

**ЛЕКАРСТВА
В ПРАКТИКЕ
КАРДИОЛОГА**

6TH EDITION

DRUGS FOR THE HEART

Lionel H. Opie, M.D., D.Phil., D.Sc., F.R.C.P.

Director, Hatter Institute for Cardiology Research,
Chris Barnard Building;
Professor of Medicine Emeritus,
University of Cape Town,
Cape Town, South Africa
Visiting Professor (1984–1998),
Division of Cardiovascular Medicine,
Stanford University Medical Center,
Stanford, California, USA

CO-EDITOR

Bernard J. Gersh, M.B., Ch.B., D.Phil., F.A.C.C., F.R.C.P.

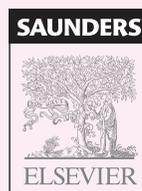
Professor of Medicine,
Mayo College of Medicine;
Consultant, Cardiovascular Diseases,
Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

WITH THE COLLABORATION OF

John P. DiMarco, M.D., Ph.D.
Antonio M. Gotto, Jr., M.D., D.Phil.
Norman M. Kaplan, M.D.
Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D.
Philip A. Poole-Wilson, M.D., F.R.C.P.
Harvey D. White, D.Sc.

FOREWORD BY

Eugene Braunwald, M.D.



Лайонел Х.Опи, Бернард Дж.Герш

ЛЕКАРСТВА В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА

Перевод с английского

*Под общей редакцией и с дополнениями
профессора **В.Н.Хирманова***

Москва
Рид Элсивер
2010

УДК 615.22:616.1

ББК 54.10:52.81

О-61

Данное издание представляет собой перевод английского издания
Drugs for the heart, 6th edition
авторов **Lionel H. Opie, Bernard J. Gersh**
Перевод опубликован по контракту с издательством Elsevier Inc.

Перевод с английского, оформление и предпечатная подготовка выполнены издательством ООО «МЕДпресс-информ»

Перевод с английского: к.м.н. **О.А.Русанов** (гл. 1, 12), д.м.н. **А.А.Сидоров** (гл. 2–4, 6, 7, 9–11), **А.В.Альмов** (гл. 5)

Опи Л.Х.

О-61 Лекарства в практике кардиолога / Лайонел Х.Опи, Бернад Дж.Герш; пер. с англ. ; под общ. ред. и с доп. проф. В.Н.Хирманова. – М. : Рид Элсивер, 2010. – 784 с. : ил.

ISBN 978-5-91713-046-0

В издании рассматриваются основные принципы современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Представлена всесторонняя и самая современная информация о медикаментозных средствах, применяемых в кардиологии традиционно и появившихся в распоряжении врачей в последнее время. Анализируются результаты крупнейших клинических испытаний лекарственных средств, в том числе сравнения их с иными методами лечения. Представленная информация поможет врачу сделать обоснованный выбор терапии в конкретной клинической ситуации.

Книга хорошо структурирована, богато иллюстрирована и представляет интерес не только для кардиологов-терапевтов, но и для сердечно-сосудистых хирургов, анестезиологов и реаниматологов, а также врачей общей практики, клиницистов-исследователей, студентов и преподавателей медицинских вузов.

УДК 615.22:616.1

ББК 54.10:52.81

Предупреждение. Знания и практический опыт в области кардиологии постоянно развиваются. Новые исследования и клинический опыт расширяют наши знания, поэтому может возникнуть необходимость в изменении методов диагностики, способов лечения и лекарственной терапии. В любом случае советуем читателям помимо этой книги обращаться к другим источникам информации. При назначении больным лекарственных средств необходимо ознакомиться с сопроводительной инструкцией, вложенной в упаковку, для уточнения рекомендованной дозы, способа и продолжительности применения, а также противопоказаний. Только профессионал, полагаясь на собственный опыт и знания о больном, отвечает за постановку диагноза, определение дозировки и наилучшей схемы лечения для каждого пациента. По закону ни издатель, ни автор не несут какой-либо ответственности за любой вред и/или ущерб, нанесенный людям или собственности в результате или в связи с любым использованием материала, содержащегося в этой книге.

