

# Бетаблокаторы в деской кардиологической практике

» Цели: закрепить практические навыки в применении бетаблокаторов у детей с заболеваниями сердца и сосудов

» Задачи:

определить целевую группу пациентов для назначения бетаеноблокаторов

отработать тактику титрования и дозирования в конкретной клинической ситуации

# Основные показания для БАБ в детской кардиологической практике

- » Артериальная гипертензия
- » Нарушения сердечного ритма
- » Первичные кардиомиопатия
- » Профилактика внезапной сердечной смерти юных спортсменов

# Показания и противопоказания высокоселективных БАБ

	<i>показания к применению</i>	<i>дополнительные противопоказания</i>
<i>дилтиазем</i>	<i>АГ; профилактика приступов стенокардии (в том числе Принцметала); профилактика приступов наджелудочковых аритмий (пароксизмальная тахикардия, мерцание или трепетание предсердий, экстрасистолия)</i>	
<i>небиволол</i>	<i>АГ, ИБС: профилактика приступов стенокардии напряжения, ХСН (в комбинированной терапии)</i>	<i>облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно); бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе; депрессия; миастения; метаболический ацидоз</i>
<i>бисопролол</i>	<i>АГ, ИБС: профилактика приступов стенокардии, ХСН</i>	<i>тяжелые формы бронхиальной астмы или обструктивной болезни легких в анамнезе; поздние стадии нарушения периферического кровообращения, болезнь Рейно; метаболический ацидоз; прием ингибиторов MAO (кроме MAO-B)</i>

# Возможно ли применение недигидропиридиновых БКК у больных с ИБС и ИМ

- **После перенесенного ИМ**, когда противопоказаны БАБ или при появлении побочных эффектов необходимо использовать пролонгированные формы недигидропиридиновых БКК
- У больных с **сопутствующей стенокардией**, когда противопоказаны БАБ
- У больных со стенокардией **в случае повторяющихся приступов стенокардий** на фоне терапии БАБ – комбинация с недигидропиридиновыми БКК

# Классификация антагонистов кальция

Группа	I поколение	II поколение		III поколение
		II а	II б	
<i>Дигидропиридины артерии » миокард</i>	<i>Нифедипин</i>	<i>Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR</i>	<i>Бенидипин Фелодипин Никардипин Исрадипин Манидипин Нилвадипин Нимодипин Нисолдипин Нитрендипин</i>	<i>Амлодипин Лацидипин</i>
<i>Бензотиазепины артерии = миокард</i>	<i>Дилтиазем</i>	<i>Дилтиазем SR</i>		
<i>Фенилалкиламины артерии « миокард</i>	<i>Верапамил</i>	<i>Верапамил SR</i>		

**Примечание:** SR - sustained release; GITS - gastrointestinal therapeutic system; ER - extended release.

(T.Toko-Oka, W.G.Nayer)

# Характеристика некоторых новых лекарственных форм антагонистов кальция

<i>Лекарственные формы</i>	<i>Характеристика формы</i>	<i>Препараты</i>	<i>Торговые названия</i>
<p><i>Таблетки - ретард (slow-release, sustainedrelease, extainedrelease)</i></p>	<p><i>Матриксный тип, длительность действия - 12-24 ч</i></p>	<p><i>Верапамил Дилтиазем</i></p> <p><i>Нифедипин Фелодипин</i></p>	<p><i>Верогалид ER</i></p> <p><i>Дилкардия Дилтиазем Ланнахер</i></p> <p><i>Коринфар-ретард Кордафлекс- ретард Плендил ER</i></p>
<p><i>Таблетки/капсулы - ретард</i></p>	<p><i>Микрогранулированные/ микрокапсулированные со специальной оболочкой, объединенные в общую форму, длительность действия до 24 ч</i></p>	<p><i>Верапамил Дилтиазем Исрадипин</i></p>	<p><i>Изоптин SR</i></p> <p><i>Дилтиазем Ланнахер</i></p> <p><i>Ломир SRO</i></p>



# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ

## Тканевая селективность антагонистов кальция

Препараты	Кардиомиоциты	Проводящая система сердца	Гладкая мускулатура сосудов
Верапамил	+	+	+
Дилтиазем	+	+	+
Нифедипин	+	-	++
Нитрендипин	+	-	+++
Никардипин	+	-	++++
Нисолдипин	+	-	++++ (коронарные)
Нимодипин	+	-	++++ (мозговые)
Фелодипин	+	-	++++
Амлодипин	+	-	++++
Лацидипин	+	-	++++

## «... В каких случаях врач должен назначать блокаторы кальциевых каналов?»

• БКК назначаются:

- — при монотерапии или комбинированной терапии артериальной гипертензии;
- — изолированной систолической гипертензии у лиц преклонного возраста;
- — АГ и наличии сопутствующих состояний (сахарный диабет, бронхиальная астма, заболевание почек, подагра, дислипотеинемия);
- — ИБС: стабильная стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия;
- — ИБС с наджелудочковыми нарушениями ритма;
- — ИМ без зубца Q (дилтиазем);
- — ИБС при наличии сопутствующих состояний (сахарный диабет, бронхиальная астма, подагра, язвенная болезнь желудка, дислипотеинемия);
- — ИБС в комбинации с артериальной гипертензией;
- — купирование пароксизмов суправентрикулярных тахикардий (тахикардии с узким QRS-комплексом < 0,12 с) — верапамил, дилтиазем;
- — уменьшение частоты сердечных сокращений при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий (верапамил, дилтиазем);
- — наличии противопоказаний или плохой переносимости  $\beta$ -блокаторов — БКК как альтернативная терапия...»

Блокаторы кальциевых каналов: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению

Авторы: И.В. Давыдова, Н.А. Перепельченко, Л.В. Клименко, Кафедра кардиологии и функциональной диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

Газета «Новости медицины и фармации» Кардиология (274) 2009 (тематический номер)

## Преимущества недигидропиридиновых антагонистов кальция для пациентов с ИБС и АГ

Эффекты	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин и др. ДГП АК
Частота сердечных сокращений	↓↓↓↓	↓	↑
Функция синусового узла	↓	↓	↓
AV-проведение	↓↓	↓	0
Сократимость миокарда	↓↓	↓	+ ↓
Снижение АД	++	+	++
Сердечный выброс	+/-	+	+/-
Коронарный кровоток	↑↑↑	↑↑	↑↑↑
Антиаритмическое действие	++	+	0

Нифедипин

Верапамил



Дилтиазем

**Дилтиазем** по фармакодинамическому эффекту занимает *промежуточное* положение между нифедипином и верапамиллом:

- угнетает функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость в меньшей мере, чем верапамил
- АД снижает меньше, чем нифедипин

Воздействие дилтиазема на периферическое кровообращение зависит, в частности, от тонуса кровеносных сосудов. Как правило, *не влияет на нормальное АД*, в большинстве случаев снижает повышенное АД, притом как систолическое, так и диастолическое.

# Фармакокинетика МНН дилтиазем

Быстро адсорбируется  
(до 90%) в ЖКТ

Пик плазменной концентрации дилтиазема - через 1,5 часа после его приема внутрь.  
Среднее время полувыведения - 4,5 часа

Биодоступность может возрасти до 90%, благодаря печеночно-кишечной рециркуляции

Ли  
на 75% св  
расп

Из-за преимущественно печеночного метаболизма дилтиазема его фармакокинетика не изменяется в зависимости от функционального состояния почек, даже при тяжелом их поражении

Метаболизируется в  
или O

эксcretируется, главным образом, с желчью через ЖКТ

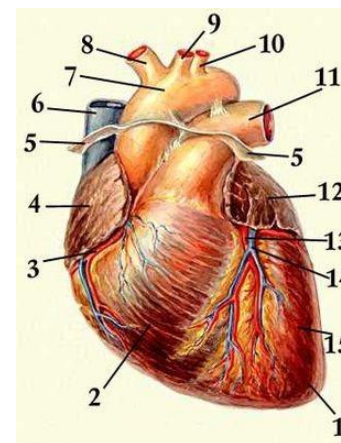
# Гемодинамические эффекты МНН дилтиазем:

