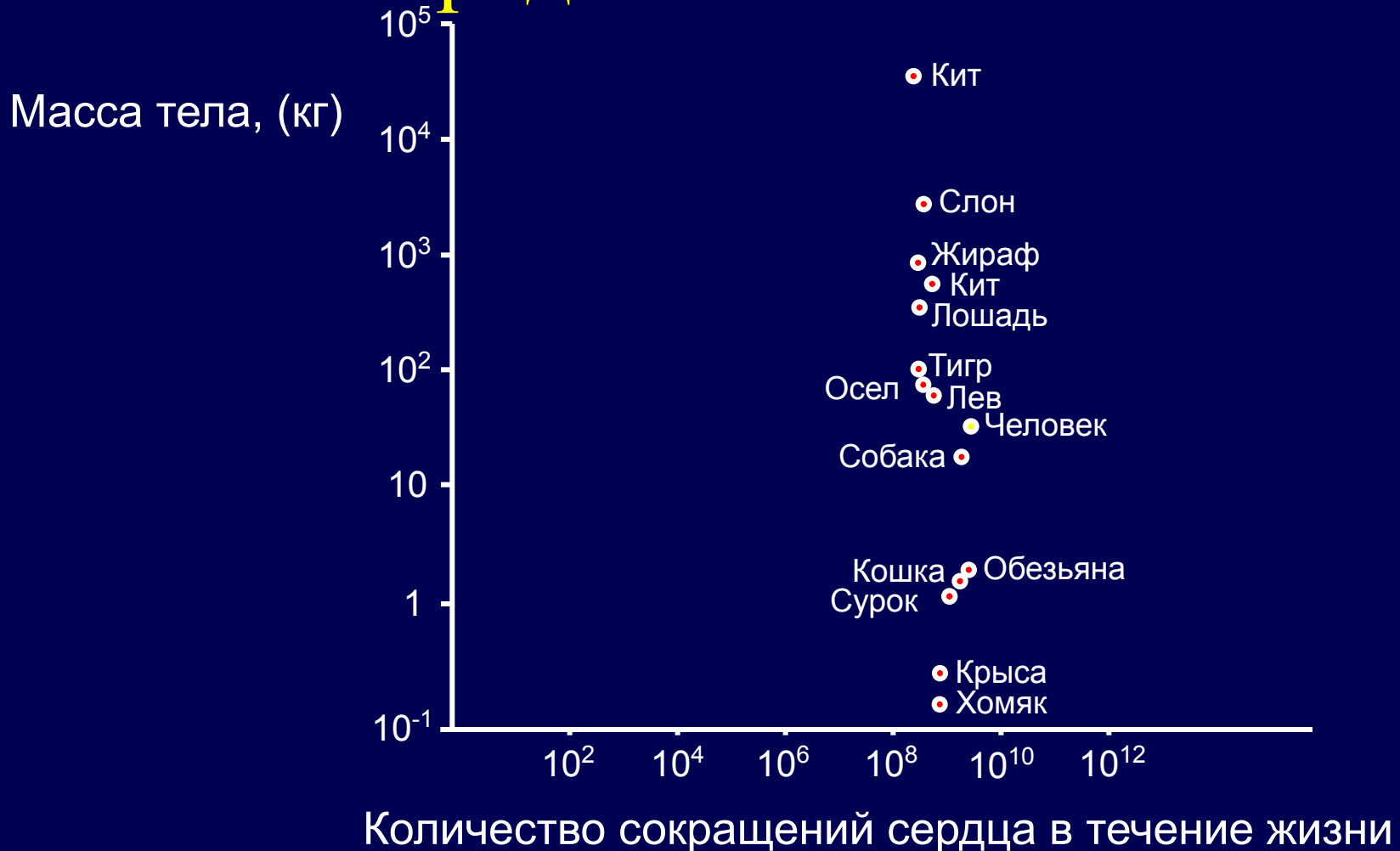
Класс 1. Вмешательство эффективно. «Пациенты, не имеющие противопоказаний к терапии БАБ, у кого терапия может быть начата в течение 12 часов от начала ОИМ, не зависимо от проведения ТЛТ или первичной ангиопластики».

