

Л.Л. Кириченко, ... Современные аспекты лечения стенокардии и АГ...

Современные аспекты лечения стенокардии у больных артериальной гипертонией: акцент на функцию эндотелия

Л.Л. Кириченко, А.Н. Голосова, С.В. Гацура, А.П. Королев, П.П. Стручков, Ж.Ю. Дворянчикова

Московский государственный медико-стоматологический университет. Москва, Россия

Modern aspects of angina treatment in arterial hypertension patients: emphasizing endothelial function role

L.L. Kirichenko, A.N. Golosova, S.V. Gatsura, A.P. Korolev, P.P. Struchkov, Zh.D. Dvoryanchikova

Moscow State Medico-Stomatological University. Moscow, Russia

Обзор литературы посвящен анализу роли частоты сердечных сокращений (ЧСС) в патогенезе артериальной гипертонии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС); ее предсказательной ценности для прогнозирования развития сердечно-сосудистых осложнений. С позиций доказательной медицины проанализированы современные тенденции фармакотерапии ИБС у больных АГ I-II степеней. Рассмотрена роль воздействия антиангинальных и антигипертензивных средств на функцию эндотелия и состояние микроциркуляции у данной категории пациентов. Приведены последние данные о влиянии препаратов, замедляющих ЧСС, на течение и прогноз стабильной стенокардии. Обоснована целесообразность дальнейших исследований по определению места ивабрадина в комбинированной медикаментозной терапии сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертония, микроциркуляция, дисфункция эндотелия, частота сердечных сокращений, периндоприл, ивабрадин.

This literature review is analyzing heart rate (HR) role in the pathogenesis of arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD), together with HR prognostic role in assessing cardiovascular event risk. Modern approaches to pharmaceutical CHD treatment in Stage I-II AH patients, are analyzed from the evidence-based medicine point of view. Antianginal and antihypertensive agents' effects on endothelial function and microcirculation in this clinical group are discussed. The recent information on HR-decelerating medications' effects on stable angina clinical course and prognosis is presented. The authors justify the need for further investigation of ivabradine role in combined pharmaceutical treatment of cardiovascular disease.

Key words: Coronary heart disease, arterial hypertension, microcirculation, endothelial dysfunction, heart rate, perindopril, ivabradine.

В начале XXI века проблема лечения пациентов с ИБС остается насущной во всех развитых странах мира. Особенно она актуальна для Российской Федерации, где инфаркт миокарда (ИМ) и его тяжелые последствия занимают первое место среди всех причин смерти в стране [1]. Основой развития болезни является коронарный атеросклероз; значительно реже приступы стенокардии возникают при неизмененных коронарных артериях (КА). К факторам, способствующим развитию болезни, следует отнести функциональную перегрузку сердца, гистотокси-

ческий эффект катехоламинов, изменения в свертывающей и противосвертывающей системах крови, гиперлипидемию, слабое развитие коллатерального кровообращения [3].

Появление стенокардии при физической и эмоциональной нагрузках во многом связано с увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС), которое характерно для подобных ситуаций. Клинические исследования последних лет продемонстрировали выраженную зависимость между ЧСС и смертностью у пациентов с ИБС и АГ (ИБС + АГ)

©Коллектив авторов, 2008
e-mail: intmed2@mail.ru; svgats@mail.ru
Тел./факс: (495) 324-45-96

Обзоры литературы

[4,5]. По меньшей мере, 20 из последних, крупных, эпидемиологических исследований с длительностью наблюдения в среднем 18 лет, в частности Фремингемское, Гетеборгское, а также Российское [2,5,6], в которые были включены в общей сложности ~ 15 тыс. пациентов, свидетельствуют о том, что стойкое повышение ЧСС является независимым фактором риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них [1,3].

Одним из ведущих ФР развития атеросклероза служит АГ, что связано с ее большой распространенностью среди взрослого населения и высокой вероятностью возникновения осложнений [7]. По данным Фремингемского исследования, степень риска развития ИБС находится в прямой зависимости от уровня систолического и диастолического артериального давления (АД), причем частота развития ИБС при АД > 160/95 мм рт.ст. увеличивается в 5 раз [8].

Достоверно установлено, что АГ стимулирует формирование атеросклеротических бляшек в сосудах [9]. В последние годы показано, что контроль уровня АД является одним из наиболее действенных мероприятий по предупреждению возникновения и прогрессирования атеросклероза [7]. Мета-анализ клинических исследований с участием > 47 тыс. больных АГ показал, что активное снижение АД сопровождается уменьшением сердечно-сосудистой смертности на 16%, развития ИБС — на 20% и сердечной недостаточности (СН) — на 48% по сравнению с больными, не получавшими антигипертензивной терапии [10]. Основными механизмами неблагоприятного действия повышенного АД на развитие атеросклероза и ИБС являются: повреждение сосудистой стенки с нарушением эндотелиальной функции (ЭФ) КА; увеличение потребности миокарда в кислороде; развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [7].

