

Особенности фармакологического воздействия на симпатический тонус и частоту сердечных сокращений при сердечно-сосудистых заболеваниях

Н.Ш. Загидуллин*, Ш.З. Загидуллин

ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава». Уфа, Башкирия, Россия

Pharmacological effects on sympathetic tonus and heart rate in cardiovascular disease

N.Sh. Zagidullin*, Sh.Z. Zagidullin

Bashkir State Medical University. Ufa, Bashkir Republic, Russia

Одним из основных направлений в лечении артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС) в последнее время служит снижение активности симпатической нервной системы и одного из ее важнейших маркеров — частоты сердечных сокращений (ЧСС), которая является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время выделяют 3 наиболее распространенные группы лекарственных препаратов, модулирующих симпатическую активность: β -адреноблокаторы (β -АБ), ингибиторы I_f канала и антагонисты кальция, преимущественно дигидропиридинового ряда (верапамил СР). Верапамил СР, в отличие от β -АБ, умеренно снижает ЧСС и гиперсимпатикотонию, одновременно обладая высокой антигипертензивной, антиангинальной активностью, и минимальным количеством побочных эффектов, является препаратом выбора как при АГ, так и ИБС.

Ключевые слова: симпатическая нервная система, частота сердечных сокращений, регуляция ритма сердца, сердечно-сосудистая смертность, фармакотерапия.

Recently, one of the leading approaches in the management of arterial hypertension (AH) and coronary heart disease (CHD) is reduction of sympathetic activity and one of its markers, heart rate (HR). HR is known as an independent predictor of cardiovascular risk. At present, there are three main groups of the medications modulating sympathetic activity: beta-adrenoblockers (BAB), I_f channel inhibitors, and calcium antagonists, mostly dihydropyridine-type ones (verapamil SR). In contrast to BAB, verapamil SR combines moderate reduction in HR and sympathetic tonus with high antihypertensive and anti-anginal activity and minimal adverse effects. Therefore, verapamil SR is a medication of choice in AH and CHD treatment.

Key words: Sympathetic autonomous system, heart rate, heart rate regulation, cardiovascular mortality, pharmacotherapy.

Актуальность

В последние десятилетия широко обсуждается роль симпатической нервной системы (СНС) в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в частности, при гипертонической болезни (ГБ) и ишемической болезни сердца (ИБС). Одним из самых важных проявлений гиперсимпатикотонии является повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС), которая увеличивает смертность от ССЗ как в популяции, так и в некоторых группах риска. Поэтому среди целей лечения перечисленных заболеваний должно быть снижение ЧСС до рекомендуемых цифр. Для контроля ритма сердца в арсенале врача существуют следующие основные группы препаратов:

β -адреноблокаторы (β -АБ), I_f ингибиторы и антагонисты кальция (АК). Классическим препаратом для снижения симпатической активности и ЧСС в последние десятилетия считают β -АБ, однако данная группа лекарственных средств обладает наименьшей комплаентностью среди всех антигипертензивных препаратов (АГП) и не всегда хорошо контролирует артериальное давление (АД), в особенности у пожилых лиц [1]. В лечении АГ в настоящее время не существует убедительных доказательств превосходства β -АБ по влиянию на первичные и вторичные конечные точки при АГ перед другими препаратами, в частности АК [2,3]. Наличие у β -АБ целого ряда побочных эффектов, таких как отрицательное инотропное дейс-

©Коллектив авторов, 2009

e-mail: nau36@ufanet.ru

Тел.: (3472) 37–71–14.

[Загидуллин Н.Ш. (*контактное лицо) — ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней с курсом физиотерапии; Загидуллин Ш.З. — заведующий кафедрой]



Рис. 1. Гиперактивность СНС и риск развития ССО.