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



# Национальные и международные рекомендации по лечению стабильной стенокардии

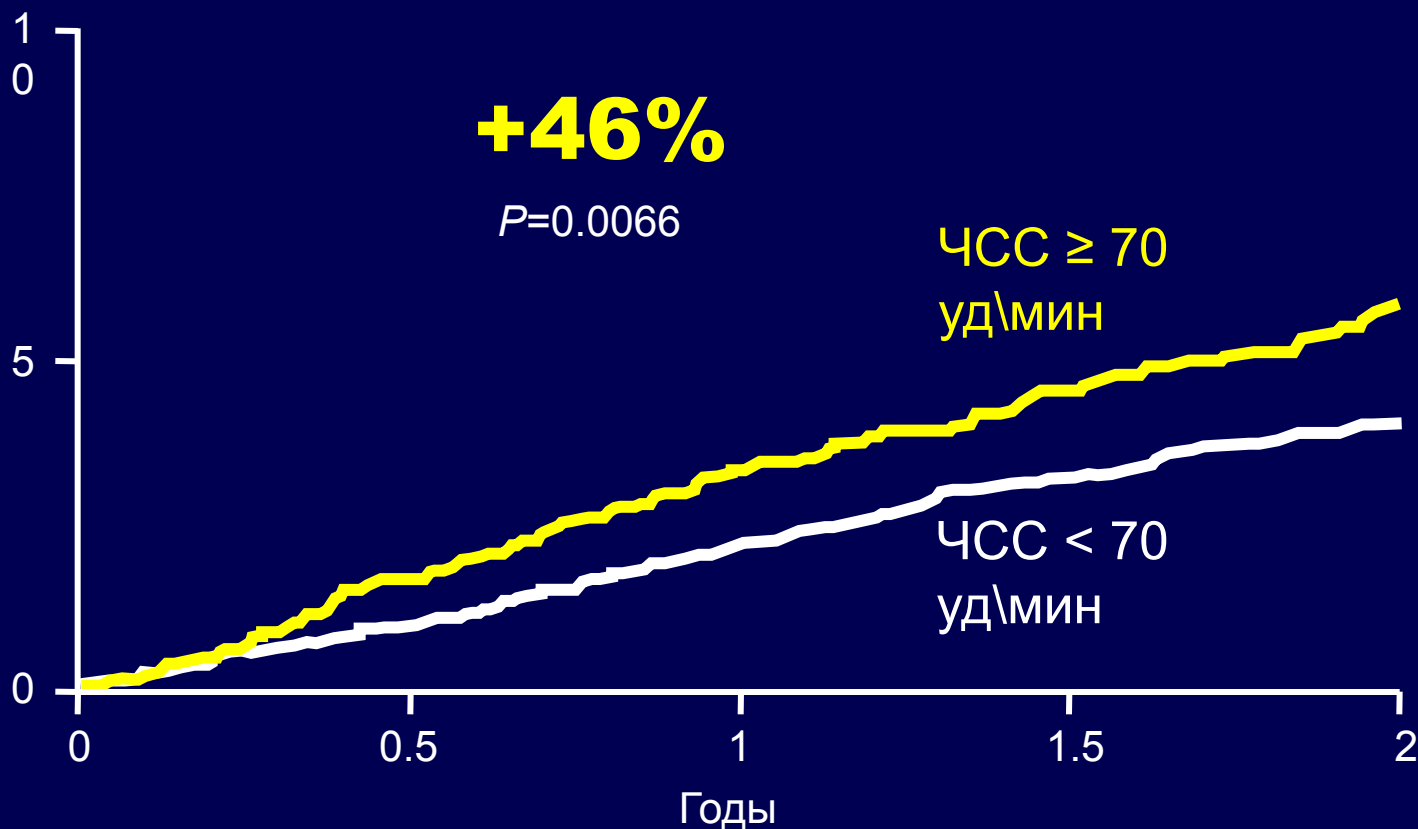
β-блокаторы надо назначать в дозах, дающих явный эффект β-блокатора. Критерием блокады β-адренорецепторов является отчетливое урежение ЧСС до 55–60 уд/мин.

