ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ: ВОЗМОЖЕН ЛИ ЕДИНЫЙ ПОДХОД К ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ?

В.И. Маколкин

ММА им. И.М. Сеченова

Контакты: Владимир Иванович Маколкин dvmak@mail.ru

В статье рассматриваются возможности терапии больных ишемической болезнью сердца (стабильной стенокардией), сочетающейся с артериальной гипертензией. Показано, что применение кардиоселективного β -адреноблокатора пролонгированного действия – бисопролола у таких больных дает хороший клинический эффект. При недостаточном антиангинальном эффекте бисопролола рекомендуется добавление к терапии цитопротективного препарата триметазидина.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, стабильная стенокардия, β -адреноблокаторы, цитопротективный препарат

ISCHEMIC HEART DISEASE AND ARTERIAL HYPERTENSION: IS THERE A SINGLE APPROACH TO DRUG THERAPY?

V.I. Makolkin

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

Contacts: Vladimir Ivanovich Makolkin dvmak@mail.ru

Various approaches to treatment of patients with ischemic heart disease associated with arterial hypertension are considered in the article. It has been shown that use of cardio-selective β -adrenoblocking agent with prolonged action (Bisoprolol) allows achieving satisfactory clinical effectiveness. Insufficient anti-anginal efficacy of Bisoprolol is considered to be an indication to administer cytoprotective agent Trimetazidine.

Key words: arterial hypertension, stable stenocardia, β -adrenoblocking agents, cytoprotective agent

Клиницистам достаточно давно известно частое сочетание артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) – этих «близнецов, идущих рука об руку». С одной стороны, АГ напрямую способствует прогрессированию атеросклеротического поражения коронарных сосудов, с другой – неблагоприятное влияние АГ опосредуется через развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). Эти взаимоотношения хорошо иллюстрируются словами А.Л. Мясникова: «Гипертоническая болезнь, атеросклероз и связанная с ними коронарная недостаточность – вот суровая триада болезней, в наибольшей мере поражающая человечество» [1]. Многочисленные многоцентровые исследования подтверждают это. Так, четко показана связь величины диастолического артериального давления (АД) и риска развития ИБС [2], а в большом исследовании Syst-Eur [3] продемонстрировано от-

четливое уменьшение частоты фатального и нефатального инфаркта миокарда (а также мозгового инсульта) на фоне снижения систолического АД. Кроме того, АГ является одним из факторов риска развития хронической сердечной (ХСН), а также почечной недостаточности, нарушений ритма сердца. Все эти факты позволили V. Dzau и E. Braunwald [4] предложить понятие «сердечно-сосудистый континуум», представляющее собой последовательное развитие ряда патологических событий, связанных патогенетически и закономерно заканчивающихся фатальным исходом.

Естественно, возникает вопрос: что же объединяет между собой столь, казалось бы, различные заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС)? Согласно современным представлениям, таким связующим звеном являются общие для АГ и ИБС факторы риска развития этих заболеваний

(модифицируемые и немодифицируемые), а также нарушения соотношения активности различных звеньев нейрогормональной регуляции ССС (прессорного, антидиуретического и пролиферативного, с одной стороны, и антигипертензивного, диуретического, антипролиферативного – с другой).

Прессорное, антидиуретическое, пролиферативное звено включает дисфункцию вегетативной нервной системы, что определяет развитие так называемого вегетативного дисбаланса, выражающегося в увеличении симпатического и снижении парасимпатического тонусов. В свою очередь, это обуславливает появление целого ряда неблагоприятных явлений:

- возрастает концентрация катехоламинов, что приводит к тахикардии, вазоконстрикции, обеднению микроциркуляторного русла;
- возникают инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, дислипидемия;
- увеличиваются уровень ренина плазмы и содержание ангиотензина II – АТ II (плазменного и тканевого);
- активизируется свертывающая система крови вследствие повышения концентрации плазменных факторов и активации тромбоцитарного звена;
- возникает дисфункция эндотелия (ДЭ).