Все права защищены. Не допускается воспроизведение или распространение в любой форме или любым способом (электронным или механическим, включая фотокопирование, видеозапись или любую систему хранения и поиска информации) без письменного разрешения издателя. Разрешение можно запросить непосредственно у Elsevier's Health Sciences Rights Department в Филадельфии, Пенсильвания, США: телефон: (+1) 215 239 3804, факс: (+1) 215 239 3805, e-mail: healthpermissions@elsevier.com или on-line на <http://www.elsevier.com>

ISBN 978-0-7216-2839-4

Copyright © 2005, Elsevier Inc. All rights reserved.
Illustration copyright © 2004 and 2005 by Lionel H. Opie unless otherwise stated.

ISBN 978-5-91713-046-0

© ООО «Рид Элсивер», перевод на русский язык, оформление русского издания, 2010

Содержание

<i>Предисловие к 6-му изданию на английском языке</i>	8
<i>Введение</i>	9
<i>Благодарности</i>	11
<i>Предисловие к изданию на русском языке</i>	12
1 β-адреноблокаторы	15
Lionel H.Opie • Philip A.Poole-Wilson	
2 Нитраты	63
Lionel H.Opie • Harvey D.White	
3 Блокаторы (антагонисты) кальциевых каналов	90
Lionel H.Opie	
4 Мочегонные лекарственные средства	139
Lionel H.Opie • Norman M.Kaplan	
5 Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты альдостерона	176
Lionel H.Opie • Philip A.Poole-Wilson • Mark A.Pfeffer	
6 Сердечные гликозиды, лекарственные средства для экстренной инотропной поддержки и инотропные вазодилататоры. Острая и хроническая сердечная недостаточность	255
Philip A.Poole-Wilson • Lionel H.Opie	
7 Антигипертензивные лекарственные средства	313
Norman M.Kaplan • Lionel H.Opie	
8 Лекарственные средства для лечения гипертонических кризов и тактика их применения	370
Владимир Хирманов	
9 Антиаритмические лекарственные средства и концепции их применения	406
John P.DiMarco • Bernard J.Gersh • Lionel H.Opie	
10 Антитромботические средства: дезагреганты, антикоагулянты и фибринолитики	503
Harvey D.White • Bernard J.Gersh • Lionel H.Opie	
11 Гиполипидемические и антиатеросклеротические лекарственные средства	583
Antonio M.Gotto, Jr. • Lionel H.Opie	
12 Какой препарат предпочесть в том или ином случае? Частная терапия	638
Bernard J.Gersh • Lionel H.Opie	
Алфавитный указатель	754

Предисловие к 6-му изданию на английском языке

Заболевания сердечно-сосудистой системы по-прежнему остаются одной из основных причин заболеваемости и смертности, и предполагается, что современный мир ожидает эпидемия ишемической болезни сердца. Помочь справиться с этой меняющейся ситуацией могут новые, более эффективные терапевтические средства (лекарственные препараты и оборудование), которые лучше переносятся, чем их предшественники, и которые можно использовать не только для лечения, но и для надежной профилактики. Широкий спектр терапевтических средств делает трудным выбор необходимого лечения. Книга профессора L.Оrie дает рациональный подход, который помогает принять это важное решение, так как предоставляет в удобной для восприятия и понимания форме всестороннюю информацию о фармакологии и терапии в области кардиологии. Профессор L.Оrie и его коллеги объясняют сложные вопросы, например, такие как механизмы действия лекарственных средств, доступно, но без излишнего их упрощения.