In the treatment of stable angina, it is conventional to use the lowest effective dose of β-blocker to reduce the heart rate to 50–60 beats per min. In patients with severe angina, the heart rate can be reduced to 50 beats per min.



# ЧСС $\geq 70$ уд\мин увеличивает риск инфаркта миокарда на 46 %

% госпитализаций по поводу фатального и нефатального ИМ в группе плацебо

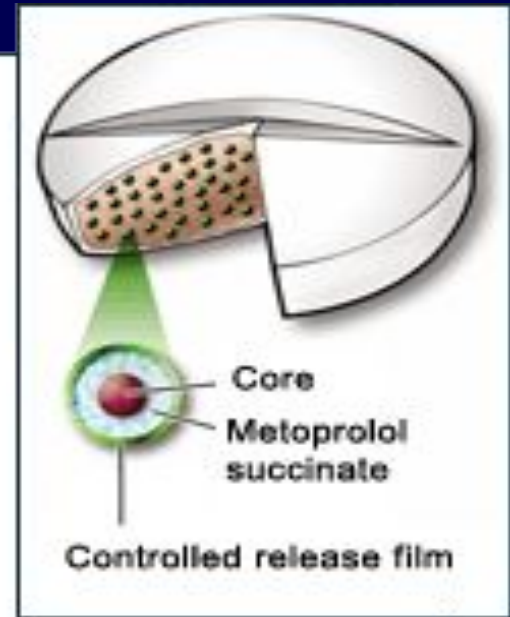
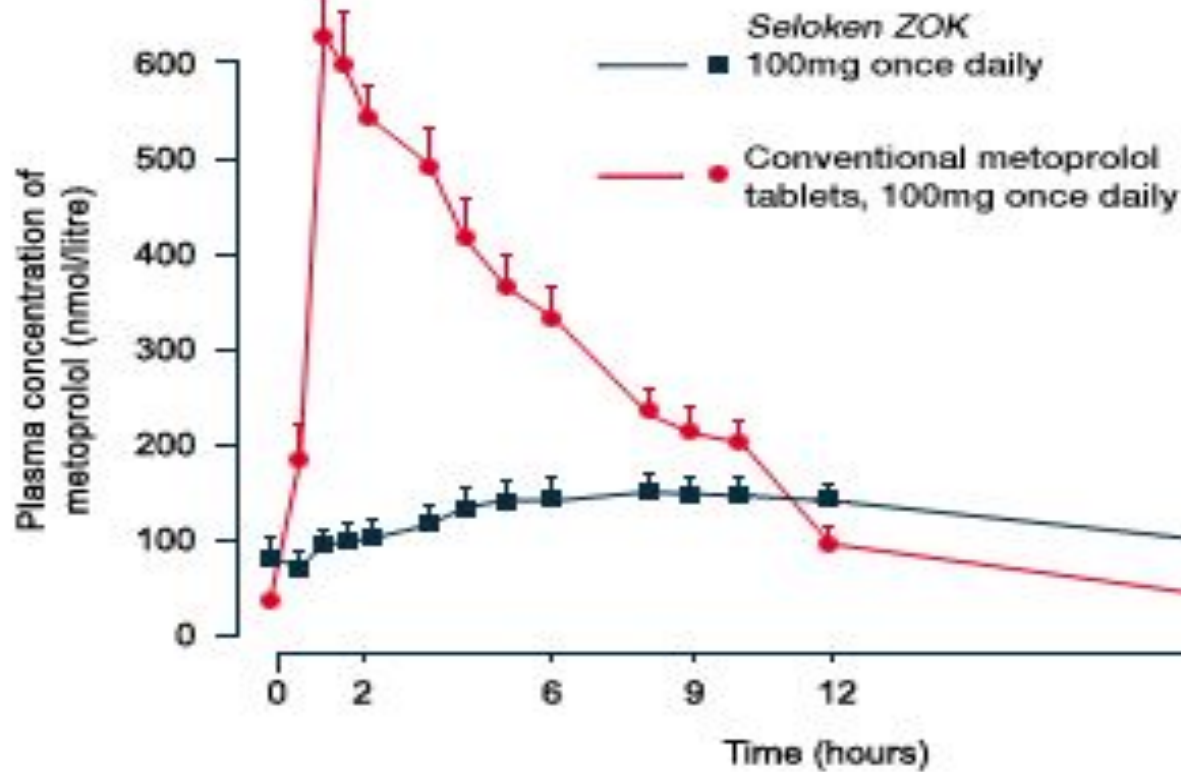