тивие, депрессии, бронхоконстрикция и т. п. обуславливают необходимость поиска новых стратегий для контроля ЧСС, АД и повышения приверженности. Одним из таких вариантов при ГБ или ИБС может быть использование пролонгированного АК верапамила (Изоптина СР, ЭББОТТ, США) самостоятельно или в комбинации с другими АГП, в частности, ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), препаратом трандоллаприл (Тарка, ЭББОТТ, США). Одним из самых новых препаратов для “чистого” урежения ритма сердца является ингибитор I_f канала ивабрадин.

В настоящем обзоре были продемонстрированы значимость и влияние СНС и ЧСС на сердечно-сосудистые события, механизмы регуляции ритма сердца, а также лекарственные средства, обладающие способностью контролировать ритм сердца.

СНС, ЧСС и сердечно-сосудистые события

СНС является важным регулятором кардиоваскулярного гомеостаза. Ее базальная активность определяется генетическими факторами, физической активностью и особенностями медикаментозной терапии. Симпатическая активность стимулируется стрессовыми факторами, холодом, болью, физической активностью и некоторыми заболеваниями. Действие СНС опосредуется через свои медиаторы, в первую очередь адреналин и норадреналин. Установлено, что АГ в большинстве случаев сопровождается гиперсимпатикотонией. Более того, гиперактивность СНС у гипертоников в ответ на стресс является проявлением наследственной предрасположенности [4]. При сердечной недостаточности (СН), которая ассоциируется с увеличением симпатической активности, концентрация катехоламинов в крови обратно пропорциональна выживаемости [5]. По данным некоторых исследователей [6,7], примерно у 2/3 больных АГ отмечена тахикардия. Поэтому одной из важнейших задач антигипертензивной терапии (АГТ) должно быть снижение активности СНС, что проявляется не только в улучшении качества жизни (КЖ), но и в уменьшении смертности. В некоторых других исследованиях была выявлена зависимость между ЧСС и степенью выраженности коронарного атеросклероза [8–10], а также риском разрыва атеросклеротической бляшки [11].

Наблюдаются различные проявления гиперсимпатикотонии, прежде всего, в вазоконстрикции

с повышением АД и ЧСС (рисунок 1). У млекопитающих была установлена четкая корреляция между ЧСС и продолжительностью жизни. В частности, у мышей при ЧСС ~ 600 уд/мин продолжительность жизни составляет 1 год, а у кита с частотой 20 уд/мин – 30–45 лет. В многочисленных клинических исследованиях (рисунок 2), в т.ч. в Российской Федерации [12–14], были показаны прямая зависимость между продолжительностью жизни и ЧСС и, соответственно, снижение сердечно-сосудистого риска и смертности при приеме ЧСС-снижающих препаратов, в частности β -АБ [15,16]. Однако полученные результаты были лишь “побочными” результатами исследований и специальной задачи для определения подобной корреляции не ставилось. В исследовании BEAUTIFUL (MorBidity-mortality Evaluation of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left ventricular dysfunction) [17] и INVEST (INternational Verapamil-SR/trandolapril Study) [7], одной из основных задач впервые было определение зависимости между этими параметрами. В проекте BEAUTIFUL была показана зависимость частоты госпитализации вследствие фатального и нефатального инфаркта миокарда (ИМ), а также коронарной реваскуляризации от ЧСС. За время наблюдения в подгруппе больных с ЧСС ≥ 70 уд/мин обнаружено превышение риска кардиоваскулярной смерти на 34 %, увеличение госпитализации по поводу СН на 53 %, увеличение госпитализации по поводу ИМ (фатального и нефатального) на 46 % и частоты коронарной реваскуляризации на 38 %. Для риска кардиоваскулярных событий и госпитализации в связи с СН была показана прямая зависимость от роста ЧСС. В исследовании INVEST среди пожилых больных ИБС и АГ базовая ЧСС в покое ассоциировалась с повышением риска побочных эффектов независимо от стратегии лечения и некоторых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет (СД) или перенесенный ИМ, а оптимальная ЧСС при данных сочетаниях болезней определялась на уровне 59 уд/мин. В некоторых эпидемиологических исследованиях было показано, что АГ ассоциируется с небольшим, но достоверным увеличением ЧСС [14,18].