(изученные за более чем 30-летний срок его применения в клинической практике)

Гипотензивный ( у нормотоников  
минимальное влияние на АД)

Антиангинальный ( за счет снижения  
постнагрузки)

Антиаритмический  
( не влияет на нормальный синусовый  
ритм)



- отчетливое ренопротективное действие;
- слабое антитромбоцитарное действие;
- не вызывает значительных изменений концентрации в плазме катехоламинов, ренина и альдостерона;
- не влияет на липидный и углеводный обмен

## Антиангинальный эффект

Благодаря:

релаксации гладкой  
мышечной  
коронарных сосудов

снижению  
периферического  
сосудистого  
сопротивления

снижению потребности  
миокарда в кислороде

# Антигипертензивный эффект

снижение периферического сосудистого сопротивления  
при очень незначительном увеличении сердечного индекса

сосудистая релаксация при применении дилтиазема

воздействие не ограничивается артериолами, но распространяется и на магистральные сосуды

дилтиазем влияет на эластичность магистральных артерий со снижением скорости кровотока, а в дальнейшем – и снижением работы сердца

снижается САД  
(полезно при лечении изолированной систолической гипертонии)



# Диуретический и натрийуретический эффекты

Благодаря:

ренальной вазорелаксации

прямого влияния на канальцевую реабсорбцию

дилтиазем не изменяет плазменную активность ренина у лиц с артериальной гипертензией и больных с заболеванием почек

## Другие эффекты:

назначение дилтиазема не влияет на уровень гликемии и содержание иммунореактивного инсулина в плазме

даже на фоне

длительного лечения дилтиаземом не отмечено изменения уровня общего

\*холестерина,

\*ЛПНП,

\*триглицеридов

\* ЛПВЛ

Благодаря своим свойствам замедлять транспорт ионов кальция через мембраны, дилтиазем несколько *уменьшает сократительные свойства* и гладких мышц желудочно-кишечного тракта, бронхов и мочевыделительной системы

# Антиангинальная и антиишемическая эффективность пролонгированного Дилтиазема

- оценивалась с помощью ВЭМ теста;
- до начала лечения и в конце – не раньше, чем через 10 часов после приема \*
- Результаты оценки по ВЭМ тесту совпадали с данными, полученными другим методами:

число ангинозных приступов за неделю,  
недельное употребление нитратов,

в отдельных случаях – ишемические изменения, зафиксированные при 24-  
часовом мониторинге

# Антиангинальная и антиишемическая эффективность пролонгированного Дилтиазема

## Выводы:

- при стенокардии напряжения этот препарат существенно увеличивал толерантность к физической нагрузке;
- на 20-40% повышался порог возникновения ишемии миокарда и снижалась тяжесть ишемии, оцениваемой по глубине депрессии сегмента ST;
- уменьшение числа больных, испытывающих чувство стеснения в груди при физической нагрузке, и общее число сердечных «атак» в течение дня;

# ДИЛТИАЗЕМ (пролонгированная форма)

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА

The Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial and Diltiazem Reinfarction Study (*MDIPT*)



**Вывод:** у больных с инфарктом миокарда (без зубца Q) пролонгированные формы дилтиазема могут предупреждать смерть и повторные случаи инфаркта

# ***MDIPT***

2466 больных острым инфарктом миокарда (в большинстве случаев крупноочаговым)

дилтиазем (240 мг в день)

плацебо

наблюдение от 12 до 52 месяцев

Общая смертность оказалась одинаковой в обеих группах больных (167 и 166 больных соответственно)

Частота «первого сердечного рецидива» (first recurrent cardiac event) = либо развитие повторного нефатального инфаркта миокарда, либо смерть от сердечных причин

дилтиазем достоверно < (202 больных)