\* госпитализации по поводу фатального и нефатального ИМ и реваскуляризации



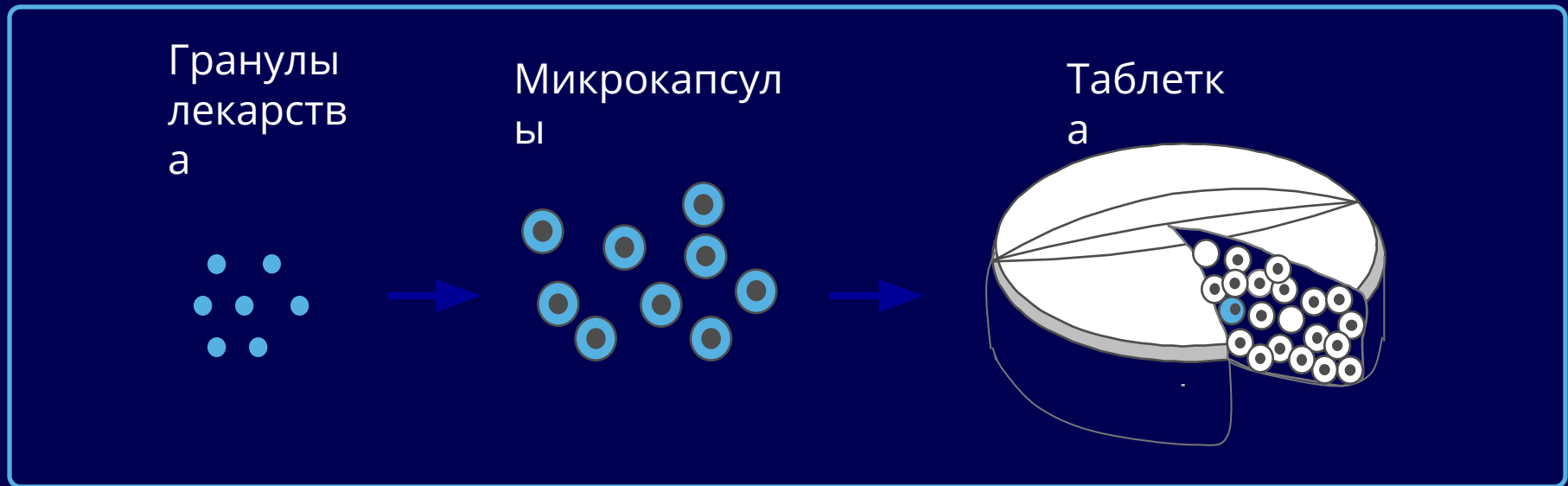
- Мечтой оставалось добиться минимального колебания концентрации препарата, что было бы залогом стабильного уровня нейрогормонов