Механизмы регуляции ритма сердца

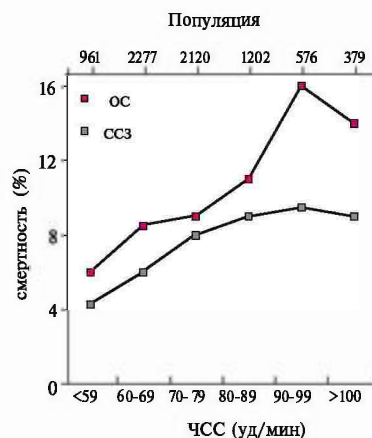
Для более глубокого понимания механизмов действия лекарственных средств, способных модулировать ЧСС, следует учитывать клеточные механизмы ее регуляции и точки приложения препаратов. β - и α_1 -адренорецепторы в сердце ответственны за первичный прямой эффект адренергической активации в сердце. В настоящее время идентифицированы несколько подтипов β -рецепторов: β_1 , β_2 и β_3 . β_1 -рецепторы в основном (~70 %) находятся в миокарде, в то время как β_2 -рецепторы – в сердце и гладкомышечной мускулатуре мелких сосудов и бронхол. Стимуляция обоих типов рецепторов ведет к повышению сократительной способности сердца

и ЧСС. Катеcholамины, медиаторы СНС, соединяясь с рецепторами, активируют G-белки, включая стимулирующий G-белок (G_s), ингибирующий G_i -белок (активирующийся β_2 -рецепторами) и G_q -белок (активирующийся α_1 -рецепторами) (рисунок 3). Первичный эффект β_1 стимуляции с помощью G_s -белка ведет к активации аденилатциклазы, которая увеличивает концентрацию внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Вслед за цАМФ запускается цАМФ-зависимая протеинкиназа А (ПКА), которая ведет к увеличению уровня фосфорилирования и модификации многих клеточных белков, включая различные ионные каналы и транспортеры. ПКА-связанные плазматические Ca^{2+} -каналы L-типа и сарколемальные Ca^{2+} -высвобождающие каналы увеличивают внутриклеточный Ca^{2+} с последующим усилением сократительной функции клетки, а цАМФ увеличивает ЧСС благодаря стимуляции I_f канала. Антагонисты кальциевых каналов L-типа блокируют этот путь усиления сократительной функции, а ингибиторы I_f канала — за счет блокирования I_f канала с внутренней стороны канала. β -АБ являются антагонистами адренорецепторов, препятствуя активации сигнальных путей при усиленной симпатической стимуляции. Если β -селективные β -АБ бисопролол и метопролол блокируют только β_1 -рецепторы, то неселективный карведилол еще и α_1 и β_2 -рецепторы, угнетая, тем самым, каскад реакций, указанных выше.

Канал I_f и кальциевые каналы L и T типа непосредственно участвуют в формировании потенциала действия (ПД). Был предположен следующий механизм диастолической деполяризации [19]. I_f ток дезактивируется во время начала ПД и активируется во время реполяризации тогда, когда напряжение достигает порогового значения (-40 мВ). Медленная активация входящего I_f канала заставляет потенциал мембраны медленно деполяризоваться до порогового уровня с последующей активацией входящим кальциевым током и развитием нового ПД (рисунок 4).

Лекарственные препараты, снижающие тонус СНС и ЧСС

Значение повышенного тонуса СНС и тахикардии, как основной детерминанты потребления миокардом кислорода и кардиальной нагрузки, было показано при некоторых ССЗ и способствовало разработке антигипертензивной и антиангинальной тактики лечения с акцентом на снижение ЧСС до рекомендуемых значений. В антиангинальной терапии стабильной стенокардии напряжения (ССН) урежение ритма сердца является одним из важных критериев эффективности лечения. Например, в Европейских рекомендациях по лечению ССН рекомендуемый уровень ЧСС для больных ИБС и ССН отмечен как 55–60 уд/мин, а в некоторых случаях — 50 уд/мин [20].