плацебо достоверно > (226 больных)

## ***MDIPT***



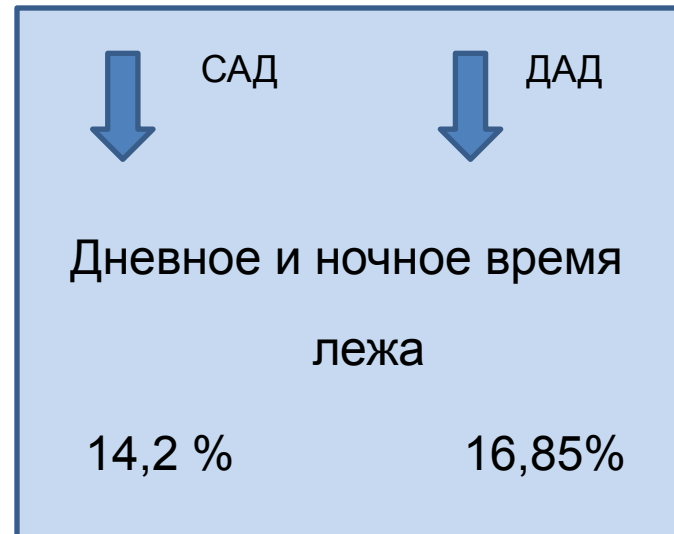
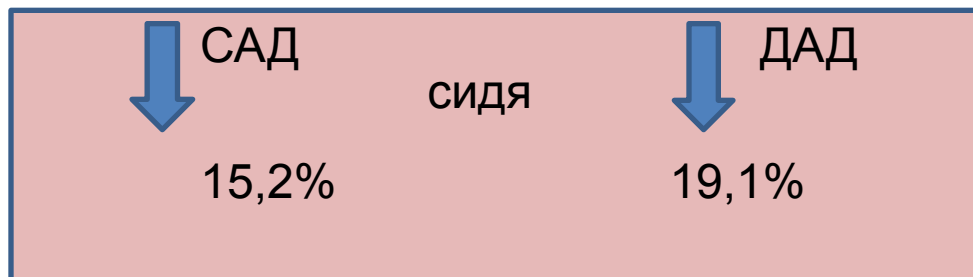
**Дифференцированный анализ показал:**

- среди больных **без** признаков застоя в легких дилтиазем вызывал достоверное **уменьшение смертности и частоты повторного инфаркта миокарда**
- среди больных **с** признаками застоя в легких - несколько **увеличивал смертность и частоту повторного инфаркта миокарда**

## Пролонгированный дилтиазем при лечении больных АГ

Благоприятное влияние на суточный профиль АД у  
больных АГ как с нормальным, так с нарушенным  
циркадным ритмом АД

У лиц, получавших дилтиазем  
пролонгированный по  
2 таб. в день, отмечено ↓САД и ДАД  
как в дневное, так и в ночное время.



По сравнению с плацебо (для всех  
вариантов  $p < 0.01$ )

Небиеридзе Д.В., Сафарян А.С., Метельская В.А. и др. 2004



## NORDIL

- Сравнение влияния приема дилтиазема, диуретиков и  $\beta$ -блокаторов на частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных среднего возраста с артериальной гипертензией;

10881 больной (средний возраст 60 лет, 51% женщины) с АГ (диастолическое АД > 100 мм рт ст.).

5410 больных  
дилтиазем 180-360 мг/сутки)

