

БЕТА-БЛОКАТОРЫ

ПРИМЕНЕНИЕ В ВЕТЕРИНАРИИ

BETA-BLOCKERS. VETERINARY APPLICATIONS

УДК 619:616-03:616.12-008.46

В.С. Герке **V. Gerke**

к.в.н. ветеринарный врач

DVM

ЗАО «Сеть ветеринарных клиник»,
г. Санкт-Петербург (gerkevs@mail.ru)

«Network of veterinary clinics»,
St. Petersburg

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

KEY WORDS

- СИМПАТОАДРЕНАЛОВАЯ СИСТЕМА (САС) SYMPATHOADRENAL SYSTEM (SAS) •
 • БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ (БАБ) BETA-BLOCKERS (BB) •
 • ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ CHRONIC HEART FAILURE •
 • ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY •
 • ДИЛЯТАЦИОННАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ DILATED CARDIOMYOPATHY •
 • АНТИАРИТМИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ANTIARRHYTHMIC EFFECT

АННОТАЦИЯ

Активность симпатoadреналовой системы (САС) прогрессивно нарастает с увеличением тяжести хронической сердечной недостаточности (ХНС). Снижение влияния катехоламинов на сердце обеспечивается применением бета-адреноблокаторов (БАБ). Эти лекарства обладают отрицательным хронотропным и отрицательным инотропным действием, снижают внутрисердечное давление и проявляют антигипертензивный, антиишемический, кардиопротективный и антиаритмический эффект. Согласно результатам клинических исследований в медицине человека применение БАБ позволяет увеличить продолжительность жизни на 20-30% и снизить частоту госпитализации. В ветеринарной практике исследований значительно меньше, но представленные результаты не показывают эффективность бета-блокаторов в лечении собак и кошек с хронической сердечной недостаточностью. БАБ не могут быть рекомендованы для хронической терапии собак и кошек при болезнях сердца, но могут применяться в качестве антиаритмических препаратов при угрожающих нарушениях ритма.

SUMMARY

Activity sympathoadrenal system (SAS) progressive increases with the severity of chronic heart failure. Reducing the influence catecholamins on the heart is achieved by using beta-blockers (BB). These drugs have a negative chronotropic and negative inotropic effects, reduce intracardiac pressure and exhibit antihypertensive, anti-ischemic, cardioprotective and antiarrhythmic effect. In human medicine the use of beta-blockers can increase life expectancy by 20-30%, and reduce the incidence of hospitalization. Veterinary research is very small, but the results should not show the effectiveness of beta-blockers in the treatment of dogs and cats with chronic heart failure. BB cannot be recommended for chronic therapy dogs and cats with heart disease, but can be used as anti-arrhythmic drugs-threatening arrhythmias.

СОКРАЩЕНИЯ

САС	симпатoadреналовая система	ЧСС	частота сердечных сокращений
ХНС	хроническая сердечная недостаточность	ЦНС	центральная нервная система
БАБ	бета-адреноблокатор	ИМ	инфаркт миокарда
ДКМП	гипертрофическая кардиомиопатия	ФС	фракция сократимости

Патогенез ХСН представляет собой сложный каскад нейрогуморальных, гемодинамических и иммунологических реакций, каждая из которых, играя отдельную роль, взаимодействует с остальными и способствует прогрессированию заболевания. Ключевое звено в этом каскаде уделяется САС, из чего можно сделать теоретический вывод, что регулирование этой системы должно давать наибольший эффект в лечении животных с сердечной недостаточностью.

Теоретическое обоснование эффективности бета-адреноблокаторов при ХСН

Состояние САС в зависимости от стадии ХСН исследовали врачи медицины человека и ветеринарной медицины. В этих работах было доказано, что активность САС прогрессивно нарастает параллельно увеличению тяжести ХСН. В 2004 г. российские специалисты исследовали гиперактивацию САС у собак с болезнями сердца. Доказано статистичес-

ПРИМЕНЯТЬ ИЛИ НЕТ?



Валентин Герке

КОЛОНКА НАУЧНОГО РЕДАКТОРА

Главной проблемой в лечении пациентов с хронической сердечной недостаточностью является то, что на сегодняшний день этот недуг остается неизлечимым. В связи с этим в клинической практике целью терапии является не излечение, а улучшение качества и продолжительности жизни.