Таким образом, к основным целям и принципам терапии больных ИБС + АГ можно отнести улучшение прогноза путем профилактики развития ИМ, СН, внезапной смерти (ВС) — продление жизни, устранение или уменьшение выраженности стенокардии — улучшение качества жизни, снижение повышенного АД до целевого уровня и коррекцию модифицируемых ФР.

Медикаментозная терапия стабильной ИБС у больных АГ

Современная стратегия лечения больных ИБС с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО) предполагает обязательное назначение антитромбоцитарных препаратов [11,12], липид-снижающих средств — до достижения необходимого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности [11], ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [15,16] и β-адреноблокаторов (β-АБ) (лицам, перенесшим ИМ и/или имеющих стенокардию напряжения) [13].

ИАПФ в лечении больных ИБС + АГ. ИАПФ относятся к числу наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов, т.к. обладают целым рядом дополнительных позитивных эффектов. Для них доказаны кардио-, васкуло- и ренопротективные свойства, а также способность снижать частоту ССО и увеличивать продолжительность жизни при длительном применении [15,16,18,19].

Новые возможности применения иАПФ связаны с открытием тканевых (локальных) ренин-ангиотензиновых систем. Клинические эффекты ингибирования активности тканевого АПФ были продемонстрированы в исследованиях EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) [15,16,20]. Способность иАПФ улучшать ЭФ путем уменьшения вазоконстрикторных реакций КА на 10-20% и тормозить процессы атерогенеза впервые продемонстрировало клиническое исследование TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) [21], оценившее 6-месячную терапию квинаприлом у больных ИБС. Благоприятный эффект иАПФ при эндотелиальной дисфункции (ЭД) связывают с увеличением периода полураспада брадикинина в плазме и тканях, а также блокадой образования ангиотензина II (АПГ), который является индуктором окислительного стресса [22].

Однако существуют клинические исследования, в которых не получено данных о благоприятном действии иАПФ на ЭД. Не было обнаружено достоверных изменений вазорегулирующей функции эндотелия после 5-месячного лечения цилазаприлом больных АГ, несмотря на достоверное снижение АД [24]. Возможно, неспособность цилазаприла повлиять на эндотелий-зависимую вазодилатацию определялась степенью АГ и ее длительностью [22].

Наиболее масштабной доказательной базой в назначении иАПФ широкому кругу больных ССЗ располагает периндоприл [2,16,26,71]. В 2003г закончилось крупнейшее исследование иАПФ — EUROPA с участием > 12 тыс. человек [16]. В исследовании EUROPA добавление к стандартной медикаментозной терапии ИБС 8 мг/сут. периндоприла значительно снизило риск нефатального ИМ и остановки сердца с успешной реанимацией, а также смерти от ССЗ на 20% в сравнении с плацебо. При анализе результатов исследования PERFECT (PERindopril Function of the Endotelium in Coronary artery disease Trial), как дополнительного проекта исследования EUROPA [26], благоприятный эффект периндоприла на течение стабильной ИБС может быть частично связан с улучшением ЭФ, определяемой ультразвуковым методом высокого разрешения с изучением ответа эндотелия на ишемию (реактивная гиперемия) — оценкой эндотелий-независимой вазодилатации (ЭНЗВД).

В ходе исследования PERTINENT (PERindopril – Thrombosis, Inflammation, Endothelial dysfunction and Neurohormonal activation Trial) (дополнительный проект исследования EUROPA) было проанализировано влияние периндоприла на сывороточные маркеры, ассоциированные с развитием атеросклероза – С-реактивный белок, фибриноген, Д-димер, фактор Виллебранда и NO-синтазу. Доказано, что повышенный уровень фактора Виллебранда является предиктором неблагоприятного исхода у больных стабильной ИБС, и назначение периндоприла достоверно снижает фактор Виллебранда, что улучшает прогноз у больных стабильной ИБС [26].

Таким образом, при объяснении антиишемического эффекта периндоприла можно выстроить следующую цепочку: назначение периндоприла – улучшение ЭФ КА – улучшение коронарного кровотока – уменьшение ишемии миокарда – меньшее число гибернированных кардиомиоцитов – снижение выраженности дисфункции сердца [25,36].

Данные о влиянии иАПФ на систему микроциркуляции (МЦ) противоречивы. В экспериментальных исследованиях было установлено, что иАПФ могут уменьшать соотношение медиа/просвет в резистивных сосудах крыс SHR (спонтанно-гипертензивная линия) [28,29]. Есть клинические подтверждения такого эффекта иАПФ – уменьшение показателей медиа/просвет в мелких подпочечных артериях ягодичной области у пациентов с ранее нелеченной АГ [30].