6-е издание является результатом большой работы по усовершенствованию и обновлению предыдущих изданий. Превосходные наглядные диаграммы (визитная карточка профессора L.Оrie) стали еще лучше, и их количество увеличилось, переработанный и дополненный текст книги (как и списки используемой литературы) является свежим, как утренняя газета, что немало важно в такой быстро меняющейся области медицины, как кардиология. В частности, со времени публикации 5-го издания схема ведения больных с сердечной недостаточностью существенно изменилась, усилилась роль β -адреноблокаторов, блокаторов рецепторов ангиотензина, конкурентных антагонистов альдостерона, ресинхронизирующей терапии и имплантируемых электрических дефибрилляторов (кардиовертеров), что привело к снижению смертности и повышению ожидаемой продолжительности жизни пациентов, и это нашло отражение в 6-м издании. Здесь также приведена важная новая информация о фармакологическом лечении эссенциальной гипертензии и результаты актуальных клинических исследований как использующихся на протяжении многих лет лекарственных средств (диуретиков), так и новых препаратов (блокаторов рецепторов ангиотензина II). Указана перспектива развития этого направления кардиологии. Книга имеет большое значение и интересна для специалистов в области лечения сердечно-сосудистых заболеваний, врачей общей практики, клиницистов-исследователей, студентов и их учителей, а также ученых – всех, кто хочет понять основные принципы современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний и эффективно использовать эти знания для лечения пациентов.

Eugene Braunwald, MD
Бостон, США

Введение

«Кому нужны книги без картинок?» – думала Алиса.

«Алиса в стране чудес», Льюис Кэрролл
1832–1898

«Поощряемый реакцией общественности на созданное им произведение автор не жалеет ни сил, ни расходов, чтобы привести издание, насколько это возможно, в соответствие с ожиданиями как его сторонников, так и противников. Процесс познания идет так быстро, а открытия так многочисленны, как на родине, так и за рубежом, что, возможно, проще написать новую книгу, чем переработать для переиздания старую. В этой связи читатель вправе рассчитывать получить короткий пронумерованный перечень наиболее важных изменений».

У.Уитеринг, «Ботаника», 3-е издание, 1801

Я думаю, слова этих двух авторов, приведенные выше, являются мудрыми. У.Уитеринг, который открыл дигиталис, предлагал нумеровать изменения, а Л.Кэрролл – использовать рисунки. Итак, в это новое издание внесены следующие изменения:

1. Безусловно, самым важным и ключевым изменением является создание онлайн-версии книги, которая будет обновляться каждые 6 месяцев. Для получения доступа к этому электронному изданию нужно зарегистрироваться на сайте www.opiedrugs.com. Обновления электронной версии издания на сайте будут появляться сразу после внесения изменений в текст книги, здесь же будут представлены аннотация, обзор литературных источников, библиотека иллюстраций в формате PowerPoint и список связанных с темами книги сайтов.

2. Это будет способствовать достижению нашей цели – обеспечить читателей доступными по стилю и формату методическими материалами по применению сердечно-сосудистых лекарственных средств, дать им возможность получить информацию, важную для практикующих врачей, клиницистов-исследователей, студентов старших курсов и, конечно, консультантов. Мы надеемся, что это новое 6-е издание будет в большей степени удовлетворять их требованиям, так как в нем значительно лучше по сравнению с предыдущими изданиями структурированы приводимые данные.

3. John DiMarco – это новый автор, который написал главу об аритмиях, куда он включил результаты новых клинических исследований, посвященных внезапной сердечной смерти.

4. Иллюстрации. Почти все из них или новые, или переработаны для достижения максимальной четкости с сохранением высокой наглядности. Выражаем искреннюю признательность Jeanne Walker за художественную одаренность, работу и терпение.

5. Литература. Совместные усилия были предприняты авторами, для того чтобы ознакомить читателей со всеми основными новыми литературными данными, почти для каждой из глав характерно наличие большого количества новых литературных источников.

Предисловие к изданию на русском языке

В наше время, как и в прежние века, врачи лечат и словом, и скальпелем, и лекарствами. Создаются и подчас быстро завоевывают успех новые инструменты терапии. В кардиологии они особенно заметны: специальные катетерные технологии с использованием стентов или аблации; пейсмейкеры, ресинхронизаторы, кардиовертеры-дефибрилляторы; искусственные клапаны, которые возможно вживить в сердце сквозь просвет периферического сосуда. Но вот что поразительно – роль фармакологических средств в этом эффективном «хайтековском» окружении лишь возрастает. Тому достаточно объяснений.