По мере изучения патогенеза сердечной недостаточности и отдельных болезней, сопровождающихся этим синдромом, формируются новые подходы к лечению и выпускаются новые лекарственные препараты. Но, прежде чем рекомендовать к широкому использованию те или иные лекарства и методы, необходимо доказать не только их безопасность, но и эффективность. Методы таких доказательств разнообразны, но надо определиться с их достоверностью и обоснованностью.

Самая малая достоверность в выборе эффективных лекарств принадлежит теоретическому обоснованию,

но именно это обоснование является необходимостью на всех этапах изучения любых средств. Несколько более ценным является теоретическое обоснование, подкрепленное личным опытом практического использования или историческими данными. Следующим этапом доказательности является спланированное экспериментальное исследование. Такое исследование первоначально определяет появление нового лекарства на свет, после чего возникают разнообразные споры по вопросу эффективности.

Накопление результатов клинического использования (клинические испытания), ретроспективный анализ накопленного опыта применения уже дают основания говорить о значительной степени доказанности. Такие исследования дают возможность рекомендовать (или нет) препараты к использованию в широкой практике. Но последнее слово остается за масштабными многоцентровыми исследованиями с соблюдением всех принципов научной доказательности. Причем на каждом этапе изучения нового подхода, нового лекарства, новой методики возникают отдельные споры и необходимость дальнейшего изучения.

История применения бета-адреноблокаторов в качестве лекарственных средств началась в 70-е гг. XX в., но и по сей день в ветеринарии, в отличие от медицины человека, нет достаточно определенных ответов на вопросы об их эффективности в лечении собак и кошек с хронической сердечной недостаточностью. Это вызывает много споров среди ветеринарных врачей. Ориентируясь на доказательства эффективности БАБ при лечении людей, особенно в последнее время, необоснованно широко стали применять бета-блокаторы в ветеринарии, часто упуская из виду их относительную небезопасность.

В представленной статье мы попытались ответить на главный вопрос – применять или нет бета-адреноблокаторы при длительном лечении собак и кошек с хронической сердечной недостаточностью.

Таблица 1

Распределение адренорецепторов и эффекты, которые они опосредуют при стимуляции [4]		
Место расположения	Вид рецептора	Биологический эффект
Сердце	β_1 больше, чем β_2	Увеличение ЧСС
	β_1	Увеличение возбудимости, проводимости и сократимости
Сосуды	α_1 (и α_2)	Констрикция артерий и вен
	β_1	Дилатация коронарных артерий
	β_2	Дилатация большинства артерий (кроме коронарных)
Легкие	α_1	Бронхоконстрикция
	β_2 больше, чем β_1	Бронходилатация
Скелетная мускулатура	β_2	Стимуляция Na^+/K^+ -насоса – увеличение сократимости, тремор
Сфинктер мочевого пузыря	β_1 и β_2	Быстрая релаксация
Гладкая мышца матки	β_2	Релаксация
Мышцы кишечника	β_1	Релаксация
Мышцы глаз	α	Мидриаз
Тромбоциты	α_2 , β_1 и β_2	Активирование агрегации
ЦНС	α_2	Снижение артериального давления
	β_1	Роль не ясна
Метаболические эффекты адренорецепторов		
α	Активация гликогеногенеза в печени и в мышцах, гликогенолиза в печени, усиление выработки ацетилхолина в нейромусcularных синапсах и торможение его в ганглиях, снижение секреции инсулина и норадреналина	
β	Активация гликогенолиза в мышцах и липолиза в адипоцитах, усиление секреции глюкагона, инсулина, паратгормона, ренина, усиление выработки норадреналина	

ки достоверное повышение уровня норадреналина в сыворотке крови собак с ХСН. В 2006 г. была исследована концентрация норадреналина в плазме крови собак с ХСН, возникшей в результате ДКМП и хронической недостаточности митрального клапана. Доказано, что концентрация норадреналина достоверно выше у животных с ХСН в сравнении со здоровыми собаками. Повышение уровня норадреналина было более выражено у собак с ДКМП по сравнению с собаками, страдающими пороками клапанов. Однако корреляции между уровнем повышения концентрации норадреналина и ЧСС или размерами полостей сердца на ЭхоКГ получено не было. Прослеживалась обратная зависимость между значениями ФС у собак с ДКМП и уровнем норадреналина в плазме [2].