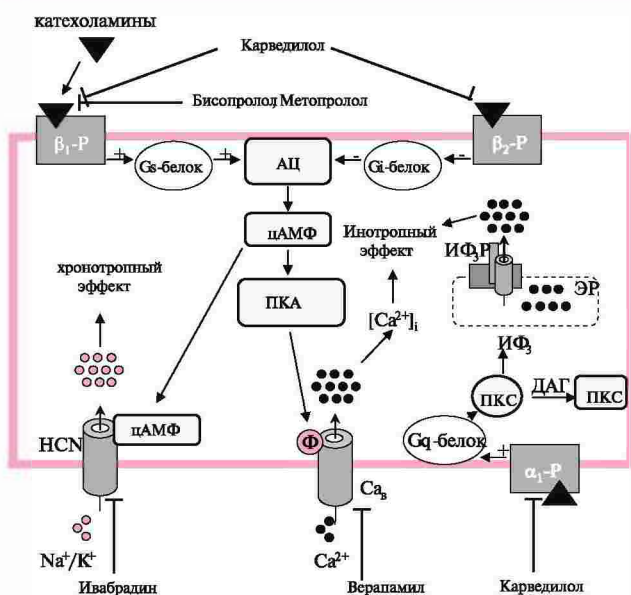
Примечание: ОС — общая смертность.

Рис. 2 Зависимость ОС и сердечно-сосудистой смертности от ЧСС у мужчин в возрасте 35-55 лет.

I_f канал и кальциевые L и T каналы участвуют не только в регуляции ЧСС, но и непосредственно в формировании ПД. Существуют 3 основные группы препаратов, модулирующие сердечный ритм: β -АБ — через ингибирование связывания катеcholаминов с соответствующими рецепторами; I_f ингибиторы — путем блокирования активации пейсмекерного канала в период диастолической деполяризации; АК (в основном, подгруппа фенилалкиламинов) — L-типа кальциевых каналов, уменьшая инотропную функцию и влияя на формирование ПД (рисунок 5).

β -АБ. Классическими препаратами, снижающими ЧСС, являются β -АБ; именно данный эффект является определяющим в антиангинальной активности препарата. Известно, что β -АБ сильно различаются по своей селективности, липофильности и наличию внутренней симпатомиметической активности. Согласно Европейским рекомендациям, все больные ИБС, особенно перенесшие ИМ, должны принимать данную группу препаратов. В отношении АГ β -АБ являются лишь одними из препаратов выбора. β -АБ однозначно подавляют активность СНС, одновременно обладая отрицательными инотропным и хромотропным эффектами.

АК. В последнее время незаслуженно забытой оказалась еще одна группа препаратов, селективно снижающих ЧСС, — АК. Существуют три подгруппы в этой группе лекарственных средств: фенилалкиламины (подгруппа верапамила), бензодиазепины (подгруппа дилтиазема) и дигидропиридины (подгруппа нифедипина). Урежение ритма сердца характерно для первых двух подгрупп. АК урежают сердечный ритм в меньшей степени (в ~ 2 раза), чем β -АБ. В максимальной дозе дилтиазем урежает ритм на ~ 6,9 уд/мин, а верапамил — на ~ 7,2 уд/мин по сравнению с уменьшением ЧСС на 15 уд/мин при назначении атенолола, метопролола или ивабрадина [21]. Следует отметить, что при применении верапамила СР не наблюдается рефлекторная тахикардия, которая появляется при приеме нифедипина.