Данные о влиянии иАПФ на разреженность микрососудистого русла неоднозначны. Установлено, что иАПФ блокируют неоваскуляризацию в роговой оболочке крыс и вызывают достоверное снижение плотности мелких артерий и венул в большой кожной мышце у крыс SHR [31]. С другой стороны, сравнительно недавние исследования показали увеличение плотности капилляров миокарда у крыс при торможении АПФ [32].

Было показано, что фиксированная комбинация низких доз периндоприла и индапамида (Нолипрел® Лаборатории Серве, Франция) улучшает МЦ тканей посредством восстановления плотности капилляров и артериол [33]. Эта низкодозовая комбинация также более эффективна по влиянию на большинство параметров МЦ, чем использование этих препаратов в отдельности. Низкодозовая комбинация периндоприла и индапамида уменьшает ГЛЖ и содержание коллагена, при этом плотность капиллярной сети в миокарде увеличивается [34].

Таким образом, требует дальнейшего уточнения влияние комбинированной терапии иАПФ с β -АБ и препаратами других групп на состояние МЦ у пациентов с ССЗ.

ЧСС – независимый ФР ССЗ и смертности. Результаты крупных, эпидемиологических исследований позволили установить, что ЧСС является неза-

висимым ФР, увеличивающим частоту общей смертности (ОС), ВС и смертности от ССЗ [35]. Это, прежде всего, Фремингемское исследование, начавшееся в 1948г. При наблюдении за 5070 индивидуумами, у которых отсутствовали заболевания сердца при включении в исследование, было выявлено, что существует корреляция между ЧСС и сердечно-сосудистой смертностью [37].

Взаимосвязь между ЧСС, ИБС и смертностью изучали в исследовании NHEFS (Nutrition Examination Survey Epidemiologic Followup Study). Установлено, что относительный риск частоты ИБС был значительно выше у мужчин с ЧСС > 84 уд/мин. Частота ИБС у женщин также была выше при наличии повышенной ЧСС. Риск ОС от всех причин, сердечно-сосудистой смертности и смертности не от ССЗ был выше у мужчин с более высокой ЧСС, причем этот показатель не зависел от других факторов [38].

В рамках Фремингемского исследования проведен анализ зависимости ЧСС и смертности у пациентов, страдавших гипертонической болезнью (ГБ). При анализе данных 4530 пациентов > 36 лет обнаружено, что увеличение ЧСС на 40 уд/мин сопровождается более чем двукратным возрастанием показателей ОС [39].

При анализе влияния ЧСС на смертность от ССЗ и ОС в выборке российских мужчин и женщин оказалось, что лица с ЧСС > 80 уд/мин живут на 7 лет меньше, чем с ЧСС < 60 уд/мин. Аналогичный показатель у женщин составил 3,2 года, соответственно. Связь между ЧСС и смертностью была особенно показательной при ЧСС > 80 уд/мин [5].

Сегодня ЧСС рассматривается как основной фактор, определяющий потребность миокарда в кислороде и уровень метаболических запросов организма [40]. Во-первых, ЧСС является ключевым показателем, определяющим потребление кислорода миокардом – его уменьшение повышает ишемический порог. Во-вторых, ЧСС является определяющим фактором времени диастолического наполнения; т.к. кровенаполнение КА происходит во время диастолы желудочков, увеличение ее продолжительности приводит к повышению коронарной перфузии [41].

Экспериментальные и клинические данные позволяют предположить, что длительное повышение ЧСС, вероятно, играет непосредственную роль в патогенезе коронарного атеросклероза. Появились данные о том, что при повышенной ЧСС может нарушаться ЭФ КА, повышаться проницаемость сосудистой стенки, и, как следствие, ускоряться развитие атеросклероза [1]. В ряде работ была продемонстрирована связь между брадикардией и развитием коллатералей в сердце, визуализированных при коронароангиографии [42,45]. Предполагают, что тахикардия приводит к увеличению механического стрессового воздействия на атероскле-

Обзоры литературы

ротическую бляшку, повышая вероятность ее разрыва, развития острого коронарного синдрома и смерти больных ИБС [43].

Таким образом, вышеизложенные данные убедительно свидетельствуют о том, что снижение ЧСС — перспективный путь к улучшению прогноза у больных стабильной стенокардией.