Сердечно-сосудистая фармакология, опираясь на достижения фундаментальной, главным образом молекулярной, биологии и медицины, не отстает в своем прогрессе от развития технических устройств для лечения. Рядом со «старыми добрыми» лекарствами достойное место занимают вновь разработанные фармакологические препараты, причем в клиническую практику они приходят всегда после долгих и тщательных испытаний. Доказательность в медицине – антипод сиюминутной впечатлительности, хотя и является детищем современной клинической фармакологии, нынче признана и востребована для обеспечения безопасности и эффективности всякого, не только лекарственного средства терапии.

Реальные возможности всякого лечения познаются в сравнении, причем лишь в определенной клинической ситуации. Кратко остановимся лишь на двух примерах, которые подробно описаны в книге. При стабильной стенокардии напряженность эффективности лекарственной терапии в отношении ее влияния на смертность, на вероятность развития инфаркта миокарда и прочих важных сердечно-сосудистых осложнений не меньше, чем катетерных вмешательств (об этом можно заключить по результатам исследований COURAGE). У больных с выраженной сердечной недостаточностью имплантация кардиовертера-дефибриллятора обеспечивает значительно большее снижение риска внезапной сердечной смерти, чем применение антиаритмического препарата (исследование SCD-HEFT).

Фармакотерапия играет в кардиологии важную союзническую, цементирующую роль: и кардиохирургическое лечение, и использование технических устройств в терапии болезней сердца и сосудов в принципе не могут обойтись без лекарственных средств, правильное применение которых является условием достижения успеха лечения в целом. Наконец, отметим большую доступность лекарств, а также то важнейшее обстоятельство, что уже сегодня некоторые из них могут быть успешно использованы не только для лечения, но и для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Лекарственным средствам, в том числе и кардиологическим, посвящено немало изданий. Чем выделяется среди них новая книга, в чем ее особая

польза для кардиологов (коиими являются не только кардиологи-терапевты, но и весь широкий круг специалистов, принимающих участие в лечении больных с патологией сердца и сосудов: сердечно-сосудистые хирурги, врачи, выполняющие малоинвазивные вмешательства, анестезиологи и реаниматологи)?

Прежде всего, надо отметить тех, кем была написана эта многократно переиздававшаяся книга, которая, наконец, вышла в свет на русском языке, в нашей стране. На титульном листе и в списке соавторов без преувеличения – имена основоположников кардиологии и фармакотерапии. В созданной ими книге подробно описываются лекарственные средства и возможности их применения в кардиологии. Поражает предельный лаконизм в изложении самых сложных понятий. Воистину, краткость – сестра таланта. Оформление книги удачно, а иллюстрации можно считать произведением искусства. Многочисленные рисунки в подавляющем большинстве созданы разносторонне одаренным Лайонелом Опи, отцом-вдохновителем книги. Стиль и построение текста, написанного многими людьми, едины. Проповедуемые истины выражены столь ясно, как это возможно лишь в результате многолетней, последовательной работы. Книга начала зарождаться более трети века назад и к моменту нынешнего – 6-го – издания достигла совершенства и не отстала от прогресса.

Каждое новое переиздание отражало этап в развитии как сердечно-сосудистой фармакологии, так и самой книги. Мне посчастливилось участвовать в подготовке первого издания на русском языке вместе с переводчиками и сотрудниками издательства «МЕДпресс-информ». Книга была переработана и дополнена важнейшими новыми сведениями, полученными к началу 2010 г. Написана новая (8-я) глава о гипертонических кризах и их лечении. Работая над изданием, я успел полюбить эту замечательную книгу. Надеюсь, что поклонников в России у нее будет немало.

Профессор *Хирманов В.Н.*
Санкт-Петербург,
февраль 2010

β-адреноблокаторы

LIONEL H.OPIE • PHILIP A.POOLE-WILSON

«В сердце β-адренергическая сигнальная система регулирует сократимость».

G.W.Dorn, J.D.Molkentin (2004)¹

Антагонисты β-адренергических рецепторов остаются основой лечения любых форм ишемической болезни сердца, за исключением вазоспастической стенокардии Принцметала. Блокада β-адренорецепторов – это стандартная терапия стенокардии напряжения, сочетания ее со стенокардией покоя, а также нестабильной стенокардии. β-адреноблокаторы снижают риск смерти в острой стадии инфаркта миокарда и в постинфарктном периоде. Применение β-адреноблокаторов по-прежнему является одним из основных компонентов лечения множества других заболеваний, таких как артериальная гипертензия, тяжелые нарушения ритма сердца и кардиомиопатии (см. табл. 1-1). Наконец к настоящему времени убедительно доказано, что применение β-адреноблокаторов в постепенно увеличивающихся дозах приводит к снижению смертности при сердечной недостаточности.