ДЭ в настоящее время играет большую роль в развитии как ИБС, так и АГ. Основная причина возникновения ДЭ – нарушение соотношения АТ II – оксид азота. В свою очередь, АТ II приводит к ряду неблагоприятных процессов, каждый из которых является как составным компонентом ДЭ, так и ее следствием. К этим процессам можно отнести:

- продукцию мощного прессорного фактора (эндотелина-1);
- рост (пролиферацию и гипертрофию) гладкомышечных клеток сосудистой стенки;
- миграцию гладкомышечных клеток в очаг атеросклеротического поражения;
- образование супероксидного радикала;
- активацию молекул адгезии и медиаторов воспаления;
- усиление активности моноцитов/макрофагов;
- активацию тромбоцитов;
- стимуляцию выработки ингибитора активатора плазминогена.

Таким образом, вполне логичным было бы при лечении АГ и ИБС воздействовать на вегетативный дисбаланс, что оказалось возможным при использовании β-адреноблокаторов, вошедших в клиническую практику с конца 60-х годов прошлого века.

Хорошо известно, что в возникновении приступа стенокардии исключительное значение име-

ет частота сердечных сокращений (ЧСС). Увеличение ЧСС (при физической нагрузке, психоэмоциональном напряжении) приводит к двум принципиальным явлениям: во-первых, происходит увеличение потребления миокардом кислорода, что в условиях сужения коронарных артерий становится недостаточным; во-вторых, снижается кровоток в субэндокардиальных зонах миокарда (где и в норме снабжение кровью происходит в меньшей степени, нежели в субэпикардиальных зонах). В дальнейшем ЧСС стали уделять повышенное внимание. Так, в известном Фремингемском исследовании [5], а также в последующих работах [6–8] убедительно показана роль ЧСС как одного из факторов смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе ИБС). Вполне естественно, что необходимость использования ритмозамедляющих препаратов (особенно таких, как β-адреноблокаторы) в качестве средств базисной терапии при лечении стабильной стенокардии (СС) приобрела еще большую аргументацию. Следует иметь в виду, что СС в 82% случаев может сопутствовать другая кардиологическая патология [9]. В частности, СС сочетается с АГ в 70% [10], ХСН [11] – 46% женщин и 22% мужчин, нарушениями ритма сердца [12] – 63%, наконец, 43% пациентов с СС имеют в анамнезе перенесенный инфаркт миокарда [13]. Кроме того, СС может наблюдаться у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа, у пациентов с поражением периферических артерий атеросклеротического происхождения, хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Все это может влиять на тактику лечения и выбор того или иного β-адреноблокатора.

Как известно, β-адреноблокаторы – достаточно большая группа лекарственных препаратов, основной механизм действия которых заключается в блокаде адренорецепторов, препятствующей действию на них медиатора (норадреналина), а также циркулирующих в крови катехоламинов. Первый препарат из этой группы – пропранолол, неселективный короткодействующий, не обладающий вазодилатирующим эффектом (препарат 1-й генерации), – оказался весьма эффективным при лечении АГ, стабильной формы ИБС, суправентрикулярных нарушениях ритма. Однако со временем были выявлены некоторые негативные его свойства, к числу которых относились:

- невозможность использования при облитерирующем атеросклерозе периферических артерий, синдроме Рейно;
- нарушение проходимости дыхательных путей (бронхиальная астма, ХОБЛ);
- ухудшение показателей углеводного обмена и возникновение новых случаев СД 2-го типа;

- ухудшение показателей липидного обмена, особенно если β -адреноблокатор применялся в сочетании с тиазидным диуретиком;

- снижение мозгового кровотока у лиц пожилого возраста;

- возможное развитие эректильной дисфункции.

Все перечисленное определило дальнейшее совершенствование β -адреноблокаторов по нескольким направлениям:

- 1) получение кардиоселективных препаратов (блокирующих преимущественно β_1 -рецепторы);

- 2) создание препаратов длительного действия;

- 3) разработка препаратов, обладающих вазодилатирующим свойством;

- 4) получение препаратов, не имеющих внутренней симпатомиметической активности.