Примечание: α₁-Р - α₁-адренергический рецептор; АЦ - аденилатциклаза; β₁/₂-Р - адренергические рецепторы; [Ca²⁺]ᵢ - вольтаж зависимый Ca²⁺-канал; ДАГ - диацилглицерол; ЭР - эндоплазматический ретикулум; HCN - канал, активирующийся при гиперполяризации; ИФ₃ - инозитол-1,4,5-трифосфат; ИФ₃Р - ИФ₃ рецептор; Ф - фосфорилирование; ПКА А/С - протеин киназа А/С; ФЛС - фосфолипаза С.

Рис. 3 Молекулярные механизмы действия β-АБ (бисопролол, метопролол, карведилол) и I₁-ингибиторов (ивабрадин).

В клинических и экспериментальных исследованиях были показаны определенные различия в действии разных АК на тонус СНС. В частности, длительный прием дигидропиридиновых АК приводил к активации СНС, АК III поколения (амлодипин) в этом отношении оказались нейтральными, а верапамил СР 240 мг уменьшал ее активность [1]. В рандомизированном, клиническом, двойном слепом исследовании VAMPHYRE (Effects on autonomic function of Verapamil CP versus Amlodipine in Patients with mild-to-moderate Hypertension at Rest and during Exercise) сравнивали клиническую эффективность и влияние Изоптина СР 240 мг и амлодипина у больных АГ на симпатическую активность [22]. Эффективность препаратов в отношении снижения АД была одинаковой, однако верапамил СР, в отличие от амлодипина, значительно снижал активность СНС, что выражалось в повышении чувствительности барорецепторов и уменьшении концентрации сывороточного норадреналина.

Безопасность и эффективность данного препарата была исследована также в рандомизированном, многоцентровом исследовании EVERESTH (Evaluation of VERapamil for Efficacy, Safety and Tolerability in the management of Hypertension), по изучению безопасности использования длительно действующего верапамила СР у 13755 больных АГ [23]. В исследование были включены больные с впервые выявленной АГ. При этом достаточно быстро (в течение полугода) большинство пациентов достигало оптимального уровня АД, что свидетельствует о высокой антигипер-

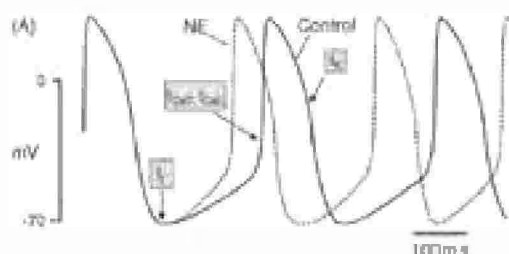
тензивной эффективности препарата. При этом отмечались невысокая частота побочных эффектов (4,3 %), а также положительная динамика показателей КЖ (качество жизни).

АК хорошо показали себя в лечении АГ и ССН. Например, в последних Европейских руководствах по ССН эти средства рекомендуются при непереносимости или противопоказаниях к назначению β-АБ [22].

В исследовании INVEST [24] сравнивали влияния на развитие конечных точек: смерть, нефатальные ИМ, инсульт (МИ), у 22576 пожилых больных ИБС и АГ при длительной терапии двумя препаратами, действующими на тонус СНС и ритм сердца — верапамила СР и β-АБ атенолола. В исследование были включены пациенты в возрасте > 50 лет. Одной рандомизированной группе больных назначали верапамил СР в дозе 240 мг/сут, а второй — атенолол 50 мг/сут. В дальнейшем к верапамилу СР добавляли трандоллаприл (Гоптен, ЭББОТТ, США), а к другой группе — гидрохлортиазид (Гхт) 25 мг/сут. В последующем титровали дозы препаратов. В результате исследования было показано, что у больных, лечившихся верапамил СР, уменьшение смертности и риска развития сердечно-сосудистых событий (нефатальных ИМ и МИ) произошло примерно с такой же частотой, как и в группе с β-АБ. В то же время антиангинальная эффективность — уменьшение приступов стенокардии, была выше в группе АК, а частота развития побочных эффектов — достоверно выше на 15 % в группе атенолола. Таким образом, это исследование показало с одной стороны, одинаковое влияние исследуемых препаратов на смертность, а с другой — лучшие метаболический и антиангинальный эффекты верапамила СР.