β -АБ в лечении больных ИБС + АГ. β -АБ — лекарственные средства, основным свойством которых является способность обратимо блокировать β -адренергические рецепторы. β -АБ оказывают выраженное антиангинальное действие, поэтому их с начала 60-х годов используют для лечения больных ИБС, страдающих стабильной стенокардией [17,19,48,72]. Антиангинальный эффект β -АБ был продемонстрирован в ряде крупных контролируемых исследований. В исследовании TIBBS (Total Ischemic Burden Bisoprolol Study) [44] было показано, что назначение бисопролола более эффективно в устранении эпизодов ишемии миокарда, чем использование нифедипина пролонгированного действия. Опыт применения β -АБ у больных ИБС показал, что действие этих препаратов не исчерпывается симптоматическим эффектом — они оказались способными улучшать прогноз жизни у определенной категории больных [49,50,53,54]. В первую очередь такое действие было продемонстрировано у больных, перенесших ИМ. Исследование ВНАТ (Beta-blocker Heart Attack Trial) продемонстрировало, что применение пропранолола в дозе 60–80 мг 3 раза в сутки в течение 25 месяцев снизило общую смертность на 28% [14].

Существует достаточная доказательная база в отношении способности β -АБ улучшать прогноз жизни у больных АГ [47]. Одним из наиболее убедительных исследований является MARNY (Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertension), в котором было продемонстрировано, что назначение метопролола в средней дозе 174 мг/сут. в течение 2,3–10,8 года привело к достоверному (в сравнении с диуретиками) снижению общей смертности, смертности от ИБС и уменьшению частоты инсультов [46].

При назначении β -АБ следует достичь отчетливой блокады β -адренорецепторов, о которой можно судить по снижению ЧСС в состоянии покоя. Показано, что оптимальной ЧСС при лечении β -АБ является 55–60 уд/мин [51–54].

Данные о влиянии β -АБ на показатели МЦ у больных ССЗ малочисленны и противоречивы. Принято считать, что β -АБ в целом обладают отрицательным влиянием или не оказывают позитивного действия на периферическое кровообращение. В исследовании [30] не отмечено существенных изменений соотношения медиа/просвет мелких подкожных артерий ягодичной области у пациентов с АГ, принимавших атенолол в течение 1 года. Другие

авторы считают, что блокада β_1 -адренорецепторов и подавление гиперсимпатикотонии препятствуют повреждающему влиянию гиперперфузии на сосудистую стенку, процессы функциональной и морфологической перестройки МЦ русла, которые ярко выражены на более поздних стадиях ГБ [59].

β -АБ с вазодилатирующими свойствами (в особенности небиволол) уменьшают общее периферическое сопротивление сосудов и позитивно влияют на состояние МЦ. В ряде работ показано, что небиволол увеличивает плотность мелких артерий и капилляров [58,59]. Лечение больных АГ I–II степеней небивололом в течение 24 недель способствует уменьшению патологических гемодинамических типов в структуре МЦ по данным метода лазерной доплеровской флоуметрии [57].

Таким образом, вероятно, не оказывают негативного воздействия или обладают положительным влиянием на МЦ русло высокоселективные β -АБ и β -АБ, обладающие дополнительными свойствами.

Ивабрадин — новый брадикардический препарат для лечения стабильной стенокардии напряжения. Известно, что все существующие в настоящее время препараты, оказывающие антиангинальное и антиишемическое действие, наряду с высокой эффективностью в лечении стенокардии обладают рядом побочных эффектов, что значительно ограничивает их использование в клинике [55]. Нередко такими лимитирующими факторами становятся развитие гипотонии на фоне лечения, снижение эффективности при длительном применении, отрицательный инотропный эффект со снижением сократительной функции миокарда, нарушение атриовентрикулярной проводимости и локальный стеноз КА [40,56]. Ивабрадин разрабатывался как альтернатива существующим антиангинальным препаратам. Этот препарат, известный в России как Кораксан® (Лаборатории Сервье, Франция), является избирательным и специфическим ингибитором ионных токов I_f [1]. Ивабрадин уменьшает скорость медленной спонтанной диастолической деполяризации миокарда, что приводит к уменьшению ЧСС. Специфические свойства связывания ивабрадина с f-каналами лежат в основе так называемой «зависимой терапевтической концепции». Клиническое значение концепции состоит в том, что чем чаще открываются каналы, тем выше уровень связывания ивабрадина. Другими словами, эффективность препарата возрастает при большей спонтанной ЧСС, т.е. именно тогда, когда ее снижение особенно необходимо. После однократного приема ивабрадина ЧСС снижается в дозозависимой прогрессии, как в покое, так и при максимальной физической нагрузке (ФН) [60].

При внутривенном введении ивабрадина с постепенным повышением доз наблюдались одновременное снижение ЧСС и укорочение длительности

систола, что увеличивает длительность диастолы [62].