Вторая генерация β -адреноблокаторов представлена уже высококардиоселективными препаратами, перечень которых весьма обширен: это метопролол (тарtrat и сукцинат), бисопролол, бетаксол, а также чрезвычайно распространенный в мире водорастворимый атенолол (по неясным причинам рассматривающийся в литературе как «классический» представитель данной группы препаратов; на эту роль могут претендовать также бисопролол, бетаксол или метопролол).

Препараты 3-й генерации в настоящее время представлены небивололом и карведилолом, оказывающими вазодилатирующее действие.

Многочисленные многоцентровые двойные слепые рандомизированные исследования позволили сформулировать основные показания к применению β -адреноблокаторов:

- АГ;

- СС различного функционального класса;

- перенесенный инфаркт миокарда;

- ХСН;

- суправентрикулярные нарушения ритма.

Антигипертензивный эффект β -адреноблокаторов обусловлен следующими механизмами [14]:

- уменьшением сердечного выброса;

- снижением активности ренина;

- центральными эффектами (со стороны центральной нервной системы — ЦНС);

- блокадой пресинаптических β -адренергических рецепторов, ведущей к снижению выброса норадреналина;

- уменьшением периферического сосудистого сопротивления;

- снижением венозного тонуса;

- сокращением объема циркулирующей крови;

- изменением чувствительности барорецепторов;

- ослаблением прессорного действия катехоламинов при физической нагрузке и под действием стресса.

β -Адреноблокаторы в качестве антигипертензивных препаратов были включены в международные (JNC-7, 2003) и отечественные (Рекомендации ВНОК 2-го пересмотра, 2004) рекомендации, посвященные диагностике и лечению АГ.

Эти препараты сохранили свое место и в последней редакции Рекомендаций ESC/ESH (2007), посвященных диагностике и лечению АГ [15].

Среди высокоселективных β -адреноблокаторов 2-го поколения следует выделить бисопролол, широко освещенный в литературе и весьма положительно зарекомендовавший себя при лечении АГ, СС и ХСН. Бисопролол обладает свойствами липофильного β -адреноблокатора, что определяет его быстрое и почти полное (до 90%) всасывание из желудочно-кишечного тракта, высокую биодоступность. Эффект первого прохождения через печень незначителен (около 10%). Прием пищи не влияет на фармакокинетику, и препарат можно принимать как до, так и после еды, что весьма удобно для больного. Связывание с белками составляет 30%, что снижает вероятность взаимодействия препарата с другими лекарственными средствами, связывающимися с белками. Одна половина принятой дозы бисопролола выводится с мочой, другая подвергается метаболизму. С фармакокинетической точки зрения такой сбалансированный клиренс является идеальным, поэтому у больных с поражением печени или при нарушении функции почек фармакокинетика бисопролола претерпевает незначительные изменения. В организме больного бисопролол не накапливается.

Имеется несколько сравнительных исследований эффекта бисопролола у больных АГ. В двойном слепом рандомизированном исследовании BISOMET [16] 87 пациентов с АГ получали либо 10 мг бисопролола, либо 100 мг метопролола тарtrата 1 раз в сутки. Эффекты препаратов в отношении систолического АД и ЧСС на фоне физической нагрузки через 3 и 24 ч после приема сравнивались с соответствующими исходными показателями. Через 24 ч с момента приема эффект бисопролола значимо превосходил эффект метопролола, хотя через 3 ч существенных различий в действиях препаратов не отмечено. Остаточный эффект бисопролола через 24 ч по отношению к 3-часовому его уровню (86–93%) был выше, чем у метопролола (53–66%). Был сделан вывод, что однократный прием 10 мг бисопролола гарантирует статистически значимое плавное снижение среднего дневного и ночного АД в течение суток с сохранением его суточного ритма. Это сопровождалось достоверным снижением ЧСС на фоне физической нагрузки в течение всего 24-часового периода после приема препарата.