Механизмы

β₁-адренорецепторы и внутриклеточная сигнальная система. β₁-адренорецепторы, расположенные на сарколемме кардиомиоцитов, являются частью аденилатциклазной системы (см. рис. 1-1). Рецептор с аденилатциклазой связывает система G-протеина, если в данный момент его конфигурация (G_s или G_{as}) обеспечивает стимуляцию. Эта связь разрывается, если G-протеин принимает ингибиторную конфигурацию (G_i или G_{ai}), а это происходит при активации вагуса и стимуляции мускариновых рецепторов. В активированном состоянии аденилатциклаза превращает аденозинтрифосфат (АТФ) в циклический аденозинмонофосфат (АМФ). Циклический АМФ является вторым посредником внутриклеточной передачи сигнала стимуляции β₁-адренорецептора, результатом которой являются «открытие» кальциевых каналов (это вызывает увеличение скорости и силы сокращения миокарда – инотропную стимуляцию) и увеличение обратного захвата кальция из цитозоля в саркоплазматический ретикулум (что обеспечивает расслабле-

Таблица 1-1

Показания к применению β-адреноблокаторов и препараты этой группы, использование которых одобрено в США Управлением по контролю над качеством медикаментов и продуктов питания (FDA)

Показания к использованию β-адреноблокаторов	Препараты, одобренные к использованию в США (FDA)
1. Ишемическая болезнь сердца	
Стенокардия	Пропранолол, надолол, атенолол, метопролол
Безболевая ишемия	Нет
Инфаркт миокарда (острая стадия), постинфарктный период	Атенолол, метопролол Пропранолол, тимолол, метопролол, карведилол (Бисопролол, атенолол)
Ишемия в до- и послеоперационном периоде	
2. Артериальная гипертензия	
Гипертоническая болезнь	Ацебутолол, атенолол, бисопролол, лабеталол, метопролол, надолол, пиндолол, пропранолол, тимолол
Гипертонический криз	Лабеталол
Артериальная гипертензия, осложненная гипертрофией левого желудочка	Предпочтительны ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
Систолическая гипертензия	Исследования исходов не проводились. Предпочтительны диуретики, блокаторы кальциевых каналов
Феохромоцитомы (при условии, что лечение α-адреноблокатором уже проводится)	Пропранолол
Гипертонический криз в до- и послеоперационном периоде	Эсмолол
3. Нарушения ритма	
Чрезмерная синусовая тахикардия (неотложные состояния)	Эсмолол
Тахикардия (синусовая, наджелудочковая и желудочковая)	Пропранолол
Наджелудочковые нарушения ритма в до- и послеоперационном периоде	Эсмолол
Пароксизмальная форма фибрилляции и трепетания предсердий	Соталол
Ограничение частоты сокращений желудочков при фибрилляции и трепетании предсердий	Пропранолол
Тахиаритмии, связанные с приемом сердечных гликозидов	Пропранолол
Нарушения ритма во время проведения анестезии	Пропранолол
Желудочковая экстрасистолия	Ацебутолол, пропранолол
Опасные желудочковые тахикардии	Соталол

Таблица 1-1 (окончание)

Показания к использованию β -адреноблокаторов	Препараты, одобренные к использованию в США (FDA)
4. Хроническая сердечная недостаточность	Карведилол, метопролол, (бисопролол)
5. Кардиомиопатии	
Гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия	Пропранолол
6. Другие заболевания сердечно-сосудистой системы	
Нейрокардиогенные синкопальные состояния, расслоение стенки аорты	(Пропранолол, ? все препараты)
Синдром Марфана, пролапс митрального клапана, врожденное удлинение интервала QT	
Тетрада Фалло, тахикардия у плода	
7. Заболевания центральной нервной системы	
Тревожные состояния	(Пропранолол)
Эссенциальный тремор	Пропранолол
Профилактика мигрени	Пропранолол, надолол, тимолол
Алкогольный делирий	(Пропранолол, атенолол)
8. Эндокринные заболевания	
Тиреотоксикоз (нарушения ритма)	Пропранолол
9. Желудочно-кишечные заболевания	
Варикозное расширение вен пищевода	(Пропранолол)
10. Глаукома (местное применение)	Тимолол, бетаксолол, картеолол, лево-бунолол, метипранолол