# 1975 - Беталок ZOK – метопролол сукцинат замедленного высвобождения



# Беталок ЗОК (метопролола сукцинат)

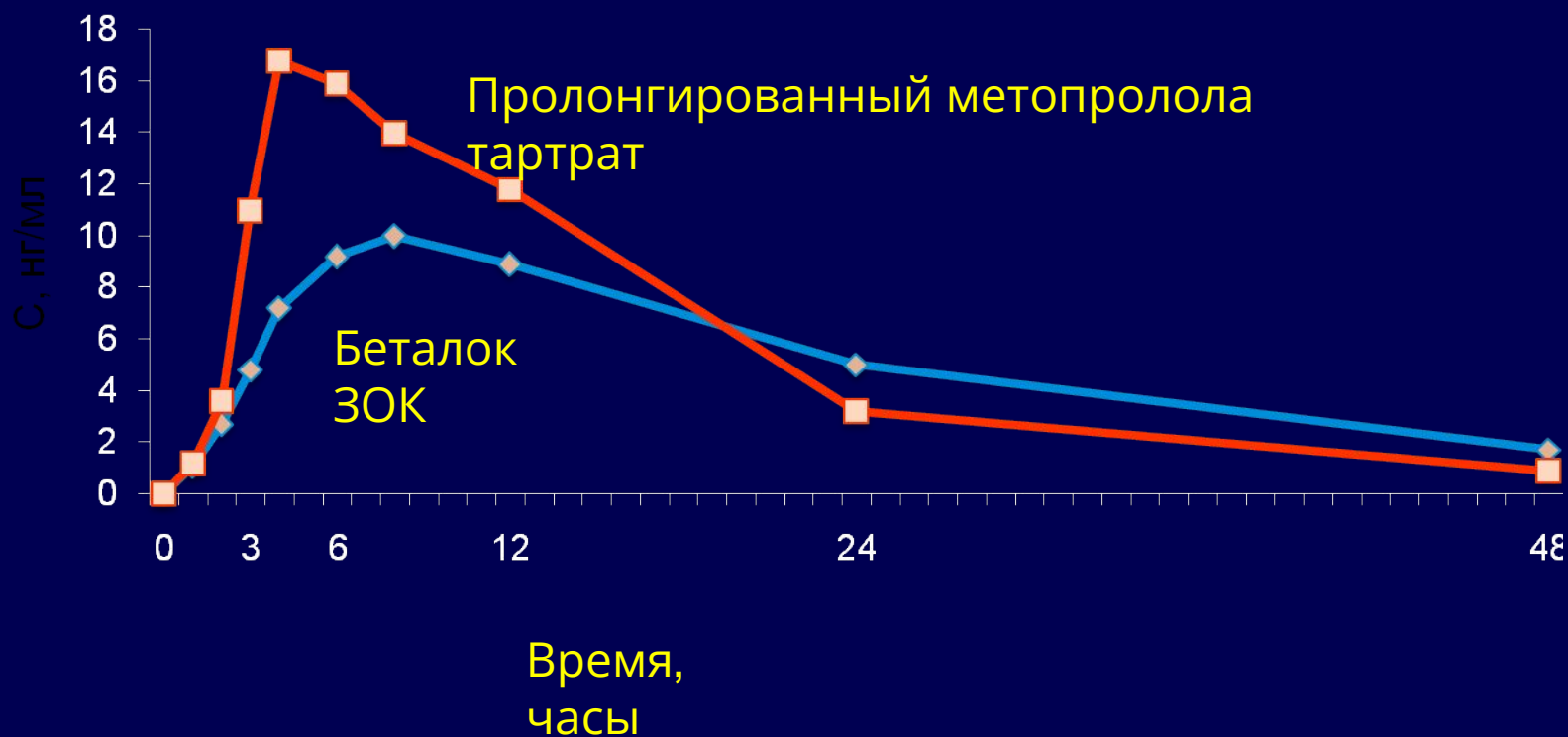
Селективный бета1 – блокатор без симпатомиметической активности в форме с контролируемым высвобождением