В исследовании VIMS [17] сравнивали антигипертензивную активность бисопролола и атеноло-

ла у курящих пациентов с АГ. Бисопролол оказался более эффективным (в 80% случаев), нежели атенолол (52%). Антигипертензивный эффект бисопролола сопоставляли с эффектом дигидропиридиновых антагонистов кальция. В рандомизированном двойном слепом 8-недельном исследовании [18] больные АГ пожилого возраста получали бисопролол в дозе 10–20 мг/сут или нифедипин пролонгированного действия по 20–40 мг 2 раза в сутки. Было установлено, что по гипотензивному действию бисопролол существенно превосходит нифедипин. Эти данные еще раз подчеркивают возможность назначения β -адреноблокаторов лицам пожилого возраста с целью снижения АД. В другом исследовании [19] изучали выраженность антигипертензивного действия бисопролола у молодых (моложе 60 лет) и пожилых людей (старше 60 лет). Значимых различий обнаружено не было, хотя доля больных с положительным эффектом была несколько выше среди пожилых (76,1% против 68%). Многие пожилые пациенты ответили на низкие дозы препарата (60% против 53,7%). Частота побочных эффектов в группах молодых и пожилых существенно не отличалась.

Эффективность антигипертензивного действия бисопролола имеет дозозависимый характер. Так, в работе [20] установлено, что при назначении препарата в дозах 5, 10 и 20 мг/сут систолическое АД снижалось на 10, 14 и 20% соответственно. По мере возрастания дозы увеличивалось число пациентов с диастолическим АД < 90 мм рт.ст.

Для усиления антигипертензивного эффекта бисопролол можно комбинировать с тиазидными диуретиками. В исследовании [21] у 512 больных АГ бисопролол в различных дозах (от 2,5 до 40 мг) комбинировали с гидрохлоротиазидом (6,25–25 мг); было отмечено, что комбинированное назначение этих препаратов в малых дозах хорошо переносится больными и вызывает снижение диастолического АД < 90 мм рт. ст. в 61% случаев.

Бисопролол по своему антигипертензивному действию и влиянию на регрессию ГЛЖ не уступает некоторым ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента. Так, в сравнительном рандомизированном исследовании [22], продолжавшемся 6 мес, бисопролол в дозе 10–20 мг/сут вызывал достоверное уменьшение индекса массы миокарда левого желудочка на 11%, что было сопоставимо с влиянием эналаприла (применяемого в дозе 20–40 мг/сут).

Как уже упоминалось, сложилось мнение о неблагоприятном влиянии β -адреноблокаторов на метаболические показатели. Однако в работе [23] было показано отсутствие влияния бисопролола на уровень глюкозы крови у больных СД, при этом не требовалась коррекция доз гипогли-

кемических препаратов. Это особенно важно, если учитывать распространенность метаболического синдрома у больных АГ.

Сегодня общепризнанными базисными препаратами лечения ИБС являются β -адреноблокаторы. Благоприятное действие β -адреноблокаторов при лечении ИБС заключается в следующем:

- урежение ЧСС;
- уменьшение сократимости миокарда и систолического АД;
- удлинение диастолы и снижение внутримиекардиального напряжения;
- улучшение перфузии миокарда во время более продолжительной диастолы.

В результате происходит снижение потребления кислорода миокардом, что способствует уменьшению ишемии миокарда в условиях физической нагрузки и прочих ситуациях, провоцирующих появление приступов стенокардии.

β -Адреноблокаторы в обязательном порядке назначают больным, перенесшим острый инфаркт миокарда (вне зависимости от того, имеется на данный момент СС или же приступы более отсутствуют), благодаря чему на 28–40% (исследование CAPRICORN, Norwegian MSG) снижается вероятность развития повторного инфаркта миокарда. Несмотря на то что крупные исследования в отношении предотвращения коронарных катастроф у больных СС (ранее не переносивших инфаркт миокарда) не проводились, имеются все основания полагать, что эти препараты способствуют более благоприятному течению ИБС. Таким образом, применение β -адреноблокаторов у больных СС не только оказывает доказанный антиишемический эффект, но и благоприятно влияет на прогноз.