↓ АД до 155/89

5471 больной – тиазидный  
диуретик или  $\beta$ -блокатор

↓ АД до 152/89

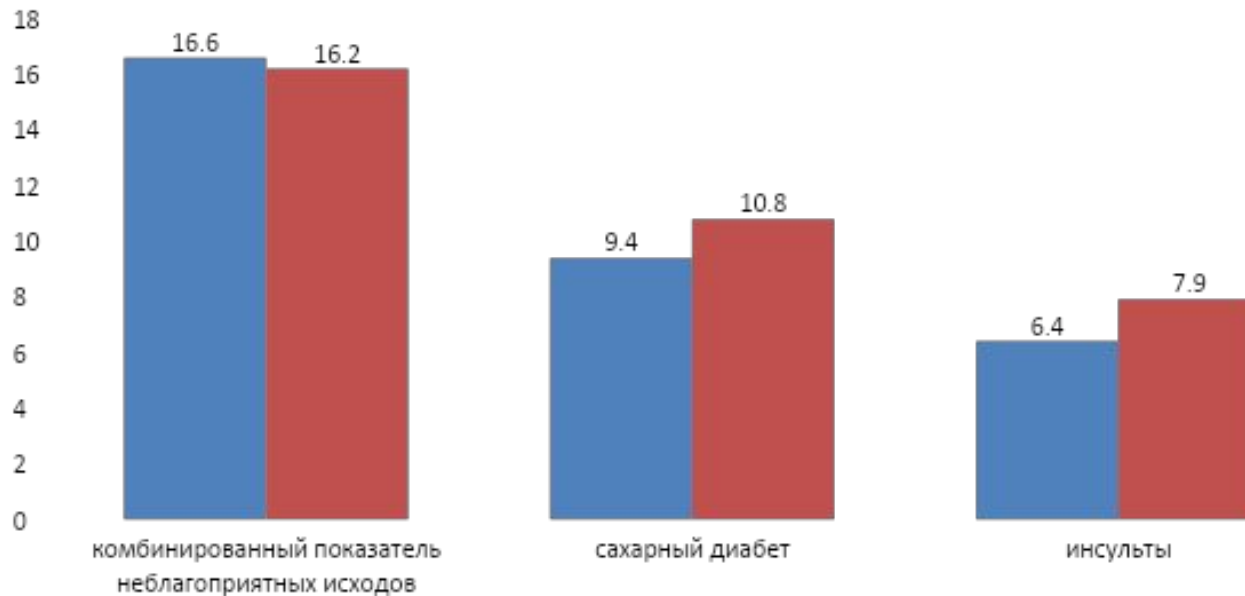
Hansson L., Hedner T., LundFJohansen P., et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and  $\beta$ -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study// Lancet 2000; 356:359-65.

# NORDIL

Группы практически не отличались по:

- **комбинированному показателю неблагоприятных исходов (16,6 и 16,2 случая/1000;  $p=0,97$ )**
- частоте развития любых ИМ (7,4 и 6,3 случая/1000;  $p=0,17$ )
- смертности от ССЗ (5,2 и 4,5 случая/1000;  $p=0,41$ )
- общей смертности (9,2 и 9,0 случая/1000;  $p=0,99$ )
- частоте развития:
  - любых сердечных осложнений (20,2 и 19,2 случая/1000;  $p=0,57$ )
  - **сахарного диабета (9,4 и 10,8 случая/1000;  $p=0,14$ )**
  - застойной сердечной недостаточности (2,5 и 2,1 случая/1000;  $p=0,42$ )

# NORDIL



**развитие инсультов отмечалось реже в группе дилтиазема, чем в группе диуретиков и  $\beta$ -блокаторов (6,4 и 7,9 случая/1000;  $p=0,04$ ).**

# Дилтиазем Ланнахер



*Лекарственная форма:* таблетки пролонгированного действия покрытые пленочной оболочкой

\* 90 мг № 20

\* 180 мг №30

*Способ применения и дозы:*

Начальная доза – 1 таб. 90 мг 2 раза в день

Средняя суточная доза – 180 – 270 мг

Максимальная суточная доза – 360мг

*Коррекция режима дозирования:* только через 2 недели

При хорошем терапевтическом эффекте возможно **уменьшение дозы**

# Дилтиазем Ланнахер

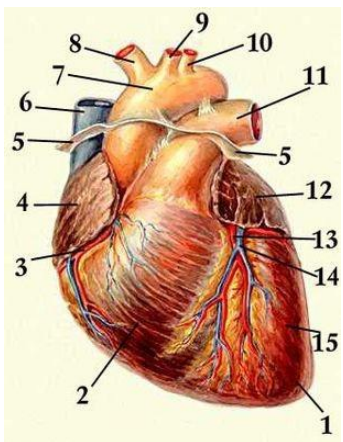
## Показания к применению

Артериальная гипертензия

Профилактика приступов стенокардии (в том числе, стенокардии Принцметала)