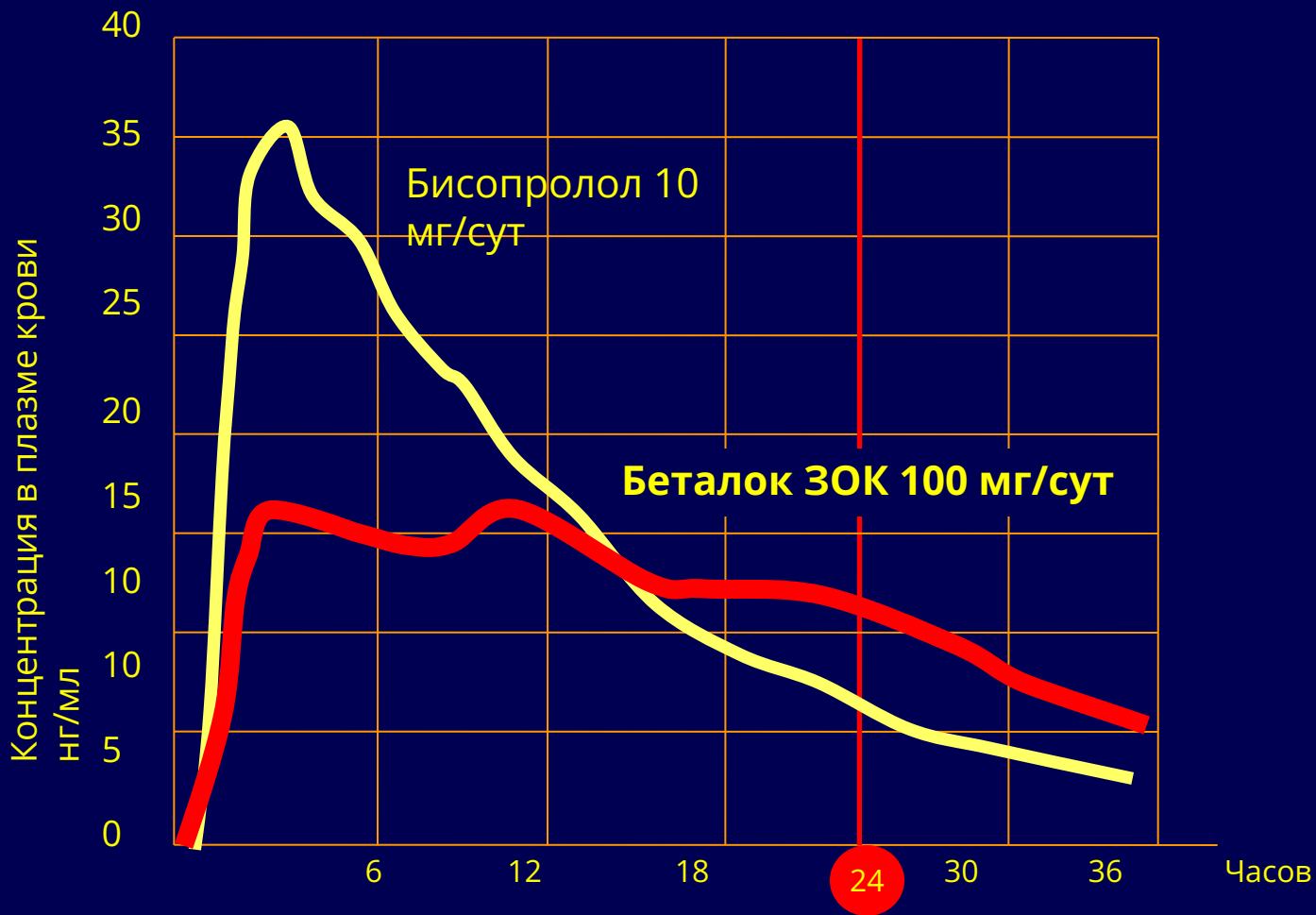
Уникальная лекарственная форма Беталок ЗОК с контролируемым высвобождением действующего вещества обеспечивает постоянные терапевтические концентрации метопролола в течение суток