В недавно опубликованном мета-анализе Bangalore and Messerli оценивалось влияние пульсурежающего действия β-АБ на прогноз пациентов с АГ [33]. Единственным проанализированным представителем недигидропиридиновых (НДГП) АК был верапамил и стоял он “по другую сторону баррикад” — в ряду препаратов сравнения. В настоящее время проведено внушительное количество крупных исследований, в которых достоверно показано, что при равной степени снижения АД различные группы препаратов оказывают разное влияние на прогноз (по истинным конечным точкам) у больных АГ. Это связано как с различием механизмов снижения АД, так и с наличием дополнительных точек приложения в т.ч. действие на сопутствующие состояния, оказывающих влияние на прогноз и т.д.

Можно предположить, что при равном уменьшении ЧСС различными препаратами можно ожидать разного влияния на исход. В частности, правомочность этой гипотезы подтверждает надавно опубликованный субанализ исследования INVEST, которое вошло в мета-анализ Мессерли. В упомянутом субанализе была изучена степень снижения ЧСС в группах



Примечание: Стрелками показаны точки приложения действия I_f , Ca^{2+} T и L типа и отложенного калиевого каналов (ИК) [19].
Рис. 4 Автоматизм синоатриального узла.

атенолола и верапамила и влияния этого снижения на прогноз. Результаты показали, что, несмотря на достоверно большее уменьшение ЧСС в группе атенлола, влияние на исход было одинаковым в обеих группах. Это свидетельствует о том, что на исход влияют не только «голые» цифры снижения ЧСС, а механизм этого снижения, который нужно рассматривать в рамках комплексного воздействия препарата на организм, включая дополнительные точки приложения и влияние на сопутствующие состояния снижение активности СНС, нефропротективные и метаболические аспекты органопротекции.

Целесообразно рассмотреть патогенетический механизм, который по гипотезе Мессерли и соавт. приводит к негативному воздействию медикаментозной пульс-урежающей терапии. Авторы связывают это действие с возникновением диссинхронии между работой сердца и периферических сосудов. В норме пульсовая волна (ПВ), отразившись от периферии благодаря наличию общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), возвращается к сердцу в период диастолы. В случае медикаментозного снижения ЧСС, по гипотезе авторов, отраженная ПВ приходит к сердцу раньше времени и встречается с исходящей систолической волной. Это приводит к повышению давления в крупных сосудах и отрицательно влияет на прогноз. Следует подчеркнуть, что такое объяснение применимо только к действию β -АБ, которые, как известно, повышают ОПСС, в связи с чем и развивается пульсовая диссинхрония. Что касается верапамила, то этот препарат, напротив, снижает ОПСС. Все вышеперечисленное свидетельствует о том, что патогенетических причин для развития диссинхронии при использовании НДГП АК нет. В пользу этого вывода также говорят данные по применению верапамила на фоне физической нагрузки (рисунок 5), подтверждая более «физиологичное» действие Изоптина СР в сравнении с β -АБ.

ИАПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II не обладают эффектом влияния на СНС [25], комбинация этих препаратов с АК в частности, верапамил СР + ИАПФ трандолаприл (ТАРКА), способна потенцировать эффективность каждого компонента [26]. Данное сочетание, помимо указанного эффекта, обла-

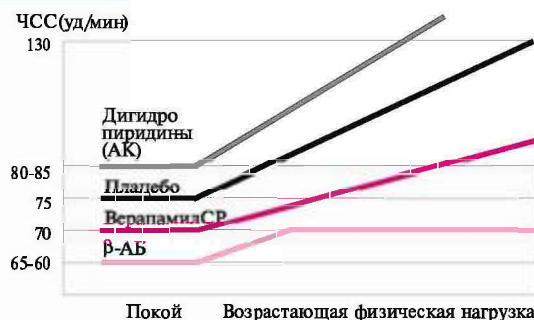


Рис. 5 Сравнительное снижение ЧСС при воздействии различных классов фармпрепаратов.