В исследовании, где сравнивалось действие ивабрадина и пропранолола с физиологическим раствором на КА, было показано, что в отличие от пропранолола, ивабрадин способен сохранять такое же увеличение среднего диаметра КА на фоне ФН, какое отмечалось при введении физиологического раствора, в то время как пропранолол поддерживал стойкую вазоконстрикцию и, следовательно, повышал резистивность КА, значительно уменьшая скорость коронарного кровотока. Это означает, что при назначении ивабрадина сохраняется способность мелких и средних сосудов к расширению при любом уровне ФН, что позволяет обеспечивать адекватную перфузию эндокарда [63].

В сравнительном исследовании системных гемодинамических свойств ивабрадина и пропранолола в эксперименте было показано, что ивабрадин сохраняет давление в ЛЖ в покое и не влияет на повышенное давление в ЛЖ при ФН, в то время как пропранолол вызывает выраженное снижение давления в ЛЖ в покое и значительно ограничивает повышение давления в ЛЖ при адаптации миокарда к ФН. На основании этих данных был сделан вывод о сохранении сократительной функции миокарда при терапии ивабрадином [60].

Еще в одном исследовании выявлено, что ивабрадин дозозависимо уменьшал потребность миокарда в кислороде и сохранял способность КА к дилатации [64].

В нескольких экспериментальных работах на моделях ишемии была продемонстрирована способность ивабрадина не только уменьшать ишемическое повреждение миокарда [61], но и значительно улучшать регионарную сократимость миокарда в зоне кровоснабжения экспериментально суженной КА.

Эффективность и безопасность применения ивабрадина у пациентов со стабильной стенокардией оценивались в ряде контролируемых исследований. Высокая антиангинальная и антиишемическая эффективность и безопасность различных доз ивабрадина были продемонстрированы в многоцентровом, международном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании [65]. Результаты исследования показали значительное увеличение времени до развития депрессии ST на 1 мм и времени до возникновения лимитирующего приступа стенокардии при минимальном уровне концентрации препарата в крови. На фоне терапии ивабрадином значительно снизились частота приступов стенокардии и потребность в нитратах короткого действия в сравнении с плацебо. Частота развития побочных эффектов была низкой и не различалась значительно между терапевтическими группами.

Помимо оценки антиишемической и антиангинальной эффективности ивабрадина по отношению

к плацебо, было проведено сравнительное изучение его эффективности с препаратами первого выбора в лечении ИБС — β -АБ и антагонистами кальция (АК) [66]. В этих исследованиях с участием > 2000 пациентов ивабрадин сравнивали с атенололом и амлодипином при лечении больных стабильной стенокардией. В исследовании с β -АБ — атенололом ивабрадин продемонстрировал, по крайней мере, такой же антиишемический эффект, как и атенолол. В то же время, в сравнении с β -АБ достигнуто улучшение всех параметров нагрузочных тестов. Это позволило констатировать, что ивабрадин обеспечивает дополнительные преимущества для лечения стабильной стенокардии [68].

Ивабрадин продемонстрировал такую же антиишемическую и антиангинальную эффективность при лечении 1135 пациентов со стабильной стенокардией, как АК — амлодипин [67]. Общая продолжительность ФН при минимальном уровне концентрации препарата повышалась во всех терапевтических группах (ивабрадин 7,5 мг 2 раза в сутки, ивабрадин 10 мг 2 раза в сутки, амлодипин 10 мг/сут. однократно), что свидетельствует об эффективности ивабрадина в сравнении с амлодипином. Результаты были подтверждены сравнением других параметров толерантности к ФН (ТФН) — время до возникновения лимитирующего приступа стенокардии, до начала приступа стенокардии и время до развития депрессии сегмента ST на 1 мм. Однако величина ЧСС, двойного произведения в покое и при максимальной ФН были значительно ниже в группе лечившихся ивабрадином, по сравнению с амлодипином. Было сделано заключение, что ивабрадин обладает, по крайней мере, такой же эффективностью, как АК в устранении симптомов стенокардии и улучшении параметров ТФН, а также имеет хорошую переносимость, как и амлодипин [67].

Поскольку стабильная стенокардия требует постоянного лечения, важно оценить, сохраняются ли эффективность и безопасность ивабрадина при его назначении в различных дозах в течение длительного периода. В связи с этим было проведено многоцентровое, международное, двойное слепое, рандомизированное исследование в параллельных группах у 386 пациентов с ИБС и стабильной стенокардией [69]. Ивабрадин был присоединен к стандартной терапии, включавшей антиагреганты, гиполлипидемические средства, нитраты длительного действия или дигидропиридиновые АК, иАПФ. Полученные результаты подтвердили высокую эффективность и безопасность ивабрадина, а также отсутствие развития фармакологической толерантности. Была продемонстрирована также возможность длительного, безопасного применения ивабрадина в комбинации с большинством современных антиангинальных препаратов для лечения ИБС [69]. Специфическое подавление I_f токов вызывает лишь снижение ЧСС, позволяя избежать типичных по-