# Пролонгированные непатентованные формы метопролола тартрата не биоэквивалентны Беталоку ЗОК

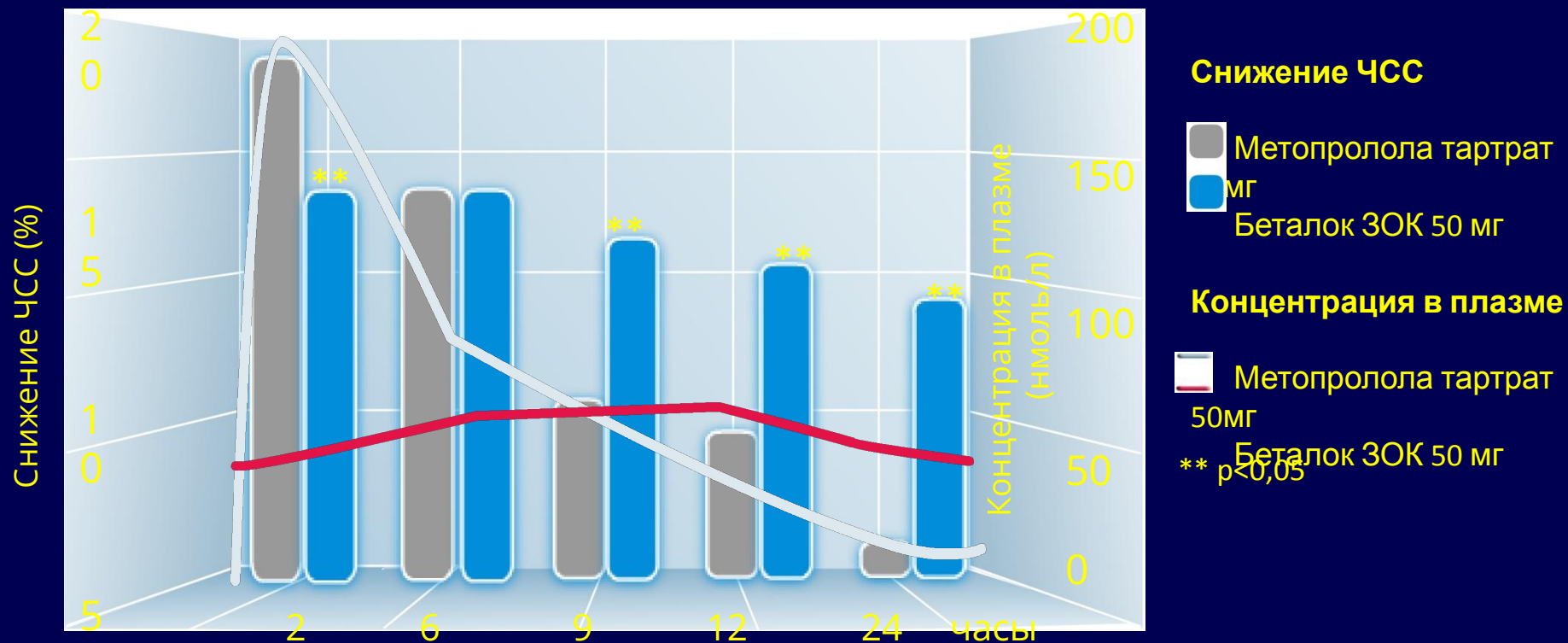
Динамика концентраций Беталока ЗОК и пролонгированного метопролола тартрата в сыворотке крови