дает метаболической нейтральностью [27], нефропротективной активностью [28] и способно нивелировать негативные эффекты диуретиков на метаболический профиль [29].

I_f ингибиторы. В последние годы на фармацевтическом рынке появились так называемые I_f ингибиторы, обладающие «чистым» хромотропным эффектом; единственный представитель — ивабрадин. Последние исследования показали, что данный препарат обладает ангиангинальным эффектом, сравнимым с β -АБ и АК [30,31], но, в то же время, в комбинированной терапии не улучшает выживаемость больных ИБС и СН [32].

Из других групп препаратов, воздействующих на симпатический тонус, можно выделить сердечные гликозиды, α -АБ, препараты центрального действия, однако эффект от их применения на СНС и ЧСС не так значителен, как у трех вышепредставленных классов препаратов.

Выводы

Гиперсимпатикотония, весьма часто ассоциирующаяся с АГ за счет выброса катехоламинов, приводит к вазоконстрикции, учащению ритма сердца и повышению риска ССО.

ЧСС > 70 уд/мин, как проявление гипертонуса СНС, является независимым ФР ССЗ.

В настоящее время существуют 3 основные группы АГП, влияющих на ЧСС: β -АБ, I_f ингибиторы и АК. β -АБ ингибируют связывание катехоламинов с β -рецепторами, I_f ингибиторы блокируют внутриклеточно I_f канал, действуя на диастолическую деполяризацию, и АК блокируют кальциевые каналы L-типа, замедляя развитие потенциала действия и уменьшая инотропную функцию. Две группы препаратов: β -АБ и АК, кроме того, еще и угнетают СНС.

Среди АК верапамил СР обладает высокой безопасностью и умеренным эффектом в отношении снижения ЧСС. В отличие от дигидропиридиновых АК, он не приводит к гиперсимпатикотонии, а наоборот, снижает ее, уменьшая уровень норадренала плазмы крови и чувствительность барорецепторов.

В клинических исследованиях при прямом сравнении верапамила СР и β -АБ атенлола, несмотря на меньшее снижение ЧСС в группе

верапамила, влияние препаратов на конечные точки оказалось одинаковым при более высокой антиангинальной эффективности последнего и более благоприятном его действии на гликемический профиль.