В настоящее время выделяют четыре вида адренорецепторов: α_1 , α_2 , β_1 - и β_2 -рецепторы. Взаимодействие рецептора и медиатора (норадреналина) приводит к различному эффекту, в зависимости от вида и расположения рецептора (Табл. 1).

БАБ обладают высокой специфичностью к соответствующим рецепторам, конкурентным образом

препятствуют взаимодействию рецептора с норадреналином, что предотвращает развитие положительного инотропного и хронотропного эффектов катехоламинов, но не влияет на действие других инотропных средств (ионы кальция, теofilлин, блокаторы фосфодиэстеразы, гликозиды), а также не влияют на сосудорасширяющий эффект ацетилхолина. Под действием БАБ снижается ЧСС и сократимость миокарда, уменьшается сердечный выброс, а значит, и потребление кислорода миокардом. Коронарный кровоток тоже снижается, но за счет действия ацетилхолина его снижение менее выражено в сравнении со снижением потребления кислорода в миокарде, что оказывает кардиопротективное антиишемическое действие.

Антиаритмическое действие БАБ основано на специфических эффектах. 1 – подавление возбудимости и проводимости, уменьшается спонтанная скорость возбуждения синусового узла и эктопических водителей ритма, а антиишемический эффект способствует снижению автоматизма и торможению механизма *reentry*. Таким образом, БАБ должны быть эффективны при гликозидной интоксикации, гипертиреозе,

феохромоцитоме. 2 – мембраностабилизирующий эффект замедляет рост потенциала действия, но такой эффект наблюдается только при применении высоких доз, что несущественно в клинической практике.

Применение БАБ в медицине человека

Таким образом, теоретическое обоснование эффективности БАБ в лечении пациентов с сердечной недостаточностью выглядит очень убедительно. Что же на практике? За последние 40 лет исследований и клинического опыта в медицине человека доказана действительно высокая эффективность этих препаратов. Уже в ранних исследованиях (1972-1982 гг.) было показано, что прием БАБ после перенесенного ИМ может привести к уменьшению общей смертности на 20-30%, а также уменьшению частоты повторных ИМ. И по сей день все проводимые исследования у людей в различной мере подтверждают эти первые данные.

Но стоит обратить внимание, что практически все исследования у людей имеют общую черту – максималь-

ный эффект от БАБ ожидается именно антиангинальный и гипотензивный, а основным диагнозом, приводящим к сердечной недостаточности у людей, является атеросклероз и эссенциальная гипертензия – болезни, несвойственные нашим четвероногим пациентам. Значит, мы не можем в полной мере использовать данные медицинских исследований в практике ветеринарного врача.

Применение БАБ в ветеринарии

В ветеринарии до сих пор нет данных о каких-либо масштабных исследованиях в области применения БАБ. Опубликованы лишь отдельные локальные эксперименты. Причем наибольшую эффективность БАБ демонстрировали исследования, где ХСН вызывали экспериментально, путем микроэмболизации коронарных артерий, т.е. имитировали коронарогенные нарушения, что актуально в медицине человека, но не в клинической ветеринарии.

Имеются отдельные данные об эффективности антиаритмического действия БАБ. Так, использование атенолола или бисопролола при ДКМП и аритмоген-



ВЕТПРОМ
ГРУППА КОМПАНИЙ

Группа компаний Ветпром
от всей души поздравляет вас
с наступающим
Новым годом и Рождеством!
Желаем в новом году
исполнения всех желаний,
благополучия в семье,
успеха в работе,
а самое главное, здоровья
и положительных эмоций!

ной дисплазии правого желудочка достоверно снижает частоту нарушений ритма, что не трудно заметить на практике, но нет однозначных данных о долгосрочных прогнозах при таком лечении [3, 5]. Направленное исследование карведилола при хроническом лечении собак с ДКМП показало отсутствие отличий от плацебо [7]. Стоит отметить, что одним из частых побочных действий БАБ является недостаточность кровообращения в результате отрицательного инотропного эффекта, и фактором риска этих нарушений является кардиомиопатия, и в первую очередь – дилатационная. Для борьбы с такими нарушениями рекомендуется снижение дозы БАБ и добавление инотропных препаратов (гликозидов и сенситизаторов кальция – пимобendan или левосимендан). А при плохом купировании недостаточного кровообращения рекомендуется постепенная отмена БАБ. По этим же соображениям бета-блокаторы противопоказаны при выраженной декомпенсации сердечной недостаточности (что включено в рекомендации кардиологического ветеринарного общества).