() – препараты, хорошо изученные, но не одобренные к использованию в США.

ние миокарда, т.е. лузитропный эффект, см. рис. 1-2). Частота импульсной активности синусового узла повышается (положительный хронотропный эффект), а скорость проведения возбуждений увеличивается (положительный дромотропный эффект). Действие отдельных β -адреноблокаторов зависит от особенностей их абсорбции, связывания с белками плазмы, образования метаболитов и способности ингибировать β -рецепторы (за счет соответствия типа «ключ к замку»).

β_2 -адренорецепторы. Обычно β -адренорецепторы подразделяют на β_1 -рецепторы, находящиеся в мышце сердца, и β_2 -рецепторы, расположенные на гладкомышечных клетках бронхов и сосудов. Селективные β_1 -адреноблокаторы взаимодействуют с β_1 -рецепторами в большей степени, чем с β_2 -рецепторами, расположенными в бронхах, что уменьшает вероятность легочных осложнений, характерных для неселективной β -адреноблокады. В миокарде также существует значительное количество β_2 -рецепторов (20–25%). При

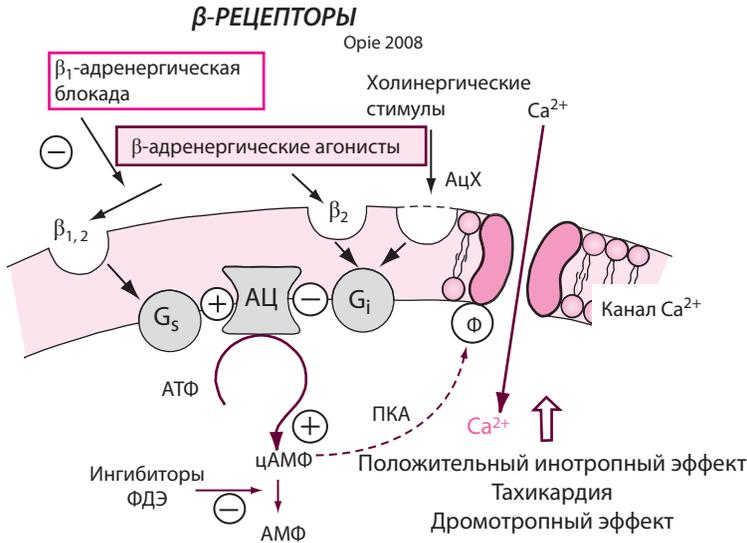


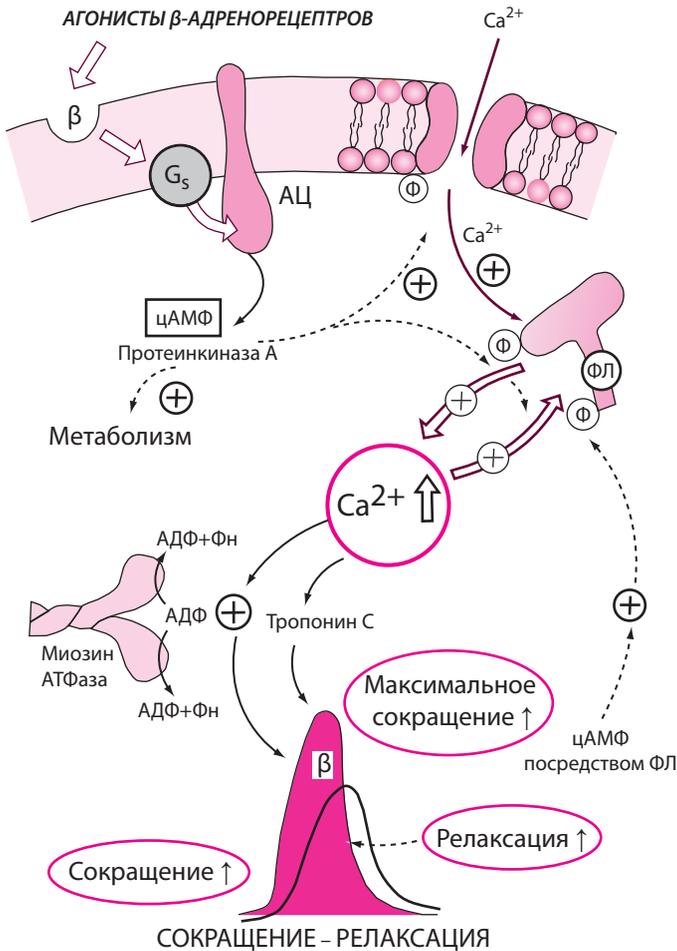
Рис. 1-1. β-адренорецептор связывается с аденилатциклазой (АЦ) через активированный стимулирующий G-протеин (G_s). Затем образуется циклический АМФ (цАМФ) – второе звено внутриклеточной передачи сигнала. Активируется протеинкиназа А (ПКА), она фосфорилирует (Ф) кальциевый канал, а это сопровождается увеличением притока ионов кальция. Ингибиторная часть связанного с ацетилхолином (АцХ) ингибирующего G-протеина (G_i) подавляет активность аденилатциклазы. Циклический аденозинмонофосфат (АМФ) разрушается фосфодиэстеразой (ФДЭ), что объясняет симпатомиметический эффект ингибиторов ФДЭ. Существует гипотеза, согласно которой внутриклеточная передача сигнала при стимуляции β₂-рецепторов осуществляется и через ингибирующий G-протеин, приводя к негативным эффектам избыточной адренергической активности. (© LH Opie, 2005.)