В исследовании TIBBS [24, 25] наблюдали 330 больных СС, половина из которых получала бисопролол сначала в дозе 10 мг/сут, затем 20 мг/сут, а другая половина – пролонгированный нифедипин в дозе 20 мг/сут, затем 40 мг/сут. Терапия продолжалась 8 нед с последующим наблюдением в течение 1 года. Уменьшение числа эпизодов ишемии было более выражено среди больных, получавших бисопролол, чем среди пациентов, принимавших нифедипин. Так, длительность эпизодов ишемии за 48 ч при приеме бисопролола снизилась с $99,3 \pm 10,1$ до $31,9 \pm 5,5$ мин, тогда как у больных, получавших нифедипин, эти показатели составили $101 \pm 9,1$ и $72,6 \pm 8,1$ мин. Было также отмечено, что у больных ИБС с полным исчезновением ишемических эпизодов подобные осложнения (инфаркт миокарда, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, смерть) зафиксированы в 17,5% случаев, в то время как при уменьшении числа эпизодов ишемии вышеуказанные осложне-

ния встречались в 32,3% ($p=0,008$). Аналогичные данные были получены и в российской части многоцентрового исследования АТР – Angina Treatment Pattern [26].

Немаловажно и то, что при лечении СС β -адреноблокаторами ЧСС следует снижать до 60 уд/мин и даже менее (если пациент переносит это снижение удовлетворительно). К сожалению, в реальной клинической практике этого не происходит, так как врачи часто рассматривают развитие брадикардии (ЧСС 60 уд/мин) как проявление побочного и весьма нежелательного явления. В результате больные получают так называемую субоптимальную терапию. При снижении ЧСС с 85–90 до 70–75 уд/мин и уменьшении частоты приступов стенокардии врач и пациент считают, что цель лечения достигнута. Однако в такой ситуации полного избавления от приступов стенокардии не происходит и подобная терапия не может быть признана удовлетворительной.

Попытка улучшить результаты лечения СС привела к мысли использовать препараты, влияющие на метаболизм миокарда и, в частности, повышающие использование миокардом кислорода, поступающего в него с кровью. Таким препаратом является триметазидин, обладающий весьма своеобразным механизмом действия.

Механизм действия триметазидина на сегодняшний день окончательно расшифрован. Препарат избирательно ингибирует длинноцепочечную 3-кетоацил-КоА-тиолазу (3-КАТ) – ключевой фермент β -окисления свободных жирных кислот (СЖК) [27]. Ингибируя β -окисление СЖК, триметазидин обеспечивает увеличение активности ключевого фермента окисления глюкозы – пируватдегидрогеназы. Это приводит к метаболическому «сдвигу» от окисления СЖК к окислению глюкозы [28]. В результате повышается ресинтез аденозинтрифосфорной кислоты в условиях ишемии, восстанавливается сопряжение гликолиза и окислительного декарбоксилирования [27], уменьшается клеточный ацидоз [29] и предотвращается избыточное накопление ионов кальция [30]. Триметазидин также усиливает обмен фосфолипидов клеточных мембран, благодаря чему происходит уменьшение содержания СЖК и отсутствует их неблагоприятное воздействие на функции кардиомиоцитов [31]. Выявленные ранее в экспериментах [32] разнообразные эффекты триметазидина в условиях ишемии и реперфузии (антиоксидантное действие и пр.), по-видимому, являются следствием его влияния на метаболизм. При этом препарат не оказывает действия на центральную гемодинамику, в частности, не приводит к изменениям ЧСС, пред- и постнагрузки, коронарного кровотока [33–35].

Эффективность триметазидина как антиангинального средства была продемонстрирована в ряде рандомизированных исследований. В многоцентровом контролируемом исследовании TEMS было показано, что триметазидин по эффективности не уступает пропранололу [35], но более благоприятно влияет на суточный профиль ишемии миокарда. При этом не было отмечено изменений двойного произведения, что доказывает отсутствие «гемодинамического» компонента в механизме действия препарата. В другом рандомизированном испытании триметазидин оказался столь же эффективным, как нифедипин, но вызывал в 4 раза меньше побочных реакций [33].