Обзоры литературы

бочных эффектов, свойственных антиангинальным препаратам с другими механизмами действия, и обеспечивая сохранение сократительной активности миокарда и атриовентрикулярной проводимости. С другой стороны, несмотря на однонаправленное урежающее действие на ЧСС, комбинация ивабрадина с β -АБ может быть полезна для нивелирования гиперсимпатикотонии, которая присуща пациентам с ИБС + АГ. Естественным образом возникающий вопрос об эффективности и безопасности комбинированного применения ивабрадина и β -АБ должен получить свое разрешение по завершении текущего исследования на больных стабильной стенокардией: *Efficacy and Safety of Ivabradine on Top of Atenolol in Stable Angina Pectoris*. Ивабрадин также изучают в качестве компонента комбинированной терапии у пациентов с систолической дисфункцией ишемического генеза — исследование BEAUTIFUL (*Morbidity-mortality Evaluation of The I_f inhibitor ivabradine in patients with CHD and left ventricular dysfunction*), где он применяется в сочетании с базисной схемой лечения хронической недостаточности кровообращения, включающей β -АБ [70].

Заключение

Анализ современной литературы показал, что в настоящее время идет накопление новых данных о специфических механизмах ЭД при ИБС + АГ [22,23]. Происходит уточнение и переосмысление

фармакодинамических особенностей традиционных антиангинальных и антигипертензивных препаратов с точки зрения воздействия на эндотелий; появляются новые группы лекарственных средств, требующие уточнения механизмов их вазо- и органопротективного эффекта [40]. Это открывает новые горизонты и формирует новые терапевтические мишени при различных ССЗ, особенно ИБС + АГ.

Учитывая многочисленные исследования последних лет, можно отметить, что влияние ЭД, расстройств МЦ и нарушений местных процессов гемостаза на прогрессирование атеросклероза, поражение органов-мишеней, развитие ССО и прогноз заболеваний велико.

В связи с этим, к лекарственным препаратам для эффективного лечения больных ИБС + АГ выдвигается целый ряд требований, в числе которых не только устранение (уменьшение) симптомов заболевания, достижение целевого уровня АД и оптимальной ЧСС при безопасности изолированного и сочетанного их применения, но и восстановление ЭФ, нормализация гемостаза, устранение (снижение) ФР ССЗ. Однако данные о возможности замедления и обратного развития ЭД и сосудистого ремоделирования, нормализации показателей гемостаза у больных ИБС + АГ на фоне лечения различными антиангинальными и антигипертензивными препаратами довольно противоречивы.

Эти вопросы нуждаются в изучении и уточне-

Литература

1. Карпов Ю.А., Буза В.В. Ивабрадин как новая составляющая эффективного лечения больных стабильной стенокардией. *Сердце* 2006; 5: 248-52.
2. Kannel W, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham Study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol* 1972; 29(2):154-63.
3. Маколкин В.И., Зябрев Ф.Н. Почему надо снижать частоту сердечных сокращений при лечении стабильной стенокардии? *Кардиология* 2006; 9: 88-91.
4. Sigh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of reduced heart rate. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 313-31.
5. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45-50.
6. Wilhelmsen L, Berlund G, Elmfeldt D, et al. The multifactor primary prevention trial in Goteborg, Sweden. *Eur Heart J* 1986; 7: 279-88.
7. Карпов Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. от имени участников программы. Исследование ПРЕМЬЕРА: достижение целевого уровня артериального давления — успех в лечении ишемической болезни сердца. *Кардиоваск тер профил* 2006; 6: 53-60.
8. Dawber TR. The Framingham study. The epidemiology of atherosclerotic disease. Cambridge: Harvard University Press 1980.
9. Nitenberg A, Antony I. Epicardial coronary arteries are not adequately sized in hypertensive patients. *JACC* 1996; 27: 115-23.
10. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
11. Российские рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии. *Сердце* 2006; 2: 86-100.
12. Dalen JE. Aspirin to prevent heart attack and Stroke: what's the right dose? *Am J Med* 2006; 119(3): 198-202.
13. Карпов Ю.А., Шубина А.Т. Бета-блокаторы в лечении и профилактике ишемической болезни сердца. *Сердце* 2005; 1: 32-5.
14. Beta-blocker Heart Attack Trial Research Group (BHAT). A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
15. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on death from cardiovascular causes, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
16. The EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-8.
17. Task Force Members, Lopez-Sendon J, Swedberg K, et al. Expert consensus document on beta-blockers of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 1341-62.
18. Карпов Ю.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца: при высоком риске осложнений или всем? *Кардиология* 2005; 9: 4-10.