Профилактика приступов наджелудочковых аритмий:

- пароксизмальная тахикардия
- мерцание предсердий
- трепетание предсердий
- экстрасистолия

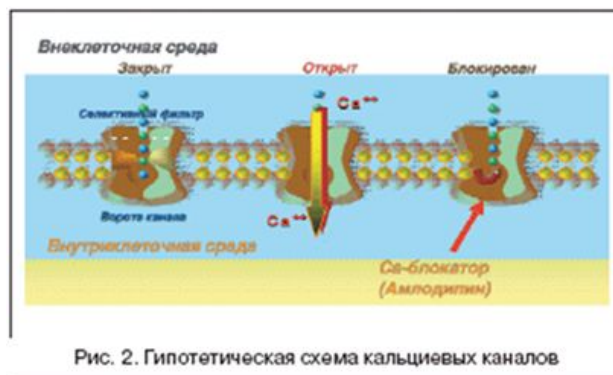


# Дилтиазем Ланнахер



## Фармакодинамика:

- Способен вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка
- Усиливает кровоток:
  - коронарный
  - мозговой
  - почечный
- Уменьшает почечные и периферические эффекты ангиотензина II
- Не влияет на липидный профиль крови
- Снижает агрегацию тромбоцитов
- Обладает минимальным действием на гладкую мускулатуру ЖКТ



# Дилтиазем Ланнахер



## \* Противопоказания:

- Выраженная брадикардия
- Выраженная артериальная гипотензия (САД менее 90 мм.рт.ст.)
- Синоатриальная и артивентрикулярная блокада II и III степени
- Синдром слабости синусового узла
- ХСН в стадии декомпенсации
- Острая сердечная недостаточность
- Беременность
- Возраст до 18 лет

# Дилтиазем

## Портрет пациента

АГ и ИБС ( стенокардия)

ИБС и наджелудочковые  
аритмии:

- пароксизмальная тахикардия,
- мерцание или трепетание предсердий
- экстрасистолия

облитерирующие заболевания периферических сосудов (перемежающаяся хромота, синдром Рейно);

бронхоспазм и бронхиальная астма в анамнезе

тяжелые формы обструктивной болезни легких в анамнезе;

миастения

депрессия

метаболический ацидоз



**Таблица 2. Рекомендации РМОАГ/ВНОК 2010: комбинации антигипертензивных препаратов**

	иАПФ	БРА	ТД	$\beta$ -АБ	АК дигидроп.	АК недигидроп.
иАПФ	Н	В	Р	В	Р	Р
БРА	В	Н	Р	В	Р	Р
ТД	Р	Р	Н	Р	Р	Р
$\beta$ -АБ	В	В	Р	Н	Р	Н
АК дигидроп.	Р	Р	Р	Р	Н	В
АК недигидроп.	Р	Р	Р	Н	В	Н

Н – нерациональные, В – возможные, Р – рациональные

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Дилтиазем пролонгированного действия эффективно обеспечивает снижение АД у больных мягкой и умеренной АГ;
- Благоприятно влияет на суточный профиль АД, приводя к его нормализации более, чем у половины больных;
- Влияет на эластичность магистральных артерий со снижением скорости кровотока (важно при лечении изолированной систолической гипертензии);

# ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Выраженность антигипертензивного эффекта у дилтиазема пролонгированной формы сопоставима с таковой для ретардных форм производных дигидропиридина, ингибиторов АПФ и  $\beta$ -блокаторов;
- Дилтиазем пролонгированной формы принимаемый только 2 раза в день, обладает таким же антиангинальным и антигипертензивным эффектом как 4х-кратный прием обычной формы дилтиазема в той же дозе.