сердечной недостаточности их доля увеличивается (до 50%). β₂-рецепторы сердца, подобно β₁-рецепторам, связаны со стимулирующим G_s-протеином, но связаны они и с ингибирующим G_i-протеином. Этим можно объяснить защитные G_i-опосредованные эффекты β₂-рецепторов. В теории это ингибиторное воздействие должно уменьшать отрицательные эффекты избыточной стимуляции β₁-рецепторов катехоламинами. *Обратный агонизм* – это

Рис. 1-2. β-адренергическая внутриклеточная система обуславливает положительный инотропный эффект и положительный луситропный эффект (ускоренное расслабление). В основе этого лежат изменения внутриклеточной концентрации кальция. Воздействие β-адренергических агонистов на β-рецептор приводит к изменениям в G-протеине, активации аденилатциклазы (АЦ) и образованию циклического АМФ (цАМФ), второго звена внутриклеточной передачи сигнала. Циклический АМФ взаимодействует с протеинкиназой А, ускоряя метаболические процессы и фосфорилирование (Ф) белков кальциевого канала, что увеличивает

β-АДРЕНЕРГИЧЕСКИЕ ВЛИЯНИЯ НА СОКРАЩЕНИЕ

Орие 2005



вероятность открытия канала. В сарколемме (СЛ) увеличивается проницаемость каналов для ионов кальция, что способствует высвобождению их из саркоплазматического ретикулума (СР). Кроме того ионы кальция в цитозоле ускоряют процесс распада аденозинтрифосфата (АТФ), приводящий к образованию аденозиндифосфата (АДФ) и неорганического фосфата (Фн). Увеличение активности миозиновой АТФазы лежит в основе повышения скорости сокращения, а увеличение активации тропонина С – в основе повышения максимальной силы сокращения. Увеличение скорости расслабления (лузитропный эффект) происходит в результате фосфорилирования белка фосфоламбана (ФЛ), расположенного на мембране СР и регулирующего скорость захвата кальция в СР. (© LH Oriе, 2005.)

сложная и еще только зарождающаяся концепция, согласно которой, вопреки ожиданиям, β_2 -адреноблокаторы могут оказывать стимулирующее воздействие на сцепленную с G_1 -протеином форму β_2 -рецепторов в кардиомиоцитах больных сердечной недостаточностью².