19. Лопатин Ю.М. Антигипертензивные эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла (взгляд с позиции исследования ASCOT-BPLA). Кардиоваск тер профил 2006; 3: 83-7.
20. PROGRESS Collaborative group. Effect of a perindopril-based blood pressure lowering regimen on cardiac outcomes among patients with cerebrovascular disease. Eur Heart J 2003; 24: 475-84.
21. Mancini GBJ, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND Study. Circulation 1996; 94: 258-65.
22. Юшук Е.Н., Васюк Ю.А., Хадзегоева А.Б. и др. Эндотелиальная дисфункция при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и методы ее коррекции. Клин фармак тер 2005; 4: 85-90.
23. Sowers JR. Hypertension, angiotensin II, and oxidative stress. N Engl J Med 2002; 346: 1999-2001.
24. Kiowski W, Linder L, Nuesch R. Effects of angiotensin converting enzyme inhibition on endothelial vasodilator function in primary human hypertension. Eur Heart J 1993; 14: 5-9.
25. Мареев В.Ю. Путь к исследованию EUROPA: успехи и неудачи. Серд недостат 2004; 2: 80-1.
26. Ferrari R. EUROPA: perindopril's action on markers of thrombosis, inflammation, and endothelial dysfunction in coroi artery disease. Oral presentation. A Satellite Symposium during the ESC Congress Munich 2004.
27. Ferrari R. PREAMI: Perindopril and Remodelling in Elderly with Acute Myocardial Infarction. Oral presentation. Notline session I held during the ESC Congress. Stochkgolm 2005.
28. Chillon JC, Baumbach GL. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a b-blocker on cerebral arterioles in rates. Hypertens 1999; 33: 856-61.
29. Rizzoni D, Castellano M, Porteti E, et al. Vascular structural and functional alterations before and after the development of hypertension in SHR. J Hypertens 1994; 7: 193-200.
30. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, et al. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. Hypertension 1995; 25: 474-81.
31. Scheidegger KJ, Wood JV, Van Essen H, et al. Effects of prolonged blockade of the renin angiotensin system on striated muscle microcirculation of spontaneously hypertensive rats. J Pharmacol Exp Ther 1996; 278: 1276-81.
32. Bock P. The arterial length-densities under preventive angiotensin-converting-enzyme inhibiting treatment in the myocardium of spontaneneously hypertensive rats. Basic Res Cardiol 1998; 93: 18-22.
33. Levy BI, Duriez M, Samuel JL. Coronary microvasculature alteration in hypertensive rats: effect of treatment with a diuretic and an ACE inhibitor. Am J Hypertens 2001; 14: 7-13.
34. Rakusan K, Cicutti N, Maurin A, et al. The effect of treatment with low dose ACE inhibitor and/or diuretic on coronary microvasculature in stroke-prone SHR. Microvasc Res 2000; 59: 243-54.
35. Singh BN. Morbidity and mortality in cardiovascular disorders: impact of Reduced Heart Rate. J Cardiovasc Pharmacol Ther 2001; 6(4): 313-31.
36. Ferrari R. Editorial: heart rate. Eur Heart J 2003; 5: 1-2.
37. Kannel W, Kannel C, Paffenbarger R, et al. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study. Am Heart J 1987; 113: 1489-94.
38. Gillum R, Makuc D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: The NHANES I epidemiologic follow-up study. Am Heart J 1991; 121: 172-7.
39. Gillman MW, Kannel WB, Belanger A, D Agostino RB. Influence of heart rate oh mortality among persons with hypertension: the Framingham Study. Am Heart J 1993; 125: 1148-54.
40. Белоусов Ю.Б., Ерофеева С.Б., Манешина О.А. Ивабрадин – первый If ингибитор избирательного и специфического действия, новый препарат для лечения стабильной стенокардии. Кардиология 2006; 8: 36-48.
41. DiFrancesco D, Camm A. Heart rate lowering by specific and selective If current inhibition with Ivabradin. Drugs 2004; 16(64): 1757-63.
42. Patel S, Breall J, Diver D, et al. Bradycardia is associated with development of coronary collateral vessels in humans. Coron Artery Dis 2000; 11(6): 467-72.
43. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005; 26(10): 967-74.
44. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total iscemc burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipin. TIBBS Investigators. JACC 1995; 25: 231-8.
45. Plosker GL, Clissold SP. Controlled release metoprolol formulations. A review of their pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and ischaemic heart disease. Drugs 1992; 43: 382-414.
46. Tuomilehto J, Wikstrand J, Olsson G, et al. Decreased coronary heart disease in hypertensive smokers. Mortality results from the MARHY study. Hypertension 1989; 13: 773-80.
47. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21: 1327-32.
48. Task Force Members, Lopez-Sendon J, Swedberg K, et al. Expert consensus document on beta-blockers of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2004; 25: 1341-62.
49. Cohn PF, Deedwania PC. Effects of treatment on outcome in mildly symptomatic patients with ischemia during daily life. The Atenolol Silent Ischemia Study (ASIST). Circulation 1994; 90(2): 762-8.
50. Smith SC, Blair SN, Bonow RO, et al. AHA ACC Scientific Statement: AHA ACC guidelines for preventing heart attack and death in patients with atherosclerotic cardiovascular disease : 2001 update: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation 2001; 104(13): 1577-9.
51. Guth BD, Indolfi C, Heusch G, et al. Mechanisms of benefit in the ischemic myocardium due to heart rate reduction. Basic Res Cardiol 1990; 85:157-66.
52. Kop WJ, Verdino RJ, Gottdiener JS, et al. Changes in heart rate and heart rate variability before ambulatory ischemic events. JACC 2001; 38: 742-9.
53. Hjalmarson A, Gilpin E, Kjekshus J, et al. Influence of heart rate on mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1990; 65: 547-53.
54. Kjekshus JK. Importance of heart rate in determining β -blocker efficacy in acute and long term acute myocardial infarction intervention trials. Am J Cardiol 1986; 57(12): 43-9.
55. Ko DT, Hebert PR, Coffey CS, et al. β -blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. JAMA 2002; 288: 351-7.
56. Lewis RV, Lofthouse C. Adverse reaction with β -adrenoceptor blocking drugs. An update. Drug Saf 1993; 9(4): 272-9.
57. Кириченко Л.Л., Вострякова О.В., Бабич Ю.А. и др. Состояние микроциркуляции у больных артериальной гипертензией на фоне применения бета-блокаторов. Кардиоваск