В ряде рандомизированных клинических исследований выявлена большая эффективность сочетания триметазидина с антиангинальным препаратом гемодинамического действия, чем комбинации двух традиционных препаратов. Также отмечается лучшая переносимость терапии. Например, была доказана более высокая результативность комбинированного лечения пропранололом и триметазидином по сравнению с терапией пропранололом и изосорбидом динитратом [34]. В другом исследовании комбинация триметазидина с дилтиаземом оказалась более эффективной, чем терапия одним дилтиаземом, как в плане уменьшения приступов стенокардии, так и увеличения переносимости физической нагрузки [35]. Схожие данные получены и при использовании комбинации триметазидин + нифедипин [36]. В многоцентровом исследовании комбинация триметазидина с плацебо добавлялись к исходно недостаточно эффективной терапии метопрололом в дозе 100 мг/сут. Через 12 нед лечения было отмечено достоверное возрастание общей продолжительности нагрузки и времени до достижения депрессии сегмента *ST* на 1 мм в группе принимавших триметазидин. В России эффективность и переносимость триметазидина в сочетании с нитратами и β -адреноблокаторами оценивалась в исследовании ТАСТ [38], в котором также было показано, что добавление триметазидина к традиционной терапии достоверно увеличивает время до достижения депрессии сегмента *ST* на 1 мм при нагрузочной пробе. В данной работе убедительно продемонстрирована эффективность комбинированного лечения с использованием традиционного гемодинамического препарата и средства с метаболическим механизмом действия. Кроме того, была отмечена хорошая переносимость такой терапии.

Зафиксирована высокая эффективность триметазидина и в терапии пожилых больных ИБС, лечение которых имеет ряд особенностей в связи с изменением кинетики лекарственных средств и более высоким риском развития побочных эффек-

ктов от применения препаратов гемодинамического действия. В отечественном многоцентровом исследовании TRIMER [39], в котором участвовали пожилые (старше 65 лет) пациенты, 20% из которых были старше 70 лет, выявлена не только высокая эффективность комбинации триметазидина с традиционной терапией, но и повышение качества жизни пациентов на фоне лечения триметазидином.

Триметазидин улучшает сократимость миокарда в условиях его ишемической дисфункции: по данным L. Brottier и соавт. [40], препарат достоверно уменьшал объем сердца, повышал сердечный выброс и значительно улучшал клинические проявления сердечной недостаточности у больных с тяжелой формой ишемической кардиомиопатии. В работе С. Lu и соавт. [41] также показано улучшение функции левого желудочка в покое и снижение тяжести стрессоиндуцированной дисфункции левого желудочка. Предположительно данный эффект обусловлен восстановлением сократимости участков «спящего» (гибернирующего) миокарда вследствие улучшения метаболизма дисфункциональных кардиомиоцитов. В частности, R. Belardinelli и A. Purcaro [42] в небольшом плацебо-контролируемом исследовании показали, что пероральный прием триметазидина в течение 2 мес достоверно улучшает сократимость левого желудочка как в покое, так и на «пике» инфузии добутамина. Следовательно, триметазидин восстанавливает сократимость «спящего» миокарда и улучшает его ответ на инотропную стимуляцию. Нами также было отмечено, что добавление триметазидина к традиционной терапии гемодинамическими препаратами у больных ИБС с дисфункцией левого желудочка, обусловленной гибернацией, восстанавливает сократимость «спящего» миокарда, причем эффективность такого комбинированного лечения сопоставима с эффективно-

стью реваскуляризации, хотя и уступает последней [43, 44].

К настоящему времени помимо традиционной лекарственной формы триметазидина создан препарат с замедленным высвобождением действующего вещества триметазидин МВ, что позволило повысить минимальную концентрацию препарата на 31%, увеличить продолжительность его действия и уменьшить кратность приема до 2 раз в сутки. Это обеспечивает высокую антиангинальную активность в течение 24 ч и лучшую защиту миокарда в утренние часы.