β_3 -адренорецепторы. Хорошо изучена роль этих рецепторов в жировой ткани, однако их присутствие и функционирование в сердце признано не до конца. Предполагается, что стимуляция таких рецепторов у больных сердечной недостаточностью приводит к отрицательному инотропному эффекту за счет увеличения выработки оксида азота³.

Общие эффекты блокады β -адренорецепторов. В результате физиологической стимуляции β -адренорецепторов быстрее и значительнее нарастает концентрация кальция в цитозоле, и под воздействием АТФазы миозина увеличивается расщепление АТФ, что и приводит к усилению сократимости (см. рис. 1-2). Ускорение процесса расслабления связано с увеличением активности кальциевого насоса, связанного с АТФазой саркоэндоплазматического ретикулаума (SERCA-2). Таким образом, увеличение обратного захвата кальция приводит к снижению его концентрации в цитозоле и ускорению процесса расслабления. Кроме того, повышение концентрации циклического АМФ способствует фосфорилированию тропонина I и ускорению взаимодействия между «головками» молекулы миозина и «хвостиками» молекулы актина. Следовательно, блокада β -адреноблокаторов сердца приводит не только к замедлению сердечного ритма за счет подавления деполяризующих токов в синоатриальном узле, но и к снижению силы сокращения и скорости расслабления. Метаболические изменения в результате β -адреноблокады заключаются в переходе от использования жирных кислот, сопряженного со значительными затратами кислорода, к утилизации глюкозы, для чего требуется меньший расход кислорода⁴. Такая экономия кислорода очень полезна для лечения ишемической болезни сердца. Подавлением липолиза в жировой ткани объясняется увеличение массы тела как побочного эффекта длительной терапии β -адреноблокаторами.

Снижение чувствительности рецепторов. В результате длительной чрезмерной β -адренергической стимуляции у больных сердечной недостаточностью происходит дислокация внутрь миокардиоцитов β -рецепторов и снижение их чувствительности, что приводит к снижению инотропной реакции на β -адренергическую активацию⁵. Эта «эндогенная антиадренергическая стратегия» может рассматриваться как механизм самозащиты от негативных последствий избыточной адренергической стимуляции⁵. Начальным этапом дислокации, свойственной тяжелой сердечной недостаточности⁶, для которой в свою очередь характерна избыточная активность β_1 -агонистов, является повышение активности киназы β_1 -адренорецепторов. Эта киназа фосфорилирует β_1 -рецепторы, которые при наличии β -аррестина отсоединяются от G_s и перемещаются внутрь клетки. При длительной β -адренергической

**Опи Лайонел Х.,
Герш Бернад Дж.**

ЛЕКАРСТВА В ПРАКТИКЕ КАРДИОЛОГА

Перевод с английского

Под общ. ред. и с доп. проф. **В.Н.Хирманова**

Главный редактор: *В.Ю.Кульбакин*

Ответственные редакторы: *О.А.Эктова, Е.Г.Чернышова*

Корректор: *Н.Ю.Соколова*

Компьютерный набор и верстка: *С.В.Шацкая, Д.В.Давыдов, А.Ю.Кишканов*

ISBN 978-5-91713-046-0



Лицензия ИД №04317 от 20.04.01 г.

Подписано в печать 15.07.10. Формат 60×90/16.

Бумага офсетная. Печать офсетная. Усл. печ. л. 49,00.

Гарнитура Таймс. Тираж 2000 экз. Заказ №1728

Издательство ООО «Рид Элсивер»

125009, Москва, ул. Большая Никитская, д. 24/1, стр. 5

тел./факс: (495) 937-68-61

www.elsevier.ru

Эксклюзивный дистрибьютер в России и СНГ:

ООО «МЕДпресс-торг»

107076, Москва, ул. Электрозаводская, д. 37, владение 4, стр. 4

тел./факс: (495) 266-07-62

Отпечатано с готовых диапозитивов

в ОАО «Типография «Новости».

105005, Москва, ул. Фр. Энгельса, 46