Еще одна сложность в использовании БАБ – выраженный «эффект рикошета» (синдром отмены). Эти препараты необходимо применять строго регулярно, т.к. резкая отмена или значительное увеличение интервала между приемом препарата может приводить к увеличению АД, выраженной тахикардии и нарушениям ритма. «Эффект рикошета» свойственен многим лекарствам, но у бета-блокаторов он может приобретать угрожающий характер.

Стоит отдельно остановиться на проблемах ХСН у кошек. В медицине человека в ряде исследований показана регрессия гипертрофии миокарда на фоне применения БАБ. Именно гипертрофическая кардиомиопатия – основная и наиболее частая проблема у кошек. При ГКМП кошек (особенно обструктивной форме) патогенетически важно обеспечить отрицательный инотропный и хронотропный эффект, ценно также антиишемическое действие и снижение агрегации тромбоцитов. Теоретически получается, что все действия БАБ оказываются ценными для этих пациентов. Но и здесь есть проблема. Есть исследования [6], показывающие отсутствие достоверных различий между экспериментальной и контрольной группой кошек, что говорит о неэффективности БАБ в хроническом лечении кошек с ГКМП. Конечно, у этих исследований есть свои недочеты, но иных, более убедительных данных на сегодня еще не опубликовано. Следовательно, и у кошек эффективность БАБ в клинической практике очевидна только в качестве антиаритмиков, что можно проконтролировать электрокардиографией (и, как в случае с фуросемидом,

не требует научных доказательств). Об отсутствии эффективности бета-блокаторов при ГКМП кошек также говорилось в докладах на национальном ветеринарном конгрессе 2014 г.

Выводы

Имеющиеся данные о применении БАБ в лечении собак и кошек с хронической сердечной недостаточностью не позволяют рекомендовать эти препараты для использования в ветеринарии. Их применение возможно только в качестве антиаритмиков при условии соответствующего наблюдения за пациентом узкими специалистами в области ветеринарной кардиологии и реаниматологии. Широкое использование этих препаратов в клинической ветеринарной практике неоправданно. Однако это не исключает необходимости дальнейшего их изучения. ■

Литература

1. Зорина А.И. Дилатационная кардиомиопатия – материалы Первой конференции по вопросам заболевания сердца. – 2003 г. [Режим доступа]: <http://www.vet.ru/node/114>.
2. Илларионова В.К. Бета-адреноблокаторы в лечении хронической сердечной недостаточности у собак // *Российский Ветеринарный Журнал*. – 2010, №1, С. 41 – 43. [Режим доступа]: <http://www.biocontrol.ru/specialistam/kardiologiya/beta-adrenoblokatory-v-lechenii-xronicheskoy-serdechnoy-nedostatochnosti-u-sobak.html>.
3. Мартин М.В.С., Коркорэн Б.М., Кардиореспираторные заболевания собак и кошек. – М.: Аквариум-Принт, 2004, – 496 с.
4. Метелица В.И., Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. – 2-е изд., СПб., 2002, – 926 с.
5. Современный курс ветеринарной медицины Кирка: пер. с англ. – М.: Аквариум-Принт, 2005, – 1376 с.
6. Karsten E. Schober, Jillian Zientek, Xiaobai Li at all. Effect of treatment with atenolol on 5-year survival in cats with preclinical (asymptomatic) hypertrophic cardiomyopathy // *Journal of Veterinary Cardiology*, Volume 15, Issue 2, Pages 93-170 (June 2013).
7. Oyama M.A., Sisson D.D., Prosek R., Bulmer B.J., Luethy M.W., Fuentes V.L. Carvedilol in dogs with dilated cardiomyopathy // *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2007; 21 (6): 1272-1279.
8. Rush J.E., Freeman L.M., Hiler C., Brown D.J. Use of metoprolol in dogs with acquired cardiac disease // *Journal of Veterinary Cardiology*, 2002; 4 (2): 23-28.