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

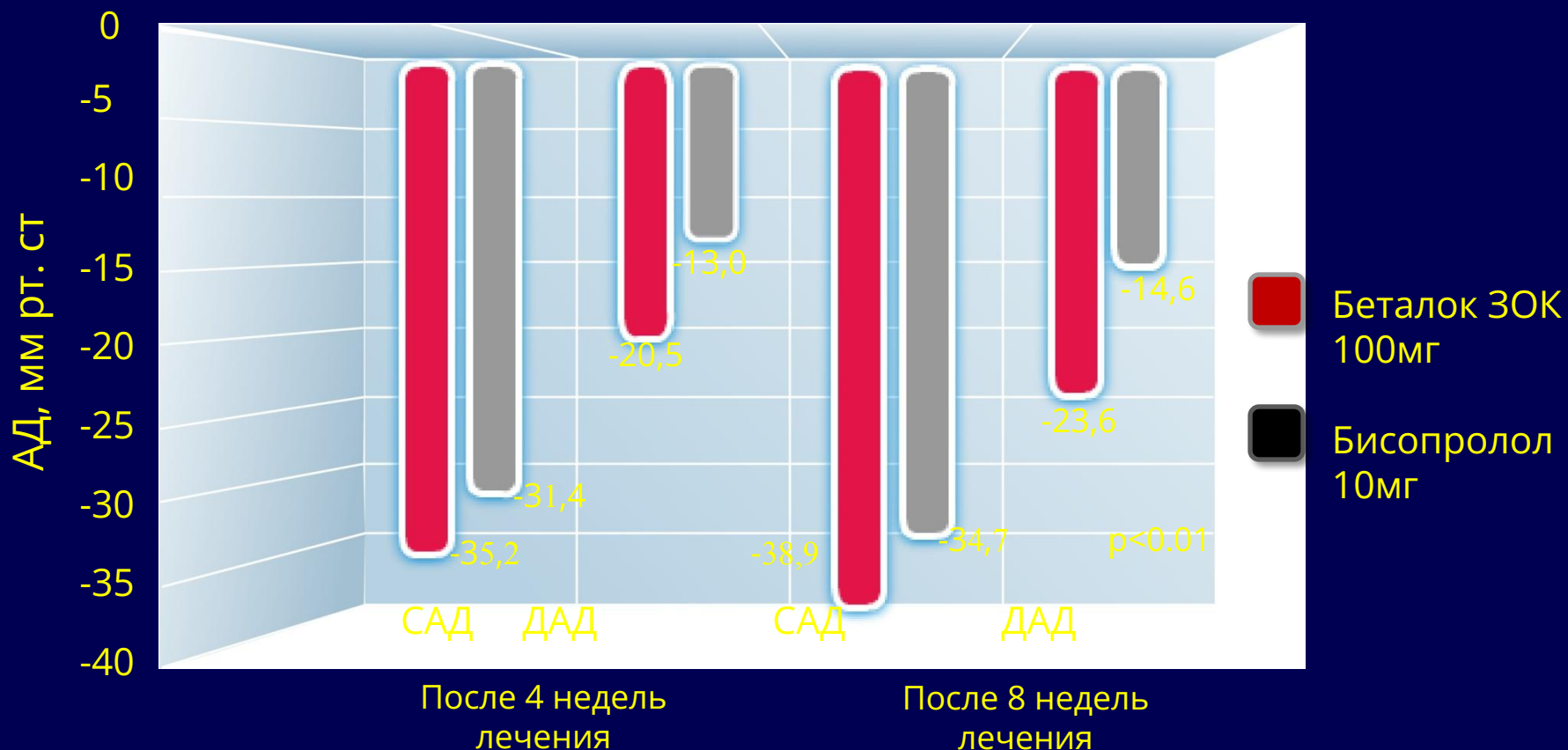


# Метопролол CR/ZOK по сравнению с метопрололом тартратом



0

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



# Angina Prognosis Study in Stockholm (APSYS)

Сравнение эффективности метопролола и верапамила у пациентов со стенокардией напряжения

- **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 показатели



- **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. Психологические 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..
-

- **К. 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