Триметазидин, как правило, очень хорошо переносится больными. Достаточно отметить, что среди 396 пациентов, принимавших препарат в исследовании АТР, лишь 3 сообщили о развитии побочных эффектов (головная боль, боль в животе, желудочно-кишечное расстройство). Наш многолетний опыт применения препарата также свидетельствует о его высокой безопасности и отличной переносимости.

Триметазидин не следует применять в качестве монотерапии при СС. Этот препарат обычно добавляется к β -адреноблокатору либо к антагонисту кальция. Подобная комбинированная терапия используется в тех случаях, когда β -адреноблокатор или антагонист кальция не приводят к тотальному (либо почти тотальному) исчезновению приступов стенокардии. Как отмечалось выше, полная ликвидация приступов стенокардии улучшает выживаемость больных ИБС, что убедительно продемонстрировано в исследовании TIBBS [25].

Таким образом, весьма схожий патогенез ИБС и АГ позволяет с успехом применять для их лечения современные липофильные β -адреноблокаторы (в частности, бисопролол). В случае же недостаточного эффекта β -адреноблокаторов при СС целесообразно добавление цитопротективных препаратов (триметазидина).

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Мясников А.Л. Гипертоническая болезнь и атеросклероз. М., Медицина; 1965.
2. MacMahon S., Peto R., Culter J. et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990;335:765–74.
3. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997;350:757–64.
4. Dzau V., Braunwald E. Resolved and

- unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. *Am Heart J* 1991;121(4 Pt 1):1244–63.
5. Kannel W.B., Kannel C., Paffenberger R.S., Cupples L.A. Heart rate and cardiovascular mortality; the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;113:1489–94.
6. Palatini P., Casiglia E., Julius S., Pessina A.C. High heart rate: a risk factor for cardiovascular death in elderly men. *Arch Intern Med* 1999;159:585–92.
7. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C., Tardif J.C. Long term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005;26:967–74.

8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота сердечных сокращений и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005;(10):45–50.
9. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стационарная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. М., Реафарм; 2003
10. Руководство по артериальной гипертонии. М., Медиа Медика; 2005.
11. Отчет АНА по сердечно-сосудистым заболеваниям. М.; 2004.
12. Haiat R., Leroy G. Cardiovascular therapeutics. Paris, Manson Publishing