Обзоры литературы

- тер профил 2006; 6: 27-31.
58. Parenti A, Fillipi S, Amerini S, et al. Inositol phosphate metabolism and nitric-oxide synthase activity in endothelial cells are involved in the vasorelaxant activity of nebivolol. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 292: 698-703.
 59. Подзолков В.И., Булатов В.А. Нарушения микроциркуляции при артериальной гипертензии: причина, следствие или еще один «порочный круг»? *Сердце* 2005; 3: 132-7.
 60. Thollon C, Cambarant C, Vian J, et al. Electrophysiological effect of S 16257, a novel sino-atrial node modulator, on rabbit and guinea-pig cardiac preparation: comparison with UL-FS49. *Br J Pharmacol* 1994; 112: 37-42.
 61. Vilaine JP, Bidouard JP, Lesage L, et al. Anti-ischemic effects of ivabradine, a selective heart rate reducing agent, in exercise induced myocardial ischemia in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol* 2003; 42: 688-96.
 62. Monnet X, Ghaleh B, Colin P, et al. Effect of heart rate reduction with ivabradine on exercise-induced myocardial ischemia and stunning. *J Pharmacol Ext Ther* 2001; 299(3): 1133-9.
 63. Simon L, Ghelen B, Puybasset L, et al. Coronary and hemodynamic effects of S 16257, a new bradycardic agent, in resting and exercising conscious dogs. *J Pharmacol Ext Ther* 1995; 275: 659-66.
 64. Vilaine JP, Thollon C, Villeneuve N, et al. Procoranal, a new selective If current inhibitor. *Eur Heart J* 2003; 5: 26-35.
 65. Borer JS, Fox K, Jaillon P, et al. Antianginal and antiischemic effects of ivabradine, an I (f) inhibitor, in stable angina: a randomized, double-blind, multicentered, placebo-controlled trial. *Circulation* 2003; 107(6): 821-3.
 66. Weber MA, Smith DH, Neutel JM, Graettinger WF. Cardiovascular and metabolic characteristics of hypertension. *Am J Med* 1991; 91: 4-10.
 67. Ruzyllo W, Ford I, Tendera M, et al. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to amlodipine as monotherapies in patients with chronic stable angina: A 3-month randomized, controlled, double-blind, multi-center trial. *Eur Heart J* 2004; 25(Abstract): 878.
 68. Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. On behalf of INITIATIVE study group. Antianginal and anti-ischemic effects of the If current inhibitor ivabradine compared to atenolol as monotherapies with chronic stable angina. A 3-month randomized, controlled, double-blind, multi-center trial. *Eur Heart J* 2003; 25(Abstract): 186.
 69. Lopez-Bescos L. Long-term safety and antianginal efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2004; 25(Abstract): 876.
 70. Tardif JC, Berry C. From coronary artery disease to heart failure: potential benefits of ivabradine. *Eur Heart J* 2006; 8(Suppl. D): 24-9.
 71. Fox K. Contribution of perindopril to cardiology: 20 years of success. *Eur Heart J* 2006; 9(Suppl. E): 10-9.
 72. ACC /AHA/ ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force

Поступила 19/12-2008