Литература

- Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. *JAMA* 1998; 279: 1903–7.
- Rehmqvist N, Hjemdahl P, Billing E, et al. Effects of metoprolol vs. verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Pectoris Study in Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 1996; 17: 76–81.
- Dardie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combinations on outcome in patients with chronic stable angina. The TIBET Study Group. *Eur Heart J* 1996; 17: 104–12.
- Mo R, Nordrehaug J, Omvick P, Lund-Johansen P. The Berg blood pressure study: prehypertensive changes in cardiac structure and function in offspring of hypertensive families. *Blood Pressure* 1995; 4: 1017–27.
- Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–23.
- Farinaro E, Della Valle E, Ferrantino G. Plasma lipids and cardiovascular risk: lesions in the community. *Ann Ital Med Int* 1995; 10(Suppl.): 31–4.
- Kolloch R, Legler U, Champion A, et al. Impact of resting heart rate on outcomes in hypertensive patients with coronary artery disease: findings from the International Verapamil-SR/trandolapril Study (INVEST). *Eur Heart J* 2008; 29: 1327–34.
- Shell W, Sobel B. Deleterious effects of increased heart rate on infarct size in the conscious dog. *Am J Cardiol* 1973; 31: 474–9.
- Levy RL, White PD, Strod WD, Hillman CC. Transient tachycardia: prognostic significance alone and in association with transient hypertension. *JAMA* 1945; 129: 585–8.
- Perski A, Hamsten A, Lindvall K, Theorell T. Heart rate correlates with severity of coronary atherosclerosis in young postinfarction patients. *Am Heart J* 1988; 116: 1369–73.
- Heidland UE, Stauer BE. Left ventricular muscle mass and elevated heart rate are associated with coronary plaque disruption. *Circulation* 2001; 104: 1477–82.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования. *Кардиология* 2005; 10: 45–50.
- Gillum R, Makus D, Feldman J. Pulse rate, coronary heart disease and death: The NHANES I epidemiological follow-up study. *Am Heart J* 1991; 121: 172–7.
- Gilman M, Kannel W, Belanger A, D'Agostino R. Influence of heart rate on mortality among persons with hypertension The Framingham study. *Am H J* 1993; 125: 1148–54.
- Palatini P. Heart rate as a risk factor for atherosclerosis and cardiovascular mortality: the effect of antihypertensive drugs. *Drugs* 1999; 57: 713–24.
- CIBIS II Investigators and committers. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS II): a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 817–21.
- Benetos A, Rudnichi A, Thomas F, et al. Influence of heart rate on mortality in a French population: role of age, gender and blood pressure. *Hypertension* 1999; 33: 44–52.
- DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Ann Rev Physiol* 1993; 55: 455–72.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1241–381.
- Boden WE, Vray M, Eschwege E, et al. Heart rate-lowering and -regulating effects of once-daily sustained-release diltiazem. *Clin Cardiol* 2001; 24(1): 73–9.
- Lefrandt JD, van Roon AM, van Gessel, et al. Improved Short-Term Blood Pressure Control by treatment with calcium antagonists in patients with mild or moderate hypertension. *J Hypertens* 1999; 17(Suppl.3).
- Novo S, Alaimo G, Abrignani MG, et al. Noninvasive blood pressure monitoring evaluation of verapamil slow-release 240-mg antihypertensive effectiveness. *J Cardiovasc Pharmacol* 1989; 13(Suppl. 4): S38–41.
- Pepine CJ, Handberg E, Cooper-De-Hoff R, et al. A Calcium Antagonist vs Non-Calcium Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805–16.
- de Champlain J, Yacine A, Le Blanc R, et al. Effects of trandolapril on the sympathetic tone and reactivity in systemic hypertension. *J Hypertens* 1994; 12(10): 18C–25.
- Messerli F, Frishman WH, Elliott WJ, et al. Antihypertensive properties of a high-dose combination of trandolapril and verapamil-SR. *Blood Press Suppl* 2007; 1: 6–9.
- Bakris G, Molitch M, Hewkin M, et al. Difference in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 12: 2592–7.
- Bakris GL, Williams B. Angiotensin converting enzyme inhibitors and calcium antagonists alone or combined: does the progression of diabetic renal disease differ? *J Hypertens* 1995; 13(Suppl. 2): S95–101.
- Bakris G, Molitch M, Zhou Q, et al. Reversal of Diuretic-Associated Impaired Glucose Tolerance and New-Onset Diabetes: Results of the STAR-LET Study. *J Cardiometab Syndr* 2008; 3: 18–25.
- Tardif JC, Ford I, Tendera M, et al. Efficacy of ivabradine, a new selective I (f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26: 2529–36.
- Borer J, Fox K, Jaillon P. Antianginal and Antischemic Effects of Ivabradine, an I_f Inhibitor, in Stable Angina. A Randomized, Double-Blind, Multicentered, Placebo-Controlled Trial. *Circulation* 2003; 107: 817–23.
- Fox K, Ford I, Steg PG, et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372(9641): 779–80.
- Sripal Bangalore, Sabrina Sawhney, Franz H. Messerli. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*; vol.52, No18, 2008

Поступила 20/01–2009