- Ltd; 1999.
13. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова и П.Г. Оганова. М.; ГЭОТАР-Медиа; 2007.
 14. Danhof B., Lindhalm L.H., Hansson L. et al. STOP-Hypertension 2: A prospective intervention trial of «newer» versus «older» treatment alternatives in old patients with Hypertension. *Blood Press* 1993;2:136–41.
 15. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007;25:1105–87.
 16. Haasis R., Bethge H. Exercise blood pressure and heart rate reduction 24 and 3 hours after drug intake in hypertensive patients following 4 weeks of treatment with bisoprolol and metoprolol: a randomized multicentre double-blind study (BISOMET). *Eur Heart J* 1987;8:103–13.
 17. Buhtel F.R., Berglund G., Anderson O.K. et al. Smoking status and cardioselective beta-blockade antihypertensive therapy: the Bisoprolol International Multicentre Study (BIMS). *J Hypertens* 1986;4:144–6.
 18. Amabile G., Serradimigni A. Comparison of bisoprolol with nifedipine for treatment of essential hypertension in the elderly: comparative double-blind trial. *Eur Heart J* 1987;8 (Suppl M):65–9.
 19. Van der Ven L.M. et al. Age-dependent differences in the efficacy and tolerability of different classes of antihypertensive drugs. *Clin Drug Invest* 1997;1:16–22.
 20. Mengden T., Vetter W. The efficacy of bisoprolol in the treatment of hypertension. *Rev Contemp Pharmacother* 1997;8:55–67.
 21. Frishman W., Bryzinski B., Coulson L. et al. A multifactorial trial design to assess combination therapy in hypertension. *Arch Intern Med* 1994;154:1461–8.
 22. Goose P., Roudault R., Herrero G. et al. Beta-blockers vs angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: effects of left ventricular hypertrophy. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990;16 (Suppl 5):145–50.
 23. Остроумова О.Д. Возможности применения высокоселективных β -адреноблокаторов у больных с сопутствующими заболеваниями. *РМЖ* 2004;12(12):721–5.
 24. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:231–8.
 25. Von Arnim T. Prognostic significance of transient ischemic episodes: response to treatment shows improved prognosis. Results of the Total Ischemic Burden Bisoprolol Study (TIBBS) follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:20–4.
 26. Оганов П.Г., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование АТР – Angina Treatment Pattern). *Кардиология* 2003;(5):9–15.
 27. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R., Lopaschuk G.D. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase. *Circ Res* 2000;86:580–8.
 28. Mody F.V., Singh B.N., Mohiuddin I.H. et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischaemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998;82:42–49.
 29. Lavanchy N., Martin J., Rossi A. Antiischemic effects of trimetazidine: ^{32}P -NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987;286:97–110.
 30. Yanagisawa T. Simultaneous assessment of the effects of trimetazidine on the myocardium and coronary vasculature of the dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1979;237:316–29.
 31. Sentex E., Sergiel J.P., Lucien A., Grinberg A. Trimetazidine increases phospholipid turnover in ventricular myocytes. *Mol Cell Biochem* 1997;175:153–62.
 32. Chaitman B.R. Efficacy and safety of metabolic modulator drug in chronic stable angina: review of evidens from clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2004;9 (Suppl 1):47–64.
 33. Pornin M., Harpey C., Allal J. et al. Lack of effects of trimetazidine on systemic hemodynamics in patients with coronary artery disease: a placebo-controlled study. *Clin Trials Metaanal* 1994;29:49–56.
 34. Kober G., Buck T., Sievert H., Vallbracht C. Myocardial protection during percutaneous transluminal coronary angioplasty: effect of trimetazidine. *Eur Heart J* 1992;13:1109–15.
 35. Detry J.M., Sellier P., Pennaforte S. et al. Trimetazidine: a new concept in the treatment of angina. Comparison with propranolol in patients with stable angina. *Br J Clin Pharmacol* 1994;37:279–88.
 36. Szwed H., Pachocki R., Domzal-Bochenska M. et al. Efficacy and tolerance of trimetazidine, a metabolic antianginal, in combination with a hemodynamic antianginal in stable exertion angina. TRIMPOL I, a multicenter study [in French]. *Presse Med* 2000;29(10):533–8.
 37. Szwed H., Sadowski Z., Elikowski W. et al. Combination treatment in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in POLand. *Eur Heart J* 2001;22(24):2267–74.
 38. Жарова Е.А., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин в комбинированной терапии стенокардии напряжения (ТАСТ – Effect of Trimetazidine in patients with stable effort Angina in Combination with existing Therapy). *Сердце* 2002;1(2):6–11.
 39. Сыркин А.Л., Лепяхин В.К., Фитилев С.Б. и др. Триметазидин при стабильной стенокардии напряжения у больных старше 65 лет (TRIMEP – Trimetazidine in Elderly People). *Кардиология* 2002;(6):8–12.
 40. Brottier L., Barat J.L., Combe C. et al. Therapeutic value of a cardioprotective agent in patients with severe ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11:207–12.
 41. Lu C., Dabrowski P., Fragasso G., Cherchia S.L. Effects of trimetazidine on ischemic left ventricular dysfunction in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82(1):898–901.
 42. Belardinelli R., Purcaro A. Effects of trimetazidine on the contractile response of chronically dysfunctional myocardium to the low-dose dobutamine in ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2001;22:2164–70.
 43. Бузиашвили Ю.И., Маколкин В.И., Осадчий К.К. и др. Влияние триметазида на обратимые формы дисфункции миокарда при ишемической болезни сердца. *Кардиология* 1999;39(6):33–8.
 44. Маколкин В.И., Бузиашвили Ю.И., Осадчий К.К. и др. Сравнение эффективности ревазуляризации и медикаментозной терапии с применением триметазида в восстановлении функции спящего миокарда. *Кардиология* 2001;41(5):18–25.